

Bài 16: THUỐC KHÁNG NẤM

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng, tác dụng và độc tính của nhóm thuốc chống nấm toàn thân: amphotericin B, griseofulvin.
2. Trình bày được cơ chế tác dụng, dược động học và độc tính của 3 thuốc trong nhóm azol.

Thành công của kháng sinh chống vi khuẩn và virus đã dẫn đến sự tăng đáng kể tỷ lệ nhiễm nấm. Nhiễm nấm thường được chia làm 2 loại, nhiễm nấm toàn thân và nhiễm nấm ngoài da, niêm mạc. Các thuốc chống nấm vì thế cũng được chia làm 2 loại, toàn thân và tại chỗ. Nhưng thực ra thuốc toàn thân cũng có tác dụng tại chỗ và ngược lại.

1. THUỐC CHỐNG NẤM TOÀN THÂN

1.1. Amphotericin B

1.1.1. Đặc điểm: Amphotericin được tìm ra từ năm 1956 (Gold) là một trong số 200 chất thuộc họ kháng sinh polyen macrolid, không tan trong nước, vì vậy thuốc tiêm dùng dưới dạng dịch treo.

1.1.2. Tác dụng và cơ chế

Tác dụng trên các loại *Candida albicans* và *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus*.

Amphotericin B gắn vào ergosterol của vách tế bào nấm, tạo nên các ống dẫn làm rò rỉ các ion và các phân tử nhỏ từ trong tế bào nấm ra ngoài, gây chết tế bào. Sterol của vách tế bào nấm là ergosterol, còn sterol chính của vách vi khuẩn và tế bào người lại là cholesterol, vì vậy amphotericin B không có tác dụng diệt khuẩn và không độc với người.

1.1.3. Dược động học

Không hấp thu qua đường uống. Gắn vào protein huyết tương tới 95%, chủ yếu vào β -lipoprotein. Chỉ dùng đường truyền tĩnh mạch, thấm nhiều vào các mô gan, lách phổi, thận. Nồng độ trong dịch bao khớp bằng khoảng 2/3 nồng độ huyết tương, nhưng chỉ 2-3% vào được dịch não tủy. Thời gian bán thải khoảng 15 ngày. Thải trừ chậm qua thận trong vài ngày.

1.1.4. Độc tính

- Độc tính liên quan đến việc truyền thuốc: run, sốt, nôn, nhức đầu, hạ huyết áp. Cần giảm tốc độ truyền hoặc giảm liều. Có thể làm test bằng tiêm 1mg vào tĩnh mạch. Dùng thuốc hạ sốt, kháng histamin hoặc corticoid trước khi truyền.

- Độc tính muện:

Tổn thương ống thận, tăng urê-huyết (80%), toan huyết, tăng thải K^+ , Mg^{++} . Truyền dung dịch NaCl 0,9% có thể làm giảm độc tính cho thận.

Ngoài ra có thể thấy bất thường test chức phận gan, thiếu máu do giảm sản xuất erythropoietin của thận.

1.1.5. Chế phẩm và liều lượng

- Amphotericin B (Fungizon) tiêm, truyền tĩnh mạch. Lọ 50 mg bột đông khô để pha thành dịch treo trong glucose 5%, truyền 0,5-0,6mg/kg trong 4giờ.
- Viên nén 100 mg. Ngậm (nấm miệng) hoặc uống (nấm ruột) 1 - 4 viên/ ngày.
- Kem bôi 3%.

1.2. Flucytosin

1.2.1. Đặc điểm

Flucytosin (5-FC) được tìm ra năm 1957 trong khi nghiên cứu các thuốc chống ung thư (gần giống 5-FU). Flucytosin dễ tan trong nước, phổ kháng nấm hẹp hơn amphotericin B và không có tác dụng chống ung thư.

1.2.2. Tác dụng và cơ chế

Chỉ có tác dụng trên *Cryptococcus neoformans* và vài loại *candida*. Vì có tác dụng hiệp đồng với thuốc chống nấm khác nên thường được dùng phối hợp để tránh kháng thuốc.

Flucytosin được nhập vào tế bào nấm nhờ enzym cytosin permease. Trong tế bào, 5 -FC được chuyển thành 5-FU (5 fluorouracil), sau đó thành 5 fluorodeoxyuridin monophosphat (F -dUMP) ức chế tổng hợp DNA, và thành fluorouridin tri phosphat (FUTP) ức chế tổng hợp RNA. Tế bào người và tế bào động vật có vú không chuyển được 5 -FC thành 5-FU, vì thế 5-FC có tác dụng chọn lọc trên nấm.

1.2.3. Dược động học

Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa (>90%), đạt pic huyết tương sau 1 -2giờ, ít gắn vào protein huyết tương, thấm dễ vào các dịch trong cơ thể, vào dịch não tủy với nồng độ bằng 65 -90% nồng độ huyết tương. Thải qua thận 80% dưới dạng không chuyển hoá. Thời gian bán thải là 3 -6giờ, ở người suy thận, có thể kéo dài tới 200 giờ.

