

Bài 18: THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

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

1. Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng của các thuốc chống sốt rét.
2. Trình bày được tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc chống sốt rét.
3. Giải thích được nguyên nhân kháng thuốc sốt rét của *plasmodium falciparum*.

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh sốt rét đã được Hypocrate mô tả cách đây hơn 2000 năm, là bệnh truyền nhiễm, do plasmodium gây ra, plasmodium là một loại ký sinh trùng không những gây bệnh cho người mà cho cả súc vật. Bốn loài ký sinh trùng sốt rét gây bệnh cho người là: *P. falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* và *P.ovale*.

Ở Việt nam, sốt rét do *P.falciparum* chiếm khoảng 70 - 80%, do *P.vivax* 20- 30%, *P.malariae* 1- 2% còn *P.ovale* hầu như không có. Dịch sốt rét do *P.falciparum* thường xảy ra đột ngột, diễn biến nặng, tử vong cao nhưng thời gian tồn tại của dịch ngắn.

Người có thể nhiễm bệnh sốt rét theo 3 phương thức:

- Do muỗi truyền: Đây là phương thức nhiễm chủ yếu và quan trọng nhất.
- Do truyền máu.
- Truyền qua rau thai.

Việc điều trị sốt rét hiện nay còn gặp nhiều khó khăn vì ký sinh trùng sốt rét (đặc biệt là *P.falciparum*) đã kháng lại nhiều thuốc chống sốt rét. Hơn nữa, Việt nam có khoảng 35 triệu người sống trong vùng sốt rét lưu hành (trong đó có 15 triệu người sống trong vùng sốt rét lưu hành nặng), nên muốn điều trị sốt rét có hiệu quả phải triệt để tuân thủ phác đồ điều trị của chương trình phòng chống sốt rét quốc gia.

2. CHU KỲ SINH HỌC CỦA KÝ SINH TRÙNG SỐT RÉT

2.1. Chu kỳ phát triển trong cơ thể người (chu kỳ sinh sản vô tính)

2.1.1. Giai đoạn ở gan

Khi muỗi đốt người, thoa trùng (ở trong tuyến nước bọt muỗi) chui qua mạch máu để lưu thông trong máu. Sau 30 phút, thoa trùng vào gan để phát triển trong tế bào gan thành thể phân liệt (10 - 14 ngày), sau đó phá vỡ tế bào gan và giải phóng ra các mảnh trùng. Giai đoạn này gọi là giai đoạn tiền hồng cầu.

Với *P.falciparum*, tất cả mảnh trùng đều vào máu và phát triển ở đó. Còn *P.vivax* và *P.ovale*, ngoài sự phát triển tức thì của các thoa trùng để thành thể phân liệt, còn có sự

phát triển muộn hơn của một số thoa trùng khác. Những thoa trùng này không phát triển ngay thành thể phân liệt mà tạo thành các thể ngủ. Các thể ngủ phát triển từng đợt thành phân liệt, vỡ ra và giải phóng những mảnh trùng vào máu gây nên những cơn tái phát xa (thể ngoại hồng cầu).

