

**CẨM NANG
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT**

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
TRUNG TÂM QUỐC GIA VỀ
THÔNG TIN THUỐC VÀ THEO DÕI
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

CHƯƠNG TRÌNH
PHÒNG CHỐNG SỐT RÉT QUỐC GIA
VIỆN SỐT RÉT - KÝ SINH TRÙNG -
CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

CẨM NANG **HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG** **THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT**

NHÀ XUẤT BẢN THANH NIÊN
HÀ NỘI - 2016

NHÓM BIÊN SOẠN

*(Theo Quyết định số 603/QĐ-DHN ngày 19/8/2014
của Hiệu trưởng Trường Đại học Dược Hà Nội)*

CHỦ BIÊN

GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền

Trường Đại học Dược Hà Nội

PGS. TS. Bùi Quang Phúc

Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

THAM GIA BIÊN SOẠN

PGS. TS. Bùi Quang Phúc

Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

TS. Nguyễn Thị Minh Thu

Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

PGS. TS. Tạ Thị Tĩnh

Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

PGS. TS. Vũ Thị Ngọc Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền

Trường Đại học Dược Hà Nội

PGS. TS. Đào Thị Vui

Trường Đại học Dược Hà Nội

ThS. Võ Thị Thu Thủy

*Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc
và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc*

TỔ THƯ KÝ

ThS. Trần Thu Thủy

*Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc
và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc*

ThS. Nguyễn Phương Thúy

*Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc
và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc*

LỜI NÓI ĐẦU

Sốt rét là một bệnh xã hội được cộng đồng y tế quan tâm đặc biệt do tỷ lệ mắc và tử vong cao. Mỗi năm thế giới sử dụng hàng triệu liều thuốc cho dự phòng và điều trị sốt rét. Tại Việt Nam, Chương trình Phòng chống sốt rét Quốc gia đã đạt được nhiều thành tựu đáng kể trong kiểm soát bệnh sốt rét, làm giảm tỷ lệ mắc và tử vong do sốt rét. Tuy nhiên, bệnh vẫn còn diễn biến rất phức tạp với sự di biến động dân cư lớn, mạng lưới y tế chưa ổn định, hạn chế về nguồn lực và sự gia tăng tình trạng kháng thuốc. Vì vậy, việc sử dụng thuốc an toàn, hợp lý cho người bệnh trong dự phòng và điều trị sốt rét luôn được coi là một trong những mục tiêu quan trọng của Chương trình Phòng chống sốt rét Quốc gia.

Được sự hỗ trợ của Dự án “Hỗ trợ Hệ thống Y tế” từ Quỹ Toàn cầu phòng chống AIDS, lao và sốt rét, nhóm chuyên gia có nhiều kinh nghiệm từ các cơ sở đào tạo, thực hành trong lĩnh vực Y-Dược và điều trị sốt rét đã biên soạn và hoàn thiện cuốn Cẩm nang Hướng dẫn sử dụng thuốc sốt rét. Cẩm nang được xây dựng chủ yếu dựa trên các tài liệu tham khảo thông tin thuốc chính thống và các hướng dẫn hiện hành về chẩn đoán, dự phòng và điều trị sốt rét trong nước và quốc tế. Nội dung của cuốn Cẩm nang bao gồm bốn phần: phần đại cương, phần các chuyên luận thuốc với

20 chuyên luận, phần chủ đề sử dụng thuốc sốt rét trên một số đối tượng đặc biệt và phần chủ đề xử trí tác dụng không mong muốn của thuốc sốt rét. Nhóm biên soạn hy vọng cuốn Cẩm nang này sẽ là tài liệu tra cứu hữu ích cho các thầy thuốc và cán bộ y tế ở các tuyến y tế trong công tác dự phòng, chăm sóc và điều trị sốt rét.

Do đây là lần biên soạn đầu tiên nên tài liệu chắc chắn sẽ không tránh khỏi thiếu sót. Nhóm tác giả rất mong nhận được góp ý quý báu từ các quý đồng nghiệp để tài liệu có thể hoàn thiện tốt hơn trong lần xuất bản tiếp theo. Mọi ý kiến đóng góp xin gửi về:

Thường trực Ban biên soạn tại *Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc*, Trường Đại học Dược Hà Nội.

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội;

Hoặc *khoa Nghiên cứu điều trị sốt rét*, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

Địa chỉ: 35 Trung Văn, Nam Từ Liêm, Hà Nội.

Xin trân trọng cảm ơn!

Các tác giả

MỤC LỤC

PHẦN 1. ĐẠI CƯƠNG	11
PHẦN 2. CÁC CHUYÊN LUẬN THUỐC	25
1. Amodiaquin.....	25
2. Artemether.....	32
3. Artemisinin.....	38
4. Artesunat	43
5. Atovaquon	50
6. Clindamycin	57
7. Cloroquin.....	63
8. Dihydroartemisinin.....	71
9. Doxycyclin	76
10. Lumefantrin	87
11. Mefloquin	93
12. Piperaquin.....	102
13. Primaquin	108
14. Proguanil	116
15. Quinin.....	123

16. Thuốc phối hợp artemether và lumefantrin.....131
17. Thuốc phối hợp artesunat và amodiaquin140
18. Thuốc phối hợp artesunat và mefloquin.....145
19. Thuốc phối hợp atovaquon và proguanil.....150
20. Thuốc phối hợp dihydroartemisinin và piperquin.....158

PHẦN 3. SỬ DỤNG THUỐC SỐT RÉT Ở MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT165

PHẦN 4. XỬ TRÍ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN KHI SỬ DỤNG THUỐC SỐT RÉT.....182

PHỤ LỤC - BẢNG TÍNH LIỀU LƯỢNG CÁC THUỐC SỐT RÉT200

TÀI LIỆU THAM KHẢO.....206

KÝ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT

ACT	Artemisinin - based combination therapy Phối hợp thuốc điều trị sốt rét có dẫn chất artemisinin
ADR	Adverse drug reaction Phản ứng có hại của thuốc/ tác dụng không mong muốn của thuốc
DHA	Dihydroartemisinin
DNA	Acid deoxyribonucleic
G6PD	Glucose-6-phosphat dehydrogenase
KSTSR	Ký sinh trùng sốt rét
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. knowlesi</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
PPQ	Piperaquin

PHẦN 1

ĐẠI CƯƠNG

Sốt rét là bệnh truyền nhiễm do ký sinh trùng *Plasmodium* ở người gây nên. Bệnh lây theo đường máu, chủ yếu là do muỗi *Anopheles* truyền. Có 5 loài ký sinh trùng sốt rét (KSTSR) gây bệnh cho người: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* và *Plasmodium knowlesi*. Bệnh thường biểu hiện bằng những cơn sốt rét điển hình với ba triệu chứng: rét run, sốt, vã mồ hôi. Bệnh tiến triển có chu kỳ và có hạn định nếu không bị tái nhiễm. KSTSR gây miễn dịch đặc hiệu nhưng không bền vững. Bệnh lưu hành địa phương, trong những điều kiện thuận lợi có thể gây thành dịch. Hiện chưa có vaccin phòng bệnh, nhưng có thuốc điều trị đặc hiệu và có thể phòng tránh được. Ở nước ta, bệnh lưu hành chủ yếu vùng rừng, đồi, núi, ven biển nước lợ; bệnh xảy ra quanh năm, nhưng chủ yếu vào mùa mưa.

1. LÂM SÀNG

1.1. Thời kỳ ủ bệnh

Là thời gian tính từ khi bị muỗi có thoa trùng đốt đến khi có cơn sốt đầu tiên, thời gian này khác nhau tùy từng loại KSTSR, thời kỳ này thường tương đương với giai đoạn phát triển trong gan của KSTSR.

<i>P. falciparum</i>	: 8 - 16 ngày (trung bình 12 ngày).
<i>P. vivax</i>	: 10 - 20 ngày (trung bình 14 ngày).
<i>P. ovale</i>	: 12 - 20 ngày (trung bình 14 ngày).
<i>P. malariae</i>	: 18 - 35 ngày (trung bình 21 ngày).
<i>P. knowlesi</i>	: 10 - 18 ngày (trung bình 11 ngày).

1.2. Thời kỳ phát bệnh

Cơn sốt tiên phát thường không điển hình, không có tính chất chu kỳ như những cơn sốt tiếp theo. Cơn sốt thường kéo dài liên miên, dao động.

Những cơn sốt tiếp theo thường có chu kỳ rõ rệt, tương ứng với chu kỳ hồng cầu của mỗi loại KSTSR: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* là 48 giờ. *P. malariae* có cơn sốt cách 3 ngày (72 giờ).

Cơn sốt rét điển hình thường trải qua 3 giai đoạn:

- **Giai đoạn rét:** giai đoạn này kéo dài 1 - 4 giờ. Bệnh nhân rét run toàn thân, da tái nhợt, lạnh toát, nổi da gà.
- **Giai đoạn sốt nóng:** bệnh nhân thấy bớt lạnh, cảm giác nóng tăng dần, mặt đỏ, toàn thân nóng rực. Nhiệt độ cơ thể tăng 39 - 40°C. Bệnh nhân thở nhanh, hơi thở nóng ẩm, nhức đầu dữ dội, đôi khi bị nôn. Nếu nhiệt độ cơ thể quá cao, bệnh nhân có thể hốt hoảng, thao cuồng, trẻ em có thể bị co giật. Giai đoạn này kéo dài từ 2 đến 12 giờ.
- **Giai đoạn ra mồ hôi và hạ thân nhiệt:** bệnh nhân ra rất nhiều mồ hôi, nhiệt độ cơ thể giảm dần. Lúc này bệnh nhân nhức đầu, khát nước, sau đó thấy dễ chịu, thân nhiệt trở lại bình thường.

1.3. Tiến triển của bệnh sốt rét

Bệnh sốt rét là bệnh có thể điều trị khỏi. Nếu không bị tái nhiễm thì sau khi được điều trị đặc hiệu bệnh sẽ hết. Nhưng bệnh sốt rét là bệnh hay tái phát, có hai loại tái phát:

1.3.1. Tái phát gần (*Recrudescent*)

Là sự xuất hiện trở lại của ký sinh trùng sốt rét sau khi đã được điều trị thuốc sốt rét. Người bệnh có thể có sốt hoặc không có sốt. Tái phát gần là do sự tiếp tục phát triển của KSTSR ở thể vô tính trong hồng cầu ở mật độ rất thấp mà phương pháp kính hiển vi không phát hiện được (dưới ngưỡng kính hiển vi), thường do việc điều trị thuốc không hiệu quả. Cả 5 loại KSTSR ở người đều có thể gây tái phát gần, nhưng thường gặp ở *P. falciparum*.

1.3.2. Tái phát xa (*Relapse*)

Cơn sốt tái phát xa xảy ra với các loài *P. vivax*, *P. ovale* do những loài này có thể ngủ ở tế bào gan. Đây là nguồn dự trữ KSTSR. Khi có những yếu tố kích thích, các thể ngủ này lại phát triển. Các KSTSR lại được phóng thích vào máu và gây các cơn sốt (cơn sốt rét tái phát xa). *P. vivax* có thể có cơn sốt tái phát xa từ 1 - 3 năm và *P. ovale* từ 3 - 4 năm.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Sốt rét lâm sàng

Trường hợp sốt rét lâm sàng phải có đủ 4 tiêu chuẩn (khi chưa được xét nghiệm máu hoặc xét nghiệm chưa tìm thấy ký sinh trùng hoặc chưa có kết quả xét nghiệm):

- Sốt:
 - + Có triệu chứng điển hình của cơn sốt rét: rét run, sốt và vã mồ hôi.
 - + Hoặc có triệu chứng không điển hình của cơn sốt rét: sốt không thành cơn (người bệnh thấy ớn lạnh, gai rét) hoặc sốt cao liên tục, sốt dao động.
 - + Hoặc có sốt trong 3 ngày gần đây.
- Không tìm thấy các nguyên nhân gây sốt khác.
- Đang ở hoặc đã đến vùng sốt rét lưu hành hoặc có tiền sử mắc sốt rét gần đây.
- Trong vòng 3 ngày đầu điều trị bằng thuốc sốt rét có đáp ứng tốt.

2.2. Sốt rét có ký sinh trùng

Trường hợp xác định mắc sốt rét là trường hợp có KSTSR trong máu được xác định bằng xét nghiệm lam máu nhuộm giêem sa, xét nghiệm chẩn đoán nhanh phát hiện kháng nguyên hoặc kỹ thuật PCR.

2.3. Các thể lâm sàng

Các thể lâm sàng bệnh sốt rét bao gồm: sốt rét thể thông thường (hay sốt rét không có biến chứng) và sốt rét ác tính (hay sốt rét có biến chứng, sốt rét nặng).

2.3.1. Sốt rét thể thông thường

Là trường hợp bệnh sốt rét mà không có dấu hiệu đe dọa tính mạng người bệnh. Chẩn đoán dựa vào 3 yếu tố: dịch tễ, triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.

- Dịch tễ: đang ở hoặc đã đến vùng sốt rét lưu hành hoặc có tiền sử sốt rét gần đây.
- Triệu chứng lâm sàng:
 - + Con sốt điển hình có 3 giai đoạn: rét run - sốt - vã mồ hôi.
 - + Con sốt không điển hình như: sốt không thành cơn, ớn lạnh, gai rét (hay gặp ở người sống lâu trong vùng sốt rét lưu hành), sốt liên tục hoặc dao động (hay gặp ở trẻ em, người bệnh bị sốt rét lần đầu).
 - + Những dấu hiệu khác: thiếu máu, lách to, gan to...
- Xét nghiệm: xét nghiệm máu có KSTSR thể vô tính, hoặc xét nghiệm chẩn đoán nhanh phát hiện kháng nguyên sốt rét hoặc kỹ thuật PCR dương tính. Nơi không có kính hiển vi phải lấy lam máu gửi đến điểm kính gần nhất.

2.3.2. Sốt rét ác tính

Sốt rét ác tính là sốt rét có biến chứng đe dọa tính mạng người bệnh. Sốt rét ác tính thường xảy ra trên những người bệnh nhiễm *P. falciparum* hoặc nhiễm phối hợp có *P. falciparum*. Các trường hợp nhiễm *P. vivax* và *P. knowlesi* cũng có thể gây sốt rét ác tính, đặc biệt ở các vùng kháng với cloroquin.

2.3.2.1. Lâm sàng

- Rối loạn ý thức (Glasgow < 15 điểm đối với người lớn, Blantyre < 5 điểm đối với trẻ em).
- Hôn mê (Glasgow < 10 điểm đối với người lớn, Blantyre < 3 điểm đối với trẻ em).

- Mệt lả (người bệnh không có khả năng tự ngồi, đứng và đi lại mà không có sự hỗ trợ).
- Co giật trên 2 cơn/24 giờ.
- Thở sâu (> 20 lần/phút) và rối loạn nhịp thở.
- Phù phổi cấp, có ran ẩm ở 2 đáy phổi.
- Hoặc có hội chứng suy hô hấp cấp, khó thở (tím tái, co kéo cơ hô hấp) và $SpO_2 < 92\%$.
- Suy tuần hoàn hoặc sốc (huyết áp tâm thu < 80 mmHg ở người lớn và < 50 mmHg ở trẻ em).
- Suy thận cấp: nước tiểu < 0,5 ml/kg/giờ (ở cả người lớn và trẻ em).
- Vàng da niêm mạc.
- Chảy máu tự nhiên (dưới da, trong cơ, chảy máu tiêu hóa) hoặc tại chỗ tiêm.

2.3.2.2. Xét nghiệm

- Hạ đường huyết (đường huyết < 70 mg/dl hoặc < 4 mmol/l; nếu đường huyết < 50 mg/dl hoặc < 2,7 mmol/l thì gọi là hạ đường huyết nặng).
- Toan chuyển hóa pH < 7,35 (bicacbonat huyết tương < 15 mmol/l).
- Thiếu máu nặng (người lớn hemoglobin (Hb) < 7 g/dl, hematocrit (Hct) < 20%; trẻ em Hb < 5 g/dL hay Hct < 15%).
- Nước tiểu có màu đỏ nâu sau đó chuyển màu đen do có hemoglobin (đái huyết cầu tố).
- Tăng lactat máu (lactat > 5 mmol/l).

- Suy thận (creatinin huyết thanh $> 3 \text{ mg\%}$ ($> 265 \text{ mol/l}$) ở cả người lớn và trẻ em).
- Phù phổi cấp (chụp X-quang phổi có hình mờ 2 rốn phổi và đáy phổi).
- Vàng da (bilirubin toàn phần $> 3 \text{ mg\%}$).

2.4. Chẩn đoán phân biệt

2.4.1. Chẩn đoán phân biệt sốt rét thường

Trường hợp kết quả xét nghiệm tìm KSTSR âm tính cần phân biệt với sốt do các nguyên nhân khác như: sốt xuất huyết Dengue, sốt thương hàn, sốt mò, cảm cúm, viêm đường tiết niệu, viêm họng, viêm amidan, viêm màng não...

2.4.2. Chẩn đoán phân biệt sốt rét ác tính

Trường hợp xét nghiệm KSTSR âm tính cần làm thêm các xét nghiệm khác, khai thác kỹ yếu tố dịch tễ liên quan để tìm các nguyên nhân:

- Hôn mê do viêm não, viêm màng não, nhiễm khuẩn nặng...
- Vàng da, vàng mắt do xoắn khuẩn, nhiễm khuẩn đường mật, viêm gan virus, tan huyết.
- Sốc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết, sốt mò.
- Suy hô hấp cấp do các nguyên nhân khác.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị sớm, đúng và đủ liều.

- Điều trị diệt thể vô tính cắt cơn sốt kết hợp với điều trị diệt giao bào chống lây lan (sốt rét do *P. falciparum*) và điều trị diệt thể ngủ chống tái phát xa (sốt rét do *P. vivax*, *P. ovale*).
- Các trường hợp sốt rét do *P. falciparum* không được dùng một thuốc sốt rét đơn thuần, phải điều trị thuốc sốt rét phối hợp để hạn chế kháng thuốc và tăng hiệu lực điều trị.
- Điều trị thuốc sốt rét đặc hiệu kết hợp với điều trị hỗ trợ và nâng cao thể trạng.
- Các trường hợp sốt rét ác tính phải chuyển về đơn vị hồi sức cấp cứu của bệnh viện từ tuyến huyện trở lên, theo dõi chặt chẽ và hồi sức tích cực.

3.2. Thuốc điều trị sốt rét

Phân loại thuốc điều trị sốt rét

- Theo nguồn gốc:
 - + Nhóm thuốc có nguồn gốc thực vật: quinin, quinidin, artemisinin...
 - + Nhóm thuốc tổng hợp: cloroquin, amodiaquin, mefloquin, halofantrin, sulfadoxin, pyrimethamin, primaquin...
 - + Nhóm thuốc phối hợp: sulfadoxin + pyrimethamin, pyrimethamin + dapson; atovaquon + proguanil; các phối hợp thuốc điều trị sốt rét có dẫn chất artemisinin (ACT) như dihydroartemisinin + piperaquin (DHA-PPQ), artemether + lumefantrin, artesunat + amodiaquin, artesunat + mefloquin...

- Theo tác dụng:
 - + Thuốc diệt thể vô tính: quinin, cloroquin, artesunat, pyrimethamin...
 - + Thuốc diệt thể hữu tính, thể ngủ: primaquin.

3.3. Phác đồ điều trị

Tại Việt Nam, điều trị sốt rét cần tuân theo phác đồ được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của Bộ Y tế. Ngoài ra, theo hướng dẫn điều trị sốt rét của Tổ chức Y tế thế giới, một số thuốc điều trị sốt rét khác cũng có thể được sử dụng tùy thuộc vào chẩn đoán và đặc điểm bệnh nhân. Khi sử dụng các thuốc không nằm trong hướng dẫn của Bộ Y tế, cần tuân thủ chặt chẽ khuyến cáo của nhà sản xuất.

3.3.1. Điều trị sốt rét thể thông thường

Theo hướng dẫn điều trị sốt rét của Bộ Y tế, cần dựa vào chẩn đoán để chọn thuốc điều trị phù hợp:

3.3.1.1. Thuốc điều trị ưu tiên

- Sốt rét do *P. falciparum*: DHA-PPQ uống 3 ngày và primaquin liều duy nhất.
- Sốt rét phối hợp có *P. falciparum* (ngoài ra có thêm *P. vivax* hoặc *P. ovale*): DHA-PPQ 3 ngày và primaquin 14 ngày.
- Sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale*: cloroquin uống 3 ngày và primaquin 14 ngày.

3.3.1.2. Thuốc điều trị thay thế

- Quinin điều trị 7 ngày và doxycyclin 7 ngày.

- Hoặc quinin 7 ngày và clindamycin 7 ngày cho phụ nữ có thai và trẻ em dưới 8 tuổi.

3.3.2. Điều trị sốt rét thông thường ở phụ nữ có thai

3.3.2.1. Phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu

- Sốt rét do *P. falciparum*: quinin sulfat 7 ngày và clindamycin 7 ngày.
- Sốt rét do *P. vivax*: cloroquin uống 3 ngày.

3.3.2.2. Phụ nữ có thai trên 3 tháng

- Sốt rét do *P. falciparum*: DHA-PPQ uống 3 ngày.
- Sốt rét do *P. vivax*: cloroquin uống 3 ngày.

3.3.3. Điều trị sốt rét ác tính

3.3.3.1. Điều trị đặc hiệu

Sử dụng artesunat tiêm hoặc quinin theo thứ tự ưu tiên như sau:

- Artesunat tiêm đến khi người bệnh có thể uống, chuyển sang thuốc DHA-PPQ uống 3 ngày.
- Quinin dihydrochlorid tiêm hoặc truyền tĩnh mạch cho đến khi tỉnh thì chuyển sang uống quinin sulfat + doxycyclin cho đủ 7 ngày hoặc DHA-PPQ uống 3 ngày.

3.3.3.2. Điều trị sốt rét ác tính ở phụ nữ có thai

- Phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu: dùng quinin dihydrochlorid + clindamycin.

- Phụ nữ có thai trên 3 tháng: dùng artesunat tiêm như với người bệnh sốt rét ác tính, khi tình chuyển sang uống DHA-PPQ đủ liều 3 ngày.

3.3.4. Điều trị hỗ trợ

Điều trị các triệu chứng kèm theo: hạ sốt, cắt cơn co giật, xử trí sốc, xử trí suy hô hấp, xử trí suy thận cấp, thiếu máu do huyết tán hoặc đái huyết cầu tố, điều chỉnh rối loạn nước điện giải, rối loạn kiềm toan...

3.4. Theo dõi trong quá trình điều trị

3.4.1. Theo dõi lâm sàng

- Nếu bệnh diễn biến nặng hơn hoặc trong 3 ngày điều trị mà người bệnh vẫn sốt hoặc tình trạng bệnh xấu đi và còn KSTSR thì dùng thuốc điều trị thay thế.
- Nếu bệnh diễn biến nặng hơn hoặc trong 3 ngày điều trị mà người bệnh vẫn sốt hoặc tình trạng bệnh xấu đi và không còn KSTSR thì tìm nguyên nhân khác.
- Nếu người bệnh bị nôn trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc thì phải uống liều khác thay thế hoặc dùng thuốc dạng tiêm.

3.4.2. Theo dõi ký sinh trùng

- Lấy lam máu kiểm tra KSTSR hàng ngày.
- Chỉ cho người bệnh ra viện khi kết quả soi lam âm tính.

3.5. Xử trí các trường hợp điều trị thất bại

Trong trường hợp điều trị thất bại, phải lấy lam máu để xét nghiệm lại và điều trị như sau:

- Xuất hiện các dấu hiệu nguy hiểm trong vòng 3 ngày đầu và còn KSTSR thì phải điều trị như sốt rét ác tính.
- Nếu xuất hiện lại KSTSR trong vòng 14 ngày, điều trị bằng thuốc điều trị thay thế.
- Nếu xuất hiện lại KSTSR sau 14 ngày, coi như tái nhiễm và điều trị bằng thuốc lựa chọn ưu tiên.
- Nếu gặp các trường hợp điều trị thất bại đối với một loại thuốc sốt rét tại cơ sở điều trị, cần báo lên tuyến trên để tiến hành xác minh KSTSR kháng thuốc.

4. PHÒNG CHỐNG BỆNH SỐT RÉT

4.1. Nguyên tắc

- Phải cắt đứt sự lan truyền bệnh sốt rét bao gồm 3 yếu tố: nguồn bệnh (KSTSR), muỗi truyền bệnh, người cảm thụ (người lành). Tùy điều kiện cụ thể và khả năng mà tiến hành giải quyết đồng thời cả ba yếu tố hoặc một hoặc hai yếu tố ở mức độ khác nhau.
- Cần áp dụng đồng bộ mọi biện pháp: tổ chức quản lý, giám sát dịch tễ, diệt vector truyền bệnh, tiêu diệt mầm bệnh và truyền thông giáo dục cho cộng đồng.
- Phòng chống sốt rét phải có sự tham gia và phối hợp hoạt động giữa ngành y tế (dân sự và quân đội) với các ban ngành chính quyền và đoàn thể.

4.2. Những biện pháp cơ bản

4.2.1. Biện pháp tổ chức chỉ đạo

Thành lập ban chỉ đạo phòng chống sốt rét các cấp từ quốc gia xuống cơ sở xã, thành lập ban chỉ đạo các cấp

trong quân đội. Phối hợp các cấp chính quyền, ban ngành đoàn thể...

4.2.2. Biện pháp chuyên môn kỹ thuật

4.2.2.1. Giải quyết nguồn bệnh

- Phát hiện người nhiễm KSTSR: bằng phát hiện chủ động (ACD), phát hiện thụ động (PCD) và phát hiện có hệ thống (SCD). Khi bệnh nhân được xác định nhiễm KSTSR ngay cả khi bệnh nhân không có sốt, đều được điều trị theo phác đồ.
- Quản lý bệnh nhân sốt rét: bệnh nhân sốt rét sau khi điều trị, những người đi làm ăn, đến công tác ở vùng sốt rét hoặc người từ vùng sốt rét trở về...

4.2.2.2. Giải quyết trung gian truyền bệnh

Là tổ hợp nhiều biện pháp khác nhau nhằm mục tiêu diệt muỗi và phòng chống muỗi truyền bệnh sốt rét đốt.

- Phá hủy nơi cư trú của muỗi bằng cải tạo môi trường như: phát quang bụi rậm, khơi thông cống rãnh, lấp ao tù nước đọng, hun khói đuổi muỗi...
- Diệt muỗi bằng các chất hóa học nhằm làm giảm thời gian sống của muỗi, giảm sự tiếp xúc của muỗi với người: tấm màn, phun hóa chất, hương muỗi và bình xịt muỗi...
- Diệt muỗi bằng các biện pháp sinh học: sử dụng các sinh vật ăn bọ gậy, gậy vô sinh con đực...

4.2.2.3. Bảo vệ người lành

- Cấp thuốc có hiệu lực tự điều trị cho người vào vùng sốt rét lưu hành nặng trên 1 tuần (khách du lịch, người

đi rừng, ngủ rẫy, người qua lại biên giới vùng sốt rét lưu hành);

- Ngủ màn, võng màn chống muỗi đốt;
- Sử dụng kem xoa, dầu xoa, phun hóa chất, sử dụng hương muỗi, bình xịt để ngăn muỗi đốt;
- Phát hiện và điều trị kịp thời khi mắc bệnh;
- Truyền thông nâng cao nhận thức cho người dân nói chung và những người đến công tác ở vùng sốt rét lưu hành nói riêng để họ có thể tự tìm các biện pháp phòng bệnh thích hợp, hiệu quả.

4.2.3. Biện pháp truyền thông giáo dục

Tăng cường truyền thông giáo dục sâu, rộng và phối hợp với ngành giáo dục đưa truyền thông vào trường phổ thông.

PHẦN 2

CÁC CHUYÊN LUẬN THUỐC

1. AMODIAQUIN

Tên chung quốc tế: Amodiaquine.

Tên khác: Amodiactin, Amodiaquin,
Amodiaquina.

Mã ATC: P01BA06.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén chứa amodiaquin hydroclorid tương đương 153 mg, 200 mg, 300 mg, 600 mg amodiaquin base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amodiaquin là thuốc chống sốt rét dẫn xuất 4-aminoquinolin, có cơ chế tác dụng tương tự như cloroquin: tích lũy trong không bào tiêu hóa của ký sinh trùng, gắn mạnh với ferriprotoporphyrin IX (FPIX) (một sản phẩm oxy hóa của hem, có độc tính cao, gây ly giải tế bào), từ đó cản trở sự khử độc của FPIX thành hemozoin không có hoạt tính. Amodiaquin có hiệu quả như cloroquin chống lại các chủng *Plasmodium falciparum* nhạy cảm với cloroquin và cũng có hiệu quả với một số chủng *P. falciparum* kháng cloroquin, mặc dù đã có kháng amodiaquin và có thể có kháng chéo một phần với cloroquin. Để ngăn ngừa sự bùng phát và lan rộng ký sinh trùng kháng thuốc, WHO khuyến cáo dùng amodiaquin

cùng với dẫn xuất artemisinin, như artesunat, để điều trị sốt rét do *P. falciparum* hoặc sốt rét do *P. vivax* kháng cloroquin không có biến chứng. Không khuyến cáo dùng amodiaquin để dự phòng sốt rét vì nguy cơ kháng thuốc và độc tính cao.

Dạng viên phối hợp cố định liều của amodiaquin và artesunat để cải thiện sự tuân thủ điều trị của người bệnh, lại tránh được tự sử dụng đơn trị liệu, từ đó giảm nguy cơ kháng thuốc mắc phải.

Dược động học

Amodiaquin hydroclorid hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 0,5-2 giờ. Sau khi uống một liều 10 mg/kg khoảng 30 phút, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 0,37 mg/L. Thuốc được chuyển hóa qua gan lần đầu mạnh, chủ yếu qua CYP 2C8, một phần qua CYP3A4, thành chất chuyển hóa có hoạt tính desethylamodiaquin (DEAQ) - chất chính có tác dụng chống sốt rét.

Amodiaquin liên kết mạnh với protein huyết tương. Amodiaquin tích lũy ở đường tiêu hóa, thận, phổi và lách, đặc biệt đạt nồng độ cao trong bạch cầu đa nhân trung tính. Tốc độ thanh thải amodiaquin là 4 - 6 ml/kg/phút, thời gian bán thải khoảng 3 - 12 giờ. Chỉ một lượng không đáng kể amodiaquin (dưới 5%) được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Nghiên cứu trên động vật cho thấy amodiaquin thải trừ nhiều qua mật nhờ liên hợp với glutathion.

Thể tích phân bố của DEAQ khoảng 17 - 34 L/kg. Thời gian bán thải của DEAQ trong huyết tương thay đổi từ

4 đến 10 ngày hoặc dài hơn. Đường thải trừ chính của DEAQ chưa được biết rõ.

Chỉ định

Phối hợp với artesunat để điều trị sốt rét do *P. falciparum* hoặc sốt rét do *P. vivax* kháng cloroquin không có biến chứng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng amodiaquin tương tự như khi dùng cloroquin (xem trong chuyên luận cloroquin).

Đặc biệt thận trọng với nguy cơ gây viêm gan và mất bạch cầu hạt của amodiaquin, mặc dù mới chỉ gặp khi dùng để dự phòng sốt rét. Vì vậy, không khuyến cáo dùng amodiaquin để dự phòng sốt rét. Thận trọng khi dùng ở người suy gan (xem thêm mục “Tác dụng không mong muốn”).

Thời kỳ mang thai

Không có báo cáo ADR nghiêm trọng nào xảy ra trong một nghiên cứu đánh giá độ an toàn của amodiaquin khi dùng ở phụ nữ mang thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Các dữ liệu hiện có cho thấy khi dùng amodiaquin với các liều chuẩn không làm tăng bất thường của thai và không làm tăng thêm những hậu quả bất lợi về bệnh do *P. falciparum* trong khi mang thai.

Amodiaquin có thể thay cloroquin để điều trị sốt rét do *P. vivax* trong thời kỳ mang thai, nhưng không phải là thuốc

được khuyến cáo lựa chọn đầu tiên trong điều trị sốt rét ở phụ nữ mang thai. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa biết thuốc vào sữa mẹ đến mức nào. Tuy nhiên nếu mẹ đang điều trị bằng amodiaquin thì nên ngừng cho trẻ bú. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc điều trị sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Liều lượng và cách dùng

Amodiaquin dùng đường uống dưới dạng muối hydroclorid, nhưng liều dùng tính theo amodiaquin base: 260 mg amodiaquin hydroclorid tương đương khoảng 200 mg amodiaquin base.

Người lớn và trẻ em từ 5 tháng tuổi trở lên: điều trị sốt rét do *P. falciparum* và sốt rét do *P. vivax* kháng cloroquin không có biến chứng. Mỗi ngày uống 10 mg/kg, dùng trong 3 ngày (tổng liều 30 mg/kg, dùng trong 3 ngày).

Điều trị sốt rét do *P. vivax* bắt buộc sau đó phải điều trị triệt căn bằng primaquin.

Amodiaquin phối hợp artesunat: uống artesunat 4mg/kg và amodiaquin base 10 mg/kg mỗi ngày, dùng trong 3 ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của amodiaquin tương tự như của cloroquin (xem thêm chuyên luận cloroquin). So với cloroquin, amodiaquin ít gây ngứa hơn, gây buồn nôn, nôn, nhưng vị thuốc dễ chịu hơn. Độc tính

chủ yếu của amodiaquin là có thể gây viêm gan và nguy cơ mất bạch cầu hạt, có thể gây tử vong khi dùng để dự phòng sốt rét. Nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khi dùng để dự phòng sốt rét có tỷ lệ giữa 1:5000 đến 1:1000. Vì vậy, không khuyến cáo dùng amodiaquin để dự phòng sốt rét.

Khi dùng amodiaquin để điều trị sốt rét, nguy cơ tác dụng không mong muốn thấp hơn khi dùng để dự phòng, điều này phù hợp vì đợt điều trị ngắn hơn, tích lũy thuốc ít hơn so với khi dùng để dự phòng. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy chế độ điều trị bằng amodiaquin với tổng liều đến 35 mg/kg, dùng trong 3 ngày, dung nạp tốt như cloroquin trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* không có biến chứng. Tuy nhiên, ở một số đối tượng nhất định, nguy cơ tác dụng không mong muốn có thể cao hơn. Đã có nghiên cứu báo cáo tăng nguy cơ giảm bạch cầu hạt khi điều trị bằng amodiaquin ở người bệnh nhiễm HIV dùng thuốc kháng retrovirus.

Amodiaquin gây rối loạn dẫn truyền ở tim, nhưng ít có ý nghĩa lâm sàng. Chậm nhịp tim có thể xảy ra vào ngày điều trị thứ hai, liên quan đến thời gian nồng độ thuốc tích lũy cao nhất trong huyết tương.

Hướng dẫn xử trí ADR

Xem Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Độc tính cấp của amodiaquin có biểu hiện khác với cloroquin. Chưa có báo cáo về các triệu chứng tim mạch

sau khi dùng quá liều amodiaquin, nhưng ngộ độc amodiaquin cũng ít gặp hơn ngộ độc cloroquin. Đã có báo cáo về liều cao của amodiaquin gây ngất, co cứng, co giật và vận động không tự chủ. Hiện chưa có thông tin về thuốc giải độc đặc hiệu.

Tương tác thuốc

Chưa có đầy đủ dữ liệu về tương tác thuốc của amodiaquin. Tuy nhiên, một số tương tác của amodiaquin đã được ghi nhận:

Amodiaquin phối hợp với losartan: amodiaquin và/hoặc chất chuyển hóa desethylamodiaquin ức chế CYP2C9, làm giảm chuyển hóa của losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính E3174. Ảnh hưởng của tương tác này trên lâm sàng chưa rõ ràng, có thể làm giảm tác dụng điều trị của losartan.

Amodiaquin phối hợp với các thuốc kháng histamin: clopheniramin có thể làm tăng hiệu quả của amodiaquin, nhưng dùng đồng thời hai thuốc này gây ngủ gà. Cơ chế làm tăng hiệu quả của amodiaquin chưa rõ ràng. Chưa rõ sự phối hợp này có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn của amodiaquin hay không. Nên thận trọng khi dùng đồng thời amodiaquin và clopheniramin, cảnh báo người bệnh về tăng nguy cơ ngủ gà, điều này cũng có thể xảy ra khi sử dụng riêng clopheniramin. Có thể tất cả các thuốc kháng histamin có tác dụng an thần khác cũng làm tăng ngủ gà khi dùng đồng thời với amodiaquin.

Sorafenib ức chế CYP2C8 *in vitro*, có thể làm tăng nồng độ amodiaquin trong huyết tương, nhưng mối liên quan trên lâm sàng chưa rõ ràng. Khi dùng cùng sorafenib,

cảnh giác khi tăng bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của amodiaquin.

Amodiaquin có thể làm tăng rõ rệt nồng độ clopromazin trong huyết thanh, chưa rõ cơ chế. Ý nghĩa trên lâm sàng của tương tác này chưa chắc chắn. Theo dõi chặt các tác dụng khi dùng đồng thời hai thuốc này và dự đoán sự cần thiết phải giảm liều clopromazin.

Các thuốc ức chế CYP2C8 như efavirenz, các chất ức chế protease (saquinavir, lopinavir, tipranavir) có thể làm tăng tác dụng của amodiaquin. Đã ghi nhận một số trường hợp làm tăng chậm enzym transaminase không có triệu chứng cùng với nồng độ amodiaquin tăng và nồng độ DEAQ giảm khi dùng efavirenz cùng amodiaquin. Một vài bằng chứng rất giới hạn gợi ý efavirenz có thể làm tăng nồng độ amodiaquin, dùng đồng thời amodiaquin, artesunat và efavirenz có thể gây độc với gan. Theo dõi độc tính đối với gan và các dấu hiệu độc tính khác của amodiaquin như chứng mất bạch cầu hạt.

Ketoconazol ức chế CYP3A4, làm giảm chuyển hóa amodiaquin thành DEAQ ở gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín, ở nhiệt độ phòng.

Một số biệt dược

Các biệt dược chứa amodiaquin trên thị trường ở dạng phối hợp amodiaquin và artesunat. Các chế phẩm này có thể đóng gói dưới dạng phối hợp rời của artesunat và amodiaquin trong cùng vỉ hoặc dạng phối hợp hai hoạt chất trong cùng một viên (xem chuyên luận thuốc phối hợp tương ứng).