1.2.4. Độc tính

Có khả năng là vi khuẩn ruột đã chuyển hoá flucytosin thành hợp chất độc, gây ức chế tuỷ xương, dẫn đến thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, rối loạn chức năng gan (5%) rối loạn tiêu hoá (nôn, tiêu chảy).

1.2.5. Chế phẩm

Ancobon: viên nang 250-500mg. Uống 100-150mg/kg/ngày chia làm 4lần. Dùng phối hợp với amphotericin B (0,3mg/kg/ngày) để chữa nấm *Candida*.

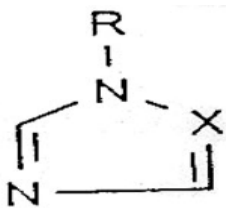
Không dùng dạng tiêm.

1.3. Nhóm azol: Imidazol và Triazol

1.3.1. Đặc điểm

Imidazol và triazol đều thuộc nhóm azol chống nấm, có cùng cơ chế và cùng phổ tác dụng. Triazol dùng đường toàn thân chậm bị chuyển hoá và ít tác dụng trên tổng hợp sterol của người hơn là imidazol. Vì vậy, các dẫn xuất mới đều phân lớn là từ triazol chứ không phải từ imidazol.

Việc tìm ra azol (1980) là một bước tiến quan trọng trong nghiên cứu thuốc chống nấm.



$X = C$: Imidazol: ketoconazol, miconazol, clotrimazol

$X = N$: Triazol; itraconazol, fluconazol

Nhân triazol

1.3.2. Tác dụng và cơ chế

Phổ tác dụng rộng, gồm: các loại Candida, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, các bệnh nấm da.

Các azol ức chế enzym cytochrom P₄₅₀ của nấm nên làm giảm tổng hợp ergosterol của vách tế bào nấm, kìm hãm sự lớn lên và phát triển của nấm.

1.3.3. Dược động học, độc tính và áp dụng

Ba thuốc thường dùng của nhóm azol là:

1.3.3.1. Ketoconazol (Nizoral)

- Uống dễ hấp thu, nhưng cần môi trường acid (nếu dùng cùng kháng H₂ sẽ làm giảm hấp thu mạnh). Gắn vào protein huyết tương 84%, vào hồng cầu 15%, còn 1% ở dạng tự do. Thời gian bán thải tăng theo liều, uống 800mg thì $t/2 = 7-8$ giờ. Vào dịch não tuỷ bằng 1% liều dùng.

- Độc tính: Kém fluconazol và itraconazol là ức chế cả cytochrom P450 của động vật có vú nên dẫn đến 2 hậu quả:

. Làm cản trở sinh tổng hợp hormon thượng thận, sinh dục, ở đàn ông gây chứng vú to, giảm tình dục; ở phụ nữ gây loạn kinh nguyệt, vô sinh.

. Làm tăng độc tính của thuốc kết hợp cùng chuyển hoá qua P450.

Ngoài ra còn gặp buồn nôn, chán ăn (20%), dị ứng (4%) tăng transferase (5-10%).

Vì thế không dùng liều cao.

- Chỉ định và liều dùng:

Viên 200mg, kem bôi 2%.

Candida âm đạo: uống 400mg/ngày × 5 ngày

Candida thực quản: uống 400mg/ngày × 10-14 ngày

Histoplasmosis, blastomycosis: 400mg/ngày × 6-12 tháng.

Không dùng khi có thai và đang nuôi con bằng sữa mẹ.

1.3.3.2. Itraconazol (Sporanox, Sporal)

Phổ rộng, ít độc hơn ketoconazol vì chỉ ức chế cytochrom P450 đặc hiệu của nấm.

- Hấp thu qua đường uống khoảng 30%, hấp thu tối đa ngay sau khi ăn. Pic huyết tương sau 3 -4 giờ, t/2 khoảng 1-1,5 ngày. Gắn vào protein huyết tương tới 99,8%. Gắn vào các mô sừng (da, móng) với nồng độ cao hơn huyết tương 4lần và giữ rất lâu từ vài tuần đến vài tháng sau ngừng điều trị. Nồng độ trong mô mềm (phổi, thận, gan, lách) cũng cao hơn huyết tương 2 -3 lần.

- Chỉ định và liều lượng:

Viên nang 100mg, uống ngay sau bữa ăn.

. Candida âm đạo: Uống 1 ngày duy nhất 400mg chia 2 lần, hoặc 200mg/ngày×3 ngày.

. Nấm da, lang ben: uống 200mg/ngày × 7 ngày.

. Candida miệng: 100mg/ngày × 15 ngày.