2.1.2. Giai đoạn ở máu

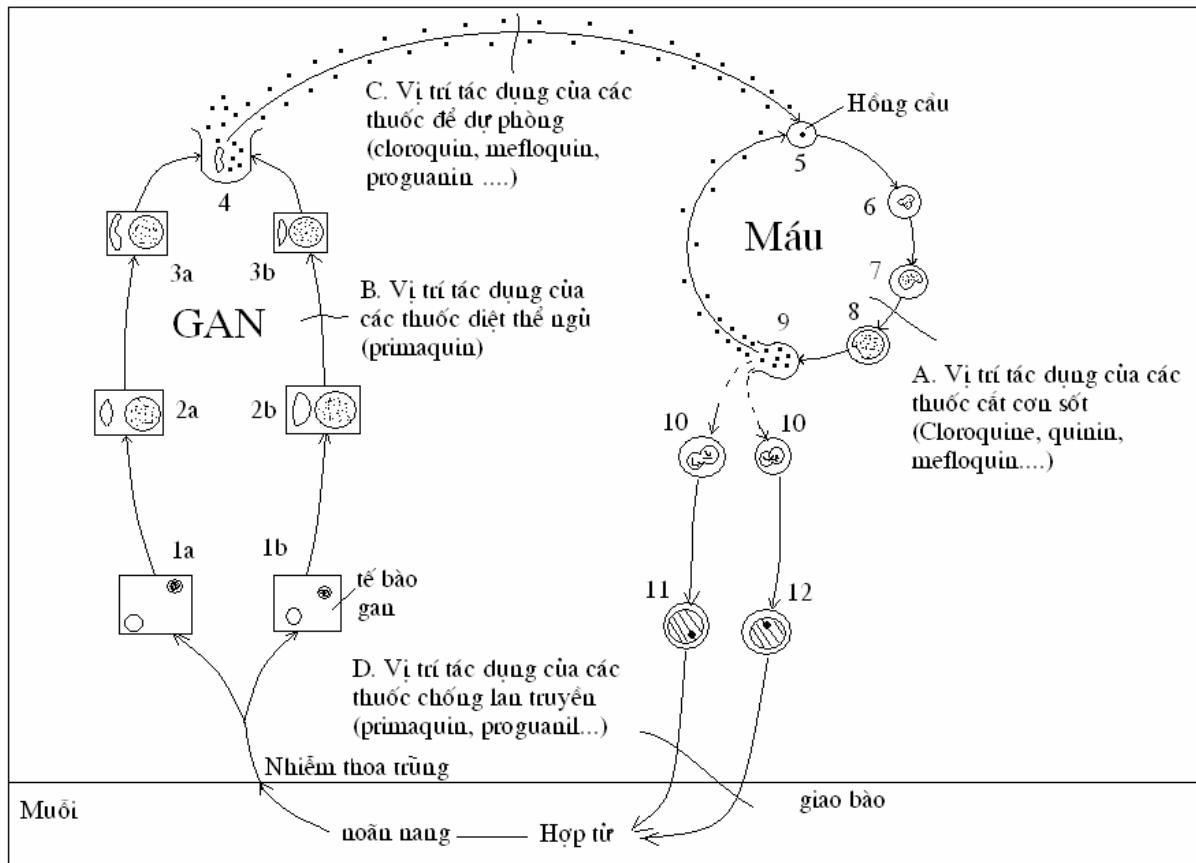
Các mảnh trùng từ gan xâm nhập vào hồng cầu, lúc đầu là thể tư dưỡng rồi phát triển thành phân liệt non, phân liệt già. Thể phân liệt già sẽ phá vỡ hồng cầu giải phóng ra những mảnh trùng. Lúc này tương ứng với cơn sốt xảy ra trên lâm sàng.

Hầu hết các mảnh trùng này quay trở lại ký sinh trong các hồng cầu mới, còn một số biệt hóa thành những thể hữu giới, đó là những giao bào đực và giao bào cái.

2.2. Chu kỳ phát triển trong cơ thể muỗi (chu kỳ sinh sản hữu tính)

Giao bào đực và cái được muỗi hút vào dạ dày sẽ phát triển thành những giao tử đực và cái, qua sinh sản hữu tính sinh ra thoa trùng. Các thoa trùng đến tập trung trong tuyến nước bọt của muỗi là tiếp tục truyền bệnh cho người khác.