2. ARTEMETHER

Tên chung quốc tế: Artemether.

Tên khác: Artemeetteri, Artemeter, Arteméter, Artemetherum, Dihydroartemisinin Methyl Ether, Dihydroqinghaosu Methyl Ether, o-Methyldihydroartemisinin.

Mã ATC: P01BE02.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50 mg.

Ống tiêm 100 mg/1 ml, 80 mg/1 ml hoặc 40 mg/1ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artemether là dẫn chất bán tổng hợp của artemisinin, được điều chế bằng cách khử artemisinin, rồi ether hóa lactol thu được. Artemether tan trong dầu tốt hơn artemisinin và artesunat. Artemether chủ yếu có tác dụng diệt thể phân liệt ở máu. Tác dụng chống sốt rét chủ yếu là do sự có mặt của cầu nối endoperoxid. Hoạt tính của artemether gấp 2 đến 4 lần artemisinin. Hồng cầu bị nhiễm *Plasmodium falciparum* có nồng độ dihydroartemisinin (chất chuyển hóa có hoạt tính của artemether) cao hơn rất nhiều so với hồng cầu không nhiễm.

Cơ chế tác dụng của artemether cũng tương tự artemisinin (xem chuyên luận “Artemisinin”).

Nồng độ artemether trong máu lớn hơn 7,5 nanogram/ml ức chế được sự phát triển của ký sinh trùng.

Sự phân hủy ký sinh trùng có thể xảy ra sớm, 5 giờ sau khi tiếp xúc với nồng độ 15 - 30 nanogram/ml. Những thay đổi trong tế bào bao gồm sự kết tập ribosom, thay đổi hệ lưới ở trong bào tương, màng nhân và ty thể. Chất chuyển hóa có hoạt tính dihydroartemisinin gây ra những thay đổi về hình thái của màng ký sinh trùng là do tác dụng của gốc tự do, nồng độ ức chế tối thiểu khoảng 20 nanogram/ml.

Dược động học

Artemether có thể dùng đường uống hoặc tiêm bắp. Sau khi uống, artemether hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 2 - 3 giờ, nhưng nếu tiêm bắp thì phải 4 - 9 giờ, thường trong vòng 6 giờ. Một số trường hợp thuốc hấp thu chậm và thất thường, thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể tới 18 giờ hoặc lâu hơn. Artemether liên kết với protein huyết tương 95%. Artemether được chuyển hóa chủ yếu thông qua enzym CYP3A4 thành chất chuyển hóa chính có hoạt tính là dihydroartemisinin. Sau khi tiêm bắp, dihydroartemisin chiếm ưu thế trong huyết tương, trái lại sau khi uống artemether chiếm ưu thế. Sau khi uống, artemether và dihydroartemisinin được thải trừ nhanh khỏi vòng tuần hoàn với thời gian bán thải khoảng 1 - 3 giờ. Khi tiêm bắp, thời gian thải trừ kéo dài hơn, từ 5 - 7 giờ vì thuốc vẫn tiếp tục hấp thu cùng với thải trừ.

Các chất chuyển hóa khác của artemether là 3-alpha-hydroxydeoxy dihydroartemisinin, 2-alpha-hydroxyartemether và 9-alpha-hydroxyartemether. Sau khi tiêm tĩnh mạch artemether 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 có liên quan đến tác dụng của artemether đối với sốt rét thể não.

Artemether thường được kết hợp với lumefantrin, một diclorobenzylidin để làm tăng hiệu quả điều trị sốt rét chưa có biến chứng do *P. falciparum*.

Chỉ định

Artemether được chỉ định để điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do các chủng *P. falciparum* kháng nhiều loại thuốc.

Artemether là thuốc có hiệu quả tốt trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ nên dùng artemether khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều.

Giống như các dẫn chất khác của artemisinin, artemether cần phải dùng đủ liều và phải phối hợp với các thuốc điều trị sốt rét khác để tránh tái phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Artemether cũng như các dẫn chất khác của artemisinin thường dung nạp tốt. Tuy nhiên, một số biểu hiện rối loạn tiêu hóa, ngứa, phát ban, chóng mặt, đau đầu, ù tai, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, tăng trị số enzym gan, khoảng QT kéo dài... đã được ghi nhận.

Thận trọng khi phối hợp artemether với các thuốc chống sốt rét khác có khả năng kéo dài khoảng QT.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu về sử dụng thuốc trong thai kỳ trên người còn hạn chế, đặc biệt là trong 3 tháng đầu. Không có những tác

dùng phụ có ý nghĩa ở 23 trẻ sinh ra của những bà mẹ đã dùng artemether trong giai đoạn 16 - 38 tuần của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu trên 28 phụ nữ mang thai ở Đông Sudan, trong đó có 1 trường hợp đang trong 3 tháng đầu mang thai, 12 trường hợp ở 3 tháng giữa thời kỳ mang và 15 trường hợp mang thai ở ba tháng cuối bị sốt rét đã kháng cloroquin, quinin, được điều trị với artemether bằng đường tiêm bắp. Một trẻ được sinh ra ở tuần thứ 32 nhưng chết sau đó 6 giờ, tất cả các trẻ được sinh ra đủ tháng bình thường và không có bất cứ dị tật bẩm sinh nào.

Dựa trên những dữ liệu hiện có, thuốc có thể dùng cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở những vùng có *P. falciparum* kháng nhiều loại thuốc.

Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo, ở dạng tiêm, artemether là lựa chọn thứ hai sau artesunat trong điều trị sốt rét cho phụ nữ đang mang thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa biết thuốc vào sữa mẹ đến mức nào. Tuy nhiên, nếu mẹ đang điều trị bằng artemether thì nên ngừng cho trẻ bú.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tháng tuổi.

Sốt rét chưa có biến chứng: dùng thuốc uống, phối hợp với một thuốc điều trị sốt rét khác. Hiện nay, artemether thường được phối hợp với lumefantrin, tổng 6 liều, khuyến

cáo dùng 2 lần/ngày x 3 ngày. Hai liều đầu tiên cần cách nhau 8 giờ (ví dụ, có thể dùng liều đầu ngay sau khi chẩn đoán và các liều kế tiếp sau đó lần lượt 8, 24, 36, 48 và 60 giờ). Liều mỗi lần theo kg cân nặng như sau:

Từ 5 đến < 15 kg, artemether 20 mg và lumefantrin 120 mg.

Từ 15 đến < 25 kg, artemether 40 mg và lumefantrin 240 mg.

Từ 25 đến < 35 kg, artemether 60 mg và lumefantrin 360 mg.

≥ 35 kg, artemether 80 mg và lumefantrin 480 mg.

Sốt rét nặng hoặc có biến chứng: cần kéo dài thời gian điều trị đến 7 ngày. Ngày 1 tiêm bắp 3,2 mg/kg. Sau đó mỗi ngày tiêm bắp 1,6 mg/kg cho đến khi người bệnh uống thuốc được thì chuyển sang uống một thuốc chống sốt rét có tác dụng hoặc tiêm cho đến 7 ngày là tối đa. Khi tiêm cho trẻ em, nên dùng bơm tiêm tuberculin 1 ml, vì lượng thuốc tiêm ít.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng tổng liều 700 mg không thấy có tác dụng không mong muốn. Hàng triệu người đã dùng artemether, nhưng không thấy tác dụng có hại nghiêm trọng. Đã có báo cáo về những thay đổi các thông số xét nghiệm như giảm hồng cầu lưới, tăng transaminase và thay đổi trên điện tâm đồ (như nhịp tim chậm và block nhĩ thất cấp I). Tuy nhiên, những thay đổi này chỉ thoáng qua. Ở liều cao, có thể xảy ra đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy và ù tai, nhưng cũng chỉ thoáng qua. Chưa thấy có độc tính trên thần kinh ở người.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết. Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp dùng quá liều, cần điều trị triệu chứng nhiễm độc cấp ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Hiện vẫn chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Tương tác thuốc

Artemether có thể dùng phối hợp với các thuốc sốt rét khác, đặc biệt là với lumefantrin.

Artemether có thể gây kéo dài khoảng QT nên cần tránh hoặc phải thận trọng khi phối hợp với các thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng QT như amiodaron, amitriptylin, bedaquilin, clopromazin, ciprofloxacin, domperidon, flecainid, haloperidol, levofloxacin, methadon, moxifloxacin, procainamid, propafenon, quinidin, quinin, sotalol, tacrolimus...

Artemether được chuyển hóa qua enzym CYP3A4 nên có thể tương tác với các thuốc ức chế hoặc cảm ứng enzym CYP3A4. Nồng độ thuốc có thể tăng lên khi dùng đồng thời với ketoconazol và giảm đi khi dùng đồng thời với darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, nevirapin, efavirenz, etravirin hoặc rifampicin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên: cần tránh ánh sáng và ẩm, bảo quản ở nơi mát, trong bao bì kín.

Thuốc tiêm: cần tránh ánh sáng, tránh nóng, bảo quản ở nhiệt độ thường. Nếu để lâu ở nhiệt độ lạnh, có thể kết tủa, nhưng có thể tan tan trở lại nếu để ở nhiệt độ phòng. Còn nếu kết tủa không tan lại hoàn toàn, phải vứt bỏ.

Thuốc viên nén và thuốc tiêm có thời hạn bảo quản là 2 năm.

Một số biệt dược

Dạng uống: hiện các dạng thuốc uống đơn chất chứa artemisinin hoặc dẫn xuất của artemisinin đã không còn được sử dụng theo Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/05/2013 của Cục Quản lý Dược. Chế phẩm dạng uống chứa artemether trên thị trường là các chế phẩm phối hợp artemether và lumefantrin (xem chuyên luận thuốc phối hợp artemether và lumefantrin).

Dạng tiêm: artemether 40 mg/1 ml và artemether 80 mg/1 ml.

3. ARTEMISININ

Tên chung quốc tế: Artemisinin.

Tên khác: Artemisinin, Qinghaosu.

Mã ATC: P01BE01.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nang cứng: 250 mg.

Viên đặt hậu môn: 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artemisinin là hoạt chất được phân lập từ cây Thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua L.*), họ Asteraceae. Artemisinin và dẫn chất có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu, kể cả ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc, làm giảm nhanh tải lượng ký sinh trùng trong máu bệnh nhân sốt rét. Cấu trúc sesquiterpen lacton với cầu nối endoperoxid đảm nhận vai trò rất quan trọng đối với tác dụng chống sốt rét của thuốc.

Cơ chế tác dụng của artemisinin có liên quan đến cấu trúc endoperoxid trong phân tử. Thuốc tập trung chọn lọc vào không bào tiêu hoá của ký sinh trùng. Tại đây, cầu nối endoperoxid trong phân tử thuốc sốt rét được hoạt hóa bởi Fe (II) (trong hem mà ký sinh trùng sốt rét đã tiêu hoá), tạo ra gốc tự do. Các gốc tự do này sẽ liên kết chọn lọc với enzym PfATP6 dẫn đến ức chế quá trình tổng hợp protein của ký sinh trùng sốt rét hoặc/và phá hủy màng tế bào của ký sinh trùng, từ đó gây chết ký sinh trùng. Do có cấu trúc phân tử tương tự nên các dẫn chất của artemisinin (artesunat, artemether, dihydroartemisinin) cũng có cùng cơ chế.

Dược động học

Artemisinin hấp thu tốt khi uống và đặt trực tràng. Nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương khoảng 3 giờ sau khi uống và khoảng 11 giờ sau khi đặt trực tràng. Thuốc liên kết khoảng 60% với protein huyết tương. Artemisinin được chuyển hoá ở gan bởi cytochrom P450, qua CYP2B6 và một số isoenzym khác. Bản thân artemisinin là một chất cảm ứng enzym mạnh và ảnh hưởng lên chuyển hoá của

chính nó. Chất chuyển hoá mất hoạt tính của artemisinin được bài xuất qua mật, chỉ một lượng rất nhỏ được thải nguyên dạng qua nước tiểu. Thời gian bán thải cuối cùng của artemisinin khoảng 2 - 3 giờ.

Chỉ định

Artemisinin được chỉ định để điều trị sốt rét do tất cả các loại Plasmodium, kể cả sốt rét nặng do *P. falciparum* đa kháng. Hiện nay, tỷ lệ ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc cao nên WHO chỉ khuyến cáo sử dụng artemisinin và dẫn chất dưới dạng phối hợp (Artemisinin Combination Therapies - ACT). Liệu pháp ACT được WHO khuyến cáo là lựa chọn hàng đầu với sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Chỉ được dùng artemisinin dưới dạng phối hợp (liệu pháp ACT) để tránh kháng thuốc. Các thận trọng chủ yếu là với thuốc phối hợp. Thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ mang thai 3 tháng đầu thai kỳ do chưa đủ dữ liệu về độ an toàn.

Thời kỳ mang thai

Không khuyến cáo sử dụng artemisinin cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu. Các đánh giá hiện tại so sánh lợi ích với các tiềm năng nguy cơ cho thấy các dẫn xuất artemisinin nên dùng để điều trị sốt rét thông thường do *P. falciparum* trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Thời kỳ cho con bú

Lượng thuốc sốt rét qua sữa mẹ và được trẻ bú vào là rất ít. Phụ nữ đang cho con bú có thể sử dụng liệu pháp ACT, trừ những phối hợp có tetracyclin và primaquin.

Liều lượng và cách dùng

Không hướng dẫn liều dùng dạng uống cho artemisinin vì hiện nay WHO đề nghị ngừng sử dụng dạng uống đơn độc artemisinin để ngăn chặn tình trạng kháng thuốc, bảo vệ tác dụng cho nhóm dẫn chất này trong liệu pháp phối hợp ACT. Artemisinin chỉ được sử dụng như một thuốc thành phần cùng với một thuốc chống sốt rét tác dụng kéo dài khác trong liệu pháp ACT khi không có dạng viên phối hợp cố định liều.

Dạng đặt hậu môn: ngày 1: 1250 mg chia nhiều lần, sau đó 750 mg trong 2 - 3 ngày tiếp theo.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Artemisinin nói chung dung nạp tốt ở mức liều điều trị sốt rét. Một số tác dụng phụ có thể gặp nhưng thường nhẹ và thoáng qua, bao gồm:

Tiêu hoá: rối loạn tiêu hoá như buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt, ù tai.

Gan: tăng transaminase.

Máu: rối loạn nhẹ về công thức máu.

Tim: có bất thường về điện tâm đồ (ECG) bao gồm kéo dài khoảng QT nhưng thoáng qua.

Phản ứng quá mẫn typ 1 là tác dụng không mong muốn nghiêm trọng duy nhất có thể gặp nhưng rất hiếm (tỷ lệ 1/3000). Biểu hiện có thể là phản ứng phản vệ, mề đay, sốt.

Dùng thuốc đường đặt trực tràng có thể gây đau rất tại chỗ hoặc tiêu chảy.

Khi sử dụng liệu pháp ACT, tác dụng phụ có thể do thuốc phối hợp gây ra.

Hướng dẫn xử trí ADR

Thông thường các tác dụng không mong muốn sẽ tự khỏi. Trong trường hợp cần thiết có thể dùng các thuốc để xử trí triệu chứng như chống nôn, giảm đau, bù dịch... Chỉ ngừng thuốc nếu gặp tác dụng không mong muốn trầm trọng.

Trường hợp gặp ban đỏ, cần theo dõi sát vì có thể là phản ứng quá mẫn do thuốc, đặc biệt khi ban đỏ ở niêm mạc (miệng, mắt, bộ phận sinh dục...) vì có khả năng gặp hội chứng Stevens- Johnson (SJS) hoặc hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN). Đây là những ADR nghiêm trọng, cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp xử trí phù hợp. Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp dùng quá liều, cần điều trị triệu chứng nhiễm độc cấp ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Hiện vẫn chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Tương tác thuốc

Artemisinin và các dẫn chất có thể kéo dài khoảng QT khi phối hợp với các thuốc có cùng tác dụng phụ.

Artemisinin là chất ức chế CYP1A2 và có thể tương tác với thuốc có chuyển hoá qua cùng isoenzym này (ví dụ theophylin).

Artemisinin cũng là chất cảm ứng với isoenzym CYP2A6, tuy nhiên hậu quả lâm sàng của tương tác này còn chưa rõ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi mát, trong lọ nút kín, tránh ánh sáng. Để xa tầm tay trẻ em.

Một số biệt dược

Hiện nay các dạng thuốc uống đơn chất chứa artemisinin hoặc dẫn xuất của artemisinin đã không còn được sử dụng theo Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/05/2013 của Cục Quản lý Dược.

Dạng phối hợp: CV Artequick viên sốt rét (artemisinin 62,5 mg; piperquin 375 mg).

4. ARTESUNAT

Tên chung quốc tế: Artesunate.

Tên khác: Artesunate, artesunato, artesunatum.

Mã ATC: P01BE03

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50 mg, 100 mg, 200 mg. Viên đặt trực tràng

50 mg, 100 mg, 200 mg và 400 mg. Lọ thuốc bột pha thêm 60 mg + ống dung môi NaHCO₃ 5% (1 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artesunat là dẫn xuất bán tổng hợp của artemisinin, tan được trong nước. Thuốc có tác dụng chủ yếu là diệt thể phân liệt trong máu của ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* kể cả chủng *Plasmodium falciparum* đã kháng mefloquin và cloroquin. Ngoài ra artesunat còn có tác dụng diệt thể giao bào của ký sinh trùng rét. Artesunat không kháng chéo với các thuốc khác và có hoạt tính mạnh hơn artemisinin và một số dẫn xuất khác.

Cơ chế tác dụng của artesunat cũng tương tự artemisinin (xem chuyên luận “Artemisinin”).

Dược động học

Artesunat được hấp thu nhanh, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 30 - 90 phút, sau đặt trực tràng 30 - 60 phút, sau tiêm bắp khoảng 12 - 30 phút và sau tiêm tĩnh mạch 2 phút. Vào cơ thể, artesunat nhanh chóng được chuyển hoá bởi enzym esterase trong huyết tương thành dihydroartemisinin là chất có hoạt tính, sau đó được tiếp tục chuyển hóa thông qua CYP2A6 và thải trừ qua nước tiểu. Dihydroartemisinin liên kết với protein huyết tương khoảng 93%. Tỷ lệ liên kết của artesunat với protein huyết tương chưa rõ. Thời gian bán thải của artesunat khi uống và đặt trực tràng khoảng 50 - 60 phút, khi tiêm bắp khoảng 10 - 50 phút và khi tiêm tĩnh mạch là 10 - 30 phút. Không cần thiết giảm liều trong trường hợp người bệnh bị suy gan, suy thận.

Chỉ định

Điều trị sốt rét do *Plasmodium falciparum* đa kháng thuốc; sốt rét ác tính. Thường dùng kết hợp với các thuốc điều trị sốt rét khác không cùng cơ chế để điều trị sốt rét kháng thuốc, tránh tái phát.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với artesunat hoặc dihydroartemisinin.

Thận trọng

Tiền sử mẫn cảm hoặc đã từng gặp biến cố bất lợi khi dùng các thuốc thuộc dẫn xuất artemisinin.

Bệnh gan.

Suy tủy.

Tiền sử co giật hoặc các rối loạn thần kinh khác.

Bệnh nhân loạn nhịp tim và các bệnh tim mạch khác.

Thiếu máu tan máu beta.

Không chỉ định cho sốt rét do nhiễm *Plasmodium vivax* trừ khi nhiễm kết hợp *Plasmodium falciparum*.

Thời kỳ mang thai

Hiện chưa có đầy đủ dữ liệu về tính an toàn của các dẫn chất artemisinin trong thai kỳ, đặc biệt trong ba tháng đầu, tuy nhiên chưa ghi nhận tác dụng bất lợi đáng kể nào ở trẻ sinh ra khi mẹ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ trước khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai. Theo Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện

hành của Bộ Y tế, artesunat đường tiêm là lựa chọn ưu tiên trong điều trị sốt rét ác tính cho phụ nữ có thai trên 3 tháng và là lựa chọn thứ hai sau quinin trong điều trị sốt rét ác tính cho phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu thai kỳ. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Thời kỳ cho con bú

Theo WHO, artesunat khi dùng ở những người đang nuôi con bú không thấy tác dụng độc ảnh hưởng tới trẻ bú mẹ. Nên ngừng cho trẻ bú khi đang điều trị bằng artesunat.

Liều lượng và cách dùng

Đường uống:

Ở Việt Nam đã không sử dụng artesunat đường uống từ năm 2009.

Theo khuyến cáo của WHO, artesunat dùng điều trị sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng ở người lớn và trẻ em trên 6 tháng tuổi. Liều artesunat theo cân nặng là 4 mg/kg, 1 lần/ngày, dùng trong 3 ngày, kết hợp với các thuốc điều trị sốt rét khác như amodiaquin, mefloquin hoặc sulfadoxin - pyrimethamin. Liều dùng và cách dùng của các thuốc kết hợp như sau: amodiaquin 10 mg/kg/ngày x 3 ngày; mefloquin 25mg/kg chia 2 ngày, ngày đầu 15 mg/kg, ngày sau 10 mg/kg hoặc chia 3 ngày, mỗi ngày 8,3 mg/kg; sulfadoxin - pyrimethamin 25/1,25 mg/kg uống liều duy nhất vào ngày đầu tiên.

Ngoài ra có thể kết hợp artesunat với tetracyclin, doxycyclin hoặc clindamycin như sau: artesunat 2 mg/kg, 1 lần/ngày kết hợp với tetracyclin 4 mg/kg, 4 lần/ngày hoặc

doxycyclin 3,5 mg/kg, 1 lần/ngày hoặc clindamycin 10 mg/kg, 2 lần/ngày, điều trị trong 7 ngày.

Đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp

Dùng cho sốt rét nặng, sốt rét ác tính. Hoà tan thuốc trong lọ (60 mg) với 1 ml dung dịch natribicarbonat 5%, thêm 5 ml dung dịch natri clorid 0,9%, được 6 ml dung dịch để tiêm tĩnh mạch. Trường hợp tiêm bắp chỉ cần pha bột thuốc với 1ml dung dịch natri bicarbonat 5% lắc kỹ cho bột tan hoàn toàn rồi tiêm. Ngày đầu, tiêm liều đầu tiên 2,4 mg/kg; tiêm nhắc lại 2,4 mg/kg sau 12 giờ. Các ngày sau đó, mỗi ngày tiêm 1 liều 2,4 mg/kg (tối đa là 7 ngày) cho đến khi bệnh nhân tỉnh, có thể uống được, chuyển sang uống thuốc chống sốt rét phối hợp. Nếu không có cân nặng thì sử dụng thuốc theo bảng sau:

Tuổi	Liều ngày thứ nhất		Liều những ngày sau (dung dịch sau khi pha thuốc)
	Liều giờ thứ nhất (dung dịch sau khi pha thuốc)	Liều giờ thứ 12 (dung dịch sau khi pha thuốc)	
Dưới 1 tuổi	2 ml	2 ml	2 ml
Từ 1 đến < 5 tuổi	4 ml	4 ml	4 ml
Từ 5 đến < 12 tuổi	8 ml	8 ml	8 ml
Từ 12 đến < 15 tuổi	10 ml	10 ml	10 ml
Từ 15 tuổi trở lên	12 ml (2 lọ)	12 ml (2 lọ)	12 ml (2 lọ)

Đường trực tràng

Chỉ dùng khi không có sẵn đường tiêm và bệnh nhân không dùng được đường uống. Khởi đầu đặt trực tràng một liều 10 mg/kg, nếu trong vòng 30 phút viên thuốc bị đẩy ra thì đặt viên khác thay thế. Ngay khi có thể nên chuyển dùng đường tiêm, nếu không thì tiếp tục dùng cho đến khi bệnh nhân có thể uống được thì chuyển sang dùng viên uống.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Artesunat thường dung nạp tốt, tác dụng không mong muốn trên một số hệ cơ quan thường hết khi ngừng thuốc:

Thường gặp (tần suất ADR > 1/100)

Trên tiêu hoá: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Trên tim mạch: gây chậm nhịp tim khi dùng tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Điện tâm đồ bất thường bao gồm kéo dài khoảng QT, nghẽn nhĩ thất độ 1 khi dùng tiêm.

Trên hệ thần kinh: nhức đầu, chóng mặt; ù tai.

Ít gặp (1/1000 < tần suất ADR < 1/100)

Trên máu: giảm hồng cầu lưới cần phải giảm liều, giảm bạch cầu trung tính.

Trên da: phát ban, ngứa, rụng tóc.

Trên gan: tăng enzym gan ở một số bệnh nhân.

Trên cơ xương: đau người.

Trên thần kinh: co giật, rối loạn chức năng tiểu não cấp.

Các phản ứng dị ứng: mày đay, sốc phản vệ cũng có thể xảy ra.

Hướng dẫn xử trí ADR

Những bệnh nhân sốt rét nặng lúc đầu phải dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch có thể chuyển sang đường uống khi tình trạng bệnh nhân cho phép. Cần giám sát ADR qua các xét nghiệm (huyết học, sinh hoá, chất điện giải) và qua các triệu chứng lâm sàng (huyết áp, triệu chứng thần kinh, nôn kéo dài, phát ban). Trong trường hợp cần thiết điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, dùng các biện pháp như khi điều trị các trường hợp quá liều. Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong trường hợp quá liều, cần điều trị nhanh các triệu chứng nhiễm độc như huyết áp, triệu chứng thần kinh, có thể truyền tĩnh mạch glucose 5% 500 ml - 1000 ml/24 giờ.

Tương tác thuốc

Giống như artemisinin, artesunat không nên dùng cùng với các thuốc gây kéo dài khoảng QT, thận trọng khi kết hợp với các thuốc điều trị sốt rét khác cũng có đặc tính này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nơi khô mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng

Một số biệt dược

Sản xuất tại Việt Nam:

Dạng uống đơn thành phần: hiện các dạng thuốc uống

đơn chất chứa artemisinin hoặc dẫn xuất của artemisinin đã không còn được sử dụng theo Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/05/2013 của Cục Quản lý Dược.

Dạng uống đa thành phần: phối hợp artesunat với amodiaquin hoặc mefloquin (xem chuyên luận thuốc phối hợp tương ứng).

Dạng tiêm: artesunat lọ bột pha tiêm chứa 60 mg artesunat.

5. ATOVAQUON

Tên chung quốc tế: Atovaquone.

Tên khác: Atovacuona, Atovakon, Atovakvon, Atovakvoni, Atovaquonum.

Mã ATC: P01AX06.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng viên: thường ở dạng viên nén phối hợp với proguanil, với hàm lượng atovaquon là 62,5 mg (loại dùng cho trẻ em) hoặc 250 mg (loại dùng cho người lớn).

Dạng hỗn dịch uống: lọ thể tích 210 ml (750 mg atovaquon/5ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Atovaquon là một hydroxynaphthoquinon, thuộc nhóm naphthoquinon có tác dụng trong điều trị các bệnh do đơn bào (antiprotozoal) gây ra, như nhiễm ký sinh trùng do *Plasmodium*, *Babesiosis* và *Toxoplasmosis*. Atovaquon có

hiệu lực cao chống lại *Plasmodium* spp (in vitro IC50 là 0,23-1,43 ng/ml với *P. falciparum*). Tuy nhiên, trong điều trị sốt rét atovaquon thường kết hợp với proguanil.

Cơ chế tác dụng

Atovaquon chống lại *P. falciparum* thông qua sự ức chế vận chuyển điện tử của ty thể, vị trí tác động là phức hợp cytochrom BC1, dẫn đến tổn thương màng ty thể. Một số enzym chuyển hóa có liên quan đến chuỗi vận chuyển điện tử của ty thể và sự ức chế vận chuyển điện tử của atovaquon sẽ dẫn đến ức chế gián tiếp các enzym, cuối cùng dẫn đến ức chế tổng hợp acid nucleic và tổng hợp ATP.

Dược động học

Hấp thu:

Atovaquon hòa tan cao trong lipid, ít hòa tan trong nước. Chế độ ăn nhiều chất béo cùng với uống atovaquon làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu thuốc, tăng AUC 2 - 3 lần và Cmax 5 lần so với chế độ ăn chay. Sinh khả dụng của atovaquon phụ thuộc vào từng cá thể. Khi uống trong bữa ăn, đặc biệt thức ăn có nhiều chất béo, sinh khả dụng tăng gấp 2 lần so với khi không ăn. Sinh khả dụng của atovaquon dạng dung dịch là 47%, dạng viên 23% khi uống trong bữa ăn.

Phân bố:

Sau khi tiêm tĩnh mạch atovaquon, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (Vdss) là $0,60 \pm 0,17$ L/kg. Khi vào cơ thể, atovaquon liên kết cao với protein (> 99%), nồng độ dao động từ 1 - 90 mcg/ml. Nồng độ atovaquon trong dịch não tủy thấp hơn trong huyết tương.

Chuyển hóa và thải trừ:

Atovaquon được thải trừ qua đường phân là chủ yếu (> 94%), rất ít qua đường nước tiểu, sản phẩm đào thải ở dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải của atovaquon từ 2,2 đến 3,2 ngày ở người lớn và 1 - 2 ngày ở trẻ em.

Chỉ định

Trong dự phòng và điều trị sốt rét, atovaquon được dùng với chỉ định sau:

Phối hợp với proguanil để điều trị sốt rét cấp chưa có biến chứng và dự phòng sốt rét do *P. falciparum* hoặc các trường hợp sốt rét do *P. vivax* kháng với cloroquin hoặc bệnh nhân không dung nạp với các thuốc sốt rét khác.

Điều trị các bệnh do đơn bào (*Babesiosis*, *Toxoplasmosis*), nhưng thường phải phối hợp với một số thuốc khác.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với atovaquon hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy gan, suy thận nặng.

Thận trọng

Có thể xảy ra phản ứng dị ứng như hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson ở bệnh nhân sử dụng atovaquon. Thuốc có thể gây chóng mặt, do vậy khi dùng thuốc không lái xe, sử dụng máy móc, hoặc làm bất cứ việc gì đòi hỏi sự tỉnh táo. Hạn chế đồ uống có cồn khi dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của atovaquon trong thời kỳ mang thai trên người chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, chỉ sử dụng thuốc này khi thật cần thiết, bệnh nhân nhiễm trùng *P. falciparum* đã kháng thuốc hoặc bệnh nhân không dung nạp với các thuốc sốt rét khác. Khi sử dụng cho phụ nữ có thai cần xem xét giữa nguy cơ và lợi ích. Thuốc sử dụng dạng phối hợp với proguanil.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng atovaquon cho phụ nữ đang cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Trong điều trị và dự phòng sốt rét, atovaquon được sử dụng phối hợp với proguanil như sau:

Điều trị sốt rét:

Điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng và sốt rét do *P. vivax* đã kháng với cloroquin, thường kết hợp với proguanil. Điều trị sốt rét do *P. vivax* cần kết hợp thêm với primaquin phosphat 14 ngày để diệt thể ngủ trong gan.

Liều người lớn: 1g atovaquon và 400 mg proguanil hydrochlorid (tương đương 4 viên loại dùng cho người lớn), dùng 1 lần/ngày x 3 ngày.

Liều trẻ em tính theo cân nặng:

Từ 5 đến < 9 kg: 125 mg atovaquon và 50 mg proguanil hydrochlorid (tương đương 2 viên loại dùng cho trẻ em), dùng 1 lần/ngày x 3 ngày.

Từ 9 đến < 11 kg: 187,5 mg atovaquon và 75 mg proguanil hydrochlorid (tương đương 3 viên loại dùng

cho trẻ em), dùng 1 lần/ngày x 3 ngày.

Từ 11 đến < 21 kg: 250 mg atovaquon và 100 mg proguanil hydrochlorid (tương đương 1 viên loại dùng cho người lớn), dùng 1 lần/ngày x 3 ngày.

Từ 21 đến < 31 kg: 500 mg atovaquon và 200 mg proguanil hydrochlorid (tương đương 2 viên loại dùng cho người lớn), dùng 1 lần/ngày x 3 ngày.

Từ 31 đến < 40 kg: 750 mg atovaquon và 300 mg proguanil hydrochlorid (tương đương 3 viên loại dùng cho người lớn), dùng 1 lần/ngày x 3 ngày.

≥ 40 kg: liều dùng như người lớn.

Thuốc được uống ngay trong bữa ăn hoặc uống sữa sẽ làm tăng khả năng hấp thu của thuốc. Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 60 phút sau uống, thì cần cho bệnh nhân uống nhắc lại.

Dự phòng sốt rét:

Atovaquon + proguanil được uống 1 - 2 ngày trước khi đi vào vùng sốt rét, tiếp tục uống trong suốt thời gian ở trong vùng sốt rét và 7 ngày sau khi ra khỏi vùng sốt rét.

Liều người lớn: 250 mg atovaquon và 100 mg proguanil hydrochlorid (1 viên loại dùng cho người lớn) x 1 lần/ngày.

Liều trẻ em:

Từ 11 đến < 21 kg: 62,5 mg atovaquon và 25 mg proguanil hydrochlorid (1 viên loại dùng cho trẻ em) x 1 lần/ngày.

Từ 21 đến < 31 kg: 125 mg atovaquon và 50 mg proguanil hydrochlorid (2 viên loại dùng cho trẻ em) x 1 lần/ngày.

Từ 31 đến < 40 kg: 187,5 mg atovaquon và 75 mg proguanil hydrochlorid (3 viên loại dùng cho trẻ em) x 1 lần/ngày.

≥ 40 kg: liều dự phòng như với người lớn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất liên quan đến việc sử dụng atovaquon phối hợp proguanil là nhức đầu, ho và các triệu chứng đường tiêu hóa như: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Tác dụng không mong muốn khác có thể gặp: chán ăn, suy nhược, chóng mặt, sốt, mất ngủ, phát ban, tăng enzym gan (AST và ALT), hạ natri máu, rối loạn huyết học như thiếu máu, giảm bạch cầu. Hiếm gặp hơn là các phản ứng dị ứng (như phù mạch, sốc phản vệ, nổi mề đay và viêm mạch), hội chứng Stevens - Johnson. Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đơn thuần atovaquon trong điều trị và phòng viêm phổi do *Pneumocystis* cũng tương tự. Atovaquon nên tránh ở bệnh nhân có rối loạn tiêu hóa, có thể làm giảm sự hấp thu của thuốc.

Hướng dẫn xử trí ADR

Thường thì các tác dụng không mong muốn sẽ tự khỏi. Khi gặp ADR cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân và điều trị theo triệu chứng. Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc cho atovaquon. Các trường hợp quá liều do atovaquon có thể gây ra methemoglobin (môi và da màu xanh xám, mệt mỏi, khó thở), phát ban. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và điều trị hỗ trợ tùy theo các triệu chứng tại các khoa điều trị tích cực từ tuyến huyện trở lên.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời atovaquon với các kháng sinh tác dụng trên vi khuẩn nội bào như rifampin, rifabutin, sẽ làm giảm nồng độ của atovaquon tương ứng từ 34% đến 50%. Không sử dụng đồng thời tetracyclin với atovaquon vì tetracyclin làm giảm nồng độ của atovaquon trong huyết tương đến 40%. Uống đồng thời atovaquon với trimethoprim + sulfamethoxazol (TMP-SMX) làm giảm nồng độ của TMP-SMX trong huyết tương 17% và 8% tương ứng với 2 thuốc trên. Với các thuốc kháng virus như indinavir, atovaquon làm giảm 23% nồng độ đáy của indinavir. Thuốc chống nôn metoclopramid làm giảm sinh khả dụng của atovaquon, chỉ nên sử dụng đồng thời khi không có các thuốc chống nôn khác. Một số thuốc khác cũng làm giảm nồng độ atovaquon trong huyết tương như aciclovir, các thuốc trị tiêu chảy, benzodiazepin, cephalosporin, thuốc nhuận tràng, thuốc phiện và paracetamol.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên: như điều kiện bảo quản thuốc viên nén thông thường.

Dạng hỗn dịch uống: đóng trong chai màu, nút kín, tránh ánh sáng. Bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15 - 25°C, không bảo quản ở tủ âm.

Một số biệt dược

Dạng viên: ở dạng phối hợp với proguanil (xem chuyên luận thuốc phối hợp tương ứng).

Dạng hỗn dịch uống (thường dùng với chỉ định ngoài sốt rét): Mepron, Wellvone.

6. CLINDAMYCIN

Tên chung quốc tế: Clindamycine.

Tên khác: Clindamycin, Clindamycina.

Mã ATC: J01FF01, G01AA10, D10AF01.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang (dạng clindamycin hydroclorid) chứa 75 mg, 150 mg và 300 mg clindamycin.

Thuốc tiêm (dạng clindamycin phosphat) chứa 150 mg clindamycin/ml, ống 2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clindamycin là kháng sinh nhóm lincosamid, dẫn chất của lincomycin có chứa clo. Clindamycin có tác dụng trên nhiều loại vi khuẩn và trên một số sinh vật đơn bào (protozoa) như *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp. Với các *Plasmodium*, clindamycin có tác dụng diệt thể phân liệt

trong máu và mô. Với vi khuẩn, cơ chế tác dụng của clindamycin là ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn khi gắn vào tiểu thể 50S của ribosom.

Phổ kháng khuẩn:

Các vi khuẩn hiếu khí Gram dương, bao gồm *Streptococci*, *Staphylococci*, *Bacillus anthracis*, và *Corynebacterium diphtheriae*. Các vi khuẩn kỵ khí Gram dương bao gồm *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium perfringens* và *Cl. tetani*. Các vi khuẩn kỵ khí Gram âm bao gồm *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. như *B. fragilis*.

Được động học

Clindamycin được hấp thu khoảng 90% khi uống. Thức ăn chỉ làm chậm nhưng không ảnh hưởng đến tổng lượng thuốc được hấp thu. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống ở trẻ em và khoảng 3 giờ ở người lớn. Thuốc liên kết 90% với protein huyết tương, phân bố rộng rãi trong các tổ chức của cơ thể, qua được rau thai, sữa mẹ nhưng không qua hàng rào máu-não; tích lũy trong tế bào bạch cầu, đại thực bào và mật. Clindamycin chuyển hoá ở gan thành chất chuyển hoá có hoạt tính là N-demethyl sulfoxid, và chất chuyển hoá mất hoạt tính. Khoảng 10% liều dùng được bài xuất qua nước tiểu và 4% qua phân ở dạng còn hoạt tính. Thời gian bán thải khoảng 2 - 3 giờ và kéo dài hơn ở trẻ sinh non hoặc bệnh nhân suy thận nặng. Clindamycin không bị loại trừ qua thẩm tích.