. Nấm móng: uống 2 đợt cách nhau 3 tuần. Mỗi đợt 7 ngày. Mỗi ngày uống 400mg chia 2 lần.

1.3.3.3. Fluconazol (Flunaz, Diflucan, Triflucan)

Có gắn thêm 2 nguyên tử Fluo.

- Uống hấp thu hoàn toàn, không chịu ảnh hưởng của thức ăn hay acid dịch vị. Rất tan trong nước nên có thể tiêm tĩnh mạch. Nồng độ trong huyết tương của đường uống gần bằng đường tiêm tĩnh mạch. Gắn vào protein huyết tương 11-12%, t/2 = 25 giờ, khoảng 90% thải qua thận dưới dạng không đổi. Thẩm vào mọi dịch của cơ thể, nồng độ trong dịch não tủy đạt 50 - 90% nồng độ huyết tương.

- Thuốc dễ dung nạp. Có thể gặp phản ứng dị ứng.

- Chỉ định và cách dùng:

Viên nang 50, 100, 150 mg. Liều 100 - 400mg/ngày.

Lọ 200 - 400 ml, chứa 2mg/ml.

Candida niêm mạc (miệng, âm đạo), nấm da, nấm móng, nấm Cryptococcosis (màng não, phổi, da), nhiễm nấm trong AIDS (làm tăng sinh khả dụng của Zidovudin khoảng 20% vì làm giảm chuyển hóa Zidovudin).

Thời gian điều trị tùy từng loại nấm, tương tự itraconazol.

Không dùng cho phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Không dùng cho trẻ dưới 16 tuổi vì là thuốc mới, chưa đủ số liệu theo dõi.

1.4. Griseofulvin

1.4.1. Đặc điểm

Kháng sinh lấy từ nấm *Penicillium griseofulvum*, không tan trong nước, vững bền với nhiệt.

1.4.2. Tác dụng và cơ chế

Tác dụng trên nấm da, biểu bì, tóc, móng: *Microsporum*, *Epidermophyton* và *Trichophyton*. Không có tác dụng trên vi khuẩn.

Griseofulvin gắn vào protein tiểu quản, làm gãy thoi phân bào nên kìm hãm sự phát triển của nấm.

1.4.3. Dược động học

Hấp thu qua tiêu hóa thay đổi theo dạng thuốc và thức ăn.

Chế phẩm siêu vi tinh thể (ultramicrocrystalline preparation) có sinh khả dụng gấp rưỡi loại bột vi tinh thể. Thức ăn có mỡ sẽ dễ hấp thu vì thuốc không tan trong nước. Đạt pic sau 4 giờ và $t/2 = 24$ giờ. Thuốc tích lũy trong tế bào tiền thân của keratin làm nó kháng lại sự xâm nhập của nấm, do đó tóc, móng mới mọc sẽ không bị bệnh.

1.4.4. Độc tính

Thường nhẹ: nhức đầu (15%), viêm thần kinh, ng ử gà, không làm được việc khéo léo, mệt mỏi, nhìn mờ, rối loạn tiêu hóa...

1.4.5. Chế phẩm, liều dùng

Griseofulvin (Fulvicin, Grisactin) viên nang 125 -250 mg; viên nén 250-500mg.

Liều trẻ em 10mg/kg; người lớn 0,5 - 1,0 g.

Thời gian điều trị ít nhất là 1 tháng cho bệnh nấm tóc và 6-9 tháng cho bệnh nấm móng.

2. THUỐC CHỐNG NẤM TẠI CHỖ

2.1. Nystatin

Nystatin là kháng sinh macrolid, tương tự amphotericin B cả về cấu trúc và cơ chế tác dụng, nhưng độc hơn nên chỉ để dùng ngoài vì không hấp thu qua da hoặc âm đạo.

Tác dụng điều trị các loại nấm Candida ở niêm mạc và kẽ da.

Nystatin (Mycostatin, Nilstrat), dạng pomat, kem bôi, thuốc bột, dạng phun, chứa 100.000 đơn vị/g. Bôi 2 - 3 lần/ngày × 7 ngày.

2.2. Clotrimazol và miconazol

Thuộc nhóm azol dùng ngoài. Bôi ngoài da chỉ hấp thu 0,5%; bôi âm đạo, hấp thu 3 - 10%.

Dạng thuốc: Kem 1%, thuốc rửa, dung dịch (Lotrimin, Mycelex), viên nén đặt âm đạo 100 - 500 mg, thuốc phun 2%.

Nấm da: bôi 2 lần/ngày.

Nấm âm đạo: đặt viên 500mg/ngày; kem 5g/ngày, dùng trong 7 - 14 ngày.

Nấm miệng: viên ngậm 10mg × 5 lần/ngày.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- 1. Trình bày cơ chế tác dụng và độc tính của amphotericin B và griseofulvin. So sánh ketoconazol, itraconazol và fluconazol về dược động học, độc tính và áp dụng điều trị.*