**Chu kỳ của ký sinh trùng sốt rét và vị trí tác dụng
của các thuốc điều trị sốt rét**



1a: Thoa trùng vào tế bào gan

2a,3a: Thể phân liệt phát triển trong tế bào gan

4: Giải phóng các mảnh trùng

5: Mảnh trùng vào hồng cầu

6: Thể tư dưỡng trong hồng cầu

7,8: Thể phân liệt phát triển trong hồng cầu

9: Phá vỡ hồng cầu và giải phóng các mảnh trùng

10,11,12: Phát triển thành giao bào đực và giao bào cái

1b, 2b, 3b: Phát triển của thể ngủ.

3. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT THƯỜNG DÙNG

3.1. Thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu

3.1.1. Cloroquin (Aralen, Avloclor, Malarivon, Nivaquin)

Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của 4 amino quinolein

3.1.1.1. Tác dụng

Cloroquin có hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét, tác dụng vừa phải với giao bào của *P.vivax*, *P.malariae* và *P.ovale*. Không ảnh hưởng tới giao bào của *P.falciparum*.

Cơ chế tác dụng: Để tồn tại, ký sinh trùng sốt rét "nuốt" hemoglobin của hồng cầu vật chủ vào không bào thức ăn. Ở đó, hemoglobin được chuyển thành heme (ferriprotoporphyrin IX) là sản phẩm trung gian có độc tính gây ly giải màng. Heme được chuyển thành sắc tố hemozoin ít độc hơn nhờ enzym polymerase. Cloroquin ức chế polymerase, làm tích lũy heme, gây độc với ký sinh trùng sốt rét, làm ly giải ký sinh trùng.

Thuốc tập trung trong không bào thức ăn của ký sinh trùng sốt rét, làm tăng pH ở đó và ảnh hưởng đến quá trình giáng hóa hemoglobin, làm giảm các amino acid cần thiết cho sự tồn tại của ký sinh trùng.

Cloroquin còn có thể gắn vào chuỗi xoắn kép DNA ức chế DNA và RNA polymerase, cản trở sự tổng hợp nucleoprotein của ký sinh trùng sốt rét.

3.1.1.2. Dược động học

Cloroquin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 90%. Sau khi uống 3 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, 50 - 65% thuốc gắn với protein huyết tương. Khuếch tán nhanh vào các tổ chức. Thuốc tập trung nhiều ở hồng cầu, gan, thận, lách và phổi. Ở hồng cầu nhiễm ký sinh trùng sốt rét, nồng độ thuốc cao gấp 25 lần hồng cầu bình thường.

Chuyển hóa chậm ở gan, cho desethylcloroquin vẫn diệt được plasmodium. Thải trừ chậm, khoảng 50- 60% qua nước tiểu. Thời gian bán thải 3 - 5 ngày, có khi tới 12- 14 ngày.

3.1.1.3. Tác dụng không mong muốn

Với liều điều trị, thuốc thường dung nạp tốt, ít gặp các tác dụng không mong muốn: đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy, rối loạn thị giác, phát ban, ngứa (đặc biệt ở lưng). Uống thuốc khi no có thể làm giảm các tác dụng này.

Khi dùng liều cao và kéo dài thuốc có thể gây tan máu (ở người thiếu G₆PD), giảm thính lực, nhâm lẫn, co giật, nhìn mờ, bệnh giác mạc, rụng tóc, biến đổi sắc tố của tóc, da xám nâu đen, hạ huyết áp.

3.1.1.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định:

- Cloroquin được dùng trong điều trị và phòng bệnh sốt rét
- Thường dùng trong sốt rét thể nhẹ và trung bình (ở những vùng và ký sinh trùng còn nhạy cảm với thuốc) không dùng khi sốt rét nặng hoặc có biến chứng.

Điều trị dự phòng cho những người đi vào vùng có sốt rét lưu hành.

- Thuốc còn được dùng để diệt amíp ở gan, trong viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ.

Chống chỉ định:

- Chống chỉ định: bệnh vẩy nến, rối loạn chu yển hóa porphyrin, tiền sử động kinh và bệnh tâm thần, phụ nữ có thai.
- Thận trọng: cần khám mắt trước khi dùng thuốc dài ngày và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

Chú ý tới những người có bệnh về gan, thận, có bất thường về thính giác và thị giác, nghiện rượu, rối loạn về máu và thần kinh, thiếu hụt G₆PD.