Chỉ định

Trong điều trị sốt rét do *Plasmodium*, clindamycin được phối hợp với các thuốc chính là artemisinin và dẫn chất (trong phối hợp ACT) hoặc quinin (Non-ACT therapy). Để dự phòng sốt rét, clindamycin được dùng phối hợp với quinin.

Vì có nguy cơ cao gây viêm đại tràng giả mạc nên clindamycin không phải là thuốc được ưu tiên lựa chọn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clindamycin hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Không tiêm các dạng chế phẩm có chứa benzyl alcohol cho trẻ sơ sinh vì có thể dẫn đến tử vong.

Thận trọng

Với bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh đường tiêu hoá, đặc biệt là viêm ruột kết giả mạc. Lưu ý với bệnh nhân có cơ địa dị ứng. Cần kiểm tra định kỳ chức năng gan thận và đếm tế bào máu với bệnh nhân điều trị kéo dài và trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Clindamycin được xem là an toàn và được dùng điều trị cho phụ nữ mang thai. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Thời kỳ cho con bú

Clindamycin bài tiết vào sữa mẹ (khoảng 0,7 - 3,8 microgam/ml sau khi dùng liều 150 mg đường uống hoặc 600 mg đường tiêm tĩnh mạch). Lượng thuốc này không

gây tác hại cho trẻ bú mẹ. Tuy nhiên vẫn cần thận trọng khi dùng thuốc trong thời gian đang cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Trong điều trị sốt rét, clindamycin được sử dụng như sau:

Người lớn: 20 mg/kg/lần cách 8 giờ một lần hoặc 450 mg/lần cách 8 giờ một lần trong 7 ngày. Có thể dùng dạng tiêm nếu bệnh nhân không uống được.

Trẻ em: 7 - 13 mg/kg (tối đa 450 mg)/lần cách 8 giờ một lần trong 7 ngày.

Lưu ý: do tác dụng kích ứng mạnh nên khi dùng đường uống phải uống nhiều nước; khi dùng đường tiêm bắp, phải tiêm sâu; khi tiêm tĩnh mạch phải tuân thủ độ pha loãng và tốc độ truyền.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Các triệu chứng rối loạn tiêu hoá như buồn nôn, nôn, đau quặn bụng... Ỉa chảy nhẹ (20%).

Phản ứng quá mẫn gặp ở khoảng 10% bệnh nhân với triệu chứng ban đỏ, mày đay.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phản ứng tại chỗ sau tiêm bắp, viêm tắc tĩnh mạch sau tiêm tĩnh mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Quá mẫn: hội chứng Stevens-Johnson (SJS), viêm da tróc vảy hoặc sốc phản vệ.

Máu: giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin.

Tiêu hóa: viêm ruột kết giả mạc do *Clostridium difficile*, gặp khi điều trị và cả vài tuần sau khi đã ngừng thuốc, có thể dẫn đến tử vong.

Gan: tăng transaminase, vàng da.

Thận: suy thận với protein niệu, tăng nitơ máu, vô niệu.

Hướng dẫn xử trí ADR

Ngừng ngay thuốc nếu gặp viêm ruột kết giả mạc. Dùng metronidazol hoặc vancomycin uống. Các ADR khác xử trí như hướng dẫn chung về xử trí ADR của thuốc sốt rét (Phần 4).

Quá liều và xử trí

Cho đến nay chưa có thông tin về quá liều. Không có điều trị đặc hiệu mà chỉ xử trí triệu chứng. Clindamycin không bị loại trừ qua thẩm tích.

Tương tác thuốc

Clindamycin có tác dụng phong bế thần kinh-cơ khi dùng liều cao. Tác dụng phụ này tăng khi dùng cùng với các thuốc có cùng tác dụng, dẫn đến nguy cơ ức chế hô hấp.

Với một số thuốc kháng khuẩn khác nhóm: có thể xảy ra hiệp đồng hoặc đối kháng khi phối hợp. Ví dụ: đối kháng với tác dụng của các kháng sinh nhóm macrolid và cloramphenicol, giảm tác dụng diệt khuẩn của aminoglycosid nhưng hiệp đồng làm tăng tác dụng trên vi

khuẩn kỵ khí của metronidazol, ciprofloxacin... Tăng tác dụng của primaquin trên *Pneumocystis jirovecii*.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không vượt quá 30°C trong bao bì kín.

Một số biệt dược

Dạng uống sản xuất tại Việt Nam: nhiều chế phẩm, ví dụ Zurer-300, Clinecid 300 mg, Pyclin-300, Clinzaxim 150 và Clinzaxim 300, Clindaneu, Clindamycin 300, Ibadaline, Clindathepharm capsule, Nakai và các thuốc generic khác.

Dạng thuốc tiêm sản xuất tại Việt Nam: nhiều chế phẩm, ví dụ Clyodas, Clindamycin 300 mg/2ml, Clindamycin 600 mg/4ml, Clindacin 300 và Clindacin 600, Thendacin...

Dạng uống, sản xuất tại nước ngoài có ở Việt Nam: Candisafe (Ấn Độ), Clinda (Hàn Quốc), Clindamark 150 và Clindamark 300 (Ấn Độ), Dakina (Hàn Quốc), Dalacin C (Pháp, Bỉ), Flamiclinda 150 và Flamiclinda 300 (Ấn Độ), Kojarclinda 300 mg Capsule (Đài Loan), Napecolin 300 mg Capsule (Đức), Ponysta (Colombia), Unilimadin (Hàn Quốc), Zolmycin 150 (Ấn Độ)...

Dạng thuốc tiêm, sản xuất tại nước ngoài có ở Việt Nam: Clintaxin (Ấn Độ), Dalacin C (Pháp, Bỉ), Forzid (Argentina), Fukanzol (Trung Quốc), Unilimadin (Hàn Quốc)...

7. CLOROQUIN

Tên chung quốc tế: Chloroquine.

Tên khác: Chlorochin, Chlorochina, Chloroquin, Chloroquinum, Cloroquina, Cloroquina, Klorokiini, Klorokin.

Mã ATC: P01BA01.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén chứa 100 mg, 150 mg hoặc 250 mg cloroquin base ở dạng phosphat hoặc sulfat (100 mg cloroquin base tương ứng 161 mg cloroquin phosphat, tương ứng 136 mg cloroquin sulfat).

Siro chứa 50 mg/5 ml cloroquin base ở dạng phosphat hoặc sulfat.

Dung dịch tiêm chứa 40 mg/ml cloroquin base ở dạng phosphat, sulfat hoặc hydrochlorid, ống 5 ml.

Được lý và cơ chế tác dụng

Cloroquin thuộc nhóm 4-aminoquinolin, được dùng rộng rãi trong điều trị và dự phòng sốt rét. Cloroquin có tác dụng tốt với thể phân liệt trong máu và giao bào của *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* và *P. knowlesi*, hiện đã giảm hiệu quả với *P. falciparum* ở nhiều vùng trên thế giới do *P. falciparum* đã kháng với thuốc này. Cloroquin cũng có tác dụng diệt giao bào non (giai đoạn 1 - 3) của *P. falciparum*. Thuốc không có tác dụng diệt thể ngủ trong gan và vì thế thường được phối hợp với primaquin để điều trị tệt căn ở bệnh nhân sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale*.

Về cơ chế tác dụng: cloroquin cản trở quá trình tiêu hóa hemoglobin của ký sinh trùng trong hồng cầu, đồng thời cũng cản trở sự tổng hợp nucleoprotein của ký sinh trùng. Hiện tượng kháng thuốc của ký sinh trùng liên quan đến sự biến đổi các gen vận chuyển *PfCRT* và *PfMDR*, các gen làm giảm nồng độ của cloroquin trong không bào dinh dưỡng của ký sinh trùng.

Dược động học

Cloroquin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa sau khi uống, mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết tương có thể biến đổi rất nhiều. Nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống từ 3 - 7 giờ. Sinh khả dụng theo đường uống tăng lên khi cloroquin được uống trong bữa ăn. Thuốc cũng được hấp thu rất nhanh sau khi tiêm bắp và tiêm dưới da. Nồng độ đỉnh đạt được khoảng 30 phút sau khi tiêm. Cloroquin phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể, kể cả trong nhau thai và sữa mẹ, với thể tích phân bố lớn. Thuốc tích lũy với nồng độ cao trong thận, gan, phổi, lách và gắn mạnh với tế bào chứa melanin như ở mắt và da. Một lượng nhỏ thuốc được phân bố ở tim do đó có thể gây độc tính thoáng qua sau khi tiêm tĩnh mạch nếu không kiểm soát liều lượng chặt chẽ. Khoảng 60% cloroquin liên kết với protein huyết tương. Thuốc được chuyển hóa trong gan bởi các enzyme CYP2C8 và CYP3A4, thành chất chuyển hóa chính là monodesethylcloroquin có hoạt tính chống sốt rét tương tự cloroquin. Thuốc được thải trừ chậm qua thận với thời gian bán thải từ 1 - 2 tháng.

Chỉ định

Trong điều trị và dự phòng sốt rét, cloroquin được sử dụng với chỉ định như sau:

Điều trị sốt rét chưa biến chứng do *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* và *P. knowlesi*. Do hiện tượng kháng thuốc của ký sinh trùng nên cloroquin không còn được dùng để điều trị sốt rét do *P. falciparum* ở hầu hết các vùng trên thế giới. Thuốc còn được dùng để dự phòng sốt rét cho người mang thai hoặc người chưa có miễn dịch khi đi vào vùng sốt rét.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các thuốc nhóm 4-aminoquinolin (như cloroquin, hydroxyclozoquin), các thay đổi về thị lực, bệnh võng mạc, bệnh thận, sốt rét do *P. falciparum* đã kháng với cloroquin.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cloroquin với người mắc bệnh gan, thận, bệnh đường tiêu hóa, giảm thính lực, nghiện rượu, bệnh vẩy nến, rối loạn chuyển hóa porphyrin, tiền sử động kinh, hoặc khi kết hợp với các thuốc có độc tính trên gan. Với người bệnh thiếu enzym G6PD, cloroquin và các 4-aminoquinolin khác có thể gây thiếu máu tan máu và suy thận. Cloroquin có thể gây độc với tim, cần truyền chậm khi tiêm truyền tĩnh mạch. Nếu người bệnh dùng thuốc trong thời gian dài hoặc dùng liều cao, cần theo dõi công thức máu, kiểm tra mắt và thính giác. Ngừng thuốc ngay nếu trong quá trình điều trị phát hiện người bệnh bị rối loạn máu nặng.

Thời kỳ mang thai

Có một vài trường hợp nghi ngờ cloroquin gây quái thai ở phụ nữ mang thai, bao gồm cả giảm sức nghe và thị lực, nhưng không ảnh hưởng đến trọng lượng của trẻ sơ sinh. Ở liều điều trị và dự phòng sốt rét do *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, cloroquin an toàn với phụ nữ mang thai, nhưng cần theo dõi chặt chẽ. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Thời kỳ cho con bú

Cloroquin được phân bố trong sữa mẹ, nhưng với một lượng vừa đủ để dự phòng sốt rét cho trẻ bú. Không tác dụng phụ nào được ghi nhận ở trẻ bú mẹ mà mẹ có dùng cloroquin. Do đó, cloroquin có thể dùng được cho phụ nữ nuôi con bú.

Liều lượng và cách dùng

Cloroquin có thể được dùng ở dạng muối phosphat, sulfat hoặc hydroclorid. Liều lượng của cloroquin thường được tính theo cloroquin base. 300 mg cloroquin base tương đương với 500 mg cloroquin phosphat hoặc 400 mg cloroquin sulfat. 40 mg cloroquin base tương đương với 50 mg cloroquin hydroclorid.

Trong điều trị và dự phòng sốt rét, cloroquin được sử dụng như sau:

Điều trị sốt rét do P. vivax, P. malariae, P. ovale và các chủng P. falciparum còn nhạy cảm:

Tổng liều tương đương 25 mg/kg cloroquin base trong 3 ngày.

Cách thứ nhất: lần đầu uống 10 mg/kg, sau 6 - 8 giờ uống 5 mg/kg, 2 ngày sau mỗi ngày uống 5 mg/kg.

Cách thứ hai: hai ngày đầu mỗi ngày uống 10 mg/kg, ngày thứ 3 uống 5 mg/kg. Đôi khi với người lớn, liều dùng không cần tính theo thể trọng, mà dùng như sau: lần đầu 600 mg, sau 6 - 8 giờ dùng tiếp 300 mg, hai ngày sau mỗi ngày uống 300 mg.

Trường hợp người bệnh không uống được thì tiêm truyền tĩnh mạch cloroquin cùng với natri clorid đẳng trương. Cho một liều lượng tương đương 25 mg/kg cloroquin base truyền nhỏ giọt tĩnh mạch, chia nhiều lần, trong 30 - 32 giờ.

Cách thứ nhất: truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 10 mg/kg cloroquin base kéo dài trong 8 giờ, sau đó truyền thêm 3 lần nữa trong 24 giờ, mỗi lần 5 mg/kg truyền kéo dài 8 giờ.

Cách thứ hai: truyền liên tục 5 lần, mỗi lần 5 mg/kg cloroquin base trong 6 giờ. Theo dõi chặt chẽ huyết áp và các dấu hiệu độc tính khác của thuốc với hệ tim mạch.

Khi không thể tiêm tĩnh mạch, có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Liều tiêm bắp hoặc tiêm dưới da với người lớn và trẻ em là: 3,5 mg/kg, cách 6 giờ/lần hoặc 2,5 mg/kg, cách 4 giờ/lần cho tới tổng liều 25 mg/kg cloroquin base. Liều tiêm bắp hoặc tiêm dưới da một lần không nên vượt quá 5 mg/kg dạng base vì trẻ em đặc biệt nhạy cảm với thuốc. Phản ứng nghiêm trọng và tử vong đột ngột đã được báo cáo sau khi tiêm cho trẻ em ở liều cao > 5 mg base/kg.

Khi tình trạng người bệnh cải thiện, có thể uống được thì chuyển sang dùng dạng thuốc uống.

Chương trình phòng chống sốt rét Việt Nam dùng viên

nén cloroquin phosphat 250 mg (tương đương 150 mg cloroquin base). Liều tính theo cân nặng như sau: hai ngày đầu, mỗi ngày 10 mg base/kg, ngày thứ 3: 5 mg base/kg. Nếu không có cân, liều lượng tính theo tuổi như sau:

Dưới 1 tuổi: hai ngày đầu, mỗi ngày 1/2 viên, ngày thứ 3 uống 1/4 viên;

Từ 1 đến < 5 tuổi: hai ngày đầu, mỗi ngày uống 1 viên, ngày thứ 3 uống 1/2 viên;

Từ 5 đến < 12 tuổi: hai ngày đầu, mỗi ngày uống 2 viên, ngày thứ 3 uống 1 viên;

Từ 12 đến < 15 tuổi: hai ngày đầu, mỗi ngày uống 3 viên, ngày thứ 3 uống 1½ viên;

Từ 15 tuổi trở lên: hai ngày đầu, mỗi ngày uống 4 viên (chia 2 lần, cách nhau 8 giờ), ngày thứ 3 uống 2 viên.

Điều trị dự phòng sốt rét:

Cho người từ vùng không có sốt rét hoặc vùng sốt rét lưu hành nhẹ đi vào vùng sốt rét lưu hành nặng. Dùng viên nén cloroquin phosphat 250 mg (tương đương 150 mg base) như sau:

Trẻ em < 4 tháng: ¼ viên/tuần;

Từ 4 tháng đến < 3 tuổi: ½ viên/tuần;

Từ 3 đến < 5 tuổi: ¾ viên/tuần;

Từ 5 đến < 11 tuổi: 1 viên/tuần;

Từ 11 tuổi trở lên: 2 viên/tuần.

Bắt đầu uống 1 tuần trước khi đi vào vùng sốt rét và uống liên tục cho tới sau khi ra khỏi vùng sốt rét 4 tuần.

Chương trình phòng chống sốt rét Việt Nam hiện không khuyến cáo dùng thuốc này để dự phòng sốt rét.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng phụ ở liều điều trị và dự phòng sốt rét của cloroquin thường ít gặp và ít nghiêm trọng hơn khi dùng liều cao và kéo dài trong điều trị viêm khớp dạng thấp.

Thường gặp, $ADR > 1/100$: đau đầu, ban da, ngứa, rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, ỉa chảy).

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$:

Tâm thần: loạn tâm thần, ảo giác, mê sảng, lo âu, mất ngủ, phiền muộn, thay đổi nhân cách.

Mắt: nhìn mờ, bệnh giác mạc, giảm thị lực, bệnh võng mạc.

Hiếm gặp: $ADR < 1/1000$:

Toàn thân: bệnh thần kinh cơ, bệnh cơ.

Tóc: rụng tóc, biến đổi sắc tố của tóc.

Da: nhạy cảm ánh sáng, các màng niêm dịch và da hình thành sắc tố màu xanh đen.

Máu: suy tủy, mất bạch cầu hạt có phục hồi, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính.

Thần kinh trung ương: co giật, ù tai, giảm thính lực, điếc.

Tuần hoàn: độc với hệ tim mạch, ngừng tim, ngừng thở.

Hướng dẫn xử trí ADR

Xem Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Cloroquin có giới hạn an toàn thấp và rất nguy hiểm khi quá liều. Liều 20 mg/kg có thể gây độc và 30 mg/kg có thể gây tử vong. Quá liều cloroquin cấp tính có thể gây tử vong trong 2 - 3 giờ sau khi uống thuốc. Các triệu chứng quá liều xuất hiện rất nhanh, lúc đầu người bệnh có thể thấy hoa mắt, choáng váng, lơ mơ, đau đầu, rối loạn tiêu hóa, sau đó nhanh chóng bị rối loạn thị lực (mù), co giật, hạ kali máu, hạ huyết áp, loạn nhịp tim, ngừng tim, ngừng thở đột ngột. Điện tâm đồ có thể thấy ngừng tâm nhĩ, nhịp nút nhĩ-thất, thời gian dẫn truyền trong thất kéo dài, nhịp tim chậm dẫn tới rung tâm thất hoặc ngừng tim.

Xử trí quá liều: không có điều trị đặc hiệu, nhưng dùng đồng thời diazepam và adrenalin (epinephrin) rất có hiệu quả. Khi có triệu chứng quá liều, cần gấp rút gây nôn hoặc rửa dạ dày trước khi đưa người bệnh đến bệnh viện. Có thể dùng than hoạt với liều gấp 5 lần lượng cloroquin người bệnh đã dùng. Trường hợp thiếu oxy, cần cung cấp oxy hoặc hô hấp nhân tạo, đôi khi phải áp dụng biện pháp mở thông khí quản, đặt ống khí quản, sau đó tiếp tục rửa dạ dày nếu cần. Nếu tụt huyết áp, có thể dùng các thuốc nâng huyết áp. Người bệnh qua được cơn cấp tính và không còn triệu chứng vẫn cần được theo dõi chặt chẽ trong ít nhất 6 giờ. Trường hợp quá liều và mất cảm, truyền dịch và dùng 8 g amoni clorid hàng ngày (cho người lớn), chia nhiều lần để acid hóa nước tiểu, hỗ trợ quá trình lợi tiểu.

Tương tác thuốc

Nguy cơ loạn nhịp tim tăng lên khi dùng đồng thời cloroquin với halofantrin hoặc các thuốc có khả năng gây

kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Nguy cơ co giật tăng lên khi dùng đồng thời với mefloquin, tăng nguy cơ phản ứng trương lực cơ cấp khi dùng kèm metronidazol. Cloroquin bị giảm hấp thu khi dùng đồng thời với các thuốc kháng acid và kaolin, giảm chuyển hóa và độ thanh thải khi dùng đồng thời với cimetidin, tăng nồng độ trong huyết tương khi dùng kèm với paracetamol. Cloroquin làm giảm sinh khả dụng của ampicillin và praziquantel, giảm hiệu quả điều trị của thyroxin, đối kháng với tác dụng chống động kinh của carbamazepin và natri valproat và làm tăng nồng độ của cyclosporin trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất ở 15 - 30°C trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng. Để xa tầm với của trẻ em.

Một số biệt dược

Sản xuất tại Việt Nam: Malachlo (155 mg cloroquin base), cloroquin phosphat 250 mg.

Một số biệt dược ở nước ngoài: Avloclor 250 mg, Aralen, Malarex, Nivaquine.

8. DIHYDROARTEMISININ

Tên chung quốc tế: Arteminol.

Tên khác: Dihydroqinghaosu, DHA.

Mã ATC: P01BE05.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén chứa 20 mg, 60 mg hoặc 80 mg dihydroartemisinin.

Viên đạn chứa 80 mg dihydroartemisinin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dihydroartemisinin là chất chuyển hóa có hoạt tính của một số dẫn xuất nhóm artemisinin như: artesunat, artemether và arteether. Dihydroartemisinin có hoạt tính cao hơn so với các chất gốc chưa chuyển hóa khi diệt thể phân liệt (schizont) trong máu của ký sinh trùng và là thuốc có hoạt tính chống sốt rét cao nhất so với các thuốc cùng nhóm.

Dihydroartemisinin có hiệu quả cao trong điều trị sốt rét do *Plasmodium falciparum* chưa biến chứng đa kháng thuốc. Tuy nhiên, gần đây đã có bằng chứng về hiện tượng kháng của ký sinh trùng với thuốc này ở một số nước Đông Nam Á (Thái Lan, Campuchia và Việt Nam).

Thuốc không có tác dụng diệt thể ngủ trong gan nhưng có làm giảm tỷ lệ giao bào của ký sinh trùng. Hiện nay, thuốc thường được dùng phối hợp với một thuốc sốt rét khác có thời gian bán thải dài hơn để giảm hiện tượng kháng thuốc của ký sinh trùng.

Cơ chế tác dụng xem artemisinin.

Dược động học

Dihydroartemisinin được hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 1 - 2,5 giờ. Hấp thu qua đường trực tràng chậm hơn, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau khoảng 4 giờ dùng thuốc. Dihydroartemisinin có khả năng liên kết với protein huyết tương 44 - 93%. Thời

gian bán thải của dihydroartemisinin xấp xỉ 45 phút đến 1 giờ qua con đường glucuronyl hóa ở ruột và gan. Thuốc được thải hoàn toàn khỏi vòng tuần hoàn trong 8 - 10 giờ.

Chỉ định

Điều trị sốt rét do *Plasmodium falciparum*. Không khuyến cáo dùng dihydroartemisinin trong điều trị sốt rét do các loài Plasmodium khác (*P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* và *P. knowlesi*) do có những thuốc điều trị sốt rét khác có hiệu quả hơn (ví dụ cloroquin).

Hiện nay, dihydroartemisinin thường được dùng phối hợp với một thuốc sốt rét khác có thời gian bán thải dài hơn (như piperaquin) để làm giảm hiện tượng kháng thuốc của ký sinh trùng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc, phụ nữ có thai 3 tháng đầu.

Thận trọng

Liều cao, dihydroartemisinin gây độc với hệ thần kinh trung ương của động vật nhưng chưa chứng minh được trên người.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy, ở liều cao, dihydroartemisinin và dẫn xuất nhóm artemisinin có thể làm chết phôi thai và gây dị dạng phôi thai trong những tháng đầu của thai kỳ.

Chưa có bằng chứng về tính an toàn của dihydroartemisinin và dẫn xuất nhóm artemisinin trên phụ

nữ có thai 3 tháng đầu của thai kỳ, do đó không nên dùng cho bệnh nhân sốt rét thuộc nhóm đối tượng này trừ khi phác đồ ưu tiên không có sẵn hoặc thất bại. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ liệu dihydroartemisinin có qua sữa mẹ hay không, do đó nên ngừng cho bú nếu mẹ được điều trị bằng thuốc này.

Liều lượng và cách dùng

Dihydroartemisinin có thể dùng đường uống hay đặt trực tràng. Liều được khuyến cáo là 4 mg/kg một lần duy nhất trong ngày đầu, sau đó mỗi ngày 2 mg/kg/ngày x 6 ngày liên tiếp.

Hiện nay, dihydroartemisinin chủ yếu được dùng phối hợp với piperaquin phosphat hoặc mefloquin (xem chuyên luận thuốc phối hợp dihydroartemisinin và piperaquin).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dihydroartemisinin được dung nạp tốt và an toàn. Một số tác dụng phụ được báo cáo gồm: rối loạn nhẹ đường tiêu hóa, chóng mặt, ù tai, giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu trung tính, tăng enzym gan và hiếm gặp một số bất thường về điện tim (chậm nhịp tim, kéo dài khoảng QT).

Hiếm gặp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng typ 1 (tỷ lệ xấp xỉ 1/3000 trường hợp) khi dùng dihydroartemisinin hay các dẫn xuất nhóm artemisinin.

Hướng dẫn xử trí ADR

Ở liều điều trị, các tác dụng phụ của dihydroartemisinin thường nhẹ và tự mất đi sau khi ngừng thuốc.

Nếu xuất hiện phản ứng quá mẫn thì ngừng thuốc; dùng adrenalin, kháng histamin và các thuốc hỗ trợ khác nếu cần.

Quá liều và xử trí

Liều cao dihydroartemisinin gây độc với hệ thần kinh trung ương và phôi thai trong những tháng đầu của thai kỳ đã được chứng minh trên động vật. Xử trí quá mẫn tương tự xử trí ADR.

Tương tác thuốc

Cũng như các dẫn chất artemisinin khác, dihydroartemisinin có thể gây kéo dài khoảng QT nên cần tránh hoặc phải thận trọng khi phối hợp với các thuốc khác cũng có khả năng kéo dài khoảng QT sau:

Artemether + lumefantrin: tránh phối hợp với piperquin + dihydroartemisinin

Các thuốc amiodaron, domperidon, haloperidol, kháng sinh nhóm macrolid, methadon, miconazol, saquinavir, sotalol, thuốc chống nấm nhóm imidazol, thuốc chống nấm nhóm triazol, thuốc chống loạn thần nhóm phenothiazin, thuốc chống trầm cảm, vinblastin, vincristin: có thể tăng nguy cơ loạn nhịp thất - tránh phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Dihydroartemisinin là hoạt chất ít bền vững nhất trong số các dẫn xuất nhóm artemisinin. Thuốc rất khó tan trong nước, vì thế các dạng bào chế của thuốc thường được kết hợp với tá dược để làm tăng khả năng hấp thu.

Bảo quản ở nhiệt độ từ 4 đến $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Một số biệt dược

Hiện các dạng thuốc uống đơn chất chứa artemisinin hoặc dẫn xuất của artemisinin đã không còn được sử dụng theo Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/05/2013 của Cục Quản lý Dược. Chế phẩm dạng uống chứa dihydroartemisinin trên thị trường là các chế phẩm phối hợp dihydroartemisinin và piperaquin (xem chuyên luận thuốc phối hợp tương ứng).

9. DOXYCYCLIN

Tên chung quốc tế: Doxycycline.

Tên khác: Doksisiklin; Doksisykliini;
Doksycyklina; Doxiciclina;
Doxiciklin; Doxycyclin;
Doxycyclinum; GS- 3065.

Mã ATC: A01AB22, J01AA02.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo doxycyclin base.

Doxycyclin hydroclorid: viên nén hoặc nang 100 mg.

Doxycyclin hyclat: nang 50 mg, 100 mg. Viên nén bao phim 100 mg.

Bột để tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg, 200 mg.

Doxycyclin monohydrat: nang 50 mg, 100 mg. Viên nén bao phim 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxycyclin là kháng sinh thuộc nhóm tetracyclin, được tổng hợp từ oxytetracyclin. Doxycyclin là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng kìm khuẩn. Thuốc ức chế tổng hợp protein ở những vi khuẩn nhạy cảm do gắn vào tiểu đơn vị 30S và có thể cả với tiểu đơn vị 50S của ribosom, ức chế gắn aminoacyl- tRNA trong quá trình tổng hợp protein. Doxycyclin có phạm vi kháng khuẩn rộng với nhiều vi khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và Gram âm, với một số vi sinh vật khác như Rickettsia, Mycoplasma, Chlamydia, xoắn khuẩn, Leptospira,... và ký sinh trùng sốt rét. Doxycyclin có tác dụng với thể vô tính trong hồng cầu của *P. falciparum*, nhưng không có tác dụng diệt giao tử và không có tác dụng với thể ngoại hồng cầu của *P. falciparum*. Doxycyclin không có tác dụng kháng nấm và virus. Có kháng chéo giữa doxycyclin và các kháng sinh khác trong nhóm tetracyclin. Doxycyclin được ưa dùng hơn các tetracyclin khác vì được hấp thu tốt hơn, có thời gian bán thải dài hơn, cho phép dùng thuốc ít lần trong ngày và an toàn hơn với người suy thận (doxycyclin có thể dùng được ở người suy thận nhưng phải thận trọng).

Dược động học

Doxycyclin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (90 - 100% liều uống); thức ăn và sữa ít ảnh hưởng đến hấp thu. Khoảng 80 - 95% doxycyclin trong máu gắn vào protein huyết tương. Sau khi uống 200 mg doxycyclin, nồng độ cao nhất của thuốc trong huyết tương đạt 2,6 microgam/ml sau 2 giờ, xuống 1,45 microgam/ml sau 24 giờ. Sau khi truyền tĩnh mạch liều 200 mg, nồng độ cao nhất của thuốc trong huyết tương đạt 5 - 10 microgam/ml, giảm chậm

xuống 1 - 2 microgam/ml, kéo dài trong 24 giờ.

Doxycyclin tan trong lipid hơn tetracyclin. Thuốc phân bố rộng vào các mô và dịch trong cơ thể, thâm tốt vào gan, thận và các xoang. Vào dịch não tủy mức độ trung bình, nồng độ không quá 1 microgam/ml khi không có viêm màng não. Qua nhau thai và phân phối vào sữa mẹ với nồng độ tới 40% nồng độ thuốc trong huyết tương. Thời gian bán thải từ 12 đến 24 giờ.

Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, khoảng 40% liều dùng thải trừ chậm qua nước tiểu; thải trừ nhiều hơn nếu nước tiểu được kiềm hóa. Phần lớn liều dùng được thải trừ qua phân sau khi tạo phức (chelate) ở ruột.

Doxycyclin không tích lũy nhiều ở người suy thận, vì mặc dù thải trừ trong nước tiểu giảm đi nhưng có tăng thải trừ qua phân. Thâm phân máu ít có tác dụng loại bỏ doxycyclin.

Chỉ định

Trong dự phòng và điều trị sốt rét, doxycyclin được dùng với các chỉ định sau:

Điều trị sốt rét thể thông thường:

Doxycyclin phối hợp với quinin là thuốc điều trị thay thế khi không dùng được các thuốc điều trị ưu tiên.

Điều trị sốt rét ác tính:

Doxycyclin phối hợp với quinin là thuốc điều trị sốt rét ác tính hàng 2 khi không dùng được các thuốc điều trị ưu tiên (Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch quinin dihydroclorid cho đến khi người bệnh tỉnh thì chuyển sang uống quinin sulfat).

Dự phòng sốt rét do *P. falciparum* cho người đi trong thời gian ngắn đến vùng có chủng ký sinh trùng kháng cloroquin và/hoặc pyrimethamin + sulfadoxin.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với doxycyclin hoặc các tetracyclin khác.

Trẻ em dưới 8 tuổi (trừ trường hợp bị bệnh than).

Phụ nữ mang thai, cho con bú.

Thận trọng

Ở trẻ dưới 8 tuổi, doxycyclin có thể gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng và giảm tốc độ phát triển xương. Do đó không dùng doxycyclin cho nhóm tuổi này, trừ khi bị bệnh than.

Tránh dùng doxycyclin trong thời gian dài vì có thể gây bội nhiễm vi khuẩn và nấm.

Tránh phơi nắng hoặc tiếp xúc với ánh sáng tử ngoại vì da có thể bị mẫn cảm với ánh sáng.

Nồng độ doxycyclin ở người nghiện rượu có thể bị giảm mạnh xuống thấp hơn nồng độ điều trị.

Doxycyclin có thể gây kích ứng và loét thực quản. Để giảm nguy cơ này, viên nén hoặc nang doxycyclin phải uống với nhiều nước, trong tư thế thẳng đứng và không uống trước khi đi ngủ, không dùng ở người bệnh bị tắc nghẽn hoặc chèn ép thực quản.

Dùng thận trọng ở người suy gan hoặc dùng các thuốc có khả năng gây độc với gan vì đã có báo cáo bất thường về chức năng gan khi dùng thuốc.

Suy thận: không có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian bán thải của doxycyclin ở người có chức năng thận bình thường và người suy thận nặng. Thẩm tách máu không làm thay đổi thời gian bán thải của doxycyclin. Tác dụng kháng đồng hóa của các tetracyclin có thể gây tăng urê máu, nhưng không xảy ra khi dùng doxycyclin ở người suy thận.

Thận trọng khi dùng ở người nhược cơ và lupus ban đỏ hệ thống.

Doxycyclin có thể gây rối loạn thị giác, nhìn mờ, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Không dùng doxycyclin trong thời kỳ mang thai vì có thể gây một số hậu quả với thai như biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, tích lũy trong xương, gây rối loạn cấu trúc xương.

Thời kỳ cho con bú

Doxycyclin được bài tiết vào sữa và có thể tạo phức hợp với calci trong sữa. Do ái lực gắn với calci yếu hơn các tetracyclin khác nên doxycyclin có khả năng gây độc cho trẻ bú mẹ cao hơn các tetracyclin khác. Không dùng doxycyclin cho người mẹ đang cho con bú hoặc phải ngừng cho con bú khi dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tính theo doxycyclin base.

Viên nén hoặc nang doxycyclin phải uống với nhiều nước, trong tư thế thẳng đứng và không uống trước khi đi

ngủ. Nếu bị kích ứng dạ dày, có thể uống trong bữa ăn hoặc cùng với sữa.

Truyền tĩnh mạch: khi dùng đường uống không phù hợp (bệnh nặng, không uống được hoặc nôn nhiều khi uống thuốc). Truyền tĩnh mạch chậm dung dịch doxycyclin hyclat 0,1 - 1,0 mg/ml, trong 1 - 4 giờ. Không tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì gây kích ứng tại chỗ và kém hấp thu. Tránh để thuốc ra ngoài mạch.

Điều trị sốt rét

Chỉ dùng phối hợp doxycyclin với quinin viên (quinin sulfat) hoặc quinin tiêm (quinin hydroclorid/dihydroclorid) ở người lớn và trẻ em trên 8 tuổi.

Điều trị sốt rét thể thông thường: doxycyclin phối hợp với quinin là thuốc điều trị thay thế khi không dùng được các thuốc điều trị ưu tiên.

Dùng viên doxycyclin hàm lượng 100 mg.

Liều dùng doxycyclin tính theo cân nặng: mỗi ngày uống một lần 3 mg/kg, uống trong 7 ngày. Hoặc uống theo nhóm tuổi nếu không có cân như sau:

Nhóm tuổi	Số viên/ngày x số ngày
Từ 8 đến < 12 tuổi	1/2 viên/ngày x 7 ngày
Từ 12 đến < 15 tuổi	3/4 viên/ngày x 7 ngày
Từ 15 tuổi trở lên	1 viên/ngày x 7 ngày

Điều trị sốt rét ác tính: dùng doxycyclin phối hợp với quinin đường tĩnh mạch cho đến khi người bệnh tỉnh thì chuyển sang đường uống, trong tổng thời gian 7 ngày.

Trẻ em trên 8 tuổi:

Dùng đường uống: doxycyclin 4 mg/kg/ngày (tối đa 200 mg/ngày), chia làm 2 lần bằng nhau, dùng trong 7 ngày.

Dùng đường tĩnh mạch, sau đó dùng đường uống: trẻ em trên 8 tuổi, nặng < 45 kg: liều khởi đầu doxycyclin truyền tĩnh mạch 4 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần bằng nhau. Khi người bệnh uống được thì chuyển sang uống 4 mg/kg/ngày (tối đa 200 mg/ngày), chia làm 2 lần bằng nhau, tổng thời gian dùng doxycyclin trong 7 ngày. Trẻ trên 8 tuổi, nặng > 45 kg: liều khởi đầu doxycyclin truyền tĩnh mạch 100 mg mỗi 12 giờ. Khi người bệnh uống được thì chuyển sang uống 100 mg mỗi 12 giờ, tổng thời gian dùng doxycyclin trong 7 ngày.

Người lớn:

Dùng đường uống: mỗi lần uống doxycyclin 100 mg, ngày 2 lần trong 7 ngày.

Dùng đường tĩnh mạch, sau đó dùng đường uống: liều khởi đầu doxycyclin truyền tĩnh mạch 100 mg mỗi 12 giờ. Khi người bệnh uống được thì chuyển sang uống 100 mg mỗi 12 giờ, tổng thời gian dùng doxycyclin trong 7 ngày.

Theo hướng dẫn điều trị sốt rét của Bộ Y tế: doxycyclin phối hợp với quinin là thuốc điều trị sốt rét ác tính hàng 2 khi không dùng được các thuốc điều trị ưu tiên: Uống doxycyclin (theo liều trong bảng ở mục điều trị sốt rét thể thông thường) trong 7 ngày và tiêm hoặc truyền tĩnh mạch

quinin dihydroclorid cho đến khi người bệnh tỉnh thì chuyển sang uống quinin sulfat cho đủ 7 ngày.

Dự phòng sốt rét do P. falciparum kháng cloroquin và/hoặc pyrimethamin + sulfadoxin

Người lớn:

Uống 100 mg, ngày một lần;

Trẻ em > 8 tuổi: uống 2 mg/kg (tối đa 100 mg), ngày một lần.

Liệu pháp dự phòng bắt đầu từ 1 - 2 ngày trước khi đi vào vùng có dịch, tiếp tục uống hàng ngày trong thời gian ở vùng đó và kéo dài 4 tuần sau khi rời khỏi vùng có dịch sốt rét.

Người cao tuổi và người suy thận: không cần điều chỉnh liều.

Suy gan: dùng thận trọng ở người suy gan hoặc đang dùng các thuốc có khả năng gây độc với gan.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của doxycyclin tương tự như tetracyclin, nhưng ít gặp các rối loạn ở đường tiêu hóa hơn và cũng có thể ít gây biến màu răng hơn tetracyclin.

Doxycyclin có thể gây kích ứng đường tiêu hóa với mức độ khác nhau, thường gặp sau khi uống. Không giống như nhiều thuốc trong nhóm tetracyclin, doxycyclin không tích lũy nhiều ở người suy thận, cũng không có bằng chứng doxycyclin gây viêm gan nặng.