Liều lượng:

Chương trình phòng chống sốt rét Việt nam dùng viên cloroquin phosphat 250 mg ≈ 150 mg cloroquin base

- Điều trị sốt rét: uống cloroquin phosphat 3 ngày

Ngày đầu: 10 mg cloroquin base/ kg, chia 2 lần

Ngày thứ 2, 3: 5 mg cloroquin base/ kg

- Điều trị dự phòng; 5 mg cloroquin base/ kg/ tuần cho cả người lớn và trẻ em.

3.1.1.5. Tương tác thuốc

- Các thuốc kháng acid hoặc kaolin có thể làm giảm hấp thu cloroquin, vì vậy chỉ uống cloroquin sau khi dùng thuốc này 4 giờ
- Cimetidin làm giảm chuyển hóa và thải trừ, tăng thể tích phân bố của Cloroquin
- Dùng cloroquin kết hợp với proguanil làm tăng tai biến loét miệng.
- Cloroquin làm giảm khả năng hấp thu ampicilin

3.1.2. Quinin

Là alcaloid chính của cây Quinquina, đã được dùng điều trị sốt rét hơn 300 năm (từ 1630)

3.1.2.1. Tác dụng

Quinin có tác dụng nhanh, hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét. Thuốc diệt được giao bào của *P.vivax* và *P.malariae* nhưng ít hiệu lực đối với giao bào của *P.falciparum*.

Cơ chế tác dụng của quinin tương tự như cloroquin. Ngoài tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét, quinin còn có một số tác dụng khác.

- Kích ứng tại chỗ: khi uống thuốc kích ứng dạ dày, gây buồn nôn, nôn. Tiêm dưới da rất đau, có thể gây áp xe vô khuẩn, vì vậy nên tiêm bắp sâu.
- Tim mạch: liều cao quinin gây giãn mạch, ức chế cơ tim, hạ huyết áp (khi tiêm tĩnh mạch nhanh).
- Cơ trơn: làm tăng co bóp tử cung đều đặn trong những tháng cuối của thời kỳ có thai, ít tác dụng trên tử cung bình thường hoặc mới có thai.

3.1.2.2. *Dược động học*

Thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ruột, sau khi uống 1 - 3 giờ thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, nồng độ trong huyết tương thường gấp 5 lần trong hồng cầu. Gắn với protein huyết tương khoảng 80%, qua được rau thai và sữa, 7% vào dịch não tủy. 80% thuốc được chuyển hóa qua gan và thải trừ phần lớn qua thận. Thời gian bán thải 7 - 12 giờ trên người bình thường và 8 - 21 giờ ở người bị sốt rét.

3.1.2.3. *Tác dụng không mong muốn*

- Hội chứng quinin; thường gặp khi nồng độ thuốc trong máu trên 7 - 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ với các biểu hiện: đau đầu, nôn, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác. Phải ngừng thuốc khi các triệu chứng tiến triển nặng hơn.
- Độc với máu: thuốc có thể gây tan máu (hay gặp ở người thiếu enzym G₆PD). Giảm bạch cầu, giảm prothrombin, mất bạch cầu hạt... là những dấu hiệu ít gặp hơn.
- Hạ đường huyết có thể gặp khi dùng quinin với liều điều trị.
- Độc tính nghiêm trọng (do quá liều hoặc dùng lâu dài): sốt, phản ứng da (ngứa, phát ban...), rối loạn tiêu hóa, điếc, giảm thị lực (nhìn mờ, rối loạn màu sắc, nhìn đôi...), tác dụng giống quinidin.
- Khi dùng liều cao quinin có thể gây xảy thai, dị tật bẩm sinh ở thai nhi.
- Trong một vài trường hợp, khi tiêm tĩnh mạch quinin có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối.