Thường gặp (ADR > 1/100):

Nhức đầu, hội chứng cảm cúm, đau răng, rối loạn tiêu hóa (đau bụng, viêm miệng, chán ăn, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, khó tiêu), viêm loét thực quản, đau cơ, đau khớp.

Ít gặp (1/1000 < ADR < 1/100):

Ban, mẫn cảm ánh sáng, rối loạn thị giác, ù tai, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, rối loạn chuyển hóa porphyrin, viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hiếm gặp (ADR < 1/1000):

Tăng áp lực nội sọ lạnh tính, thóp phồng ở trẻ nhỏ, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens- Johnson, mày đay, phù mạch, viêm màng ngoài tim, phản ứng phản vệ, khó nuốt, độc với gan, viêm tụy, viêm đại tràng, răng kém phát triển, tăng ure máu, viêm âm đạo.

Hướng dẫn xử trí ADR

Cần uống doxycyclin với nhiều nước để tránh kích thích và gây loét thực quản. Tránh tiếp xúc với nắng, tia cực tím khi đang dùng doxycyclin. Nếu da bị mẩn đỏ phải ngừng thuốc ngay.

Có thể uống doxycyclin với thức ăn hoặc sữa nếu xảy ra kích ứng đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn và nôn. Nếu bội nhiễm vi khuẩn và nấm, ngừng doxycyclin và áp dụng trị liệu thích hợp.

Ngừng thuốc nếu có phồng thóp ở trẻ nhỏ và tăng áp lực nội sọ lạnh tính ở người lớn.

Quá liều và xử trí

Hiếm gặp quá liều. Khi dùng quá liều: ngừng thuốc. Rửa dạ dày và điều trị triệu chứng, hỗ trợ phù hợp. Thảm tách máu không làm thay đổi thời gian bán thải của thuốc trong huyết tương nên không có ích lợi trong điều trị quá liều.

Tương tác thuốc

Doxycyclin có ái lực gắn với calci yếu hơn các tetracyclin khác, vì vậy có thể uống cùng với thức ăn hoặc sữa.

Thuốc kháng acid chứa nhôm, calci, magnesi hoặc các thuốc khác chứa các ion này; kẽm, các muối sắt và chế phẩm bismuth có thể làm giảm sinh khả dụng của doxycyclin. Dùng doxycyclin và các thuốc này cách xa nhau.

Kaolin và sucralfat có thể làm giảm hấp thu doxycyclin.

Barbiturat, phenytoin, primidon, carbamazepin, rifampicin cảm ứng các enzym chuyển hóa thuốc ở gan, làm tăng chuyển hóa doxycyclin. Theo dõi khi dùng đồng thời doxycyclin với các thuốc này và có thể phải tăng liều doxycyclin. Rượu có thể làm giảm thời gian bán thải của doxycyclin.

Doxycyclin có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông warfarin, có thể phải giảm liều thuốc chống đông khi dùng cùng.

Doxycyclin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương. Chỉ nên dùng đồng thời 2 thuốc này khi có theo dõi phù hợp.

Doxycyclin có thể làm tăng nguy cơ độc tính của các thuốc chẹn thần kinh-cơ, methotrexat.

Doxycyclin có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai dạng uống, của vắc xin chống thương hàn.

Dùng đồng thời doxycyclin với methoxyfluran gây tăng nặng độc tính với thận, có thể gây tử vong.

Tránh dùng doxycyclin với penicilin do có thể tác dụng đối kháng nhau.

Không dùng đồng thời doxycyclin với các retinoid do có thể tăng nguy cơ tăng áp lực nội sọ lạnh tính.

Tăng nguy cơ ngộ độc nấm cựa gà khi dùng doxycyclin cùng ergotamin và methysergid.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén bao phim và viên nang doxycyclin hyclat và doxycyclin monohydrat bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30°C.

Dung dịch doxycyclin hyclat truyền tĩnh mạch chứa 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml ổn định trong 48 giờ ở nhiệt độ 25°C khi được pha bằng dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Khi được pha bằng dung dịch Ringer, dung dịch doxycyclin hyclat truyền tĩnh mạch chứa 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch doxycyclin hyclat pha ở nồng độ 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml bằng Ringer lactat hoặc dextrose 5% trong Ringer lactat phải được tiêm truyền trong vòng 6 giờ để bảo đảm độ ổn định. Trong khi tiêm truyền, phải bảo vệ tất cả dung dịch doxycyclin hyclat tránh ánh sáng trực tiếp.

Một số biệt dược

Sản xuất tại Việt Nam: nhiều chế phẩm, dưới dạng viên nang hoặc viên nén chứa các muối doxycyclin tương đương 100 mg doxycyclin base như Cadidox, Naphadocin, Tedoxy, Doxycyclin Stada 100 mg Tablet, Doxycyclin TW3 100 mg, Doxythepfarm và nhiều thuốc generic khác.

Sản xuất tại nước ngoài, có ở Việt Nam: Doxycap (Malaysia), Doxyglobe (Ấn Độ), Dioxymark-100 (Ấn Độ), Umidox-100 (Ấn Độ), Cyclindox (Cyprus), Axodox (Ấn Độ), Mixylin (Ấn Độ).

10. LUMEFANTRIN

Tên chung quốc tế: Lumefantrine.

Tên khác: Benflumetol, DL-Benflumelol.

Mã ATC: P01BF01.

Dạng thuốc và hàm lượng

Chỉ có dạng viên kết hợp với artemether: viên nén artemether 20 mg/lumefantrin 120 mg (dùng cho người lớn) hoặc artemether 10 mg/lumefantrin 60 mg (dành cho trẻ em).

Không có dạng thuốc tiêm hay dạng lỏng cho trẻ em.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lumefantrin là dẫn chất bán tổng hợp của diclorobenzylidin; có tác dụng diệt thể phân liệt của ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*.

Cơ chế tác dụng tương tự nhóm arylaminoalcohol (như halofantrin, mefloquin, quinin). Mặc dù cơ chế chưa rõ nhưng thuốc được cho là tác dụng trong không bào thức ăn của ký sinh trùng. Trong các hồng cầu bị nhiễm, ký sinh trùng ăn và thoái hóa hemoglobin, giải phóng sắt dưới dạng hem độc tính, các hem này được tập trung ở không bào tiêu hóa của ký sinh trùng. Bình thường, hem sẽ được chuyển hóa thành hemozoin không độc. Thuốc gắn với hem, ức chế quá trình khử độc này nên có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Ngoài ra, lumefantrin còn được cho là có tác dụng ức chế sự tổng hợp acid nucleic và protein của ký sinh trùng sốt rét.

Lumefantrin thường được phối hợp với artemether trong chế phẩm phối hợp cố định liều để kết hợp ưu điểm của hai loại thuốc này: Tác dụng giảm ký sinh trùng nhanh chóng của artemether và tác dụng kéo dài, mặc dù tác dụng kém hơn, của lumefantrin. Khi dùng đơn trị liệu, lumefantrin có tỷ lệ tái phát thấp hơn so với artemether. Dùng phối hợp có tác dụng chống kháng thuốc, một số nghiên cứu cho rằng lumefantrin có tác dụng hiệp đồng với artemether.

Dược động học

Sau khi uống thuốc hấp thu chậm, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 4 - 10 giờ. Thức ăn làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương (có thể tăng tới 16 lần). Sự hấp thu thuốc phụ thuộc liều, dùng một lần trong ngày hấp thu thấp hơn 30% so với dùng hai lần trong ngày. Tỷ lệ gắn với protein trên 90% (chủ yếu là lipoprotein tỷ trọng cao), dưới 10% ở dạng tự do trong hồng cầu. Thuốc được phân phối nhanh chóng đến các cơ quan trong cơ thể. Thời gian

bán thải từ 2 - 6 ngày. Sinh khả dụng của thuốc giảm đáng kể trong giai đoạn cấp của bệnh tuy nhiên tăng lên trong giai đoạn hồi phục.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan và thải trừ qua phân. Sự thải trừ nhanh hơn ở phụ nữ có thai. Yếu tố quyết định đến hiệu lực thuốc ở bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* là nồng độ thuốc và AUC ở ngày 7, hiệu lực tăng lên khi dùng 6 liều trong 3 ngày.

Chỉ định

Phối hợp với artemether trong điều trị sốt rét chưa biến chứng do *Plasmodium falciparum*, bao gồm cả sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin.

Chống chỉ định

Tiền sử dị ứng với lumefantrin hay halofantrin.

Thận trọng

Không nên lái xe hay vận hành máy móc khi đang dùng thuốc vì thuốc có thể gây hoa mắt, chóng mặt, mệt mỏi và suy nhược.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu tác hại trên động vật và người. Cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi sử dụng. Xem thêm Phần 3. “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng được vì thuốc vào sữa với nồng độ rất thấp.

Liều lượng và cách dùng

Phải dùng phối hợp với artemether. Tổng 6 liều, hai liều đầu cần uống cách nhau 8 giờ. Có thể dùng trong 3 ngày (dùng liều đầu ngay sau khi chẩn đoán và các liều kế tiếp sau đó lần lượt 8, 24, 36, 48 và 60 giờ). Liều mỗi lần được khuyến cáo như sau:

Người lớn: artemether 80 mg và lumefantrin 480 mg.

Trẻ em:

Từ 5 đến < 15 kg: artemether 20 mg và lumefantrin 120 mg.

Từ 15 đến < 25 kg: artemether 40 mg và lumefantrin 240 mg.

Từ 25 đến < 35 kg: artemether 60 mg và lumefantrin 360 mg.

≥ 35 kg: như liều người lớn.

Nên uống sau khi uống sữa hay ăn có chất béo để tăng hấp thu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng trên tim: kéo dài khoảng QT, tương tự như một số thuốc điều trị sốt rét khác như halofantrin, quinin, mefloquin. Do đó, nên tránh dùng lumefantrin ở bệnh nhân có QT kéo dài bẩm sinh, tiền sử có biểu hiện rối loạn nhịp tim, nhịp chậm hay bệnh tim nặng, có tiền sử gia đình có QT kéo dài bẩm sinh hay đột tử, có rối loạn điện giải, ở bệnh nhân đang điều trị thuốc kéo dài QT hay thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6.

Không có tác dụng không mong muốn đáng kể nào

quan sát được trên bệnh nhân sốt rét điều trị bằng phối hợp artemether/lumefantrin. Kéo dài QT và chênh lệch ST quan sát thấy ở một vài bệnh nhân, mặc dù vậy những thay đổi này không đáng kể trên lâm sàng và nhiều khả năng liên quan tới sốt rét hay hồi phục sau sốt rét. Mặc dù halofantrin có liên quan tới kéo dài QT rõ ràng và đột tử, lumefantrin không thấy những tác dụng này.

Tác dụng trên dạ dày - ruột: không có các tổn thương đặc hiệu. Các biểu hiện không đặc hiệu quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị bằng artemether + lumefantrin: Nôn, buồn nôn, đau bụng, ăn kém ngon, tiêu chảy ở những liều đầu tiên; mặc dù vậy rất khó phân biệt được biểu hiện này do thuốc hay do sốt rét.

Tác dụng với hệ tạo máu: khi dùng kết hợp artemether + lumefantrin thấy giảm hemoglobin và hematocrit sớm, tuy nhiên đây là biểu hiện liên quan tới quá trình hồi phục và không có bằng chứng rõ ràng nào cho thấy thuốc gây suy tủy. Thiếu máu huyết tán nặng có thể xuất hiện sau khi dùng artemether + lumefantrin, do cấu trúc phân tử tương tự một số thuốc sốt rét gây huyết tán khác, nguyên nhân có thể liên quan tới lumefantrin.

Tác dụng hệ thần kinh: không có thông báo tác dụng không mong muốn liên quan tới lumefantrin. Biểu hiện thần kinh trung ương như chóng mặt, đau đầu, rối loạn giấc ngủ (mất ngủ) liên quan tới liều kết hợp artemether + lumefantrin quan sát thấy ở một vài bệnh nhân, tuy nhiên đây là những triệu chứng liên quan với sốt rét và rất khó phân biệt nguyên nhân do thuốc. Không có tổn thương thần kinh trung ương nào tương quan với nồng độ lumefantrin.

Ngoài da: ngứa, ban.

Ngoài ra còn có ho, đau khớp, mệt mỏi.

Hướng dẫn xử trí ADR

Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Trong trường hợp thiếu máu huyết tán nặng: corticosteroid, truyền máu, lọc máu.

Quá liều và xử trí

Xử trí: thuốc điều trị triệu chứng và đặc hiệu hoặc các biện pháp cần thiết khác. Theo dõi điện tâm đồ và kali máu.

Tương tác thuốc

Uống mefloquin trước khi uống viên phối hợp artemether + lumefantrin không làm ảnh hưởng đến nồng độ artemether hay tỷ lệ artemether/dihydroartemisinin (DHA) trong huyết tương, tuy nhiên nồng độ lumefantrin trong huyết tương giảm đáng kể (khoảng 30 - 40%) có thể do mefloquin làm giảm sản xuất mật từ đó dẫn đến làm giảm hấp thu lumefantrin. Để hạn chế việc giảm sinh khả dụng của thuốc, nên khuyến khích bệnh nhân ăn trong thời gian dùng thuốc.

Dùng một mình quinin có thể gây kéo dài tạm thời khoảng QT trên điện tâm đồ. Tác dụng này thường là nhẹ nhưng sẽ tăng lên đáng kể nếu quinin được tiêm vào người sau khi đã uống viên phối hợp artemether + lumefantrin. Như vậy, việc dùng dạng phối hợp artemether + lumefantrin kết hợp với quinin tiêm tĩnh mạch sẽ làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Vì các lý do trên, khi dùng viên phối hợp artemether + lumefantrin kết hợp với mefloquin hoặc quinin thì cần phải theo dõi chế độ ăn (đối với mefloquin) hoặc theo dõi điện tâm đồ (đối với quinin).

Trên bệnh nhân đã điều trị bằng halofantrin từ trước, chỉ nên dùng viên phối hợp artemether + lumefantrin ít nhất sau một tháng kể từ ngày dùng liều halofantrin cuối cùng.

Những thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampicin, carbamazepin, phenytoin có thể làm giảm nồng độ, hiệu quả của thuốc.

Lumefantrin ức chế enzym CYP2D6 trên vitro, do đó chống chỉ định dùng đồng thời viên phối hợp artemether + lumefantrin với những thuốc được chuyển hoá bởi enzym này (thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm ba vòng).

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc không nhạy cảm với ánh sáng, có thể bảo quản ở nhiệt độ < 30°C trong ít nhất 2 năm.

Một số biệt dược

Chế phẩm chứa lumefantrin trên thị trường đều là các chế phẩm phối hợp artemether và lumefantrin (xem chuyên luận thuốc phối hợp tương ứng).

11. MEFLOQUIN

Tên chung quốc tế: Mefloquine.

Tên khác: Mefloquin, Meflochin, Meflochina, Meflokin, Mefloquina, Mefloquine, Mefloquini.

Mã ATC: P01BA05.

Dạng thuốc và hàm lượng

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

Dạng phối hợp với artesunat (xem chuyên luận thuốc phối hợp tương ứng).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mefloquin là thuốc chống sốt rét thuộc dẫn xuất 4-quinolinemethanol. Thuốc có tác dụng diệt thể phân liệt giai đoạn hồng cầu và tất cả các thể vô tính trong hồng cầu, trong máu của ký sinh trùng *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, kể cả một số chủng *P. falciparum* kháng cloroquin. Tuy nhiên mefloquin không có tác dụng với các thể giao bào trưởng thành hoặc ký sinh trùng ở giai đoạn trong gan.

Cơ chế chính xác của thuốc chưa được biết rõ, có thể thuốc ngăn cản sự trùng hợp hem thành hemozoin trong hồng cầu, ức chế khâu lấy thức ăn của ký sinh trùng và tích lũy hem gây độc cho ký sinh trùng.

Trong thực tế lâm sàng, mefloquin được sử dụng cả trong dự phòng và điều trị sốt rét. Mefloquin có hiệu quả trên các ký sinh trùng đã kháng với các thuốc sốt rét khác như cloroquin, proguanil, pyrimethamin và các dạng thuốc kết hợp chứa pyrimethamin. Tuy nhiên ở vùng Đông Nam Á cũng đã có chủng *P. falciparum* kháng mefloquin. Ngoài ra đã có báo cáo về sự kháng chéo giữa mefloquin với quinin, cloroquin và halofantrin.

Dược động học

Mefloquin hấp thu chậm qua đường tiêu hoá khi uống

dạng viên nén; thức ăn làm chậm sự hấp thu thuốc. Trên người khỏe mạnh, khi uống liều đơn dạng viên nén, thuốc hấp thu 87 - 89% so với hỗn dịch uống. Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống dạng viên nén 500 mg hoặc 750 mg ở người châu Á là 0,1 hoặc 1,4 microgam/ml đạt được sau khoảng 6 - 24 giờ. Nồng độ thấp nhất trong huyết tương có hiệu quả ức chế *P. falciparum* là khoảng 0,2 - 0,3 microgam/ml. Mefloquin phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể, nồng độ thuốc ở hồng cầu cao hơn so với trong huyết tương, vào được dịch não tuỷ và sữa mẹ; thể tích phân bố khoảng 20 lít/kg; liên kết với protein huyết tương 98%. Mefloquin được chuyển hóa ở gan bởi các CYP P450, đặc biệt là CYP3A4. Chất chuyển hóa chính không có hoạt tính là acid quinolin carboxylic. Thời gian bán thải của mefloquin trung bình khoảng 3 tuần (từ 13 đến 33 ngày) ở người khỏe mạnh và 10 - 15 ngày ở người bị sốt rét không biến chứng. Mefloquin đào thải chủ yếu vào mật và phân. Khoảng 13% liều dùng đào thải ra nước tiểu dưới dạng không đổi và dẫn xuất acid carboxylic. Mefloquin và chất chuyển hóa của nó không bị loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin và *P. vivax* nhạy cảm với mefloquin (thường kết hợp với các thuốc điều trị sốt rét khác).

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với mefloquin, hoặc các chất có cấu trúc liên quan như cloroquin, quinin, quinidin. Người có tiền sử hoặc đang mắc bệnh tâm thần, động kinh. Trẻ em

dưới 3 tháng tuổi. Người bị suy gan nặng. Điều trị dự phòng cho người có tiền sử co giật.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người lái xe, vận hành máy móc vì nguy cơ gây chóng mặt, rối loạn 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.

Trong dự phòng bằng mefloquin, nếu xuất hiện các rối loạn như lo âu, trầm cảm, kích động hoặc lú lẫn, phải xem đây là những tiền triệu chứng của những tác dụng phụ nghiêm trọng hơn, do đó cần ngừng thuốc.

Thuốc làm tăng nguy cơ động kinh, thay đổi điện tâm đồ (chậm nhịp xoang, loạn nhịp, kéo dài khoảng QT và bất thường sóng T), co giật, đặc biệt khi dùng cùng với quinin hoặc quinidin. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng cho bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền tim.

Thuốc có thể làm giảm chức năng gan và gây tổn thương mắt, không dùng mefloquin kéo dài quá một năm. Nếu dùng lâu, phải định kỳ kiểm tra chức năng gan và mắt.

Thuốc dùng thận trọng ở bệnh nhân suy thận, suy gan từ nhẹ đến vừa, rối loạn máu và hệ thống lympho và phản ứng dị ứng da.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng mefloquin cho phụ nữ mang thai còn rất hạn chế. Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cho thấy mefloquin có thể gây dị dạng cơ xương, khe hở vòm miệng và quái thai lỗi não; vì vậy không dùng mefloquin với mục đích dự phòng trong suốt thời kỳ mang

thai; trong 3 tháng đầu thai kỳ, chỉ dùng mefloquin khi thật cần thiết.

Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ nếu phải dự phòng bằng mefloquin khi đến vùng có dịch sốt rét lưu hành, cần phải dùng phương pháp ngừa thai trong khi dùng thuốc và 3 tháng sau khi ngừng thuốc.

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 một lượng nhỏ nhưng nguy cơ gây tác động đến trẻ em được coi là rất ít. Tuy nhiên, có thể nồng độ thuốc trong sữa mẹ sẽ cao hơn sau các liều điều trị hoặc phòng bệnh hàng tuần vì mefloquin có nửa đời thải trừ dài. Nên dùng thận trọng ở phụ nữ cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị sốt rét:

Sốt rét nhẹ đến trung bình do *P. falciparum* và *P. vivax*:

Người lớn, khởi đầu uống 750 mg, liều tiếp theo 500 mg sau liều khởi đầu 6 - 12 giờ.

Trẻ em, khởi đầu 15 mg/kg thể trọng, liều tiếp theo 10 mg/kg cách liều đầu 6 - 12 giờ; liều tối đa cho 1 lần không quá 750 mg, tổng liều không quá 1250 mg.

Điều trị sốt rét do *P. vivax* cần dùng kết hợp với primaquin:

Người lớn 52,6 mg/ngày.

Trẻ em 0,8 mg/kg/ngày, dùng liên tục trong 14 ngày.

Sốt rét đa kháng thuốc: khởi đầu 15 mg/kg, liều tiếp theo 10 mg/kg cách liều đầu 8 - 24 giờ. Trẻ em, khởi đầu 7,1- 12,5 mg/kg kết hợp với sulfadoxin (14,3 - 25 mg/kg) và pyrimethamin (0,7 - 1,3 mg/kg).

Dự phòng sốt rét:

Mefloquin chỉ dùng ở những nơi ký sinh trùng sốt rét đã kháng nhiều thuốc.

Người lớn và trẻ em trên 45 kg: uống 1 viên mefloquin 250 mg/tuần.

Trẻ em:

Dưới 9 kg: 5 mg/kg.

Từ 9 đến < 19 kg: 1/4 viên.

Từ 19 đến < 30 kg: Uống 1/2 viên.

Từ 30 đến < 45 kg: Uống 3/4 viên.

Uống thuốc mỗi tuần một lần vào một ngày cố định sau bữa ăn chính; uống trước khi đi vào vùng có sốt rét 1 - 2 tuần, trong suốt thời gian ở vùng sốt rét và sau khi ra khỏi vùng sốt rét 4 tuần. Người mới đến định cư trong vùng sốt rét, uống thuốc dự phòng trong vòng 6 tháng đầu.

Tại Việt Nam, dự phòng được áp dụng với một số vùng theo hướng dẫn của Bộ Y tế.

Đối với người đi vào vùng sốt rét nặng trong thời gian ngắn:

Người lớn: tuần đầu uống 1 viên mefloquin 250 mg mỗi ngày, uống liền 3 ngày, sau đó 1 viên/tuần.

Trẻ em: tuần đầu uống 15 mg/kg, chia 3 ngày liền, sau đó tùy theo lứa tuổi:

Từ 3 đến 23 tháng tuổi: 1/4 viên cho một tuần.

Từ 2 đến < 8 tuổi: 1/2 viên/tuần.

Từ 8 đến < 14 tuổi: 3/4 viên/tuần.

Từ 14 tuổi trở lên: 1 viên/tuần.

Sau khi ra khỏi vùng sốt rét lưu hành, uống tiếp 4 tuần nữa. Không dùng cho trẻ dưới 3 tháng tuổi.

Cách dùng: uống thuốc sau bữa ăn chính với nhiều nước.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là chóng mặt và buồn nôn: 10 - 20%.

Thường gặp, ADR > 1/100

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, khó tiêu, chán ăn; Tim mạch: Chậm nhịp, block nhĩ thất độ 1, kéo dài khoảng QT.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

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; thần kinh: bệnh lý thần kinh, dị cảm, co thắt; tâm thần: vật vã kích thích, trầm cảm, hay quên, lú lẫn, ảo giác, hoang tưởng; mắt: rối loạn thị giác; tai: ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tuần hoàn: block nhĩ thất, viêm màng ngoài tim, trụy tim mạch, nhồi máu cơ tim; thần kinh: bệnh não; gan: transaminase tăng nhất thời; da: hội chứng Stevens - Johnson, hồng ban đa dạng và viêm mạch da.

Khác: ứ mật, tăng bilirubin, viêm gan, dị ứng, viêm phổi kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong các xét nghiệm thấy có sự tăng transaminase nhất thời, nhưng không rõ sự tăng này do mefloquin hay do bệnh. Nếu dùng tổng liều trên 1000 mg mefloquin/ngày thì thường gặp triệu chứng buồn nôn, chóng mặt và nôn, thông thường sẽ hết trong vòng 24 - 28 giờ. Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

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. Các triệu chứng quá liều như chóng mặt, ảo giác, buồn nôn, hạ huyết áp, nhịp nhanh và co giật đã gặp ở hai người bệnh dùng mefloquin 5,25 g quá 5 ngày.

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

Tương tác thuốc

Với các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hoá qua

microsom gan: mefloquin chuyển hoá bởi CYP3A4 nên khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 có thể tăng nồng độ và do đó tăng tác dụng không mong muốn của mefloquin. Ngược lại khi dùng đồng thời với chất gây cảm ứng CYP3A4 (rifampicin) sẽ giảm nồng độ và giảm hiệu quả điều trị sốt rét. Nên thận trọng khi phối hợp với các thuốc này.

Thuốc làm thay đổi khoảng QT: khi dùng mefloquin cho người bệnh đang dùng các thuốc gây kéo dài khoảng QT như: thuốc chống loạn nhịp, chẹn beta, chẹn kênh calci, kháng histamin, các digitalis, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng và phenothiazin;

Với các thuốc sốt rét: dùng đồng thời mefloquin với các thuốc cloroquin, quinin, quinidin, halofantrin gây bất thường điện tâm đồ nghiêm trọng bao gồm kéo dài khoảng QT, tăng nguy cơ xoắn đỉnh, loạn nhịp thất nghiêm trọng và tăng nguy cơ động kinh, vì vậy không dùng kết hợp các thuốc này với mefloquin;

Không dùng ketoconazol, halofantrin đồng thời hoặc trong vòng 15 ngày sau khi ngừng mefloquin vì nguy cơ kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến tử vong;

Với các thuốc chống động kinh (acid valproic, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin), mefloquin làm giảm nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chống động kinh dẫn tới không kiểm soát được cơn động kinh. Vì vậy chống chỉ định dùng cho bệnh nhân có tiền sử động kinh.

Với các vaccin: khi mefloquin được dùng đồng thời với vaccin thương hàn đường uống, không được loại trừ khả năng giảm hiệu quả của vaccin. Cần hoàn thành việc sử

dụng vaccin sống giảm độc lực đường uống ít nhất 3 ngày trước khi dùng liều mefloquin đầu tiên.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 đến 30°C), tránh ẩm và ánh sáng.

Một số biệt dược

Dạng đơn thành phần sản xuất tại Việt Nam:
Mekofloquin 250.

Một số biệt dược dạng đơn thành phần ở nước ngoài:
Mefliam (Ấn Độ), Mephaquin (Thụy Sĩ), Lariam (Pháp).

Dạng phối hợp chứa mefloquin và artesunat (xem chuyên luận thuốc phối hợp tương ứng).

12. PIPERAQUIN

Tên chung quốc tế: Piperaquine.

Tên khác: 13228-RP, Piperaquina,
Piperaquini.

Mã ATC: Chưa có.

Dạng thuốc và hàm lượng

Piperaquin phosphat thường được bào chế dưới dạng phối hợp với các thuốc sốt rét khác như: viên nén có/không bao phim gồm piperaquin phosphat 320 mg và dihydroartemisinin 40 mg; viên nén gồm piperaquin phosphat 320 mg, dihydroartemisinin 32 mg và

trimethoprim 90 mg; viên nén gồm piperquin phosphat 320 mg, dihydroartemisinin 32 mg, trimethoprim 90 mg và primaquin phosphat 5 mg; viên nén gồm piperquin phosphat 400 mg, artemisinin 80 mg và primaquin 4 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piperquin thuộc nhóm 4-aminoquinolin, có hoạt tính chống sốt rét tốt trên các chủng *Plasmodium falciparum* kháng cloroquin. Thuốc có tác dụng tốt với các thể vô tính trong hồng cầu của *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* và *P. knowlesi*. Tuy nhiên, hiện nay piperquin chủ yếu được dùng để điều trị sốt rét do *P. falciparum* ở dạng thuốc phối hợp với dihydroartemisinin và/hoặc các thuốc sốt rét khác để ngăn ngừa hiện tượng kháng thuốc của ký sinh trùng. Thuốc không có tác dụng diệt giao bào.

Cơ chế tác dụng của piperquin tương tự như cloroquin và các bisquinolin khác: tích lũy trong không bào dinh dưỡng của ký sinh trùng, cản trở quá trình tiêu hóa hemoglobin của ký sinh trùng trong hồng cầu, đồng thời cũng cản trở sự tổng hợp nucleoprotein của ký sinh trùng.

Dược động học

Piperquin được hấp thu chậm (do khả năng hòa tan cao trong lipid), nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc khoảng 5 giờ. Sinh khả dụng của piperquin tăng lên nhiều nếu thuốc được dùng sau một bữa ăn giàu chất béo. Thuốc có thể tích phân bố lớn và trên 99% liên kết với protein huyết tương. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy, piperquin chủ yếu được chuyển hóa bởi enzym CYP3A4. Thuốc được thải trừ chậm khỏi cơ thể với

thời gian bán thải khoảng 22 ngày ở người lớn và 20 ngày ở trẻ em.

Chỉ định

Piperaquin được chỉ định điều trị sốt rét chưa biến chứng do *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* và *P. knowlesi*) ở dạng thuốc phối hợp với dihydroartemisinin hoặc các thuốc khác. Các phối hợp có piperaquin cũng dùng để điều trị sốt rét ác tính trong trường hợp bệnh nhân có khả năng uống được.

Chống chỉ định

Piperaquin đơn thuần và dạng thuốc phối hợp được chống chỉ định với người bệnh mà tiền sử gia đình có người đột quy hoặc người bệnh mắc bệnh tim, gồm: kéo dài khoảng QT bẩm sinh, triệu chứng loạn nhịp tim, tăng huyết áp mức độ nặng, phì đại thất trái, suy tim sung huyết, rối loạn điện giải. Không dùng piperaquin đồng thời với những thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng QT.

Thận trọng

Khi dùng piperaquin cần theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ (ECG) và kali máu. Thận trọng khi dùng thuốc phối hợp của piperaquin với người bị vàng da hay suy gan, thận ở mức độ trung bình hoặc nặng.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu về tính an toàn của piperaquin và thuốc phối hợp trên phụ nữ có thai còn ít. Tuy nhiên, hiện nay ở Việt Nam, phối hợp piperaquin và dihydroartemisinin đang được chỉ định điều trị sốt rét *P. falciparum* ở phụ nữ có thai trên 3 tháng.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về tính an toàn của piperacilin ở phụ nữ nuôi con bú. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Liều lượng và cách dùng:

Piperacilin thường được dùng ở dạng muối phosphat phối hợp với dihydroartemisinin để điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng cho người lớn và trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên với cân nặng ≥ 5 kg. Thuốc được dùng theo đường uống, mỗi ngày 1 lần, trong 3 ngày. Trường hợp người bệnh khó nuốt, có thể nghiền nhỏ viên thuốc, sau đó hòa với nước cho uống. Liều hàng ngày tính theo cân nặng được khuyến cáo như sau:

Từ 5 đến < 7 kg: 80 mg piperacilin phosphat và 10 mg dihydroartemisinin;

Từ 7 đến < 13 kg: 160 mg piperacilin phosphat và 20 mg dihydroartemisinin;

Từ 13 đến < 24 kg: 320 mg piperacilin phosphat và 40 mg dihydroartemisinin;

Từ 24 đến < 36 kg: 640 mg piperacilin phosphat và 80 mg dihydroartemisinin;

Từ 36 đến < 75 kg: 960 mg piperacilin phosphat và 120 mg dihydroartemisinin;

Từ 75 đến < 100 kg: 1280 mg piperacilin phosphat và 160 mg dihydroartemisinin;

Từ 100 kg trở lên: chưa có khuyến cáo.

Do piperacilin phosphat có thời gian bán thải dài nên

không lặp lại đợt điều trị (3 ngày) tiếp theo ngay sau đợt điều trị thứ nhất trong vòng 2 tháng. Không điều trị quá 2 đợt bằng thuốc phối hợp trên trong vòng 12 tháng.

Chương trình Phòng chống sốt rét Việt Nam hiện nay dùng viên thuốc phối hợp piperacuin phosphat 320 mg và dihydroartemisinin 40 mg để điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng, tổng 4 liều, các liều kế tiếp uống sau liều đầu tiên lần lượt 8, 24, 48 giờ. Liều mỗi lần theo nhóm tuổi và cân nặng như sau:

Dưới 3 tuổi (< 15 kg): ½ viên mỗi lần

Từ 3 đến < 8 tuổi (15 đến < 25 kg): 1 viên.

Từ 8 đến dưới 15 tuổi (25 - 40 kg): 1½ viên.

Từ 15 tuổi trở lên (> 40 kg): 2 viên.

Không dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Piperaquin ở dạng đơn thuần hay phối hợp với dihydroartemisinin đều được dung nạp tốt. Các tác dụng không mong muốn thông thường nhất của piperaquin đơn thuần gồm hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, buồn nôn, nôn và đau bụng.

Dạng thuốc phối hợp của piperaquin và dihydroartemisinin thường gây các tác dụng không mong muốn như: thiếu máu, mệt mỏi, đau đầu và sốt; đôi khi gặp kéo dài khoảng QTc và nhịp tim nhanh.

Hướng dẫn xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của piperaquin thường nhẹ và tự khỏi sau khi ngừng thuốc. Xem thêm

Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về độc tính của piperquin khi quá liều trên người. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy, khi dùng liều cao và kéo dài, piperquin có ảnh hưởng đến tim mạch thỏ (gây hạ huyết áp và thay đổi sóng điện tim), làm tăng hàm lượng ALT trong huyết thanh và biến đổi sinh bệnh học ở gan chó, gây biến đổi cấu trúc vi thể tế bào gan chuột nhắt trắng. Tuy nhiên, những biến đổi này sẽ giảm dần sau khi ngừng thuốc và tùy theo liều lượng đã dùng, các triệu chứng không mong muốn sẽ hết sau khi ngừng thuốc từ 2 - 3 tháng.

Tương tác thuốc

Piperaquin được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym CYP3A4 và hai enzym khác ít tham gia chuyển hóa hơn là CYP2C19, CYP2C9. Piperaquin ức chế các isoenzym CYP3A4, CYP2C19 và có thể ức chế quá trình chuyển hóa của các thuốc theo đường này. Piperaquin cũng có tác dụng làm tăng tốc độ chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi enzym CYP2E1 như paracetamol và theophylin. Các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ của piperaquin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QTc. Các thuốc gây cảm ứng enzym có thể làm giảm nồng độ của piperaquin trong huyết tương. Không nên dùng piperaquin cùng với các thuốc có khả năng gây loạn nhịp tim, kể cả các thuốc có tác dụng gây kéo dài khoảng QT.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất ở 15 - 30°C trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng.

Một số biệt dược

Chế phẩm chứa piperacuin trên thị trường là các chế phẩm phối hợp dihydroartemisinin và piperacuin (xem chuyên luận thuốc phối hợp tương ứng).

13. PRIMAQUIN

Tên chung quốc tế: Primaquine.

Tên khác: Primaquin, Primaquina, Primachin.

Mã ATC: P01BA03.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 13,2 mg primaquin phosphat (7,5 mg primaquin base); 26,3 mg primaquin phosphat (15 mg primaquin base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Primaquin là dẫn chất tổng hợp thuộc nhóm 8-aminoquinolin và là thuốc chống sốt rét duy nhất hiện nay được sử dụng để điều trị tịet căn (dự phòng tái phát xa) sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale*. Primaquin có tác dụng diệt các thể ngoài hồng cầu của *P. vivax* và *P. ovale*, đặc biệt thể ngủ trong gan (hypnozoit) của các ký sinh trùng này, do đó dự phòng cơn sốt rét đầu tiên muộn hoặc tái phát sốt rét.

Thuốc không có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của các ký sinh trùng nên để điều trị triệt căn bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale*, cần phải phối hợp primaquin với một thuốc diệt thể phân liệt (schizont) như cloroquin, quinin sulfat, doxycyclin hoặc tetracyclin.

Primaquin cũng có tác dụng đối với giai đoạn tiền hồng cầu (trong tế bào gan), do đó còn được sử dụng trong điều trị dự phòng tiên phát đối với người đi vào vùng có dịch khi không thể dùng được các thuốc dự phòng khác (đặc biệt ở vùng có ký sinh trùng kháng cloroquin).

Primaquin còn diệt được giao bào của các loài Plasmodium, đặc biệt giao bào của *P. falciparum*, do đó ngăn chặn truyền bệnh do muỗi, chống lây lan.

Primaquin còn được sử dụng để điều trị viêm phổi do nấm *Pneumocystis jiroveci* (tên cũ là *Pneumocystis carinii*), thường xảy ra ở người nhiễm HIV/AIDS hoặc ở người suy giảm miễn dịch do nguyên nhân khác (hiếm gặp hơn).

Cơ chế chính xác của primaquin chưa hoàn toàn được biết rõ, có thể do thuốc gắn và làm biến đổi DNA của ký sinh trùng sốt rét.

Dược động học

Primaquin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 96%. Thức ăn làm tăng nhẹ sinh khả dụng của primaquin, nhưng mức độ tăng không có ý nghĩa lâm sàng. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống thuốc. Thời gian bán thải khoảng 3 - 6 giờ, đặc biệt được ghi nhận khoảng 6 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh thuộc chủng tộc Cáp Ca

(Caucasian) và châu Á. Primaquin phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể với thể tích phân bố từ 200 đến 300 lít. Primaquin nhanh chóng được chuyển hóa qua gan với chất chuyển hóa chính là carboxyprimaquin và chỉ còn một lượng nhỏ thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Không rõ chất chuyển hóa này có hoạt tính chống sốt rét hay không. Một số chất chuyển hóa khác chưa được xác định. Nồng độ carboxyprimaquin trong huyết tương gấp khoảng 10 lần nồng độ primaquin. Primaquin và chất chuyển hóa carboxyprimaquin không tích lũy trong hồng cầu. Carboxyprimaquin được thải trừ chậm và tích lũy trong huyết tương khi dùng thuốc hàng ngày.

Tương tự như mefloquin và quinin, dược động học của primaquin trên bệnh nhân sốt rét có thể thay đổi: Nồng độ đỉnh trong huyết tương có thể tăng lên và độ thanh thải của thuốc có thể giảm đi. Chưa có dữ liệu dược động học của primaquin trên trẻ em.

Chỉ định

Để dự phòng và điều trị sốt rét với các chỉ định sau:

Phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác để điều trị tiết căn và dự phòng tái phát sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale*.

Điều trị chống lây lan (do diệt thể giao bào) đối với sốt rét do *P. falciparum*, *P. malariae* hoặc *P. knowlesi*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với primaquin.

Người có bệnh hệ thống ở giai đoạn cấp tính có khuynh hướng bị giảm bạch cầu hạt (như viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ).

Người đang dùng các thuốc có khả năng gây tan máu hoặc ức chế tủy xương.

Người đang dùng quinacrin.

Phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú (trừ khi đưa trẻ được xác định là không thiếu G6PD).

Thận trọng

Các phản ứng như thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu đã được ghi nhận khi dùng liều cao primaquin. Do vậy, không được sử dụng primaquin vượt quá liều khuyến cáo. Nên xét nghiệm máu định kỳ trong thời gian điều trị (đặc biệt chú ý số lượng hồng cầu và lượng hemoglobin).

Cần thận trọng khi dùng primaquin cho người đã có phản ứng đặc ứng đối với primaquin trước đó (như thiếu máu tan huyết, methemoglobin huyết hoặc giảm bạch cầu); người có tiền sử bản thân hoặc gia đình có tiền sử ngộ độc đậu tằm; người thiếu hụt G6PD hoặc thiếu hụt NADH methemoglobin reductase; người mắc bệnh hệ thống liên quan đến giảm bạch cầu hạt (viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ)... Cần giám sát chặt chẽ người bệnh xem có dung nạp được thuốc không. Cần ngừng thuốc ngay nếu thấy dấu hiệu thiếu máu tan máu (nước tiểu sẫm màu, giảm mạnh hemoglobin hoặc số lượng hồng cầu) hoặc giảm mạnh bạch cầu.

Do primaquin có khả năng gây kéo dài khoảng QT, cần theo dõi điện tâm đồ khi sử dụng primaquin cho người có bệnh tim mạch, người có hội chứng QT dài, tiền sử loạn nhịp

thất, hạ kali máu hoặc hạ magnesi máu chưa được điều trị, chậm nhịp tim (< 50 chu kỳ/phút) và sử dụng primaquin đồng thời với một thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng QT.

Cần thận trọng khi dùng primaquin cho người từ 65 tuổi trở lên vì chưa xác định được đáp ứng của người cao tuổi đối với primaquin. Thông thường nên dùng liều thấp nhất. Phải chú ý đến việc suy giảm chức năng gan, thận, tim và các bệnh kèm theo ở người cao tuổi.

Tại Việt Nam, theo Hướng dẫn điều trị và dự phòng sốt rét hiện hành của Bộ Y tế, không điều trị primaquin cho phụ nữ có thai, trẻ em dưới 3 tuổi và người thiếu enzym G6PD.

Nếu phụ nữ mang thai bị sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale*, việc sử dụng primaquin để điều trị tiết căn phải hoãn cho tới khi sinh con và sau khi loại trừ thiếu hụt G6PD; thay vào đó, có thể tiếp tục sử dụng cloroquin liều 300 mg uống 1 lần mỗi tuần trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn khi dùng primaquin trong thời kỳ mang thai. Thuốc qua nhau thai và có thể gây nguy hiểm cho thai nếu bị thiếu hụt G6PD. Do đó không dùng primaquin trong thai kỳ trừ trường hợp bác sĩ điều trị nhận thấy lợi ích của thuốc vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được khả năng phân bố của primaquin trong sữa mẹ. Do đó, không nên sử dụng primaquin cho phụ nữ cho con bú, trừ khi xác định được cả mẹ và con không bị thiếu hụt G6PD.

Liều lượng và cách dùng

Primaquin được sử dụng qua đường uống dưới dạng primaquin phosphat. Liều dùng được tính theo lượng primaquin base. 26,3 mg primaquin phosphat tương đương với 15 mg primaquin base. Nên uống thuốc cùng bữa ăn để giảm thiểu kích ứng dạ dày. Tham khảo hướng dẫn điều trị sốt rét mới nhất và liều khuyến cáo của nhà sản xuất. Trong dự phòng và điều trị sốt rét, primaquin được sử dụng như sau:

Điều trị tệt căn (dự phòng tái phát) sốt rét do P. vivax và P. ovale:

Sử dụng phối hợp với một đợt điều trị bằng thuốc diệt thể phân liệt trong máu (ví dụ cloroquin).

Liều tính theo cân nặng là 0,25 mg primaquin base/kg/ngày, uống 1 lần/ngày trong 14 ngày đối với cả người lớn và trẻ em. Thường được bắt đầu sử dụng vào ngày đầu tiên điều trị với thuốc diệt thể phân liệt trong máu (cloroquin).

Đối với người lớn có mức thiếu hụt G6PD nhẹ và trung bình: Có thể dùng liều 0,75 mg/kg/lần/tuần trong 8 tuần hoặc 45 mg (tương đương 79 mg primaquin phosphat)/lần/tuần trong 8 tuần. Nên tham khảo ý kiến của thầy thuốc chuyên khoa và cần giám sát bệnh nhân chặt chẽ.

Điều trị chống lây lan (diệt thể giao bào) đối với sốt rét do P. falciparum, P. malariae hoặc P. knowlesi:

Liều tính theo cân nặng là 0,5 - 0,75 mg/kg, uống một liều duy nhất đối với cả người lớn và trẻ em. Thường được

sử dụng vào ngày cuối cùng của đợt điều trị bằng thuốc diệt thể phân liệt trong máu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: buồn nôn, đau vùng thượng vị, co cứng cơ bụng nhẹ và vừa.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thiếu máu tan huyết cấp, nặng, dẫn đến tử vong có thể xảy ra ở những người thiếu G6PD. Mức độ thiếu máu tan huyết phụ thuộc vào liều dùng và loại enzym di truyền dẫn đến thiếu G6PD

Ngoài ra có thể gặp: thiếu máu nhẹ, tăng hoặc giảm bạch cầu, methemoglobin huyết, đặc biệt trên những người thiếu NADH methemoglobin reductase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Thần kinh: đau đầu, rối loạn thị giác.

Tim mạch: tăng huyết áp, loạn nhịp, kéo dài khoảng QT.

Da: phát ban, ngứa.

Hướng dẫn xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa có thể giảm bớt bằng cách uống primaquin cùng với bữa ăn.

Phải ngừng ngay primaquin nếu có dấu hiệu thiếu máu

tan máu (nước tiểu sẫm màu, giảm rõ rệt hemoglobin hoặc giảm số lượng hồng cầu) và có biện pháp điều trị hỗ trợ kịp thời.

Các tác dụng không mong muốn về huyết học khác bao gồm thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu xảy ra khi dùng primaquin liều cao, do đó không dùng thuốc quá khuyến cáo.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều primaquin bao gồm co cứng cơ bụng, nôn, bông rớt, đau vùng thượng vị, rối loạn hệ thần kinh trung ương và tim mạch bao gồm rối loạn nhịp tim, kéo dài khoảng QT, xanh tím, methemoglobin huyết, tăng bạch cầu vừa phải hoặc giảm bạch cầu, thiếu máu. Các triệu chứng đáng lưu ý nhất là giảm bạch cầu hạt và thiếu máu tan huyết cấp ở những người nhạy cảm. Tan huyết cấp có thể xảy ra, tuy nhiên người bệnh phục hồi hoàn toàn sau khi ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ.

Tương tác thuốc

Mepacrin (quinacrin): làm tăng nồng độ primaquin trong huyết tương (tăng độc tính). Tránh dùng đồng thời.

Artemether phối hợp với lumefantrin: tránh dùng cùng primaquin.

Nước bưởi chùm (grapefruit): có thể làm tăng nhẹ nồng độ primaquin. Tác dụng này có thể tăng lên ở một số người nhạy cảm. Thận trọng khi dùng đồng thời.

Prilocain/lidocain (dùng ngoài): methemoglobin máu có thể xảy ra khi sử dụng prilocain/lidocain (dạng dùng ngoài) trong thời gian điều trị bằng các thuốc có khả năng

gây methemoglobin máu. Tránh sử dụng đồng thời cho trẻ dưới 12 tháng tuổi và thận trọng dùng đồng thời trên các đối tượng bệnh nhân khác.

Thức ăn: tăng nhẹ sinh khả dụng của primaquin, nhưng mức độ tăng không có ý nghĩa lâm sàng. Primaquin nên được dùng cùng bữa ăn để giảm thiểu kích ứng đường tiêu hóa.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời primaquin với các thuốc khác có khả năng gây kéo dài khoảng QT.

Không dùng primaquin cùng các thuốc có khả năng gây tan máu khác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 25°C (khoảng nhiệt độ cho phép có thể từ 15 đến 30°C).

Một số biệt dược

Sản xuất tại Việt Nam: Primaquin 13,2 mg, Primaquin diphosphat.

14. PROGUANIL

Tên chung quốc tế: Proguanil.

Tên khác: Chlorguanide, Chloroguanide, Chlorguanid.

Mã ATC: P01BB01.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, chứa 100 mg proguanil hydrochlorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Có tác dụng đối với các thể vô tính trong máu và cả các thể phân liệt trong gan của chủng *Plasmodium falciparum*, nhưng không có tác dụng đối với thể ngủ của *P. vivax*. Thuốc có tác dụng cả trên thể thoa trùng. Thuốc tuy không diệt được giao bào, nhưng làm cho giao bào không phát triển được trong cơ thể muỗi. Tuy thuốc có tác dụng với các thể vô tính, nhưng hiệu lực không cao, do vậy thuốc không điều trị đơn thuần mà thường phối hợp với atovaquon hoặc cloroquin.

Cơ chế tác dụng

Proguanil khi vào cơ thể chuyển hóa thành cycloguanil, chất này có tác dụng ức chế dihydrofolat reductase, dẫn đến ngăn chặn quá trình tổng hợp các purin và pyrimidin, đó là các chất cần thiết cho sự tổng hợp DNA và nhân tế bào trong quá trình hình thành thể phân liệt của ký sinh trùng sốt rét trong hồng cầu và gan.

Khi proguanil kết hợp với atovaquon có thể làm tăng hoạt tính của atovaquon gây tổn thương màng ty thể của ký sinh trùng sốt rét. Cơ chế này có thể giải thích cho tác dụng hiệp đồng của atovaquon và proguanil.

Proguanil không có tác dụng đối với các thể ngủ, tuy nhiên nó có tác dụng tốt trong dự phòng khi kết hợp các thuốc sốt rét khác.

Dược động học

Hấp thu:

Proguanil hydrochlorid được hấp thu nhanh, đạt đỉnh sau 3 - 4 giờ. Chất chuyển hóa có hoạt tính (cycloguanil)

đạt đỉnh chậm hơn, sau 4 - 9 giờ. Proguanil hấp thu không liên quan đến bữa ăn. Thời gian bán thải của proguanil từ 14 - 20 giờ, cycloguanil có thời gian bán thải 20 giờ.

Phân bố:

Proguanil khi vào cơ thể 1 phần được chuyển hóa thành cycloguanil và 4 chlorophenyl biguanid bởi enzym CYP2C19. 75% các sản phẩm liên kết với protein. Sau khi uống, thể tích phân bố của proguanil ở người lớn và trẻ em từ 20 đến 42 L/kg.

Chuyển hóa:

Proguanil khi vào cơ thể chuyển thành cycloguanil tại gan, bởi enzym CYP2C19.

Thải trừ:

Proguanil được thải trừ qua cả phân và nước tiểu. 40 - 60% proguanil được bài tiết trong nước tiểu. Chất chuyển hóa của nó là cycloguanil và 4 chlorophenyl biguanid cũng được bài tiết trong nước tiểu. Thời gian bán thải của proguanil khoảng 12 - 21 giờ ở cả người lớn và trẻ em. Thuốc hoàn toàn thải trừ hết sau 3 - 5 ngày ngừng điều trị.

Chỉ định

Trong điều trị sốt rét, không dùng đơn độc mà phối hợp với atovaquon hoặc cloroquin.

Proguanil phối hợp atovaquon: được chỉ định phòng và điều trị các trường hợp sốt rét cấp chưa có biến chứng do *P. falciparum*, nhất là các trường hợp *P. falciparum* đã kháng với một số thuốc sốt rét khác như cloroquin, mefloquin, artemisinin và dẫn xuất... hoặc các trường hợp

sốt rét do *P. vivax* chưa có biến chứng đã kháng với cloroquin.

Proguanil phối hợp cloroquin: chỉ định trong dự phòng sốt rét ở những vùng chưa có kháng thuốc với proguanil và cloroquin. Ở Việt Nam, do *P. falciparum* đã kháng cao với cloroquin, do vậy phác đồ này không sử dụng ở Việt Nam.

Chống chỉ định

Không sử dụng cho người có tiền sử quá mẫn với proguanil hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. Không sử dụng trong điều trị sốt rét ác tính.

Thận trọng

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có suy thận, bởi vì phần lớn proguanil và các sản phẩm chuyển hóa được đào thải qua đường tiết niệu. Do vậy ở các bệnh nhân suy thận nặng có nguy cơ tăng tích lũy proguanil và tăng các triệu chứng không mong muốn cũng như tăng các rối loạn tạo máu.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của proguanil hydrochlorid khi dùng trong thời kỳ mang thai trên người đã được thông báo, tuy nhiên khi dùng proguanil nên bổ sung folat, vì proguanil đối kháng với folat dẫn đến thiếu máu ở phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Proguanil được bài tiết trong sữa với số lượng nhỏ, hiện nay chưa có thông tin về thuốc trên đối tượng này.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị bệnh nhân sốt rét cấp do P. falciparum chưa biến chứng:

Hiện nay dùng phối hợp với atovaquon, không dùng đơn thuần (xem phần liều lượng và cách dùng tại chuyên luận atovaquon + proguanil).

Dự phòng sốt rét:

Vùng *P. falciparum* đã kháng với cloroquin và proguanil dự phòng bằng atovaquon + proguanil (xem phần liều lượng trong chuyên luận atovaquon + proguanil).

Vùng *P. falciparum* chưa kháng thuốc với proguanil và cloroquin được dùng như sau: những người chưa có miễn dịch sốt rét đi vào vùng sốt rét uống proguanil 1 tuần (tối thiểu 2 ngày) trước, liên tục trong thời gian ở trong vùng sốt rét và sau khi ra khỏi vùng sốt rét 4 tuần. Không dùng đơn thuần proguanil mà thường phối hợp với cloroquin.

Nhóm tuổi	Proguanil (uống hàng ngày)	Cloroquin (uống 1 lần/tuần)
1 - 4 tuổi	½ viên	5 mg cloroquin base/kg/tuần
5 - 8 tuổi	1 viên	
9 - 14 tuổi	1 ½ viên	
Người lớn và trẻ > 14 tuổi	2 viên	2 viên

Trên bệnh nhân suy thận, liều proguanil được hiệu chỉnh như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73m²)	Liều dùng
≥ 60	200 mg/ngày (liều chuẩn)
20 đến 59	100 mg/ngày
10 đến 19	50 mg mỗi 2 ngày
< 10	50 mg/tuần

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Proguanil là một trong những thuốc sốt rét khá an toàn. Các tác dụng không mong muốn ở liều thông thường khi mới dùng là buồn nôn, nôn, tiêu chảy hoặc táo bón, nhưng khi tiếp tục dùng, các triệu chứng trên sẽ hết. Các triệu chứng không mong muốn thường gặp đã được ghi nhận: Đau đầu, loét miệng, mệt mỏi, rụng tóc. Các biểu hiện dị ứng như phát ban, nổi mề đay rất hiếm gặp. Thay đổi về huyết học cũng đã có báo cáo ở những bệnh nhân bị suy thận nặng.

Hướng dẫn xử trí ADR

Thường thì các tác dụng không mong muốn sẽ tự khỏi. Trong trường hợp cần thiết có thể dùng các thuốc để xử trí triệu chứng do thuốc gây ra. Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Các biến cố sau đây đã được báo cáo trong trường hợp quá liều: đái ra máu, kích thích thận, khó chịu vùng thượng

vị và nôn mửa. Không có thuốc giải độc đặc hiệu và việc điều trị triệu chứng cần được chỉ định khi xuất hiện các biến cố bất lợi.

Tương tác thuốc

Cần thận trọng khi sử dụng proguanil ở những bệnh nhân đã sử dụng thuốc chống đông máu vì thuốc làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu. Do vậy, ở các bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu liên tục, thận trọng khi sử dụng proguanil ở các đối tượng này.

Các thuốc làm giảm độ acid trong dạ dày (các antacid như muối nhôm, calci và maggesi) và các chất hấp thụ (như kaolin) có thể làm giảm sự hấp thu của proguanil, do vậy không nên uống đồng thời mà nên uống cách nhau ít nhất 4 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng từ 15°C - 30°C trong bao gói kín, tránh ánh sáng.

Một số biệt dược

Các chế phẩm ở Việt Nam đều ở dạng phối hợp với atovaquon (xem chuyên luận thuốc phối hợp tương ứng).

Ngoài dạng phối hợp với atovaquon, một số biệt dược ở nước ngoài là dạng phối hợp proguanil và cloroquin: Savarine (Pháp), Nopalu (Pháp).

15. QUININ

Tên chung quốc tế: Quinine.

Tên khác: Quinin.

Mã ATC: P01BC01

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 300 mg (dạng quinin dihydroclorid hoặc quinin hydroclorid); viên nén bao: 125 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg (dạng quinin sulfat); viên nang: 324 mg (dạng quinin sulfat); ống tiêm 500 mg (dạng quinin dihydroclorid hoặc quinin hydroclorid).

100 mg quinin base khan tương ứng với 122 mg quinin dihydroclorid, 122 mg quinin hydroclorid, 121 mg quinin sulfat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tác dụng trên ký sinh trùng sốt rét

Quinin có tác dụng chủ yếu là diệt nhanh thể phân liệt của *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*; ít tác dụng lên thể thoa trùng và tiền hồng cầu. Thuốc cũng có tác dụng diệt thể giao bào của *P. vivax*, *P. malariae*, nhưng không diệt thể giao bào của *P. falciparum*, do đó không dùng quinin để phòng bệnh.

Ở một số nơi như Nam Mỹ, Đông Nam Á và Bangladesh đã xuất hiện chủng *P. falciparum* kháng quinin. Trên lâm sàng đã phân lập được một số chủng giảm nhạy cảm với quinin. Tuy nhiên, quinin vẫn có hiệu lực chống lại một số chủng *P. falciparum* đã kháng cloroquin và một số

chủng đa kháng khác.

Cơ chế tác dụng của quinin là ngăn cản tổng hợp acid nucleic hoặc giảm chức năng của tiêu thể; ức chế quá trình sinh tổng hợp protein và thủy phân glucose ở *P. falciparum*; có thể gắn vào hemozoin của ký sinh trùng trong hồng cầu.

Tác dụng khác

Quinin có tác dụng giãn cơ vân, gây tê cục bộ, giảm đau, hạ nhiệt, co cơ trơn tử cung. Quinin cũng có tác dụng trên tim mạch tương tự quinidin.

Dược động học

Dược động học của quinin thay đổi đáng kể theo tình trạng của bệnh nhân sốt rét. Ở người lớn khỏe mạnh, khi dùng đường uống, thuốc được hấp thu 76 - 88% và đạt nồng độ tối đa trong máu sau 1 - 3 giờ. Ở bệnh nhân sốt rét, hấp thu thuốc cao hơn so với người khỏe mạnh vì ký sinh trùng sốt rét có thể làm suy giảm chức năng gan dẫn đến giảm độ thanh thải toàn bộ của quinin và giảm thể tích phân bố của thuốc. Sự hấp thu thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhưng bị chậm lại bởi các thuốc kháng acid chứa nhôm hoặc magesi.

Quinin phân bố rộng khắp cơ thể, vào hồng cầu với nồng độ 30 - 50%, dịch não tủy 2 - 7% so với nồng độ thuốc trong huyết tương; thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ. Thuốc gắn với protein huyết tương 69 - 92% ở người khỏe mạnh và tăng lên 78 - 95% ở bệnh nhân sốt rét. Thể tích phân bố sau khi uống một liều 600 mg quinin sulfat ở người lớn khỏe mạnh từ 2,5 - 7,1 L/kg và giảm xuống theo mức độ nặng của bệnh nhân sốt rét. Quinin được chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu qua

CYP3A4, chất chuyển hóa chính là 3-hydroxyquinin có hoạt tính kém hơn quinin sulfat. Quinin bài xuất chủ yếu qua thận với khoảng 5 - 20% ở dạng không biến đổi. Thuốc tăng bài tiết khi nước tiểu acid. Một phần quinin bài tiết vào mật, nước bọt. Thời gian bán thải của quinin ở người lớn khoẻ mạnh từ 7 - 12 giờ, ở bệnh nhân sốt rét từ 8 - 21 giờ.

Chỉ định

Điều trị các thể sốt rét: sốt rét thể thông thường và sốt rét ác tính do *P. falciparum*, sốt rét phối hợp có *P. falciparum*, sốt rét do *P. vivax* kháng cloroquin, sốt rét lâm sàng. Điều trị bằng quinin thường phải phối hợp với doxycyclin, tetracyclin hoặc clindamycin.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với quinin, quinidin hoặc mefloquin; ù tai; viêm dây thần kinh thị giác; người có biểu hiện tan máu hoặc hemoglobin niệu; nhược cơ; có khoảng QT kéo dài; thiếu G6PD.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân rung nhĩ, cuồng động nhĩ, giảm dẫn truyền thần kinh tim, hạ đường huyết. Thuốc có thể gây mờ mắt hoặc rối loạn phân biệt màu sắc, ù tai nguy hiểm khi lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan nặng, cần theo dõi chặt chẽ tác dụng không mong muốn.

Khi tiêm, truyền tĩnh mạch cần tiêm, truyền chậm, giám sát chặt chẽ các dấu hiệu độc với tim và nồng độ

glucose máu. Tiêm bắp kích ứng gây đau, gây áp xe, hoại tử nơi tiêm, cần tiêm bắp sâu và thay đổi vị trí tiêm.

Thời kỳ mang thai

Quinin được dùng điều trị sốt rét thể thông thường và sốt rét ác tính do *P. falciparum* cho phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu, phối hợp với clindamycin (phụ nữ có thai trên 3 tháng bị sốt rét ác tính ưu tiên dùng artesunat tiêm, khi tình chuyển sang uống dihydroartemisinin + piperaquin). Tuy nhiên thuốc có thể gây hạ đường huyết, gây xuất huyết giảm tiểu cầu ở mẹ và trẻ mới sinh, gây tan máu do thiếu G6PD ở trẻ mới sinh; liều cao có thể gây khuyết tật cho thai nhi, gây tăng co bóp tử cung có thể dẫn tới sảy thai nên cần cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ trước khi sử dụng.

Thời kỳ cho con bú

Quinin phân bố vào sữa mẹ một lượng nhỏ, tuy nhiên chưa thấy báo cáo về tác dụng xấu đến trẻ bú. Do thiếu dữ liệu về an toàn và hiệu quả của thuốc ở thời kỳ cho con bú nên cần sử dụng thận trọng. Xem thêm Phần 3. “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Liều lượng và cách dùng

Sốt rét thể thông thường: đợt điều trị 7 ngày.

Liều theo cân nặng: người lớn và trẻ em dùng đường uống hoặc tiêm bắp: 10 mg/kg x 3 lần/ngày (muối quinin).

Trường hợp không có cân nặng người lớn uống 600 - 648 mg/lần x 3 lần/ngày hoặc theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam sử dụng theo bảng dưới đây:

Nhóm tuổi	Quinin sulfat viên 250mg Số viên x số lần/ngày	Quinin hydrochlorid, ống 500 mg Số ống x số lần/ngày (tiêm bắp)
Dưới 1 tuổi	$\frac{1}{3}$ viên x 3 lần/ngày	$\frac{1}{10}$ ống x 3 lần/ngày
Từ 1 đến < 5 tuổi	$\frac{1}{2}$ viên x 3 lần/ngày	$\frac{1}{6}$ - $\frac{1}{3}$ ống x 3 lần/ngày
Từ 5 đến < 12 tuổi	1 viên x 3 lần/ngày	$\frac{1}{2}$ ống x 3 lần/ngày
Từ 12 đến < 15 tuổi	$1\frac{2}{3}$ viên x 3 lần/ngày	$\frac{2}{3}$ ống x 3 lần/ngày
Từ 15 tuổi trở lên	2 viên x 3 lần/ngày	1 ống x 3 lần/ngày

Sốt rét ác tính:

Khi bệnh nhân không thể dùng được đường uống, tiêm hoặc truyền tĩnh mạch khởi đầu với liều 20 mg/kg, sau đó dùng liều duy trì 10 mg/kg mỗi 8 giờ tiếp theo đến khi người bệnh uống được chuyển sang dùng đường uống với liều 10 mg/kg x 3 lần/ngày, điều trị đủ 7 ngày. Nếu dùng đường tiêm quá 48 giờ thì liều duy trì cần giảm xuống 5 - 7 mg/kg. Trường hợp không có thuốc quinin tiêm thì sử dụng thuốc viên qua sonde dạ dày.

Bệnh nhân suy thận: bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ, không cần điều chỉnh liều; bệnh nhân suy thận mạn, nặng, liều uống ban đầu là 648 mg, sau đó cứ 12 giờ uống 324 mg; nếu phải tiêm thì liều duy trì giảm xuống 5 - 7 mg/kg, tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân suy gan nặng: liều tiêm duy trì giảm xuống 5 - 7 mg/kg, tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ. Suy gan nhẹ và vừa,

không cần điều chỉnh liều nhưng cần giám sát chặt chẽ tác dụng không mong muốn.

Phối hợp thuốc: người lớn và trẻ em trên 8 tuổi, dùng quinin kết hợp với doxycyclin liều 3 mg/kg, 1 lần/ngày hoặc clindamycin 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần trong 7 ngày. Phụ nữ mang thai và trẻ em dưới 8 tuổi dùng quinin kết hợp với clindamycin 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần trong 7 ngày.

Cách dùng:

Đường uống: uống quinin trong bữa ăn để giảm kích ứng đường tiêu hóa;

Đường tiêm bắp: tiêm bắp sâu, đảm bảo vô trùng và thay đổi vị trí tiêm; đồng thời nên pha loãng thuốc với dung dịch NaCl 0,9% đến nồng độ 60 - 100 mg/ml để tiêm đỡ đau;

Tiêm truyền tĩnh mạch: thuốc được pha trong dung dịch NaCl 0,9% hoặc glucose 5%, truyền tĩnh mạch chậm.

Lưu ý, chỉ pha thuốc trước khi dùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: hội chứng quinin: Û tai, giảm thính lực tạm thời, nhức đầu, buồn nôn, nôn, mờ mắt.

Thần kinh: kích thích, mê sảng, lo âu, lú lẫn.

Tiêu hóa: nôn, đau bụng, tiêu chảy, chán ăn.

Hô hấp: khó thở, hen, phù phổi.

Cơ xương khớp: yếu cơ, đau cơ.

Tim mạch: blocc nhĩ thất, nhịp tim chậm, đánh trống ngực, kéo dài khoảng QT, hạ huyết áp, ngất.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Sốt; thiếu máu tan máu, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm prothrombin; hạ đường huyết; ngoại ban, mày đay, viêm mạch, hội chứng Steven - Johnson; suy thận, viêm thận kẽ, hemoglobin niệu; viêm gan, vàng da.

Hướng dẫn xử trí ADR

Hội chứng quinin và tổn thương về thính giác thường tự khỏi sau khi ngừng thuốc. Theo dõi các triệu chứng, đặc biệt trong khi tiêm, truyền tĩnh mạch để phòng hạ đường huyết và trụy tim mạch do tiêm, truyền nhanh. Trong trường hợp cần thiết phải điều trị thì dùng các biện pháp như khi điều trị các trường hợp quá liều, ngộ độc.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều cấp tính gồm buồn nôn, nôn, ù tai, nhức đầu, chóng mặt, mờ mắt, mắt đỏ, giảm thị lực, mù giãn cứng đồng tử, sốt, lú lẫn, động kinh, hạ đường huyết, rối loạn nhịp tim (bộ phức QRS giãn rộng, loạn nhịp, loạn nhịp thất dạng xoắn đỉnh) và tử vong. Liều uống gây chết đối với người lớn khoảng 2 - 8 g, với trẻ em khoảng 1 g.

Xử trí: chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ, duy trì huyết áp, hô hấp, chức năng thận và chống loạn nhịp tim. Uống than hoạt trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc, khởi đầu 50 g, sau đó cứ 4 giờ uống 25 g, lặp lại nhiều lần đồng thời rửa dạ dày, ruột để hạn chế hấp thu và tăng thải trừ. Phòng hoặc phục hồi tổn thương võng mạc bằng thuốc giãn mạch và phong bế hạch sao. Điều trị nhiễm độc tim nặng

bằng isoprenalin, dopamin, prenalterol; chống co giật bằng diazepam.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời quinin với các thuốc gây kéo dài khoảng QT như: thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (quinidin, procainamid...), nhóm III (amiodaron, sotalol...), thuốc chống sốt rét mefloquin, halofantrin; thuốc kháng sinh (moxifloxacin); thuốc chống loạn thần (pimozid, thioridazin); kháng histamin H1 thế hệ 2 (astemizol, terfenadin)... gây bất thường điện tâm đồ, kéo dài khoảng QT có thể dẫn tới có thể loạn nhịp thất nặng, xoắn đỉnh, co giật.

Các thuốc ức chế CYP P450: cimetidin, kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin) làm tăng nồng độ quinin trong huyết tương, tránh dùng đồng thời

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 bao gồm rifampicin, barbiturat, carbamazepin, phenytoin làm giảm nồng độ quinin trong huyết tương gây nguy cơ thất bại điều trị, tránh dùng đồng thời.

Quinin làm tăng nồng độ trong huyết tương của digoxin và các glycosid tim; thuốc ức chế HMG - CoA reductase (simvastatin, lovastatin...) gây tăng tác dụng không mong muốn trên cơ. Quinin làm tăng tác dụng của warfarin và các thuốc chống đông đường uống; thuốc phong bế thần kinh cơ (succinylcholin, tobucurazin) có thể dẫn đến ức chế hô hấp, khó thở.

Quinin làm giảm giảm độ thanh thải ở thận của amantadin nên làm tăng độc tính của amantadin gây đau đầu, buồn nôn, lơ mơ.

Ngoài ra, các thuốc acid hóa nước tiểu có thể làm tăng thải trừ quinin vào nước tiểu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25°C, nơi khô, tránh ánh sáng trực tiếp.

Một số biệt dược

Sản xuất tại Việt Nam: Mekoquinin, Quinine Sulphate 250 mg.

Một số biệt dược khác tại nước ngoài: Circonyl (Aentina); Quinate, Quinbisul (Australia); Surquina (Pháp); Cinkona, Foquin (Ấn Độ); Euchinin (Indonesia); Alquinn, Genin (Thái Lan).

16. THUỐC PHỐI HỢP ARTEMETHER VÀ LUMEFANTRIN

Tên chung quốc tế: Artemether and lumefantrin.

Tên khác: Coartem, Co-Lutem.

Mã ATC: P01BF01.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén Coartem, Co-Lutem:
Artemether/Lumefantrin 20/120 mg.

Viên nén Co-Lutem: Artemether/Lumefantrin 80/480mg. Hộp 1 vỉ x 6 viên.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Co-lutem (Coartem) là dạng viên phối hợp của artemether và lumefantrin theo tỷ lệ 1:6. Cả artemether và lumefantrin trong Co-lutem đều có tác dụng diệt thể phân liệt trong máu của ký sinh trùng sốt rét. Xem cơ chế tác dụng trong chuyên luận tương ứng với thành phần trong chế phẩm.

Dược động học

Artemether là thuốc có tác dụng nhanh với thời gian bán thải ngắn. Lumefantrin tác dụng chậm và có thời gian bán thải kéo dài. Artemether nhanh chóng làm giảm số lượng ký sinh trùng sốt rét và do vậy nhanh chóng làm giảm các triệu chứng lâm sàng, ngược lại tác dụng kéo dài của lumefantrin ngăn cản sự tái phát bệnh. Tác dụng kép này cũng làm giảm phát sinh sự kháng thuốc của ký sinh trùng sốt rét, do đó hoạt tính chống sốt rét ở dạng phối hợp của lumefantrin và artemether (trong thuốc Co-lutem) tốt hơn nhiều so với hoạt tính của từng hợp chất ở dạng riêng lẻ. Xem đặc tính dược động học của mỗi thuốc trong chuyên luận tương ứng với thành phần trong chế phẩm.

Chỉ định

Điều trị sốt rét cấp tính chưa biến chứng do *Plasmodium falciparum* ở người lớn và trẻ em trên 5 kg, kể cả chủng đã kháng với cloroquin.

Chống chỉ định

Dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân bị sốt rét nặng.

Bệnh nhân với tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài bẩm sinh hoặc đột tử.

Bệnh nhân có bất kì điều kiện lâm sàng nào có thể dẫn đến việc kéo dài khoảng QT như có tiền sử loạn nhịp hệ thống, nhịp tim chậm hay bệnh tim nặng, rối loạn cân bằng điện giải (như bệnh giảm kali huyết hay giảm magnesi huyết).

Sử dụng đồng thời với các thuốc được chuyển hoá bởi enzym cytocrom CYP2D6 (như flecainid, metoprolol, imipramin, amitriptylin, clomipramin).

Bệnh nhân đang dùng thuốc cảm ứng enzym CYP3A4 mạnh như rifampin, carbamazepin, phenytoin...

Bệnh nhân đang dùng các thuốc kéo dài khoảng QT như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III, thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, một số kháng sinh nhóm macrolid, fluoroquinolon, imidazol và các thuốc trị nấm triazol, kháng histamin không gây buồn ngủ (terfenadin, astemizol), cisaprid. Không dùng làm thuốc dự phòng hay để điều trị những trường hợp sốt rét nặng bao gồm sốt rét thể não, sốt rét có kèm theo phù nề phổi hoặc tổn thương thận.

Thận trọng

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, thận nặng hoặc bệnh nhân không ăn uống được (cần theo dõi chặt chẽ để tránh nguy cơ tái phát bệnh nặng hơn đối với những bệnh nhân không muốn ăn trong quá trình điều trị).

Sốt rét ở mức độ nặng.

Sử dụng với các thuốc điều trị sốt rét khác.

Không nên lái xe hay vận hành máy móc khi đang dùng thuốc vì thuốc có thể gây hoa mắt, chóng mặt, mệt mỏi và suy nhược.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ có thai trong giai đoạn ba tháng đầu tiên nếu còn có sự lựa chọn khác. Trong giai đoạn ba tháng thứ hai và ba tháng thứ 3 của thai kỳ, chỉ dùng thuốc khi nhận thấy lợi ích đối với mẹ nhiều hơn tác hại trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không nên chỉ định thuốc cho phụ nữ đang cho con bú. Do thời gian bán thải của lumefantrin là rất dài (2 đến 6 ngày) nên phải đợi ít nhất là 1 tuần sau khi dùng uống thuốc mới được cho trẻ bú lại trừ trường hợp nếu nhận thấy lợi ích việc cho bú lại nhiều hơn nguy cơ có hại của thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Bệnh nhân sốt rét cấp tính thường không muốn ăn. Có thể dùng thuốc cùng với thức uống. Nên khuyến khích bệnh nhân ăn lại bình thường ngay khi có thể dùng thức ăn do điều này có thể làm cải thiện sự hấp thu artemether và lumefantrin.

Khi bị nôn mửa trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc, nên dùng lại một liều khác.

Liều thông thường

Tổng 6 liều, hai liều đầu cần uống cách nhau 8 giờ. Có thể dùng trong 3 ngày (dùng liều đầu ngay sau khi chẩn đoán và các liều kế tiếp sau đó lần lượt 8, 24, 36, 48 và 60

giờ). Liều mỗi lần được khuyến cáo như sau:

Người lớn: artemether 80 mg và lumefantrin 480 mg.

Trẻ em:

Từ 5 đến < 15 kg, artemether 20 mg và lumefantrin 120 mg.

Từ 15 đến < 25 kg, artemether 40 mg và lumefantrin 240 mg.

Từ 25 đến < 35 kg, artemether 60 mg và lumefantrin 360 mg.

≥ 35 kg: như liều người lớn.

Liều lượng cho người cao tuổi

Mặc dù chưa có nghiên cứu được thực hiện ở người cao tuổi, không có thận trọng đặc biệt cũng như điều chỉnh liều lượng nào được cho là cần thiết ở đối tượng này.

Liều lượng cho bệnh nhân suy thận hay suy gan

Mặc dù chưa có nghiên cứu chuyên biệt được thực hiện, không có thận trọng đặc biệt cũng như điều chỉnh liều lượng nào được cho là cần thiết ở các đối tượng này. Hầu hết các bệnh nhân bị sốt rét cấp tính thể hiện ở một vài mức độ suy gan đi kèm. Đặc tính về tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân này không thay đổi so với những bệnh nhân không bị suy gan. Hơn nữa, ranh giới các bất thường xét nghiệm chức năng gan đã cải thiện trong hầu hết các bệnh nhân sau khi dùng Coartem.

Nhiễm bệnh lần đầu và tái nhiễm ở người lớn và trẻ em

Các số liệu từ một số giới hạn bệnh nhân cho thấy việc nhiễm bệnh lần đầu và tái nhiễm có thể được điều trị bằng

một đợt Coartem lần thứ hai. Các nghiên cứu *in vitro* trên các chủng ký sinh trùng ở bệnh nhân bị tái nhiễm cho thấy không có sự suy giảm đáng kể trên tính nhạy cảm của *P. falciparum* với cả artemether và lumefantrin.

** Không nên dùng quá 2 đợt để điều trị bệnh nhân tái nhiễm. Bệnh nhân tái phát sau khi dùng thuốc này thì không nên dùng lại để điều trị.*

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng trên tim: kéo dài khoảng QT gặp với một số thuốc điều trị sốt rét (halofantrin, quinin, quinidin) trong đó có artemether + lumefantrin. Do đó artemether + lumefantrin nên tránh dùng ở bệnh nhân có kéo dài khoảng QT bẩm sinh, tiền sử có biểu hiện rối loạn nhịp tim, nhịp chậm hay bệnh tim nặng, có tiền sử gia đình QT kéo dài bẩm sinh hay đột tử, có rối loạn điện giải, ở bệnh nhân đang điều trị thuốc kéo dài QT hay thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6.