3.1.2.4. *Áp dụng điều trị*

Chỉ định:

- Điều trị sốt rét nặng do *P.falciparum* và sốt rét ác tính, hay dùng ở những vùng mà *P.falciparum* kháng cloroquin. Uống quinin sulfat kết hợp với các thuốc chống sốt rét khác như tetracyclin (hoặc doxycyclin), fancidar, mefloquin hoặc artemisinin.
- Quinin còn được chỉ định cho phụ nữ có thai (thay thế cloroquin khi bị kháng thuốc). Vì hiệu lực kém hơn cloroquin nên quinin không dùng để điều trị đợt cấp do *P.vivax*, *P.malariae* và *P.ovale*; không dùng khi *P.falciparum* còn nhạy cảm với cloroquin.
- Phòng bệnh: vì có nhiều độc tính nên quinin ít được dùng để phòng bệnh. Tuy nhiên ở những vùng *P.falciparum* kháng cloroquin, khi không có mefloquin và doxycyclin, có thể phòng bệnh bằng quinin.

Chống chỉ định, thận trọng:

- Chống chỉ định: người nhạy cảm với thuốc, tiền sử có bệnh về tai, mắt, tim mạch.

Không dùng quinin phối hợp với mefloquin ở bệnh nhân thiếu G₆PD.

- Thận trọng: bệnh nhân suy thận phải giảm liều thuốc

Liều lượng:

- Điều trị sốt rét do *P.falciparum* kháng cloroquin (thể nhẹ và trung bình): uống quinin sulfat 30 mg/ kg/ ngày, chia 3 lần. Một đợt điều trị 7 ngày.
- Điều trị sốt rét nặng và sốt rét ác tính: tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch quinin hydroclorid.

Tiêm bắp: 30 mg/ kg/ ngày, trong 7 ngày

Truyền tĩnh mạch: quinin hydroclorid 10 mg/ kg mỗi 8 giờ (với 10 mL/ kg dịch truyền)

Theo dõi đến khi bệnh nhân tỉnh, chuyển sang tiêm bắp hoặc uống cho đủ liều điều trị.

3.1.2.5. Tương tác thuốc

- Các thuốc kháng acid chứa nhôm làm chậm hấp thu quinin
- Quinin làm tăng nồng độ digoxin trong máu do giảm độ thanh thải của thuốc.
- Làm tăng tác dụng của warfarin và các thuốc chống đông máu khác khi dùng phối hợp.
- Cimetidin làm chậm thải trừ quinin, acid hóa nước tiểu làm tăng thải quinin.

3.1.3. Fansidar

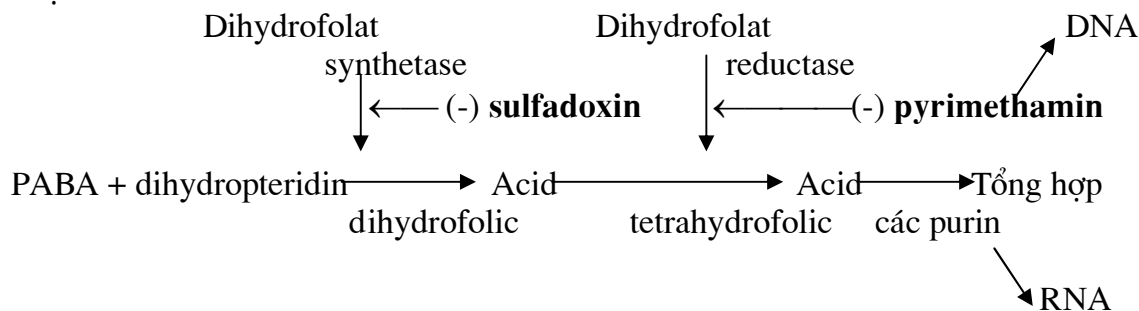
Là thuốc phối hợp giữa sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg.