Không có tác dụng không mong muốn đáng kể nào ghi nhận được trên bệnh nhân sốt rét điều trị bằng phối hợp artemether + lumefantrin. Kéo dài khoảng QT và chênh lệch ST quan sát thấy ở một vài bệnh nhân, mặc dù vậy những thay đổi này không đáng kể trên lâm sàng và nhiều khả năng liên quan tới sốt rét hay hồi phục sau sốt rét. Mặc dù halofantrin có liên quan tới kéo dài QT rõ ràng và đột tử, lumefantrin không thấy những tác dụng này.

Tác dụng trên dạ dày - ruột: không có các tổn thương đặc hiệu. Các biểu hiện không đặc hiệu quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị bằng artemether + lumefantrin: Nôn, buồn nôn, đau bụng, ăn kém ngon, tiêu chảy ở những liều đầu tiên; mặc dù vậy rất khó phân biệt được biểu hiện này

do thuốc hay do sốt rét.

Tác dụng với hệ tạo máu: khi dùng kết hợp artemether + lumefantrin thấy giảm hemoglobin và hematocrit sớm tuy nhiên đây là biểu hiện liên quan tới quá trình hồi phục và không có bằng chứng rõ ràng nào cho thấy thuốc gây suy tủy. Thiếu máu huyết tán nặng có thể xuất hiện sau khi dùng artemether + lumefantrin, do cấu trúc phân tử tương tự một số thuốc sốt rét gây huyết tán khác, nguyên nhân có thể liên quan tới lumefantrin.

Tác dụng hệ thần kinh: không có thông báo tác dụng không mong muốn liên quan tới lumefantrin. Biểu hiện thần kinh trung ương như chóng mặt, đau đầu, rối loạn giấc ngủ (mất ngủ) liên quan tới liều kết hợp artemether + lumefantrin quan sát thấy ở một vài bệnh nhân, tuy nhiên đây là những triệu chứng liên quan với sốt rét và rất khó phân biệt nguyên nhân do thuốc. Không có tổn thương thần kinh trung ương nào tương quan với nồng độ lumefantrin.

Ngoài da: ngứa, ban.

Ngoài ra còn có ho, đau khớp, mệt mỏi.

Hướng dẫn xử trí ADR

Thiếu máu huyết tán nặng: Corticosteroid, truyền máu, lọc máu. Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

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.

Tương tác thuốc

Uống mefloquin trước khi uống viên phối hợp artemether + lumefantrin không làm ảnh hưởng đến nồng độ artemether hay tỷ lệ artemether/dihydroartemisinin (DHA) trong huyết tương, tuy nhiên nồng độ lumefantrin trong huyết tương giảm đáng kể (khoảng 30 - 40%) có thể do mefloquin làm giảm sản xuất mật từ đó dẫn đến làm giảm hấp thu lumefantrin. Để hạn chế việc giảm sinh khả dụng của thuốc, nên khuyến khích bệnh nhân ăn trong thời gian dùng thuốc.

Dùng một mình quinin có thể gây kéo dài tạm thời khoảng QT trên điện tâm đồ. Tác dụng này thường là nhẹ nhưng sẽ tăng lên đáng kể nếu quinin được tiêm vào người sau khi đã uống viên phối hợp artemether + lumefantrin. Như vậy, việc dùng dạng phối hợp artemether + lumefantrin kết hợp với quinin tiêm tĩnh mạch sẽ làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Vì các lý do trên, khi dùng viên phối hợp artemether + lumefantrin kết hợp với mefloquin hoặc quinin thì cần phải theo dõi chế độ ăn (đối với mefloquin) hoặc theo dõi điện tâm đồ (đối với quinin).

Trên bệnh nhân đã điều trị bằng halofantrin từ trước, chỉ nên dùng viên phối hợp artemether + lumefantrin ít nhất sau một tháng kể từ ngày dùng liều halofantrin cuối cùng.

Cả artemether và lumefantrin đều được chuyển hóa qua enzym CYP3A4. Các thuốc cảm ứng hoặc ức chế enzym CYP3A4 có thể ảnh hưởng tới nồng độ arthemether và lumefantrin trong máu, từ đó ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị. Thận trọng khi phối hợp với các thuốc cảm ứng

enzym CYP3A4 mức độ nhẹ và vừa. Chống chỉ định phối hợp với các thuốc cảm ứng enzym CYP3A4 mức độ nặng như rifampin, carbamazepin, phenytoin... (xem thêm mục chống chỉ định).

Artemether và dihydroartemisinin có khả năng cảm ứng enzym CYP3A4 ở mức độ nhẹ. Mặc dù ảnh hưởng của hiệu ứng này trên lâm sàng không rõ rệt nhưng cần lưu ý tới đáp ứng điều trị của những thuốc được chuyển hóa qua enzym CYP3A4 khi phối hợp với artemether + lumefantrin.

Lumefantrin ức chế enzym CYP2D6 trên vitro, do đó chống chỉ định dùng đồng thời viên phối hợp artemether + lumefantrin với những thuốc được chuyển hoá bởi enzym này (thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm ba vòng) do đây là những thuốc có khoảng điều trị hẹp (xem thêm mục chống chỉ định).

Độ ổn định và bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Một số biệt dược

Sản xuất tại Việt Nam: Lumetin comp (artemether 20 mg + lumefantrin 120 mg); Co-lutem 40/240 (artemether 40 mg + lumefantrin 240 mg); Artemether-Plus (chai bột pha hỗn dịch chứa artemether 180 mg + lumefantrin 1080 mg); Lurmonat (artemether 80 mg + lumefantrin 480 mg) và Lurmonat 20 (artemether 20 mg + lumefantrin 120 mg); ACTwide (artemether 80 mg + lumefantrin 480 mg);

Sản xuất tại nước ngoài, có ở Việt Nam: Artecxin Forte (artemether 40 mg + lumefantrin 240 mg) (Pakistan).

17. THUỐC PHỐI HỢP ARTESUNAT VÀ AMODIAQUIN

Tên chung quốc tế: Artesunate and amodiaquine.

Tên khác: Artesunato, artesunatum + amodiactin, amodiaquina, amodiaquinum.

Mã ATC: P01BF03.

Dạng thuốc và hàm lượng

Phối hợp viên rời, 1 vỉ có 6 (hoặc 24) viên gồm: 3 (hoặc 12) viên nén artesunat 50 mg và 3 (hoặc 12) viên nén amodiaquin hydroclorid 200 mg.

Phối hợp viên rời, 1 vỉ có 6 viên gồm: 3 viên nén artesunat 200 mg và 3 viên nén amodiaquin hydroclorid 803,92 mg (tương đương amodiaquin base 300 mg).

Phối hợp viên rời, 1 vỉ có 12 viên gồm: 6 viên nén artesunat 100 mg và 6 viên nén amodiaquin hydroclorid 400 mg.

Phối hợp viên rời, 1 vỉ có 12 viên gồm: 6 viên nén artesunat 50 mg và 6 viên nén bao phim amodiaquin 153 mg.

Viên nén phối hợp 2 lớp gồm: artesunat 100 mg và amodiaquin base 300 mg (tương đương 401,96 mg amodiaquin hydroclorid).

Viên nén phối hợp gồm: artesunat 50 mg và amodiaquin base 205 mg, artesunat 25 mg và 67,5 mg amodiaquin, artesunat 50 mg và 135 mg amodiaquin, artesunat 100 mg và 270 mg amodiaquin.

Viên nén bao phim gồm: artesunat 50 mg và amodiaquin base 153 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Xem chuyên luận tương ứng với thành phần trong chế phẩm.

Dược động học

Xem chuyên luận tương ứng với thành phần trong chế phẩm.

Chỉ định

Điều trị sốt rét do *P. falciparum* hoặc *P. vivax* chưa biến chứng. Phối hợp artesunat + amodiaquin còn có hiệu quả với sốt rét do *P. ovale*, *P. malariae* và *P. knowlesi*. Thuốc có thể dùng để điều trị sốt rét nặng nếu bệnh nhân có khả năng uống được. Không dùng thuốc phối hợp này để điều trị dự phòng sốt rét do độc tính trên gan và nguy cơ gây mất bạch cầu hạt của amodiaquin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các thuốc nhóm 4-aminoquinolin, phụ nữ có thai 3 tháng đầu, người mắc bệnh gan hoặc máu nặng, giảm bạch cầu, bệnh võng mạc.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng thuốc với người mắc bệnh gan, giảm thính lực, nghiện rượu, bệnh vảy nến, rối loạn chuyển hóa porphyrin, tiền sử động kinh, hoặc khi kết hợp với các thuốc có độc tính trên gan. Với người bệnh thiếu enzym G6PD, amodiaquin và các 4-aminoquinolin khác có thể

gây thiếu máu tan máu và suy thận. Nếu người bệnh dùng thuốc trong thời gian dài hoặc dùng liều cao, cần theo dõi công thức máu, kiểm tra mắt và thính giác. Ngừng thuốc ngay nếu trong quá trình điều trị phát hiện người bệnh bị rối loạn máu nặng. Khi dùng điều trị dự phòng sốt rét, amodiaquin dễ gây viêm gan và nguy cơ gây mất bạch cầu hạt cao hơn so với cloroquin.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu lâm sàng cho thấy, amodiaquin không gây tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên phụ nữ có thai. Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo có thể dùng amodiaquin thay cloroquin để điều trị sốt rét do *P. vivax* ở phụ nữ có thai. Tuy nhiên, phối hợp artesunat + amodiaquin chỉ nên dùng để điều trị sốt rét ở phụ nữ có thai trên 3 tháng.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về tính an toàn của artesunat + amodiaquin ở phụ nữ nuôi con bú. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc điều trị sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Liều lượng và cách dùng

Dạng thuốc phối hợp gồm artesunat và amodiaquin hydrochlorid thường được dùng để điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng hoặc *P. vivax* kháng cloroquin cho người lớn và trẻ em từ 5 tháng tuổi trở lên. Liều lượng của amodiaquin thường được tính theo amodiaquin base (260 mg amodiaquin hydrochlorid tương đương 200 mg amodiaquin base).

Thuốc được dùng theo đường uống, mỗi ngày 1 lần, trong 3 ngày. Liều và khoảng liều hàng ngày tính theo kg

cân nặng được khuyến cáo như sau: artesunat 4 mg/kg/lần/ngày hoặc 2 - 10 mg/kg/ngày × 3 ngày và amodiaquin 10 mg/kg/ngày hoặc 7,5 - 15 mg/kg/ngày × 3 ngày. Cụ thể như sau:

Cân nặng (kg)	Liều artesunat (mg) / amodiaquin (mg)
Từ 4,5 đến < 9 kg	25/67,5
Từ 9 đến < 18 kg	50/135
Từ 18 đến < 36 kg	100/270
Từ 36 kg trở lên	200/540

Không dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phối hợp thuốc artesunat + amodiaquin nhìn chung được dung nạp tốt, nhưng thường gây các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như buồn nôn, chán ăn và đau bụng. Một số tác dụng phụ thường gặp khác gồm: ho, mất ngủ, mệt mỏi, yếu ớt; nghiêm trọng hơn là giảm bạch cầu và độc với tế bào gan. Ít gặp: loạn nhịp tim, chậm nhịp tim, nôn, phản ứng ngoại tháp và ngứa. Hiếm gặp: Các bệnh về mắt như loạn thị, đục giác mạc (khỏi sau khi ngừng thuốc), bệnh võng mạc không hồi phục.

Artesunat được dung nạp tốt và an toàn hơn quinin trong điều trị sốt rét ác tính. Artesunat cũng gây các tác dụng không mong muốn như các dẫn xuất artemisinin khác, như: Phản ứng quá mẫn (tỷ lệ 1/3000), rối loạn tiêu hóa (nôn, buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy), ho, mẩn ngứa, đau khớp, chóng mặt, ù tai, giảm bạch cầu trung tính, tăng enzym gan, tan máu chậm và hiếm gặp một số bất thường về điện tim (chậm nhịp tim, kéo dài khoảng QT).

Khi dùng amodiaquin để điều trị sốt rét, nguy cơ tác dụng không mong muốn thấp hơn khi dùng để dự phòng, dung nạp tốt như cloroquin trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* không có biến chứng. Tuy nhiên, ở một số đối tượng nhất định, nguy cơ tác dụng không mong muốn có thể cao hơn. Đã có nghiên cứu báo cáo tăng nguy cơ giảm bạch cầu hạt khi điều trị bằng amodiaquin ở người bệnh nhiễm HIV dùng thuốc kháng retrovirus. Amodiaquin gây rối loạn dẫn truyền ở tim, nhưng ít có ý nghĩa lâm sàng. Chậm nhịp tim có thể xảy ra vào ngày điều trị thứ hai, liên quan đến thời gian nồng độ thuốc tích lũy cao nhất trong huyết tương (xem thêm chuyên luận amodiaquin).

Hướng dẫn xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của thuốc thường nhẹ và tự khỏi sau khi ngừng thuốc. Nếu xuất hiện phản ứng quá mẫn thì ngừng thuốc, dùng adrenalin, kháng histamin và các thuốc hỗ trợ khác nếu cần (Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”).

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về độc tính của phối hợp artesunat + amodiaquin khi quá liều trên người. Một số nghiên cứu cho thấy, quá liều amodiaquin không thấy các triệu chứng không mong muốn trên tim. Độc tính của amodiaquin ít gặp hơn so với cloroquin. Tuy nhiên, liều cao amodiaquin có thể gây bất tỉnh, co cứng, co giật và hành động vô thức. Điều trị dài ngày và/hoặc với liều cao amodiaquin có thể gây giảm thị lực.

Tương tác thuốc

Thận trọng khi dùng artesunat với các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT. Nồng độ trong huyết tương của artesunat sẽ tăng lên và của amodiaquin giảm đi khi dùng đồng thời với

niverapin. Efavirenz làm tăng nồng độ trong huyết tương của amodiaquin và tăng hoạt tính các enzym gan. Nguy cơ giảm bạch cầu tăng lên khi dùng đồng thời amodiaquin với zidovudin và trimethoprim + sulfamethoxazol. Amodiaquin làm tăng các tác dụng không mong muốn trên tim khi dùng đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp tim, làm giảm thị lực khi dùng với mefloquin, gây ức chế các enzym CYP2C8 và CYP2A6, có khả năng ức chế CYP2D6 và CYP2C9.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất ở 15 - 30°C trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng.

Một số biệt dược

Sản xuất tại Việt Nam:

Các biệt dược là dạng thuốc phối hợp rời của artesunat và amodiaquin trong cùng vỉ: Trimalact SK, Trimalact, Amodianate, Arsokinete comp 100, Arsokinete comp 200, Arsokinete comp 50.

Các biệt dược là dạng thuốc phối hợp trong cùng một viên của artesunat và amodiaquin: Ascoaquin 100/300, Mixatine 50/153, Trimalact 100/300, Trimalact 50/153.

Một số thuốc nước ngoài: Artemodi (Trung Quốc); Arsuamoon (Hy Lạp).

18. THUỐC PHỐI HỢP ARTESUNAT VÀ MEFLOQUIN

Tên chung quốc tế: Artesunate and mefloquine.

Mã ATC: P01BF02.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim, hàm lượng artesunat 25 mg/ mefloquin (hydroclorid) 50 mg hoặc artesunat 100 mg/ mefloquin (hydroclorid) 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Xem chuyên luận tương ứng với thành phần trong chế phẩm.

Dược động học

Xem chuyên luận tương ứng với thành phần trong chế phẩm.

Chỉ định

Điều trị bệnh sốt rét do *Plasmodium falciparum* chưa biến chứng, sốt rét nhiễm phối hợp.

Chống chỉ định

Dị ứng với artesunat, artemisinin, mefloquin, quinin, quinidin và bất cứ thành phần nào của thuốc.

Trong thời kỳ hồi phục sau sốt rét ác tính (mefloquin làm tăng nguy cơ co giật).

Đang sử dụng hoặc sử dụng halofantrin, ketoconazol gần đây (nguy cơ kéo dài QT).

Thận trọng

Loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền.

Người rối loạn chức năng gan nặng.

Sử dụng mefloquin hai tháng gần đây.

Đang sử dụng một thuốc điều trị sốt rét khác.

Có tiền sử co giật.

Bệnh tiến triển xấu đi hoặc bệnh nhân quá yếu, không ăn, uống được.

Có bệnh thalassaemia, thiếu máu hồng cầu hình liềm hoặc thiếu G6PD.

Không dùng thuốc này để dự phòng sốt rét.

Mefloquin có thể gây co giật, chóng mặt. Người dùng không nên lái xe, vận hành máy móc hoặc thực hiện các hoạt động yêu cầu khéo léo cao về thể lực/tâm thần trong ít nhất 3 tuần sau khi dùng artesunat + mefloquin.

Thời kỳ mang thai

Không dùng artesunat + mefloquin cho phụ nữ có thai ba tháng đầu.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng vì mefloquin tiết qua sữa.

Liều lượng và cách dùng

Dùng hàng ngày trong 3 ngày với liều mỗi lần như sau:

Trẻ từ 5 đến < 9 kg (6 đến 12 tháng): 1 viên artesunat/mefloquin 25/50mg.

Trẻ từ 9 đến < 18 kg (1 đến 6 tuổi): 2 viên artesunat/mefloquin 25/50mg.

Trẻ từ 18 đến < 30 kg (7 đến < 13 tuổi): 1 viên artesunat/mefloquin 100/200mg.

Từ 30 kg trở lên (≥ 13 tuổi): 2 viên artesunat/mefloquin 100/200mg.

Có thể uống lúc no hay lúc đói.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, tỷ lệ ADR > 1/10

Nôn, chóng mặt, hồi hộp, trớ ngược, rối loạn giấc ngủ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Cảm giác buồn nôn, nhức đầu, đau dạ dày, tiêu chảy, giảm hoặc mất cảm giác ngon miệng, mệt mỏi, đau cơ, khớp, giảm khả năng nghe, tăng nồng độ bilirubin trong máu (vàng mắt hay vàng da).

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Ảo giác, viêm gan, nhìn mờ và các rối loạn thị giác khác; ngứa.

Không rõ tỷ lệ

Lo âu, giấc mơ bất thường, co giật, rối loạn tâm thần (hội chứng trầm cảm, rối loạn tâm thần cấp tính), các phản ứng dị ứng và phát ban da, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, mề đay, tê bì, mệt mỏi, run, ớn lạnh, thay đổi điện tim (thời gian QT và PR kéo dài, thay đổi sóng T), rối loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, huyết tán, tăng enzym gan.

Hướng dẫn xử trí ADR

Điều trị giảm triệu chứng bằng thuốc đặc hiệu nếu không tự khỏi (Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”).

Quá liều và xử trí

Khi có các biểu hiện quá liều (biểu hiện về tim mạch, thần kinh, gan) cần theo dõi điện tim, tâm thần kinh trong ít nhất 24 giờ. Có thể sử dụng than hoạt để giảm hấp thu nếu uống thuốc trong vòng 1 giờ. Điều trị hỗ trợ nếu cần thiết.

Tương tác thuốc

Thuốc điều trị sốt rét: halofantrin, quinin (gây kéo dài QT), cloroquin (gây kéo dài QT, co giật).

Thuốc tim mạch: quinidin, amiodaron, sotalol, disopyramid... (gây kéo dài QT), digoxin, thuốc chẹn beta, chẹn calci, verapamil, diltiazem, ivabradin (làm chậm nhịp tim).

Các thuốc kéo dài QT khác: chống trầm cảm ba vòng, phenothiazin, haloperidol, pimozid, terfenadin, astemizol, moxifloxacin, cisaprid, metoclopramid.

Kháng sinh: ampicilin, tetracyclin (tăng nồng độ mefloquin), rifampicin (giảm nồng độ mefloquin), ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin (gây co giật), moxifloxacin (kéo dài QT).

Thuốc chống co giật: mefloquin làm giảm nồng độ huyết tương của carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, acid valproic. Cần hiệu chỉnh liều các thuốc chống co giật nếu không có lựa chọn khác.

Thuốc chống đông: coumarin (gây chảy máu). Cần hiệu chỉnh liều nếu không có lựa chọn khác.

Metoclopramid: làm tăng nồng độ mefloquin trong huyết tương.

Thuốc kháng virus: Mefloquin làm giảm AUC và Cmax của ritonavir.

Độ ổn định và bảo quản

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Hạn sử dụng: 2 năm.

Một số biệt dược

Sản xuất tại Việt Nam: Arfloquin (1 vỉ 3 viên nén artesunat 200mg + 3 viên bao phim mefloquin 250mg).

Sản xuất tại nước ngoài, có ở Việt Nam: Artesunate and Mefloquine Hydrochloride Tablets 100/200 mg (Ấn Độ).

Một số biệt dược ở nước ngoài: Mefliam Plus (Ấn Độ), ASMQ FDC tablet(s) 25/50 mg hoặc 100/200 mg (Brazil, Ấn Độ, Malaysia, Myanma).

19. THUỐC PHỐI HỢP ATOVAQUON VÀ PROGUANIL

Tên chung quốc tế: Atovaquone and proguanil hydrochloride.

Mã ATC: P01BB51.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên dùng cho người lớn: viên bao film, tròn, có 250 mg atovaquon và 100 mg proguanil hydrochlorid.

Viên dùng cho trẻ em: viên bao film, tròn, có 62,5 mg atovaquon và 25 mg proguanil hydrochlorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Atovaquon + proguanil có tác dụng trong điều trị sốt rét do 4 loài ký sinh trùng sốt rét gây ra trên người, mặc dù số liệu về hiệu lực điều trị đối với *P. vivax*, *P. malariae* và *P. ovale* còn hạn chế. Tỷ lệ điều trị khỏi của atovaquon + proguanil đối với sốt rét do *P. falciparum* đạt từ 94% đến 100%, cao hơn rõ rệt so với mefloquin, amodiaquin và cloroquin. Atovaquon + proguanil còn dùng dự phòng sốt rét do *P. falciparum*.

Atovaquon + proguanil không kháng chéo với các thuốc sốt rét hiện nay đang sử dụng. Các nghiên cứu cho thấy phối hợp atovaquon + proguanil có tác dụng hiệp đồng trên cả in vitro và in vivo với các bệnh nhân có miễn dịch và không có miễn dịch với sốt rét.

Cơ chế tác dụng

Atovaquon và proguanil: tác động vào hai con đường khác nhau trong quá trình tổng hợp các pyrimidin để tạo các acid nucleic.

Cơ chế atovaquon chống lại *P. falciparum* là thông qua sự ức chế vận chuyển điện tử của ty thể (phức hợp cytochrom BC1) và dẫn đến tổn thương màng ty thể. Còn cơ chế hoạt động của proguanil, qua cycloguanil chất chuyển hóa đầu tiên của proguanil, ức chế dihydrofolat reductase, dẫn đến không tổng hợp deoxythymidylat. Proguanil cũng có hoạt tính chống sốt rét độc lập thông qua chất chuyển hóa cycloguanil, và bản thân proguanil có thể làm tăng khả năng của atovaquon gây tổn thương màng ty thể của ký sinh trùng sốt rét. Cơ chế thứ hai này có thể giải thích cho tác dụng hiệp đồng của atovaquon và proguanil khi kết hợp.

Dược động học

Xem chuyên luận tương ứng với thành phần trong chế phẩm.

Chỉ định

Atovaquon + proguanil có tác dụng đối với các thể vô tính trong máu và cả các thể phân liệt trong gan của chủng *Plasmodium falciparum*. Thuốc được chỉ định dự phòng và điều trị các trường hợp sốt rét cấp chưa có biến chứng do *P. falciparum* nhất là các trường hợp *P. falciparum* đã kháng với một số thuốc sốt rét khác như cloroquin, mefloquin, artemisinin và dẫn xuất... hoặc các trường hợp sốt rét do *P. vivax* chưa có biến chứng đã kháng với cloroquin.

Chống chỉ định

Không sử dụng cho người có tiền sử quá mẫn với atovaquon, proguanil hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. Không sử dụng atovaquon + proguanil dự phòng sốt rét cho bệnh nhân suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút) do nguy cơ giảm các tế bào máu đã được báo cáo với bệnh nhân suy thận nặng dùng proguanil.

Thận trọng

Có thể xảy ra phản ứng dị ứng như sốc phản vệ, phù mạch, mề đay, viêm mạch, hội chứng Stevens-Johnson, nhạy cảm với ánh sáng ở bệnh nhân sử dụng atovaquon + proguanil. Có 8 - 12% bệnh nhân người lớn và 19% bệnh nhân trẻ em khi điều trị atovaquon + proguanil gặp các triệu chứng không mong muốn như buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

Cần sử dụng các thuốc chống nôn cho các bệnh nhân này. Nếu nôn, tiêu chảy kéo dài và nặng cần thay thế bằng một thuốc sốt rét khác.

Hiện tượng tăng enzym gan (AST, ALT) cũng xảy ra trên các bệnh nhân điều trị atovaquon + proguanil. Ở hầu hết các bệnh nhân enzym gan sẽ hồi phục và trở về bình thường sau 28 ngày. Một số trường hợp viêm gan, suy giảm chức năng gan cũng đã được báo cáo ở những người sử dụng atovaquon + proguanil dự phòng sốt rét.

Không sử dụng atovaquon + proguanil cho các bệnh nhân sốt rét ác tính (sốt rét có biến chứng) do thuốc chưa được đánh giá trên các đối tượng này. Do biến cố chóng mặt đã được báo cáo nên không sử dụng thuốc khi đang lái xe, vận hành máy móc. Với các bệnh nhân suy gan: Không cần thiết phải hiệu chỉnh liều khi điều trị cho bệnh nhân sốt rét có suy gan từ mức độ nhẹ đến trung bình. Các bệnh nhân suy gan nặng không điều trị atovaquon + proguanil. Bệnh nhân suy thận: Độ thanh thải creatinin 30 - 80 ml/phút, không cần thiết phải hiệu chỉnh liều. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút cần thận trọng khi sử dụng thuốc để điều trị sốt rét và không sử dụng atovaquon + proguanil để dự phòng sốt rét cho các đối tượng này. Cần thận trọng khi sử dụng trên người cao tuổi, nhất là khi có các bệnh khác kèm theo và đang điều trị các thuốc khác, vì có nguy cơ suy giảm chức năng gan, thận và tim mạch.

Thời kỳ mang thai

Chỉ sử dụng thuốc này khi thật cần thiết trong thời

kỳ mang thai. Thuốc chỉ nên sử dụng với phụ nữ có thai trong điều trị sốt rét chưa có biến chứng do *P. falciparum* đã kháng với các thuốc sốt rét hiện có hoặc khi các thuốc điều trị khác không có sẵn hoặc bệnh nhân không dung nạp với các thuốc khác. Không nên sử dụng atovaquon + proguanil để dự phòng sốt rét ở phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc nên sử dụng thận trọng với phụ nữ đang cho con bú, do một lượng nhỏ proguanil được bài tiết qua sữa mẹ. Chỉ nên sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú mắc sốt rét do *P. falciparum* đã kháng với các thuốc sốt rét hoặc bệnh nhân không dung nạp với các thuốc sốt rét khác. Không nên sử dụng thuốc để dự phòng sốt rét cho phụ nữ đang cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị bệnh nhân sốt rét cấp do P. falciparum chưa biến chứng

Người lớn: 1g atovaquon và 400 mg proguanil hydrochlorid (tương đương với 4 viên dùng cho người lớn), ngày 1 lần x 3 ngày. Để giảm thiểu nguy cơ buồn nôn và nôn có thể dùng 2 viên/lần x 2 lần/ngày x 3 ngày.

Trẻ em: hiệu quả và an toàn của thuốc chưa được chứng minh ở trẻ dưới 5 kg. Đối với trẻ từ 5 kg trở lên, sử dụng chế độ liều ngày 1 lần x 3 ngày. Liều mỗi lần theo cân nặng như sau:

Cân nặng (Kg)	Liều 1 lần (số viên)	Liều 1 lần (theo mg atovaquon/proguanil hydrochlorid)
Từ 5 đến < 9 kg	2 viên loại dùng cho trẻ em	125 mg/50 mg
Từ 9 đến < 11 kg	3 viên loại dùng cho trẻ em	187,5 mg/75 mg
Từ 11 đến < 21 kg	1 viên loại dùng cho người lớn	250 mg/100 mg
Từ 21 đến < 30 kg	2 viên loại dùng cho người lớn	500 mg/200 mg
Từ 31 đến < 40 kg	3 viên loại dùng cho người lớn	750 mg/300 mg
> 40 kg	4 viên loại dùng cho người lớn	1000 mg/400 mg

Uống thuốc ngay sau bữa ăn hoặc sau uống sữa sẽ làm tăng khả năng hấp thu của thuốc. Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 60 phút sau uống thì cần cho bệnh nhân uống liều nhắc lại.

Với trường hợp sốt rét chưa biến chứng do *P. vivax* đã kháng với cloroquin, có thể sử dụng atovaquon + proguanil với liều tương tự như điều trị sốt rét do *P. falciparum*. Tuy nhiên, do thuốc không có tác dụng với thể ngủ trong gan, nên cần điều trị phối hợp với primaquin phosphat trong 14 ngày.

Dự phòng

Atovaquon + proguanil được uống ngày 1 lần vào 1 - 2 ngày trước khi đi vào vùng sốt rét, tiếp tục uống trong suốt thời gian ở trong vùng sốt rét và 7 ngày sau khi ra khỏi vùng sốt rét.

Người lớn: liều mỗi lần là 250 mg atovaquon và 100 mg proguanil hydrochlorid (tương đương 1 viên loại dùng cho người lớn).

Trẻ em: hiệu quả và tính an toàn của thuốc chưa được chứng minh ở trẻ dưới 11 kg. Đối với trẻ từ 11 kg cân nặng trở lên, liều mỗi lần theo khoảng cân nặng như sau:

Cân nặng (Kg)	Liều 1 lần (số viên)	Liều 1 lần (theo mg atovaquon/proguanil hydrochlorid)
Từ 11 đến < 21 kg	1 viên loại dùng cho trẻ em	62,5 mg/25 mg
Từ 21 đến < 30 kg	2 viên loại dùng cho trẻ em	125 mg/50 mg
Từ 31 đến < 40 kg	3 viên loại dùng cho trẻ em	187,5 mg/75 mg
> 40 kg	1 viên loại dùng cho người lớn	250 mg/100 mg

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn hay gặp: đau đầu, ho, rối loạn đường tiêu hóa (đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu

chảy) hầu hết là nhẹ. Hiếm gặp hơn là hoa mắt, loét miệng. Rất hiếm gặp các bất thường về máu như giảm bạch cầu đa nhân trung tính, thiếu máu và các phản ứng dị ứng như sốc phản vệ, mề đay, viêm mạch, hội chứng Stevens - Johnson. Đã có báo cáo về tăng enzym gan, viêm gan cấp sau khi điều trị dài ngày atovaquon + proguanil.

Hướng dẫn xử trí ADR

Thường thì các tác dụng không mong muốn sẽ tự khỏi. Trong trường hợp cần thiết có thể dùng các thuốc để xử trí triệu chứng gây ra do thuốc. Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc cho atovaquon. Các trường hợp quá liều do atovaquon có thể gây ra methemoglobin, phát ban. Các trường hợp quá liều do proguanil có thể gây nôn nặng, rụng tóc và các biến cố về huyết học. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và điều trị hỗ trợ tùy theo các triệu chứng tại các khoa điều trị tích cực từ tuyến huyện trở lên.

Tương tác thuốc

Proguanil chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom enzym CYP2C19, do vậy thuốc có nguy cơ tương tác với các thuốc cùng bị chuyển hóa hoặc ức chế enzym này. Không nên sử dụng hoặc thận trọng khi sử dụng đồng thời atovaquon + proguanil với một số thuốc sau: Các kháng sinh tác dụng trên vi khuẩn nội bào như rifampin, rifabutin, vì các thuốc này làm giảm nồng độ của atovaquon tương ứng từ 50% đến 34%. Không sử dụng

đồng thời tetracyclin với atovaquon + proguanil, vì tetracyclin làm giảm nồng độ của atovaquon trong huyết tương đến 40%. Với các thuốc kháng virus như indinavir, atovaquon làm giảm 23% nồng độ đáy của indinavir. Thuốc chống nôn metoclopramid làm giảm sinh khả dụng của atovaquon, chỉ nên sử dụng đồng thời khi không có các thuốc chống nôn khác. Proguanil làm tăng tác dụng chống đông của warfarin, nên theo dõi chặt chẽ các chỉ số đông máu trên bệnh nhân khi bắt đầu sử dụng hoặc khi ngừng thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc có tuổi thọ 5 năm khi bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15°C - 30°C, trong bao gói kín.

Một số biệt dược

Sản xuất tại nước ngoài, có ở Việt Nam: Malanil (Canada).

Một số biệt dược ở nước ngoài: Malarone (nhiều nước).

20. THUỐC PHỐI HỢP DIHYDROARTEMISININ VÀ PIPERAQUIN

Tên chung quốc tế: Arteminol and piperazine.

Tên khác: Dihydroqinghaosu + Piperazine phosphat.

Mã ATC: P01BF05.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim hoặc không bao gồm dihydroartemisinin 40 mg và piperquin phosphat 320 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Xem chuyên luận tương ứng với thành phần trong chế phẩm.

Dược động học

Xem chuyên luận tương ứng với thành phần trong chế phẩm.

Chỉ định

Điều trị sốt rét chưa biến chứng do *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* và *knowlesi*). Thuốc cũng dùng để điều trị sốt rét ác tính trong trường hợp bệnh nhân có khả năng uống được.

Chống chỉ định

Thuốc phối hợp dihydroartemisinin + piperquin được chống chỉ định với người bệnh mà tiền sử gia đình có người đột quy hoặc người bệnh mắc bệnh tim, gồm: Kéo dài khoảng QTc bẩm sinh, triệu chứng loạn nhịp tim, tăng huyết áp mức độ nặng, phì đại thất trái, suy tim sung huyết, rối loạn điện giải. Không dùng dihydroartemisinin + piperquin đồng thời với những thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng QTc, mẫn cảm với thuốc, phụ nữ có thai 3 tháng đầu.

Thận trọng

Khi dùng dihydroartemisinin + piperquin cần theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ (ECG) và kali máu. Thận trọng khi dùng thuốc phối hợp trên với người bị vàng da hay suy gan, thận ở mức độ trung bình hoặc nặng.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu về tính an toàn của dihydroartemisinin + piperquin trên phụ nữ có thai còn ít. Tuy nhiên, hiện nay ở Việt Nam, phối hợp dihydroartemisinin + piperquin đang được chỉ định điều trị sốt rét *P. falciparum* ở phụ nữ có thai trên 3 tháng. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về tính an toàn của dihydroartemisinin + piperquin ở phụ nữ nuôi con bú. Xem thêm Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

Liều lượng và cách dùng

Dạng thuốc phối hợp gồm dihydroartemisinin và piperquin phosphat thường được dùng để điều trị sốt rét do Plasmodium chưa biến chứng cho người lớn và trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên với cân nặng ≥ 5 kg. Thuốc được dùng theo đường uống, mỗi ngày 1 lần, trong 3 ngày. Trường hợp người bệnh khó nuốt, có thể nghiền nhỏ viên thuốc, sau đó hòa với nước cho uống. Liều hàng ngày tính theo thể trọng được khuyến cáo như sau:

Từ 5 đến < 7 kg: 80 mg piperquin phosphat và 10 mg dihydroartemisinin.

Từ 7 đến < 13 kg: 160 mg piperquin phosphat và 20 mg dihydroartemisinin.

Từ 13 đến < 24 kg: 320 mg piperquin phosphat và 40 mg dihydroartemisinin.

Từ 24 đến < 36 kg: 640 mg piperquin phosphat và 80 mg dihydroartemisinin.

Từ 36 đến < 75 kg: 960 mg piperquin phosphat và 120 mg dihydroartemisinin.

Từ 75 đến < 100 kg: 1280 mg piperquin phosphat và 160 mg dihydroartemisinin.

Từ 100 kg trở lên: chưa có khuyến cáo.

Do thành phần piperquin phosphat có thời gian bán thải dài nên không lặp lại đợt điều trị (3 ngày) tiếp theo ngay sau đợt điều trị thứ nhất trong vòng 2 tháng. Không điều trị quá 2 đợt bằng thuốc phối hợp trên trong vòng 12 tháng.

Chương trình Phòng chống sốt rét Việt Nam hiện nay dùng viên thuốc phối hợp piperquin phosphat 320 mg và dihydroartemisinin 40 mg để điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng, tổng 4 liều, các liều kế tiếp uống sau liều đầu tiên lần lượt 8, 24, 48 giờ. Liều mỗi lần theo nhóm tuổi và cân nặng như sau:

Dưới 3 tuổi (< 15 kg): ½ viên mỗi lần.

Từ 3 đến < 8 tuổi (15 đến < 25 kg): 1 viên.

Từ 8 đến dưới 15 tuổi (25 - 40 kg): 1½ viên.

Từ 15 tuổi trở lên (> 40 kg): 2 viên.

Không dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc phối hợp dihydroartemisinin + piperakin phosphat được dung nạp tốt. Các tác dụng không mong muốn thông thường nhất của thuốc gồm: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, chán ăn, thiếu máu, chóng mặt, mệt mỏi, khó ngủ, đau đầu và ho; đôi khi gặp kéo dài khoảng QTc và nhịp tim nhanh.

Hiếm gặp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng typ 1 (tỷ lệ xấp xỉ 1/3000 trường hợp) khi dùng dihydroartemisinin.

Hướng dẫn xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của thuốc thường nhẹ và tự khỏi sau khi ngừng thuốc. Nếu xuất hiện phản ứng quá mẫn thì ngừng thuốc, dùng adrenalin, kháng histamin và các thuốc hỗ trợ khác nếu cần. Xem thêm Phần 4 “Xử trí tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc sốt rét”.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về độc tính của thuốc phối hợp dihydroartemisinin + piperakin khi quá liều trên người. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy, khi dùng liều cao và kéo dài, piperakin có ảnh hưởng đến tim mạch thỏ (gây hạ huyết áp và thay đổi sóng điện tim), làm tăng hàm lượng ALT trong huyết thanh và biến đổi sinh bệnh học ở gan chó, gây biến đổi cấu trúc vi thể tế bào gan chuột nhắt trắng. Tuy nhiên, những biến đổi này sẽ giảm dần sau khi ngừng thuốc và tùy theo liều lượng đã dùng, các triệu chứng không mong muốn sẽ hết sau khi ngừng thuốc từ 2 - 3 tháng.