3.1.3.1. Tác dụng

Sulfadoxin thuộc nhóm sulfamid thải trừ rất chậm. Thuốc có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của *P.falciparum*, tác dụng chủ yếu với *P.vivax*, không ảnh hưởng tới giao bào và giai đoạn ở gan của *P.falciparum* và *P.vivax*.

Pyrimethamin là dẫn xuất của diaminopyrimidin, có tác dụng chậm đối với thể vô tính trong hồng cầu của bốn loài ký sinh trùng sốt rét. Thuốc còn ức chế các thể hữu tính phát triển trong cơ thể muỗi nên có tác dụng ngăn chặn sự lan truyền sốt rét trong cộng đồng.

Sulfadoxin và pyrimethamin ức chế 2 enzym của 2 giai đoạn khác nhau trong quá trình tổng hợp acid folic của ký sinh trùng. Vì vậy, khi phối hợp hai thuốc này sẽ có tác dụng hiệp đồng tăng mức, làm ức chế sự tổng hợp acid folic, nên ký sinh trùng không tổng hợp được DNA và RNA.



3.1.3.2. Dược động học

Fansidar hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sau khi uống 2 - 8 giờ thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, khoảng 90% gắn với protein huyết tương. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải là 170 giờ đối với sulfadoxin và 80 - 110 giờ đối với pyrimethamin.

3.1.3.3. Tác dụng không mong muốn

Khi dùng Fansidar có thể bị dị ứng với sulfamid (ngứa, mề đay...), rối loạn về máu (tan máu, giảm bạch cầu hạt), rối loạn tiêu hóa, rối loạn chức năng thận.

Dùng Fansidar để phòng bệnh (dài ngày) có thể gây phản ứng da nghiêm trọng: hồng ban, hội chứng Stevens- Johnson, hoại tử biểu bì...

3.1.3.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định:

- Điều trị sốt rét do P.falciparum kháng cloroquin, thường phối hợp với quinin (vì tác dụng của fansidar chậm)
- Dự phòng cho những người đi vào vùng sốt rét lưu hành nặng trong thời gian dài.

Chống chỉ định, thận trọng

- Chống chỉ định: dị ứng với thuốc, người bị bệnh máu, bệnh gan, thận nặng, phụ nữ có thai.
- Thận trọng: phụ nữ cho con bú, trẻ em dưới 2 tháng tuổi, người thiếu enzym G₆PD, cơ địa dị ứng, hen phế quản.

Liều lượng:

Điều trị sốt rét: uống 25 mg sulfadoxin + 1,25 mg pyrimethamin/ kg

Dự phòng sốt rét: người lớn: uống 1 viên/ tuần hoặc 3 viên/ tháng

3.1.3.5. Tương tác thuốc

Sulfadoxin làm tăng tác dụng của warfarin và thiopenton, làm giảm hấp thu digoxin qua ống tiêu hóa.

3.1.4. Mefloquin (Eloquin, Lariam, Mephaquin)

Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của 4- quinolin methanol. Cấu trúc hóa học có liên quan nhiều với quinin.

3.1.4.1. Tác dụng

Mefloquin có tác dụng mạnh đối với thể vô tính trong hồng cầu của P.falciparum và P.vivax nhưng không diệt được giao bào của P.falciparum hoặc thể trong gan của P. vivax.

Mefloquin có hiệu quả trên các ký sinh trùng đa kháng với các thuốc sốt rét khác như cloroquin, proguanil, pyrimethamin... Tuy nhiên, ở vùng Đông Nam Á cũng đã có chủng P.falciparum kháng mefloquin.

Hiện nay còn có nhiều giả thuyết khác nhau về cơ chế tác dụng của mefloquin. Tác dụng kháng ký sinh trùng sốt rét liên quan nhiều tới khả năng ức chế enzym polymerase của thuốc.

3.1.4.2. Dược động học

Mefloquin được hấp thu tốt qua đường uống. Nồng độ tối đa trong huyết tương (0,2 - 1,4 µg/ mL) đạt được khoảng 2- 12 giờ sau khi uống mefloquin với liều duy nhất 250 mg. Gắn mạnh với protein huyết tương (98%). Thuốc tập trung nhiều trong hồng cầu, phổi, gan, lympho bào và thần kinh trung ương.

Thuốc được chuyển hóa ở gan, chất chuyển hóa chính là acid quinolin carboxylic không còn hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua phân, có thể có chu kỳ gan - ruột. Thời gian bán thải khoảng 21 ngày (từ 13 đến 33 ngày).

3.1.4.3. Tác dụng không mong muốn

Mức độ và tần suất của các phản ứng có hại liên quan nhiều với liều dùng. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là chóng mặt (20%) và buồn nôn (15%).

- Ở liều phòng bệnh tác dụng có hại thường nhẹ và thoáng qua, bao gồm rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), đau đầu, chóng mặt, ngoại tâm thu. Ít gặp các triệu chứng thần kinh tâm thần (co giật, ngủ gà, loạn tâm thần), tăng bạch cầu, tăng amino - transferase.

- Khi dùng liều cao (> 1000 mg) khoảng 1% bệnh nhân thấy buồn nôn, nôn, đau đầu, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác, loạn tâm thần cấp... Ít gặp: ngứa, phát ban, rụng tóc, đau cơ.

3.1.4.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định:

Điều trị và dự phòng sốt rét do P.falci parum kháng cloroquin và đa kháng thuốc

Chống chỉ định, thận trọng

- Chống chỉ định: Mefloquin không sử dụng cho những người có tiền sử bệnh tâm thần, động kinh, loạn nhịp tim, người nhạy cảm với mefloquin hoặc các thuốc có cấu trúc tương tự như cloroquin, quinin, quinidin,

Trẻ em dưới 3 tháng tuổi, người suy gan hoặc suy thận nặng không được dùng mefloquin

- Thận trọng: cẩn thận khi dùng cho người lái xe, vận hành máy móc vì nguy cơ gây chóng mặt, rối loạn thần kinh- tâm thần có thể xảy ra trong khi điều trị và 2- 3 tuần sau khi ngừng thuốc.

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

Không nên dùng cho trẻ em dưới 15 kg hoặc dưới 2 tuổi, phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu.

Không dùng mefloquin lâu quá 1 năm. Nếu dùng lâu, phải định kỳ kiểm tra chức năng gan và mắt (thuốc có thể làm giảm chức năng gan và gây tổn thương mắt)

Liều lượng:

- Điều trị sốt rét: người lớn và trẻ em; 15 mg/ kg, chia làm 2 lần, cách nhau 6 - 8 giờ.

Liều dùng tối đa ở người lớn là 1000 mg

Phòng bệnh

Người lớn: uống 1 viên mefloquin 250 mg/ tuần, vào một ngày cố định, bắt đầu dùng từ trước khi đi vào vùng có sốt rét và kéo dài 4 tuần sau khi ra khỏi vùng sốt rét lưu hành.

Đối với người đi vào vùng sốt rét nặng trong thời gian ngắn: tuần đầu uống 1 viên 250 mg mỗi ngày, uống liền 3 ngày. Sau đó mỗi tuần uống 1 viên

Trẻ em: uống tùy theo tuổi.

3.1.4.5. Tương tác thuốc

- Phải hết sức thận trọng khi dùng mefloquin cho người bệnh đang dùng các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, digitalis hoặc các thuốc chống trầm cảm (có thể xảy ra tương tác bất lợi)

- Dùng mefloquin cùng với valproic acid làm giảm nồng độ valproat trong huyết thanh.