Liều cao dihydroartemisinin gây độc với hệ thần kinh trung ương và phôi thai trong những tháng đầu của thai kỳ đã được chứng minh trên động vật.

Khi nghi ngờ quá liều, điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần, theo dõi điện tâm đồ ở người bệnh vì thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT.

Xử trí quá mẫn tương tự xử trí ADR.

Tương tác thuốc

Tương tác của dihydroartemisinin với các thuốc khác:
Xem chuyên luận đơn thành phần tương ứng

Piperaquin được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym CYP3A4 và hai enzym khác ít tham gia chuyển hóa hơn là CYP2C19, CYP2C9. Piperaquin ức chế các isoenzym CYP3A4, CYP2C19 và có thể ức chế quá trình chuyển hóa của các thuốc theo đường này. Piperaquin cũng có tác dụng làm tăng tỷ lệ chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi enzym CYP2E1 như paracetamol và theophylin. Các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ của piperaquin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QTc. Các thuốc gây cảm ứng enzym như dẫn chất barbiturat, rifampicin, efavirenz, carbamazepin, phenytoin, nevirapin và rượu có thể làm giảm nồng độ của piperaquin trong huyết tương, làm giảm hiệu quả điều trị khi dùng đồng thời. Không nên dùng piperaquin cùng với các thuốc có khả năng gây loạn nhịp tim, kể cả các thuốc có tác dụng gây kéo dài khoảng QT.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất ở 15 - 30°C trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng.

Một số biệt dược

Các biệt dược là dạng thuốc phối hợp của dihydroartemisinin + piperaquin gồm: Arterakine, CV Artecan (Việt Nam), Artekin, Duo-Cotecxin, An Li Kang, Ke Tai Fu (Trung Quốc), Eurartesim (Cộng hòa Czech, Ireland, Hà lan, Anh).

PHẦN 3

SỬ DỤNG THUỐC SỐT RÉT Ở MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

1. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Phụ nữ mang thai mắc sốt rét thường hay bị thiếu máu, sinh con nhẹ cân, dễ chuyển thành sốt rét ác tính. Khi bị sốt rét ác tính, dễ bị hạ glucose huyết (thường sau điều trị bằng quinin), sảy thai, đẻ non, nhiễm trùng sau sảy thai hoặc đẻ non, thai chết lưu, có thể dẫn đến tử vong. Vì vậy, việc điều trị sốt rét ở phụ nữ mang thai phải tiến hành nhanh chóng và có hiệu quả. Các cơ sở y tế được phân tuyến điều trị sốt rét cho phụ nữ mang thai là bệnh viện tuyến trung ương, tỉnh, huyện, y tế công/nông/lâm trường, xí nghiệp, trạm y tế xã và cơ sở y tế tư nhân. Y tế thôn, bản không điều trị sốt rét cho phụ nữ mang thai.

Hiện chưa có đủ thông tin về hiệu quả và an toàn của hầu hết các thuốc điều trị sốt rét trong thời kỳ mang thai, đặc biệt sự phơi nhiễm với thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ.

1.1. Điều trị sốt rét cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu thai kỳ

Sự hình thành các cơ quan chủ yếu trong 3 tháng đầu thai kỳ, do đó đây là thời kỳ liên quan nhiều nhất đến khả năng gây dị tật thai nhi (mặc dù sự phát triển của hệ thần kinh tiếp diễn trong suốt thời kỳ mang thai). Các thuốc điều

trị sốt rét được cho là an toàn trong 3 tháng đầu thai kỳ là quinin, cloroquin, clindamycin và proguanil.

Điều trị sốt rét thông thường cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu thai kỳ

Sốt rét do *P. falciparum* hoặc sốt rét lâm sàng: hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của Bộ Y tế khuyến cáo uống quinin sulfat (*Phụ lục - Bảng 1*) và clindamycin (*Phụ lục - Bảng 2*) trong 7 ngày.

Theo Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của WHO, nếu không có sẵn clindamycin, có thể chỉ dùng riêng quinin sulfat. Nếu quinin sulfat và clindamycin không có sẵn hoặc phác đồ này thất bại, thay thế bằng phác đồ ACT hoặc artesunat (uống) + clindamycin (tham khảo liều dùng trong chuyên luận artesunat).

Sốt rét do *P. vivax/P. ovale/P. malariae/P. knowlesi*: hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của Bộ Y tế khuyến cáo uống cloroquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 3*). Theo Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của WHO, ở vùng ký sinh trùng sốt rét kháng cloroquin, có thể thay thế bằng quinin sulfat, uống trong 7 ngày (*Phụ lục - Bảng 1*).

Điều trị sốt rét ác tính cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu thai kỳ

Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của Bộ Y tế: truyền tĩnh mạch quinin dihydroclorid (*Phụ lục - Bảng 5*, tham khảo thêm liều dùng trong chuyên luận quinin) và uống clindamycin (*Phụ lục - Bảng 2*) trong 7 ngày. Nếu không có quinin, có thể thay thế bằng artesunat đường tiêm (*Phụ lục - Bảng 4*).

Trường hợp người bệnh bị suy thận, cần tính toán tổng lượng dịch truyền thích hợp. Trong trường hợp cần thiết, chuyển sang tiêm bắp phía trước đùi. Không tiêm quinin vào mông để tránh gây tổn thương dây thần kinh hông to. Liều đầu tiên 20 mg/kg, chia mỗi đùi tiêm 10 mg/kg. Khi truyền quinin cần đề phòng hạ glucose huyết và truy tìm mạch do truyền nhanh.

Lưu ý: phụ nữ mang thai dễ bị hạ glucose huyết, nhất là sau khi điều trị bằng quinin. Phải theo dõi glucose huyết và nếu có hạ glucose huyết thì tiêm tĩnh mạch chậm 30 - 50 ml dung dịch glucose 20%, sau đó truyền tĩnh mạch glucose 10% liên tục trong 24 giờ, đặc biệt ở những người bệnh có vàng da, suy gan cấp (mỗi giờ 5 - 6 gam glucose) để tránh hạ glucose huyết tái phát. Ngược lại, nếu có tăng glucose huyết trên 10 mmol/L thì truyền tĩnh mạch liên tục insulin liều thấp 1 - 2 đơn vị/giờ để duy trì glucose huyết trong khoảng 8 - 10 mmol/L.

Theo hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của WHO, ưu tiên dùng artesunat (tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp) trong sốt rét ác tính cho phụ nữ mang thai ở tất cả các giai đoạn của thai kỳ, duy trì artesunat tiêm trong ít nhất 24 giờ đầu cho đến khi có thể chuyển sang đường uống (*phụ lục bảng 4*).

Trên thực tế, phụ nữ thường không thông báo cho cán bộ y tế về tình trạng mang thai của họ trong 3 tháng đầu thai kỳ hoặc chưa có nhận thức về những nguy cơ có thể xảy ra khi sử dụng thuốc chống sốt rét trong thời kỳ mang thai. Vì vậy, cán bộ y tế phải hỏi tất cả phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ về khả năng có thể mang thai của họ trước khi bắt đầu dùng thuốc điều trị sốt rét.

1.2. Điều trị sốt rét cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ

Phụ nữ mang thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ có nhiều khả năng bị sốt rét nặng hơn các đối tượng người lớn khác, thường bị biến chứng phù phổi hoặc hạ glucose huyết. Tỷ lệ tử vong của mẹ khoảng 50%, cao hơn ở những người không mang thai. Chết thai và đẻ non cũng thường gặp.

Phụ nữ mang thai khi bị sốt rét nặng phải dùng ngay các thuốc chống sốt rét đường tiêm với đầy đủ liều. Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ, tiêm artesunat được ưa dùng hơn quinin, vì quinin dễ gây hạ glucose huyết tái phát. Trong 3 tháng đầu thai kỳ, nguy cơ hạ glucose huyết thấp hơn, nhưng không biết chắc chắn về độ an toàn của các dẫn xuất artemisinin.

Ngày càng có nhiều kinh nghiệm về sử dụng các dẫn xuất artemisinin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Chưa thấy tác dụng có hại ở mẹ hoặc thai. Các đánh giá hiện tại so sánh lợi ích với các tiềm năng nguy cơ cho thấy các dẫn xuất artemisinin nên dùng để điều trị sốt rét thông thường do *P. falciparum* trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Clindamycin cũng được cho là an toàn, nhưng phải dùng phối hợp với quinin trong 7 ngày. Quinin làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết ở giai đoạn sau của thai kỳ, vì vậy chỉ nên dùng khi không có được sự lựa chọn có hiệu quả nào khác.

Sốt rét nặng cũng có thể xảy ra ngay sau khi sinh. Nhiễm khuẩn sau sinh là biến chứng thường gặp trong trường hợp này.

Điều trị sốt rét thông thường cho phụ nữ mang thai trên 3 tháng

Sốt rét do *P. falciparum* hoặc sốt rét lâm sàng: Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của Bộ Y tế khuyến cáo uống dihydroartemisinin + piperaquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 6*).

Theo Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của WHO, một số phác đồ ACT khác cũng đã được sử dụng cho đối tượng này ở một số nước như artemether + lumefantrin, artesunat + mefloquin.

Sốt rét do *P. vivax/P. ovale/P. malariae/P. knowlesi*: Uống cloroquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 3*). Theo Hướng dẫn hiện hành của WHO, ở những vùng ký sinh trùng sốt rét kháng cloroquin, điều trị bằng phác đồ ACT.

Điều trị sốt rét ác tính cho phụ nữ mang thai trên 3 tháng

Tiêm tĩnh mạch artesunat (*Phụ lục - Bảng 4*). Lưu ý cách pha artesunat để tiêm tĩnh mạch: Phải pha thuốc trong 1 ml dung dịch natri bicarbonat 5%, lắc kỹ cho bột thuốc tan hoàn toàn, sau đó mới pha tiếp trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Trường hợp không tiêm được tĩnh mạch artesunat thì có thể tiêm bắp. Lưu ý cách pha artesunat để tiêm bắp: pha bột thuốc với 1 ml dung dịch natri bicarbonat 5%, lắc kỹ cho artesunat tan hoàn toàn, rồi tiêm bắp phía trước đùi.

Chỉ pha dung dịch artesunat ngay trước mỗi lần tiêm, không pha sẵn để dự trữ.

Khi bị sảy thai hoặc đẻ non, phải điều trị chống nhiễm khuẩn tử cung.

2. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Lượng các thuốc chống sốt rét vào sữa mẹ và ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ tương đối nhỏ.

Các tetracyclin chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú vì nguy cơ ảnh hưởng đến xương và răng của trẻ.

Primaquin không dùng ở phụ nữ cho con bú, trừ khi trẻ bú mẹ đã được xác định không bị thiếu G6PD. Không có số liệu đáng tin cậy về sự bài tiết của primaquin vào sữa mẹ, vì vậy người đang cho con bú dùng primaquin phải có sự theo dõi của cán bộ y tế.

Phụ nữ cho con bú nên dùng chế độ điều trị sốt rét chuẩn, bao gồm cả phối hợp các dẫn xuất artemisinin với các thuốc chống sốt rét khác (ACT), trừ primaquin và các tetracyclin.

3. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở TRẺ EM

3.1. Lựa chọn thuốc điều trị sốt rét ở trẻ em

Ở trẻ em, có sự khác biệt quan trọng về các thông số dược động học của nhiều thuốc chống sốt rét. Hấp thu thuốc ở trẻ thường chậm, thất thường và không đủ, dẫn đến chậm đạt được nồng độ thuốc điều trị. So với người lớn, thể tích phân bố thuốc ở trẻ lớn hơn, tỷ lệ khối lượng gan so với trọng lượng cơ thể cao hơn. Ở trẻ nhỏ, trọng lượng não lớn, hàng rào máu-não chưa hoàn chỉnh. Tỷ lệ gắn thuốc vào protein thấp hơn, thuốc ở dạng tự do nhiều hơn, làm tăng

độ thanh thải, nhưng cũng dẫn đến nguy cơ độc tính lớn hơn. Hệ enzym oxy hóa thuốc ở cytochrom P450 chưa hoàn chỉnh lúc mới sinh nên thanh thải thuốc chậm ở hầu hết các thuốc bị chuyển hóa qua gan trong 2 - 3 tháng đầu sau sinh. Từ tháng thứ 2 đến tháng thứ 6, thanh thải thuốc ở trẻ nhanh hơn ở người lớn. Với phần lớn các thuốc, độ thanh thải thuốc ở trẻ từ 6 tháng tới 2 tuổi vẫn nhanh hơn người lớn (thời gian bán thải của các thuốc được chuyển hóa qua cytochrom P450 ở trẻ từ 6 tháng tới 2 tuổi bằng 0,6 lần ở người lớn). Tốc độ lọc của cầu thận tính theo diện tích bề mặt cơ thể chỉ đạt được mức như ở người lớn khi trẻ khoảng 6 tháng tuổi. Do đó, đối với những thuốc thải trừ nhiều qua thận, thời gian bán thải ở trẻ rất nhỏ có thể kéo dài gấp 2 - 3 lần so với người lớn. Sau 2 tháng, nửa đời lại ngắn hơn (0,35 - 0,5 lần giá trị của người lớn) cho đến khoảng 2 tuổi.

Liều dùng chính xác đặc biệt quan trọng đối với trẻ. Mặc dù vậy, chỉ có ít nghiên cứu lâm sàng tập trung cho lứa tuổi này, một phần do liên quan đến khía cạnh đạo đức khi nhận những trẻ rất nhỏ vào nghiên cứu lâm sàng, một phần do khó khăn trong việc phải lấy mẫu máu nhiều lần. Kết quả từ phần lớn các nghiên cứu lâm sàng chưa có đủ bằng chứng để đưa ra những khuyến cáo tin cậy về sử dụng bất kỳ chế độ điều trị nào có phối hợp ACT ở trẻ rất nhỏ (< 5 kg).

Các dẫn xuất artemisinin thường an toàn và dung nạp tốt ở trẻ em, do vậy việc lựa chọn phối hợp dẫn xuất artemisinin với các thuốc chống sốt rét được xác định chủ yếu bởi độ an toàn và tính dung nạp của thuốc dùng phối hợp. Sulfadoxin + pyrimethamin tránh dùng trong những tuần đầu mới sinh vì có thể gây tăng bilirubin máu ở trẻ sơ sinh. Theo Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của Bộ Y

tê hông dùng primaquin cho trẻ em dưới 3 tuổi. Các tetracyclin chỉ dùng cho trẻ trên 8 tuổi.

Chậm trễ trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* ở trẻ em có thể dẫn đến tử vong, đặc biệt trong trường hợp nhiễm ký sinh trùng sốt rét nặng. Vì vậy phải điều trị ngay với các thuốc chống sốt rét có hiệu lực nhất có thể có, chú ý liều dùng chính xác và đảm bảo giữ được liều dùng, vì trẻ nhỏ dễ bị nôn, trớ hơn trẻ lớn và người lớn. Mùi vị, thể tích, độ đặc của thuốc và sự dung nạp ở đường tiêu hóa là những yếu tố quyết định để trẻ có giữ được chế độ điều trị hay không. Cần hướng dẫn cho người mẹ cách dùng thuốc cho con và nhận thức được tầm quan trọng của việc phải dùng lại thuốc nếu trẻ bị nôn, trớ trong vòng 1 giờ sau uống thuốc. Vì tiến triển xấu của bệnh có thể diễn ra nhanh ở trẻ, nên cần điều trị bằng đường tiêm sớm hơn.

3.2. Liều dùng thuốc điều trị sốt rét ở trẻ em

Mặc dù ở trẻ em liều dùng tính theo diện tích cơ thể được khuyến cáo đối với nhiều thuốc, nhưng để dễ dàng trong điều trị, liều dùng của các thuốc chống sốt rét theo truyền thống dựa trên liều chuẩn, tính theo kg cân nặng cơ thể ở tất cả bệnh nhân, bao gồm cả trẻ nhỏ. Tuy nhiên, khuynh hướng tác dụng của nhiều thuốc ở trẻ nhỏ có khác biệt với trẻ lớn và người lớn. Các liều khuyến cáo hiện nay của lumefantrin, piperaquin, sulfadoxin + pyrimethamin và cloroquin ở trẻ nhỏ thực chất chỉ đạt được nồng độ thuốc thấp hơn so với trẻ lớn và người lớn. Có rất ít số liệu về dược động học của các thuốc chống sốt rét trong năm đầu của cuộc đời.

Phần lớn các thuốc chống sốt rét thiếu công thức phù

hợp cho trẻ nhỏ, dẫn đến liều dùng không đúng khi chia từ viên nén dùng cho người lớn. Hiện nay, một số thuốc chống sốt rét có các công thức cho trẻ em và viên nén có hàm lượng phù hợp cho trẻ em. Điều đó có khả năng nâng cao hiệu quả và độ chính xác của liều dùng chế độ điều trị ACT ở trẻ nhỏ.

Artesunat có thể dùng đường đặt trực tràng khi không thể dùng thuốc bằng đường khác. Trong trường hợp này, dùng một liều artesunat đặt trực tràng như trị liệu ban đầu (trước khi có thể chuyển sang dùng thuốc đường khác phù hợp) có thể làm giảm nguy cơ tử vong hoặc tàn tật vĩnh viễn.

Điều trị sốt rét thông thường ở trẻ em

Trẻ bị sốt rét cấp tính cần theo dõi lâm sàng cẩn thận vì tình trạng trẻ có thể xấu đi nhanh chóng. Theo Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của WHO, tương tự như ở người lớn, đối với sốt rét do *P. falciparum* hoặc nhiễm phối hợp có *P. falciparum* ở trẻ em, khuyến cáo dùng một phác đồ ACT trong 3 ngày. Đối với sốt rét do *P. vivax/P. ovale/P. malariae/P. knowlesi*, lựa chọn ưu tiên là cloroquin uống trong 3 ngày, lựa chọn thay thế là một phác đồ ACT ở vùng có ký sinh trùng kháng cloroquin. Hướng dẫn này cũng khuyến cáo sử dụng thêm primaquin để chống lây lan (đối với sốt rét do *P. falciparum/P. malariae/P. knowlesi*) hoặc để chống tái phát (đối với sốt rét do *P. vivax/P. ovale*) trong trường hợp trẻ trên 6 tháng tuổi.

Theo Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của Bộ Y tế, không dùng primaquin cho trẻ em dưới 3 tuổi; phác đồ ACT được khuyến cáo là dihydroartemisinin + piperaquin phosphat, cụ thể như sau:

Trẻ dưới 3 tuổi

Sốt rét lâm sàng và sốt rét do P. falciparum hoặc nhiễm phối hợp có P. falciparum: uống dihydroartemisinin + piperquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 6*).

Sốt rét do P. vivax/P. ovale/P. malariae/P. knowlesi: uống cloroquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 3*).

Trẻ từ 3 tuổi trở lên

Sốt rét lâm sàng: uống dihydroartemisinin + piperquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 6*).

Sốt rét do P. falciparum: uống dihydroartemisinin + piperquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 6*) và uống primaquin liều duy nhất vào ngày cuối cùng của đợt điều trị (*Phụ lục - Bảng 7*).

Sốt rét do nhiễm phối hợp có P. falciparum: uống dihydroartemisinin + piperquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 6*) và uống primaquin trong 14 ngày (*Phụ lục - Bảng 7*).

Sốt rét do P. malariae/P. knowlesi: uống cloroquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 3*) và uống primaquin liều duy nhất vào ngày cuối cùng của đợt điều trị (*Phụ lục - Bảng 7*).

Sốt rét do P. vivax/P. ovale: uống cloroquin phosphat trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 3*) và uống primaquin trong 14 ngày (*Phụ lục - Bảng 7*), bắt đầu vào ngày đầu tiên dùng cloroquin phosphat.

Lưu ý: primaquin uống sau khi ăn.

Điều trị sốt rét ác tính ở trẻ em

Dùng thuốc theo thứ tự ưu tiên như sau:

Artesunat tiêm (*Phụ lục - Bảng 4*) đến khi người bệnh tỉnh, có thể uống được thì chuyển sang dùng một phác đồ ACT đường uống trong 3 ngày. Phác đồ ACT được Bộ Y tế nước ta khuyến cáo là dihydroartemisinin + piperquin (*Phụ lục - Bảng 6*).

Quinin hydroclorid tiêm bắp sâu trong 7 ngày (*Phụ lục - Bảng 8*) hoặc quinin dihydroclorid truyền tĩnh mạch (*Phụ lục - Bảng 5*) đến khi người bệnh có thể uống được thì chuyển sang uống quinin sulfat cho đủ 7 ngày (*Phụ lục - Bảng 1*). Phối hợp với uống doxycyclin trong 7 ngày cho trẻ trên 8 tuổi (*Phụ lục - Bảng 9*) hoặc clindamycin trong 7 ngày cho trẻ dưới 8 tuổi (*Phụ lục - Bảng 2*), hoặc một phác đồ ACT đường uống trong 3 ngày. Phác đồ ACT được Bộ Y tế nước ta khuyến cáo là dihydroartemisinin + piperquin (*Phụ lục - Bảng 6*).

Trường hợp không có quinin tiêm thì sử dụng dạng thuốc viên qua sonde dạ dày.

4. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở NGƯỜI LỚN THỪA CÂN

Người lớn thừa cân là nhóm có khả năng bị nguy cơ dưới liều khi liều điều trị được tính theo tuổi hoặc dựa trên trọng lượng cơ thể chuẩn định sẵn. Nhóm người bệnh này ít được chú ý. Do cơ sở bằng chứng về mối liên quan giữa liều dùng, dược động học và kết quả điều trị ở người lớn thừa cân, béo phì còn ít, độ an toàn khi lựa chọn sự thay đổi liều dùng cao hơn ở người lớn thừa cân chưa được đánh

giá trong các thử nghiệm điều trị, nên theo các hướng dẫn hiện nay, nếu có thể, phải thận trọng, cảnh giác và theo dõi kết quả điều trị ở những người bệnh này. Cần phải quan tâm đến đối tượng này, có những nghiên cứu để lấp lỗ hổng về kiến thức này.

5. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở NGƯỜI ĐI VÀO VÙNG CÓ DỊCH SỐT RÉT HOẶC VÙNG SỐT RÉT LƯU HÀNH NẶNG

Những người đi vào vùng có dịch sốt rét hoặc vùng có sốt rét lưu hành nặng bị mắc sốt rét thường là những người không có miễn dịch với sốt rét hoặc những người sống trong các thành phố có ít hoặc không có sự lan truyền dịch sốt rét, những người đi từ vùng không có dịch tới vùng có dịch sốt rét. Họ là những người có nguy cơ cao bị sốt rét nặng. Những người này khi trở về vùng không có dịch, sau đó bị mắc sốt rét, tỷ lệ chết do bệnh ở họ cao, cho thấy có những vấn đề đặc biệt. Nguyên nhân có thể do các bác sỹ ở trong vùng không có sốt rét nên chẩn đoán bệnh chậm, không có sẵn các thuốc chống sốt rét có hiệu quả.

Việc phòng ngừa sự lan truyền sốt rét hoặc sự xuất hiện kháng thuốc không liên quan đến những vùng ở ngoài vùng có dịch sốt rét. Do đó, có thể dùng đơn trị liệu nếu có hiệu quả. Nếu người bệnh đã dùng thuốc dự phòng sốt rét thì không dùng thuốc đó để điều trị sốt rét nữa.

Theo Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của Bộ Y tế, những người đi vào vùng sốt rét lưu hành nặng trên 1 tuần (khách du lịch, người đi rừng, ngủ rẫy, người qua lại biên giới vùng sốt rét lưu hành) được cấp thuốc tự điều trị sốt

rét. Cán bộ y tế từ tuyến xã trở lên mới được cấp thuốc tự điều trị cho đối tượng này, hướng dẫn cho họ biết cách sử dụng thuốc và theo dõi khi trở về. Thuốc sốt rét được cấp để tự điều trị là dihydroartemisinin + piperaquin, liều dùng theo tuổi trong 3 ngày (*Phụ lục - Bảng 6*). Lưu ý không dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu.

Việc cấp thuốc tự điều trị chỉ áp dụng cho khu vực miền Trung, Tây Nguyên và Đông Nam Bộ không nằm trong vùng sốt rét kháng thuốc.

6. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở NGƯỜI CÓ MỘT SỐ BỆNH MẮC KÈM

6.1. Sử dụng thuốc điều trị sốt rét ở người nhiễm HIV

Có sự chồng chéo lớn về địa lý giữa sốt rét và HIV, nên có số lượng đáng kể người đồng nhiễm sốt rét và HIV. Ước chế miễn dịch do nhiễm HIV có thể dẫn đến tình trạng sốt rét nặng hơn. Ở phụ nữ mang thai nhiễm HIV, sốt rét làm tăng tác dụng xấu lên trọng lượng của trẻ khi sinh. Ở những vùng dịch sốt rét ổn định, người nhiễm HIV có miễn dịch một phần với sốt rét có thể bị nhiễm ký sinh trùng mật độ cao hơn và tần suất nhiều hơn, trong khi ở những vùng sự lan truyền sốt rét không ổn định, nhiễm HIV đi cùng với tăng nguy cơ sốt rét nặng và tử vong liên quan đến sốt rét. Hiện nay, còn có ít thông tin về nhiễm HIV làm thay đổi như thế nào đến đáp ứng điều trị với các ACT hoặc đến sự tương tác giữa các thuốc chống sốt rét với thuốc kháng virus. Các nghiên cứu gần đây nhận thấy các chế độ điều trị sốt rét kém hiệu quả ở người nhiễm HIV, gợi ý rằng tăng

ức chế miễn dịch do nhiễm HIV đi kèm với giảm đáp ứng điều trị sốt rét, tăng mức độ nhiễm ký sinh trùng, tăng tỷ lệ thất bại khi điều trị. Cho đến nay, không có đủ thông tin để thay đổi khuyến cáo điều trị sốt rét chung cho người nhiễm HIV/AIDS.

Người nhiễm HIV có thể được điều trị với các thuốc khác, như cotrimoxazol để dự phòng nhiễm trùng cơ hội và/hoặc các thuốc kháng virus. Thông tin về tương tác giữa điều trị kháng virus và ACT còn ít. Trong một nghiên cứu, điều trị sốt rét thông thường với artesunat và amodiaquin có hiệu quả cao ở cả trẻ nhiễm HIV và không nhiễm HIV. Tuy nhiên, điều quan trọng là tăng có ý nghĩa 7- 8 lần nguy cơ giảm bạch cầu trung tính ở trẻ nhiễm HIV sau 14 ngày bắt đầu điều trị so với trẻ không nhiễm HIV, khoảng 1/5 trong nhóm nhiễm HIV ở mức độ nặng hoặc đe dọa tính mạng. Trong các trẻ nhiễm HIV, nguy cơ giảm bạch cầu trung tính cao hơn có ý nghĩa ở trẻ có chế độ điều trị kháng virus có zidovudin. Độc tính với gan đã thấy khi efavirenz dùng cùng artesunat và amodiaquin. Người mắc sốt rét bị nhiễm HIV đang dùng zidovudin hoặc efavirenz nên tránh dùng chế độ điều trị ACT có amodiaquin, nếu có thể. Mặc dù nhiễm HIV và cotrimoxazol cũng có thể làm giảm số lượng bạch cầu trung tính, nhưng không có đủ thông tin về tương tác của amodiaquin trong chế độ điều trị ACT với cotrimoxazol hoặc nhiễm HIV để đưa ra các khuyến cáo.

Người bệnh nhiễm HIV khi bị sốt rét phải điều trị chống sốt rét nhanh chóng, hiệu quả. Không dùng sulfadoxin + pyrimethamin để điều trị hoặc điều trị dự phòng không liên tục sốt rét ở người nhiễm HIV đang dự phòng bằng cotrimoxazol.

6.2. Sử dụng thuốc điều trị sốt rét ở người suy dinh dưỡng nặng

Sốt rét và suy dinh dưỡng thường cùng tồn tại. Chỉ có ít nghiên cứu về dùng thuốc chống sốt rét ở người suy dinh dưỡng, mặc dù nhiều nghiên cứu về hiệu quả của thuốc chống sốt rét đã tiến hành trong các quần thể, ở những nơi tình trạng suy dinh dưỡng là phổ biến.

Thay đổi dược động học của thuốc chống sốt rét ở người suy dinh dưỡng:

Sự hấp thu thuốc chống sốt rét ở người suy dinh dưỡng có thể giảm do tiêu chảy và nôn làm thuốc đi qua ruột nhanh hoặc do chứng teo niêm mạc ruột. Hấp thu thuốc qua đường tiêm bắp và có thể cả qua đường đặt trực tràng có thể chậm hơn; giảm khối lượng cơ cũng có thể gây khó khăn khi dùng nhắc lại thuốc theo đường tiêm bắp. Thể tích phân bố của một số thuốc có thể lớn hơn và nồng độ thuốc trong huyết tương thấp hơn. Hạ albumin huyết do giảm tổng hợp albumin xảy ra khi thiếu hụt trong chế độ ăn, có thể dẫn đến tăng nồng độ của thuốc ở dạng tự do, không gắn vào protein huyết tương. Điều này có thể làm tăng sự thanh thải thuốc qua chuyển hóa. Suy giảm chức năng gan có thể làm giảm chuyển hóa của một số thuốc.

Các thuốc chống sốt rét và suy dinh dưỡng thiếu protein, năng lượng:

Số liệu về tác động của suy dinh dưỡng đến cloroquin, quinin, doxycyclin, sulfadoxin + pyrimethamin và tetracyclin còn hạn chế và không có nghiên cứu nào được tiến hành ở người bệnh sốt rét. Không có nghiên cứu nào về dùng amodiaquin, các dẫn xuất artemisinin, artemether

và lumefantrin, atovaquon và proguanil, clindamycin, mefloquin hoặc primaquin ở người suy dinh dưỡng.

Như vậy, mặc dù có nhiều lý do giải thích tại sao dược động học của các thuốc chống sốt rét có thể khác biệt giữa người suy dinh dưỡng với người dinh dưỡng tốt, nhưng không có đủ bằng chứng để đưa ra khuyến cáo về sự thay đổi liều dùng hiện hành (tính theo mg/ kg trọng lượng cơ thể) của các thuốc chống sốt rét.

6.3. Sử dụng thuốc điều trị sốt rét ở người thiếu enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase(G6PD)

Thiếu enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) là sự thiếu hụt enzym do di truyền, có mối liên quan với giới tính (thường xảy ra ở nam do gen quy định G6PD nằm trên nhánh kéo dài của nhiễm sắc thể X). Thiếu G6PD có một phần bảo vệ chống lại *P. falciparum*, nhưng lại làm tăng nhạy cảm với sự tan máu do oxy hóa. Tỷ lệ thiếu G6PD khác nhau, có thể cao tới 30%; tần suất cao chỉ tìm thấy ở những vùng có dịch sốt rét lưu hành. Có rất nhiều kiểu gen khác nhau, mỗi kiểu gen có mức độ thiếu G6PD khác nhau.

Primaquin là chất oxy hóa, có thể gây tan máu ở người thiếu G6PD. Primaquin cũng gây methemoglobin máu. Mức độ thiếu máu tan máu liên quan với liều dùng primaquin và biến thể của enzym G6PD. Nhưng may mắn là primaquin bị thải trừ nhanh nên tan máu tự giới hạn. Sàng lọc thiếu G6PD không thể tiến hành thông thường ngoài bệnh viện, mặc dù có các test nhanh. Do đó nhiều người bệnh không biết về tình trạng G6PD của họ.

Theo Hướng dẫn điều trị sốt rét hiện hành của Bộ Y

tế, nếu biết người bệnh bị thiếu G6PD, không được dùng primaquin. Nếu không có điều kiện xét nghiệm G6PD thì cần theo dõi biến động khối lượng hồng cầu, màu sắc da và màu sắc nước tiểu (nước tiểu chuyển màu sẫm như nước vối hoặc màu nước cà phê đen) để dừng thuốc và xử trí kịp thời.

Theo Hướng dẫn hiện hành của WHO, cần xác định mức độ thiếu hụt G6PD trước khi quyết định dùng primaquin để dự phòng tái phát do *P. vivax/P. ovale* (với đợt điều trị 14 ngày, liều 0,25- 0,5 mg/kg/ngày). Chống chỉ định dùng primaquin khi thiếu hụt ở mức độ nặng. Nếu thiếu hụt ở mức độ nhẹ đến trung bình có thể cân nhắc dùng primaquin với liều 0,75 mg/kg, mỗi tuần 1 lần trong 8 tuần dưới sự theo dõi, giám sát chặt của cán bộ y tế. Khi không biết được tình trạng G6PD và test không có sẵn, quyết định kê đơn primaquin phải dựa trên đánh giá lợi ích/ nguy cơ của việc dùng primaquin.

Không dùng primaquin ở phụ nữ mang thai, trẻ em dưới 3 tuổi, người bị bệnh gan.

6.4. Sử dụng thuốc điều trị sốt rét ở người suy gan, suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở người suy gan, suy thận khi dùng các dẫn xuất artemisinin. Quinin có thể tích lũy khi suy gan, suy thận nặng. Nếu người bệnh bị suy thận cấp hoặc suy giảm chức năng gan, giảm 1/3 liều dùng quinin sau 48 giờ. Không cần điều chỉnh liều trên người bệnh tiến hành thẩm tách máu hoặc lọc máu.

Không dùng primaquin ở người bị bệnh gan.

PHẦN 4

XỬ TRÍ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN KHI SỬ DỤNG THUỐC SỐT RÉT

1. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

Tác dụng không mong muốn của thuốc, hay còn gọi là phản ứng có hại của thuốc (viết tắt là ADR - Adverse Drug Reactions) có thể gặp khi sử dụng bất kỳ thuốc nào, ngay ở liều điều trị. Nguy cơ gây ADR dao động tùy thuộc cơ địa người bệnh, bệnh mắc kèm và thuốc sử dụng. Trong điều trị, ADR có thể gặp ở mức nhẹ đến rất nghiêm trọng, có khi gây cho người bệnh những bệnh mới, thậm chí tử vong.

Với điều trị sốt rét, ADR là một nguyên nhân quan trọng dẫn đến ngừng thuốc, gây khó khăn cho quá trình điều trị thành công. ADR gặp nhiều hơn và nghiêm trọng hơn khi phối hợp thuốc, trong khi hiện nay các phác đồ điều trị sốt rét hầu hết là ở dạng thuốc phối hợp. Sau đây là một số triệu chứng ADR của các thuốc điều trị sốt rét thường gặp:

Bảng 1. Biểu hiện ADR của các thuốc điều trị sốt rét

Tên thuốc	Biểu hiện ADR
Thuốc đơn thành phần	
Artemisinin và dẫn chất	<p>Tiêu hoá: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, chán ăn.</p> <p>Thần kinh: đau đầu, chóng mặt, ù tai, rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi.</p> <p>Gan: tăng transaminase.</p> <p>Máu: rối loạn tạo máu, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt.</p> <p>Da và niêm mạc: ban da hoặc niêm mạc.</p> <p>Tim mạch: kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ (ECG)</p> <p>Phản ứng quá mẫn typ 1 là phản ứng có hại nghiêm trọng có thể gặp tuy rất hiếm (tỷ lệ 1/3000); biểu hiện có thể là mê đậy, sốt, phản ứng phản vệ.</p>
Amodiaquin	<p>Mắt: rối loạn thị giác, bệnh võng mạc (hay gặp khi dùng liều cao kéo dài) tương tự cloroquin.</p> <p>Gan: tăng transaminase (ít gặp hơn cloroquin).</p> <p>Tim: nguy cơ loạn nhịp (ít gặp hơn cloroquin).</p> <p>Thần kinh: rối loạn vận động, rối loạn thăng bằng.</p>
Atovaquon	<p>Các ADR chung về tiêu hoá, thần kinh, viêm gan, dị ứng da... tương tự các thuốc sốt rét khác.</p> <p>Máu: rối loạn tạo máu; tỷ lệ tăng ở bệnh nhân suy thận.</p>

Tên thuốc	Biểu hiện ADR
Thuốc đơn thành phần	
Cloroquin	<p>Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng).</p> <p>Mắt: nhìn mờ, bệnh giác mạc và vồng mạc.</p> <p>Gan: tăng transaminase, viêm gan.</p> <p>Tóc: rụng tóc, biến đổi sắc tố của tóc.</p> <p>Thần kinh: đau đầu, co giật (nguy cơ tăng khi phối hợp với mefloquin).</p> <p>Tâm thần: loạn thần, lo âu, thay đổi nhân cách.</p> <p>Tim mạch: loạn nhịp tim (tăng khi phối hợp với halofantrin hoặc các thuốc kéo dài khoảng QT).</p>
Lumefantrin	<p>Các ADR về tiêu hoá, thần kinh tương tự với các thuốc sốt rét khác.</p> <p>Xương-khớp: đau cơ, đau khớp.</p>
Mefloquin	<p>Tiêu hoá: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, chán ăn.</p> <p>Thần kinh: đau đầu, choáng váng, rối loạn vận động, co giật, ù tai, rối loạn tiền đình.</p> <p>Tâm thần: mất ngủ, ác mộng, khuynh hướng tự vẫn.</p> <p>Độc tính thần kinh-tâm thần là nguyên nhân ngừng thuốc gặp nhiều nhất khi dùng thuốc này.</p> <p>Tim mạch: rối loạn nhịp tim.</p> <p>Gan: rối loạn chức năng gan.</p> <p>Máu: giảm bạch cầu, tiểu cầu.</p> <p>Da-niêm mạc: ban da, ngứa, có thể gặp hội chứng Stevens-Johnson nhưng hiếm.</p> <p>Phản ứng quá mẫn typ 1 (Hiếm).</p>

Tên thuốc	Biểu hiện ADR
Thuốc đơn thành phần	
Piperaquin	Các ADR về tiêu hoá, thần kinh, máu, tương tự với các thuốc sốt rét khác.
Primaquin	Tiêu hoá: kích ứng tiêu hoá mạnh, nôn, buồn nôn. Máu: thiếu máu tan máu (hay gặp ở người thiếu enzym G6PD). Hiếm gặp: methemoglobin, giảm bạch cầu trung tính.
Proguanil	Tiêu hoá: rối loạn tiêu hoá, viêm loét miệng, ỉa chảy. Máu: rối loạn tạo máu; tỷ lệ tăng ở bệnh nhân suy thận. Da-niêm mạc: ban da, mày đay, phù mạch.
Quinin	Hội chứng quinin (ù tai, giảm thính lực tạm thời, nhức đầu, buồn nôn, mờ mắt, viêm thần kinh mắt, rối loạn màu sắc, kích thích, mê sảng, sốt). Máu: thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt. Tim mạch: rối loạn dẫn truyền, kéo dài khoảng QT. Chuyển hóa: hạ đường huyết (hay gặp sau khi tiêm tĩnh mạch). Thận: suy thận.
Clindamycin	Tiêu hoá: ỉa chảy (2-20%). Viêm đại tràng giả mạc có thể dẫn đến tử vong (hiếm). Da-niêm mạc: phản ứng mẫn cảm với biểu hiện ban da, mày đay gặp khoảng 10%, hội chứng Stevens-Johnson (SJS). Phản ứng phản vệ (hiếm). ADR về máu và gan tương tự các thuốc sốt rét khác

Tên thuốc	Biểu hiện ADR
Thuốc đơn thành phần	
Doxycyclin	<p>Tiêu hoá: ỉa chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn, loét miệng, viêm loét thực quản, viêm tụy.</p> <p>Xương-răng: biến màu răng ở trẻ em, rối loạn tạo xương.</p> <p>Da-niêm mạc: mẫn cảm với ánh sáng.</p> <p>Mắt: rối loạn thị giác.</p> <p>Gan: tăng transaminase, viêm gan.</p> <p>Máu: rối loạn tạo máu.</p>
Thuốc phối hợp	
Sulfadoxin + pyrimethamin (Phối hợp cố định liều)	<p>Tiêu hoá: ỉa chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn, viêm miệng.</p> <p>Thần kinh: mệt mỏi, đau đầu, sốt, viêm đa dây thần kinh.</p> <p>Gan: viêm gan (hiếm).</p> <p>Máu: giảm bạch cầu, tiểu cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ (megaloblastic), ban xuất huyết.</p> <p>Da-niêm mạc: ban da, ngứa; Hiếm gặp: Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN).</p> <p>Phản ứng quá mẫn typ 1 (hiếm).</p>
Artesunat + amiodiaquin	<p>Tiêu hoá: ỉa chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn.</p> <p>Thần kinh: mệt mỏi, choáng váng; bệnh thần kinh-cơ.</p> <p>Mắt: rối loạn thị giác (khi dùng liều cao).</p> <p>Máu: giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.</p> <p>Gan: viêm gan.</p> <p>Da-niêm mạc: ban da, ngứa, rối loạn sắc tố da.</p>

Tên thuốc	Biểu hiện ADR
Thuốc phối hợp	
Artesunat + mefloquin	<p>Tiêu hoá: ỉa chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn.</p> <p>Các triệu chứng khác tương tự mefloquin.</p>
Arthemeter + lumefantrin	<p>Tiêu hoá: đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.</p> <p>Thần kinh: đau đầu, choáng váng, mất ngủ.</p> <p>Xương-khớp: đau xương khớp.</p> <p>Tim mạch: đánh trống ngực.</p> <p>Da-niêm mạc: ban da, ngứa.</p>
Atovaquon + proguanil	<p>Thần kinh: đau đầu, mất ngủ; liều cao gây co giật.</p> <p>Da-niêm mạc: ban da, mày đay, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN).</p> <p>Máu: rối loạn tạo máu, tan máu, đái ra huyết cầu tố (tỷ lệ tăng ở bệnh nhân suy thận).</p>
Dihydroartemisinin + piperaquin	<p>Tiêu hoá: buồn nôn, nôn.</p> <p>Thần kinh: đau đầu, chóng mặt.</p> <p>Máu: giảm bạch cầu.</p>
Quinin + clindamycin	<p>Tiêu hoá: đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy (có thể gặp viêm đại tràng giả mạc do clindamycin).</p> <p>Da-niêm mạc: ban da, ngứa; hiếm gặp: Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN).</p> <p>Gan: vàng da, tăng transaminase.</p> <p>Máu: giảm bạch cầu, tiểu cầu.</p> <p>Phản ứng quá mẫn typ 1 (Hiếm).</p>

Từ bảng trên cho thấy, biểu hiện ADR rất đa dạng. Các ADR phổ biến gặp ở hầu hết các thuốc sốt rét là: rối loạn tiêu hoá (buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, chán ăn), đau đầu, choáng váng, tăng transaminase; rối loạn tạo máu, ban da, ngứa. Một số ADR tương đối đặc trưng với một số thuốc như: Cloroquin với bệnh võng mạc, mefloquin với rối loạn thần kinh-tâm thần trầm trọng, quinin với “Hội chứng quinin”; các kháng sinh như clindamycin có thể gây viêm đại tràng giả mạc dẫn đến tử vong; primaquin với thiếu máu tan máu (hay gặp ở bệnh nhân thiếu enzym G6PD). Phản ứng quá mẫn typ 1 tuy hiếm nhưng có thể dẫn đến tử vong nếu không xử trí kịp thời. Các phác đồ thuốc phối hợp có tỷ lệ gặp ADR nhiều hơn và nghiêm trọng hơn so với khi dùng đơn độc.

Từ các mô tả trên có thể nhận thấy rất nhiều triệu chứng giống nhau giữa bệnh sốt rét và ADR do thuốc điều trị sốt rét. Chính vì vậy phần xử trí ADR sẽ được trình bày theo triệu chứng mà không theo từng thuốc.

2. XỬ TRÍ MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN KHI SỬ DỤNG THUỐC SỐT RÉT

Tỷ lệ gặp ADR của thuốc sốt rét liên quan nhiều đến cơ địa và tình trạng bệnh lý của người bệnh. Nhiều triệu chứng của ADR tương tự và rất khó tách biệt với triệu chứng bệnh, do đó ngay cả khi không chắc là ADR hay là triệu chứng bệnh sốt rét thì vẫn phải xử trí và xử trí giống nhau với cùng triệu chứng. Vì vậy có thể sử dụng các thông tin “Điều trị hỗ trợ” trong các hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh sốt rét của WHO hoặc của Bộ Y tế đã ban hành để xử trí. Các ADR khác xử trí theo các nguyên

tắc “Xử trí ADR” khi dùng thuốc. Sau đây là hướng xử trí với một số ADR thường gặp.

2.1. Rối loạn tiêu hoá

Đau bụng: do vùng đau liên quan đến nhiều cơ quan lân cận (dạ dày, ruột non, đại tràng, thận...) nên nếu gặp cần xem xét thận trọng mối liên quan giữa thuốc và triệu chứng để xác định có phải là ADR hay triệu chứng bệnh nhằm có xử trí phù hợp.

Chán ăn: có thể gặp khá phổ biến ở bệnh nhân điều trị sốt rét. Thường khi bệnh tiến triển tốt lên thì bệnh nhân cũng sẽ có cảm giác thèm ăn trở lại. Tuy nhiên, nếu chán ăn kéo dài sẽ ảnh hưởng đến việc cung cấp dinh dưỡng cần cho phục hồi sức khỏe. Do đó nên tạo điều kiện để bệnh nhân có thể ăn được như: thay đổi chế độ ăn phù hợp với khẩu vị bệnh nhân, cho ăn thức ăn lỏng, chia làm nhiều bữa ăn trong ngày... và không để bệnh nhân bỏ bữa. Cần tăng cường khẩu phần ăn giàu calo và đạm như sữa, cháo thịt... Nên dùng thêm vitamin và viên acid amin khi có điều kiện.

Buồn nôn, nôn: có thể chia nhỏ liều thuốc. Việc thay đổi cách uống thuốc: cho uống thuốc cùng bữa ăn hoặc uống với nước lạnh, sữa, cháo, thay đổi chế độ ăn... cũng rất có hiệu quả. Nếu bị nôn sau khi uống chưa được 30 phút, uống lại liều khác bổ sung. Nếu nôn nhiều, có thể sử dụng thuốc chống nôn (kháng histamin H1 như promethazin, alimemazin...). Các thuốc này còn có tác dụng an thần và chống ban da, sần ngứa.

Viêm đại tràng giả mạc: thường gặp khi dùng kháng sinh trong liệu pháp ACT khi có các kháng sinh phối hợp là clindamycin, clarithromycin, doxycyclin. Cần thận trọng khi gặp ADR này vì có thể dẫn đến tử vong. Phải ngừng

ngay kháng sinh. Không được dùng atropin, opioid để cầm ỉa chảy vì làm bệnh nặng thêm. Thuốc có thể dùng cho người lớn là metronidazol (500 mg × 3 lần/ngày) hoặc vancomycin đường uống (1 g × 4 lần/ngày). Đợt điều trị 10 ngày.

2.2. Mất nước

Sốt cao, ỉa chảy hoặc nôn nhiều đều gây mất nước. Các triệu chứng này gặp cả do thuốc và do bệnh. Thông thường ADR này chỉ thoáng qua, ít khi gây mất nước trầm trọng. Tuy nhiên nếu kết hợp với nôn do bệnh thì có thể dẫn đến rối loạn điện giải, đặc biệt nguy hiểm ở trẻ nhỏ. Vì vậy cần theo dõi sát để xử trí kịp thời.

Bù dịch có thể xử trí như quy trình xử trí bệnh nhân ỉa chảy với các dịch sẵn có tại chỗ. Loại dịch đường uống tốt nhất là Oresol, đường tiêm là Ringer lactat. Có 3 chế độ bù dịch là A, B và C đi từ nhẹ đến nặng như sau:

Chế độ A: trường hợp mất nước không nghiêm trọng (giảm dưới 5% thể trọng):

Bù bằng dung dịch điện giải đường uống Oresol. Có thể xử trí tại nhà. Lượng dịch cần bù như sau:

Bảng 2. Bù dịch theo chế độ A

Bù Oresol cho trường hợp mất nước không nghiêm trọng (giảm dưới 5% thể trọng)

Tuổi	Lượng Oresol cơ bản	Lượng Oresol bù sau mỗi lần ỉa chảy
< 2 tuổi	≥ 500 ml	50 - 100 ml
2 - 10 tuổi	≥ 1000 ml	100 - 200 ml
> 10 tuổi	≥ 2000 ml	100 - 200 ml

Lưu ý: mất dịch đặc biệt nguy hiểm nếu xảy ra ở trẻ bú mẹ. Trường hợp này, nên tiếp tục cho bú. Nếu kèm theo nôn nhiều, khát, bỏ bú và bỏ ăn trong khoảng 2 ngày, phải lập tức chuyển trẻ đến cơ sở y tế để có biện pháp xử trí phù hợp.

Chế độ B: trường hợp mất nước vừa (giảm 5 - 10% thể trọng):

Mất nước vừa nên điều trị tại Trạm y tế. Dung dịch điện giải đường uống Oresol nên sử dụng trong 4 giờ đầu. Lượng cần bù có thể tính theo cân nặng hoặc theo tuổi như sau:

Bảng 3. Bù dịch theo chế độ B

Bù Oresol cho trường hợp mất nước vừa (giảm 5-10% thể trọng)				
Theo cân nặng cơ thể*	< 6 kg	6 kg - < 10 kg	10 kg - < 12 kg	12 kg - 19 kg
Theo tuổi (Chỉ dùng khi không biết cân nặng)	Dưới 4 tháng	4 tháng đến < 12 tháng	12 tháng đến < 2 tuổi	2 tuổi đến < 5 tuổi
Lượng Oresol cần bù	200 - 400 ml	400 - 700 ml	700 - 900 ml	900 - 1400 ml

Chú ý: * Lượng Oresol theo cân nặng cơ thể có thể sử dụng theo khoảng cân nặng trong bảng hoặc tính theo công thức sau với cân nặng cụ thể ở bệnh nhân:

$$\text{Lượng Oresol (ml)} = \text{Thể trọng (kg)} \times 75.$$

Nếu trẻ bị nôn, chờ 10 phút và bắt đầu lại. Nếu trẻ chưa cai sữa, tiếp tục cho bú mẹ.

Theo dõi trạng thái lâm sàng của mất nước và dấu hiệu

quá tải nước khi bổ sung. Nếu thấy phù mi mắt: Ngừng uống Oresol và tiếp tục cho bú mẹ hoặc uống nước (nếu không bú) → Đánh giá lại sau 4 giờ → Nếu trạng thái lâm sàng cải thiện, bù theo chế độ A → Nếu vẫn ở trạng thái mất nước vừa, bù theo chế độ B → Nếu tình trạng mất nước tồi tệ hơn, chuyển sang chế độ C.

Chế độ C: trường hợp mất nước nặng (giảm > 10% thể trọng):

Bù nước theo chế độ C được thực hiện bằng đường tĩnh mạch (IV) tại các cơ sở y tế có khả năng truyền dịch. Dùng Ringer lactat với liều 100 ml/kg. Nếu không có Ringer lactat có thể dùng NaCl 0,9%. Lượng dịch truyền theo bảng “Chế độ C” như sau:

Bảng 4. Bù dịch theo chế độ C

Bù dịch cho trường hợp mất nước nặng (giảm >10% thể trọng): truyền Ringer lactat hoặc NaCl 0,9%		
Tuổi	Khởi đầu 30ml/kg trong thời gian:	Tiếp theo 70ml/kg trong thời gian:
Dưới 12 tháng	1 giờ*	5 giờ
Từ 12 tháng đến 5 tuổi	30 phút*	2 giờ 30 phút

Lưu ý: * Truyền lặp lại nếu mạch vẫn yếu hoặc không bắt được.

Đánh giá lại sau từng khoảng thời gian 1 - 2 giờ → Nếu trạng thái mất nước không cải thiện, truyền nhanh hơn quy định trong bảng Chế độ C.

Chuyển lên tuyến trên nếu tình trạng không cải thiện hoặc xấu đi.

Nếu trong quá trình truyền dịch mà trẻ vẫn uống được, cho trẻ uống thêm Oresol ngay trong khi truyền. Lượng Oresol được tính theo bảng sau:

Bảng 5. Lượng Oresol được đưa đồng thời trong thời gian truyền dịch

Tuổi	Lượng khởi đầu	Lượng bù thêm sau mỗi lần ỉa chảy
Dưới 2 tuổi	≥ 500 ml	50 - 100 ml
Từ 2 đến 10 tuổi	≥ 1000 ml	100 - 200 ml
Trên 10 tuổi	≥ 2000 ml	100 - 200 ml

2.3. Các triệu chứng trên thần kinh trung ương

Choáng váng

Triệu chứng này có thể thoáng qua rồi tự khỏi. Khi gặp triệu chứng, nên ngồi xuống hoặc nằm yên. Uống nhiều nước, nhất là nước trái cây. Không uống cafe, rượu, không hút thuốc. Nếu triệu chứng tiếp diễn kéo dài, có thể tạm ngừng thuốc sốt rét. Nếu vẫn không cải thiện, chuyển đến cơ sở y tế để xử trí.

Đau đầu, sốt

Sốt nhẹ có thể gặp khi dùng các dẫn chất artemisinin, quinin. Đau đầu thường kết hợp với chóng mặt và thường tự hết mà không phải dùng thuốc. Nếu đau nhiều gây mệt mỏi, có thể dùng các thuốc giảm đau thông thường.

Paracetamol, uống.

Người lớn: 0,5 - 1 g/lần, cách 4 - 6 giờ một lần hoặc khi cần. Tối đa 4 g/24 giờ.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh: 10 mg/kg cách 6 - 8 giờ một lần hoặc khi cần. Tối đa 4 liều trong 24 giờ. Nếu trẻ bị vàng da, liều 5 mg/kg/lần.

Trẻ dưới 1 năm và trẻ lớn: 15 mg/kg, cách 4 - 6 một lần hoặc khi cần. Tối đa 4 liều trong 24 giờ.

Thuốc khác thay thế

Diclofenac, uống. Liều người lớn: 25 - 50 mg cách 8 giờ một lần.

Ibuprofen, uống. Liều người lớn: 200 - 400 mg cách 12 giờ một lần.

Các thuốc này đồng thời có cả tác dụng hạ sốt và giảm đau với liều như trên.

2.4. Con hạ đường huyết

Nếu bệnh nhân có dấu hiệu hạ đường huyết với triệu chứng choáng váng, vã mồ hôi lạnh, mệt, đau đầu... nên kiểm tra đường huyết ngay. Cần nhanh chóng đưa đường huyết về mức bình thường để tránh tổn thương não. Duy trì mức đường huyết ở mức sinh lý cho đến khi bệnh nhân ăn được bình thường. Xử trí tùy theo mức độ nghiêm trọng.

Hạ đường huyết mức nhẹ

Có thể cho uống nước ngọt (nước đường, nước trái cây, nước pha mật ong, sữa...) với bệnh nhân còn tỉnh táo. Sau đó nên cho bệnh nhân ăn ngay khi có thể.

Hạ đường huyết mức trung bình

Xử trí như trên, lặp lại sau 10 phút. Nếu không cải

thiện, xử trí như với hạ đường huyết trầm trọng.

Hạ đường huyết mức trầm trọng

Khi hạ đường huyết trầm trọng, bệnh nhân có thể bị lú lẫn hoặc hôn mê. Nếu đường huyết dưới 2,2 mmol/l, tiêm tĩnh mạch chậm 30 - 50 ml glucose ưu trương 20% (trẻ em 1 - 2 ml/kg), sau đó truyền duy trì glucose 10% liên tục 24 giờ. Lưu ý bệnh nhân có vàng da, suy gan cấp (mỗi giờ 5 - 6 gam glucose) để tránh hạ đường huyết tái phát, ngược lại nếu bệnh nhân có tăng đường huyết trên 10 mmol/l thì truyền insulin tĩnh mạch liên tục liều thấp (1 - 2 đơn vị/giờ), duy trì đường huyết khoảng 8 - 10 mmol/l.

Cần duy trì cho bệnh nhân ăn qua sond dạ dày liên tục hoặc nhiều bữa để tránh hạ đường huyết tái phát.

2.5. Thiếu máu

Thiếu máu có thể kèm theo các triệu chứng như mệt mỏi, chóng mặt, choáng váng khi thay đổi tư thế... Thiếu máu có thể do bệnh hoặc do thuốc. Một số thuốc chống sốt rét như quinin, mefloquin, primaquin, sulfadoxin, pyrimethamin có thể gây thiếu máu rối loạn tạo máu, tan máu, đái ra huyết cầu tố. Nếu thiếu máu do thuốc, cần ngừng ngay thuốc.

Xử trí trước hết bằng tăng dinh dưỡng trong khẩu phần ăn: Tăng lượng đạm và rau quả tươi.

Thuốc có thể dùng nếu thiếu máu do thiếu sắt là các muối sắt, ưu tiên đường uống. Liều lượng sử dụng như trong điều trị thiếu máu do thiếu sắt và được tính theo sắt nguyên tố (xem bảng 6).

Bảng 6. Các dạng muối sắt đường uống

Muối sắt	Hàm lượng muối sắt (mg/viên)	Tính ra sắt nguyên tố (mg)
Sắt sulfat khan	200	65
Sắt sulfat	300	60
Sắt fumarat	200	65
Sắt gluconat	300	35
Sắt feredetat	190	27,5

Liều cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 1 viên × 2 - 3 lần/ngày.

Liều cho trẻ em dưới 12 tuổi: mỗi ngày 3 - 6 mg/kg, chia 2 - 3 lần.

Điều trị bù sắt cần kéo dài 3 tháng sau khi mức hemoglobin đã trở lại bình thường để phục hồi lại dự trữ sắt cho cơ thể. Sắt dùng cho trẻ em nên chọn loại siro dễ uống và dễ phân liều chính xác. Chú ý súc miệng kỹ sau khi uống các chế phẩm sắt để tránh nhuộm màu răng.

Có thể bổ sung thêm vitamin, đặc biệt là acid folic và các vitamin nhóm B và C để tăng cường hiệu quả. Nếu thiếu máu trầm trọng, có thể truyền máu.

2.6. Đái ra huyết cầu tố

Các thuốc chống sốt rét như primaquin, quinin có thể gây đái ra huyết cầu tố do tan máu, gây giảm số lượng hồng cầu rất nhanh. ADR này dễ gặp ở bệnh nhân thiếu enzym G6PD. Cần lưu ý nếu tan máu do thuốc thì cần ngừng ngay thuốc nghi ngờ, sau đó xử trí như sau:

Truyền dịch: natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat, bảo

đảm duy trì lượng nước tiểu ≥ 2500 ml/24 giờ với người lớn và 10 - 12 ml/kg/24 giờ với trẻ em.

Truyền khối hồng cầu khi hematocrit $< 25\%$ hoặc hemoglobin < 7 g/dl.

Nếu người bệnh bị suy thận thì xử trí như suy thận do sốt rét ác tính.

Có thể hạn chế ADR này bằng cách thay đổi chế độ liều dùng: thay vì dùng primaquin 15 mg hàng ngày trong 14 - 21 ngày, chuyển sang chế độ 45 mg/tuần một lần (trẻ em dùng 0,8 mg dạng base/kg), dùng trong 8 tuần. Tôn trọng chống chỉ định: không dùng các thuốc trên cho bệnh nhân thiếu G6PD và phụ nữ có thai. Xem thêm chuyên luận “Primaquin” và Phần 3 “Sử dụng thuốc sốt rét ở một số đối tượng đặc biệt”.

2.7. Phản ứng quá mẫn typ 1

Có thể gặp phản ứng da như ban đỏ, ngứa, phù Quinck. Nặng có thể là sốc phản vệ. Đây là những ADR hiếm gặp nhưng cần nhận biết sớm vì thường báo trước những phản ứng nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong do thuốc.

Với ban đỏ và ngứa

Có thể tự hết khi ngừng thuốc. Kháng histamin H1 không làm hết ban nhưng có tác dụng chống ngứa. Thuốc dùng: clopheniramin, uống. Người lớn: 4 mg cách 8 giờ một lần; trẻ em 6-12 tuổi: 2 mg cách 8 giờ một lần; trẻ em 2-5 tuổi: 1 mg cách 8 giờ một lần. Có thể sử dụng một kháng histamin H1 khác có tại y tế cơ sở.

Cũng có thể dùng các thuốc bôi tại chỗ chống ngứa như các loại dầu xoa.

Cần lưu ý nếu ban xuất hiện nhiều, đặc biệt ở các niêm mạc (miệng, mắt, bộ phận sinh dục...) vì có thể là dấu hiệu của hội chứng Stevens - Jonhson (SJS) hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN). Đây là những trường hợp ADR nặng và xử trí như khi gặp loại ADR này: nếu tình trạng nặng, phải truyền dịch, vệ sinh da để tránh bội nhiễm. Cần chuyển bệnh nhân đến các chuyên khoa tương ứng để xử trí.

Sốc phản vệ

Xử trí như với sốc phản vệ theo quy trình của Bộ Y tế.

2.8. Loạn trương lực cơ và/hoặc rối loạn vận động

Thuốc có thể gây ADR này là amodiaquin. Loạn trương lực cơ có thể kèm hoặc không kèm rối loạn vận động, gây đau và ảnh hưởng đến hoạt động của bệnh nhân. Phải ngừng thuốc ngay và chuyển đến bệnh viện để xử trí.

2.9. Tổn thương gan, thận

Phải theo dõi các xét nghiệm chức năng gan, thận để phát hiện sớm ADR.

Ngừng thuốc sớm là cách bảo đảm tốt nhất để chữa khỏi hoàn toàn không để lại di chứng và thường là biện pháp duy nhất cần thiết.

2.10. Bệnh võng mạc

Một số thuốc điều trị sốt rét như cloroquin, amodiaquin, quinin có thể gây tổn thương võng mạc, thay đổi thị lực; đặc biệt khi dùng kéo dài ở người có tiền sử bệnh võng mạc. Do đó cần khám mắt trước khi dùng dài ngày và theo dõi trong suốt quá trình điều trị. Thận trọng

khi dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi. Tôn trọng chống chỉ định khi điều trị.

2.11. Các biến cố tim-mạch

Ngừng tim, thay đổi điện tim (kéo dài khoảng QT), suy tim, loạn nhịp... là các biến cố có thể gặp. Với những triệu chứng này, cần thường xuyên theo dõi qua thăm khám lâm sàng, đo điện tim... và xin ý kiến bác sĩ chuyên khoa tim mạch. Nếu trầm trọng, phải ngừng thuốc.

KẾT LUẬN

Xử trí ADR của thuốc điều trị sốt rét cũng tương tự như xử trí các ADR khi dùng thuốc nói chung. Cách xử trí cần tuân theo các hướng dẫn của từng quốc gia, phù hợp với điều kiện của y tế cơ sở. Biện pháp đầu tiên cần làm là giảm liều hoặc ngừng tạm thời thuốc nghi ngờ để theo dõi. Tiếp theo là xử trí triệu chứng. Nếu triệu chứng vẫn không thuyên giảm mà còn trở nên trầm trọng, phải ngừng hẳn thuốc.

Để giảm tỷ lệ ADR và mức độ trầm trọng, cần thông báo cho bệnh nhân biết những triệu chứng có thể gặp phải khi dùng thuốc để họ chủ động theo dõi và khai báo với cán bộ y tế.

Báo cáo ADR khi gặp và đánh giá được mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và triệu chứng là nhiệm vụ quan trọng của các cán bộ y tế. Các cán bộ y tế sau khi xử trí, phải điền vào các mẫu báo cáo để gửi về Trung tâm Quốc gia và khu vực về thông tin thuốc và phản ứng có hại nhằm rút kinh nghiệm, nếu cần sẽ có biện pháp can thiệp kịp thời.

Việc xử trí tốt các ADR sẽ góp phần quan trọng để bảo đảm được tính hiệu quả và độ an toàn trong điều trị sốt rét.

PHỤ LỤC

BẢNG TÍNH LIỀU LƯỢNG CÁC THUỐC SỐT RÉT

(Theo Hướng dẫn chẩn đoán điều trị và dự phòng sốt rét,
Quyết định số 3232/QĐ-BYT ngày 31/8/2013 của Bộ Y tế)

Bảng 1. Bảng tính liều quinin sulfat viên 250 mg theo tuổi và cân nặng

Liều tính theo cân nặng: 30 mg/kg/24 giờ, chia đều 3 lần mỗi ngày, trong 7 ngày.

Liều tính theo nhóm tuổi (nếu không có cân):

Nhóm tuổi	Số viên/ ngày x số ngày	Ghi chú
Dưới 1 tuổi	1 viên/ngày x 7 ngày	Chia đều 3 lần mỗi ngày
1 đến dưới 5 tuổi	1,5 viên/ngày x 7 ngày	
5 đến dưới 12 tuổi	3 viên/ngày x 7 ngày	
12 đến dưới 15 tuổi	5 viên/ngày x 7 ngày	
Từ 15 tuổi trở lên	6 viên/ngày x 7 ngày	

Bảng 2. Bảng tính liều clindamycin theo tuổi và cân nặng

Clindamycin viên có 2 loại hàm lượng (150 mg và 300 mg).

Liều tính theo cân nặng: 15 mg/kg/24 giờ chia 2 lần x 7 ngày.

Liều tính theo nhóm tuổi (nếu không có cân):

Nhóm tuổi	Số viên/ngày x số ngày	
	Viên hàm lượng 150 mg	Viên hàm lượng 300 mg
Dưới 3 tuổi	1 viên/ngày x 7 ngày	1/2 viên/ngày x 7 ngày
3 đến dưới 8 tuổi	1½viên/ngày x 7 ngày	3/4 viên/ngày x 7 ngày
8 đến dưới 12 tuổi	2 viên/ngày x 7 ngày	1 viên/ngày x 7 ngày
12 đến dưới 15 tuổi	3 viên/ngày x 7 ngày	1½viên/ngày x 7 ngày
Từ 15 tuổi trở lên	4 viên/ngày x 7 ngày	2 viên/ngày x 7 ngày

Bảng 3. Bảng tính liều cloroquin phosphat viên 250 mg (150 mg base) theo tuổi và cân nặng

Liều tính theo cân nặng: tổng liều 25 mg base/kg, chia 3 ngày điều trị:

Ngày 1 và ngày 2: mỗi ngày 10 mg base/ kg.

Ngày 3: 5 mg base/kg.

Liều tính theo nhóm tuổi (nếu không có cân):

Nhóm tuổi	Ngày 1 (viên)	Ngày 2 (viên)	Ngày 3 (viên)
Dưới 1 tuổi	1/2	1/2	1/4
1 đến dưới 5 tuổi	1	1	1/2
5 đến dưới 12 tuổi	2	2	1
12 đến dưới 15 tuổi	3	3	1½
Từ 15 tuổi trở lên	4	4	2

Bảng 4. Bảng tính liều artesunat tiêm, lọ 60 mg theo tuổi và cân nặng

Pha dung dịch tiêm: artesunat lọ 60 mg, pha trong 1 ml dung dịch natri bicarbonat 5%, lắc kỹ cho bột artesunat tan hoàn toàn. Sau đó dung dịch này được pha loãng với khoảng 5 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, vừa đủ 6 ml để tiêm tĩnh mạch.

Trường hợp không tiêm được tĩnh mạch artesunat thì có thể tiêm bắp: Pha bột thuốc trong lọ với 1 ml natri bicarbonat 5%, lắc kỹ cho bột artesunat tan hoàn toàn, rồi tiêm bắp phía trước đùi.

Liều tính theo cân nặng:

Ngày đầu: giờ đầu 2,4 mg/kg, tiêm nhắc lại liều này vào giờ thứ 12.

Sau đó mỗi ngày tiêm một liều 2,4 mg/kg (tối đa trong 7 ngày) cho đến khi người bệnh tỉnh, có thể uống được, chuyển sang uống dihydroartemisinin + piperacuin phosphat trong 3 ngày.

Liều tính theo nhóm tuổi (nếu không có cân nặng):

Nhóm tuổi	Liều ngày thứ nhất		Liều những ngày sau (dung dịch sau khi pha thuốc)
	Liều giờ thứ nhất (dung dịch sau khi pha thuốc)	Liều giờ thứ 12 (dung dịch sau khi pha thuốc)	
Dưới 1 tuổi	2 ml	2 ml	2 ml
1 đến dưới 5 tuổi	4 ml	4 ml	4 ml
5 đến dưới 12 tuổi	8 ml	8 ml	8 ml
12 đến dưới 15 tuổi	10 ml	10 ml	10 ml
Từ 15 tuổi trở lên	12 ml	12 ml	12 ml

Bảng 5. Bảng tính liều quinin dihydroclorid, ống 500 mg theo cân nặng

Pha ống 500 mg trong 500 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, truyền tốc độ 40 giọt/ phút.

Thời gian	Liều 8 giờ đầu (0-8 giờ)	Liều 8 giờ tiếp theo (9-16 giờ)	Liều 8 giờ tiếp theo (17-24 giờ)	Liều mỗi ngày từ ngày 2 đến ngày 7
Quinin dihydroclorid	20 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg, chia 3 lần, cách nhau 8 giờ. Khi uống được chuyển sang uống quinin sulfat theo hướng dẫn.

Chú ý: Trường hợp người bệnh suy thận cần tính toán tổng lượng dịch truyền thích hợp, nếu cần chuyển sang tiêm bắp.

Bảng 6. Bảng tính liều viên thuốc phối hợp dihydroartemisinin + piperacuin

Mỗi viên có hàm lượng dihydroartemisinin 40 mg và piperacuin phosphat 320 mg.

(Biệt dược: Arterakine, CV Artecán).

Nhóm tuổi	Cân nặng tương ứng	Ngày 1		Ngày 2 (Sau 24 giờ)	Ngày 3 (Sau 48 giờ)
		Giờ đầu	Sau 8 giờ		
Dưới 3 tuổi	< 15 kg	½ viên	½ viên	½ viên	½ viên
3 đến dưới 8 tuổi	15 đến < 25 kg	1 viên	1 viên	1 viên	1 viên
8 đến dưới 15 tuổi	25 đến 40 kg	1 ½ viên	1 ½ viên	1 ½ viên	1 ½ viên
Từ 15 tuổi trở lên	> 40 kg	2 viên	2 viên	2 viên	2 viên

Bảng 7. Bảng tính liều primaquin viên 13,2 mg (7,5 mg primaquin base) theo tuổi và cân nặng

Liều tính theo cân nặng:

Điều trị giao bào *P. falciparum/P. malariae/P. knowlesi*: Uống liều duy nhất 0,5 mg base/kg vào ngày cuối cùng của đợt điều trị.

Điều trị *P. vivax/P. ovale*: uống liều 0,25 mg base/kg/ngày x 14 ngày, điều trị vào ngày đầu tiên cùng cloroquin.

Liều tính theo nhóm tuổi (nếu không có cân):

Nhóm tuổi	<i>P. falciparum/ P. knowlesi/ P. malariae</i> điều trị 1 lần	<i>P. vivax/P. ovale</i> điều trị 14 ngày
3 đến dưới 5 tuổi	1 viên, uống 1 lần	1/2 viên/ngày x 14 ngày
5 đến dưới 12 tuổi	2 viên, uống 1 lần	1 viên/ngày x 14 ngày
12 đến dưới 15 tuổi	3 viên, uống 1 lần	1½ viên/ngày x 14 ngày
Từ 15 tuổi trở lên	4 viên, uống 1 lần	2 viên/ngày x 14 ngày

**Bảng 8. Bảng tính liều quinin hydroclorid,
ống 500 mg theo tuổi và cân nặng**

Liều tính theo cân nặng: tiêm bắp 30 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần. Mỗi đợt điều trị 7 ngày.

Liều tính theo nhóm tuổi (nếu không có cân nặng):

Nhóm tuổi	Số ống x số lần/ngày
Dưới 1 tuổi	1/10 ống x 3 lần/ngày
1 đến dưới 5 tuổi	1/6 - 1/3 ống x 3 lần/ngày
5 đến dưới 12 tuổi	1/2 ống x 3 lần/ngày
12 đến dưới 15 tuổi	2/3 ống x 3 lần/ngày
Từ 15 tuổi trở lên	1 ống x 3 lần/ngày

Lưu ý: tiêm bắp quinin dễ gây áp xe, cần tiêm bắp sâu và đảm bảo vô trùng.

**Bảng 9. Bảng tính liều doxycyclin theo tuổi và
cân nặng**

Mỗi viên chứa 100 mg doxycyclin.

Liều tính theo cân nặng: mỗi ngày uống một lần 3 mg/kg x 7 ngày.

Liều tính theo nhóm tuổi (nếu không có cân nặng):

Nhóm tuổi	Số viên/ngày x số ngày
8 - dưới 12 tuổi	1/2 viên/ngày x 7 ngày
12 - dưới 15 tuổi	3/4 viên/ngày x 7 ngày
Từ 15 tuổi trở lên	1 viên/ngày x 7 ngày

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia Việt Nam dùng cho tuyến y tế cơ sở I*, NXB Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2009), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2015), *Dược thư Quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ hai*, NXB Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.
4. Bộ Y tế (2013), *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh sốt rét*.

Tiếng Anh

5. American Society of Health-System Pharmacists (2014), *AHFS Drug Information* [Online], Pharmaceutical Press, London, <https://www.medicinescomplete.com>, truy cập ngày 01/09/2014.
6. Baxter K. and Preston CL., Editor (2014), *Stockleys Drug Interaction* [Online], Pharmaceutical Press, London, <https://www.medicinescomplete.com>, truy cập ngày 01/09/2014.
7. Centre for Tropical Clinical Pharmacology & Therapeutics, University of Ghana Medical School (2010), *A Handbook for the Management of Adverse Drug Reactions to Anti-malarial medicines in Ghana*, Accra.
8. Joint Formulary Committee (2014), *British National Formulary* [Online], British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, <https://www.medicinescomplete.com>, truy cập ngày 01/09/2014.

9. Royal Pharmaceutical Society of Great Britian (2014), *Martindale: The complete drug reference* [Online]. Pharmaceutical Press, London, <https://www.medicinescomplete.com>, truy cập ngày 01/09/2014.
10. Truven Health Analytics (2014), *Micromedex® 2.0* [Online], Greenwood Village, Colorado, USA, <http://www.micromedexsolutions.com>, truy cập ngày 01/09/2014.
11. World Health Organisation (2010), *Guidelines for the treatment of malaria*, second edition, WHO Press, Geneva.
12. World Health Organisation (2015), *Guidelines for the treatment of malaria*, third edition, WHO Press, Geneva.

Website

13. Bộ Y tế, Cục Quản lý Dược, “Danh mục các thuốc được cấp số đăng ký từ tháng 1 năm 2010 đến tháng 4 năm 2015”, <http://www.dav.gov.vn/default.aspx?action=detail&newsid=683&type=3>, truy cập ngày 15/05/2015.
14. European Medicines Agency, Find medicine, <http://www.ema.europa.eu/ema>, truy cập ngày 01/09/2014.
15. The electronic Medicines, Compendium Summaries of Product Characteristics, <https://www.medicines.org.uk>, truy cập ngày 01/09/2014.
16. US Food and Drug Adminstration, Drug@FDA, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>, truy cập ngày 01/09/2014.

NHÀ XUẤT BẢN THANH NIÊN

Địa chỉ: 64 Bà Triệu - Hà Nội

Điện thoại: (84.04).39434044 - 62631715

Fax: 04.39436024, Website: nxbthanhvien.vn

Email: nxbthanhvieninfo@gmail.com

Chi nhánh: 27B Nguyễn Đình Chiểu, P.Đa Kao, Q.1,

TP.Hồ Chí Minh; ĐT: (08) 3930 5243

CẨM NANG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

Chịu trách nhiệm xuất bản:

GIÁM ĐỐC - TỔNG BIÊN TẬP

NHÀ VĂN NGUYỄN XUÂN TRƯỜNG

Chịu trách nhiệm nội dung

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

BSCKI. NGUYỄN TIẾN DŨNG

Biên tập: **NGUYỄN TIẾN THẮNG**

THS LÊ THỊ KIM TRANG

DS. NGUYỄN NGỌC HÀ

Thiết kế & Trình bày: **STAR BOOKS**

Sửa bản in: **TS. NGUYỄN HOÀNG ANH**

In 1.000 cuốn, khổ 12,5 x 20,5 cm tại Công ty TNHH In TM Thanh Đức. Địa chỉ: 51/145 Văn Chương, Đống Đa, Hà Nội. Số xác nhận đăng ký xuất bản: 1476-2016/CXBIPH/20-43/TN. Quyết định xuất bản số: 283/QĐ-NXBTN ngày 17 tháng 5 năm 2016. In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2016.