- Phối hợp mefloquin với quinin sẽ làm tăng độc tính trên thần kinh (gây co giật) và tim mạch

Mefloquin có thể dùng cho người sau khi tiêm quinin nhưng phải cách 12 giờ sau liều cuối cùng của quinin để tránh độc tính.

3.1.5. Artemisinin và các dẫn xuất

Artemisinin được phân lập từ cây Thanh hao hoa vàng *Artemisia annua* L. họ Asteraceae. Artemisinin ít tan trong nước, chỉ dùng đường uống hoặc đặt trực tràng. Các dẫn xuất như artesunat tan được trong nước, có thể uống hoặc tiêm (bắp, tĩnh mạch), artemether và arteether tan trong dầu, chỉ dùng tiêm bắp.

3.1.5.1. Tác dụng

Artemisinin và các dẫn xuất có hiệu quả cao trong điều trị sốt rét. Thuốc có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét, kể cả *P.falciparum* kháng cloroquin.

Thuốc không có tác dụng trên giai đoạn ở gan, trên thoa trùng và giao bào của plasmodium.

Artemisinin là một sesquiterpen lacton có cầu nối endoperoxid, cầu nối này rất quan trọng đối với tác dụng chống sốt rét của thuốc.

Hiện nay, người ta chưa hoàn toàn hiểu rõ về cơ chế tác dụng của thuốc. Thuốc tập trung chọn lọc vào các tế bào nhiễm ký sinh trùng và phản ứng với hemozoin trong ký sinh trùng. Phản ứng này tạo ra nhiều gốc tự do hữu cơ độc có thể phá huỷ màng của ký sinh trùng.

Một số công trình nghiên cứu cho thấy bệnh nhân dùng artemisinin có thời gian cắt sốt và thời gian sạch ký sinh trùng trong máu nhanh hơn dùng cloroquin, quinin hoặc mefloquin. Song tỷ lệ tái phát cao.

Artemisinin, artemether và arteether có tác dụng mạnh hơn artemisinin.

3.1.5.2. Dược động học

Artemisinin hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ cao sau 1 giờ, phân bố vào nhiều tổ chức: gan, não, phổi, máu, thận, cơ, tim, lách.

Artemisinin gắn 64% vào protein huyết tương, dihydroartemisinin 43%, artemether 76% và artesunat 59%. Chuyển hóa chủ yếu qua gan, cho 4 chất chuyển hóa a: deoxyartemisinin và crystal- 7 không còn hoạt tính.

80% liều dùng được thải qua phân và nước tiểu trong vòng 24. Thời gian bán thải khoảng 4 giờ.

3.1.5.3. Tác dụng không mong muốn

Artemisinin và các dẫn xuất là những thuốc có độc tính thấp, sử dụng tương đối an toàn. Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua như rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, đặc biệt là sau khi uống.

Một vài người dùng artesunat, artemether có thể bị ức chế nhẹ ở tim, chậm nhịp tim. Sau đặt trực tràng, artemisinin có thể kích thích gây đau rát, đau bụng và tiêu chảy.

Trên súc vật, thuốc gây ức chế tuỷ xương và độc với thần kinh trung ương.

3.1.5.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định

- Là thuốc sốt rét được dùng nhiều ở Việt nam, thường dùng điều trị sốt rét thể nhẹ và trung bình do cả 4 loài plasmodium.

- Điều trị sốt rét nặng do P.falciparum đa kháng thuốc hoặc sốt rét ác tính. Thuốc đặc biệt hiệu quả trong sốt rét thể não.

Chống chỉ định:

Không có chống chỉ định tuyệt đối cho artemisinin và các dẫn xuất. Tuy vậy, không nên dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu trừ khi bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở vùng mà P.falciparum đã kháng nhiều thuốc.

Liều lượng:

Artemisinin: ngày đầu uống 20 mg/ kg

ngày thứ 2 đến ngày thứ 5: mỗi ngày 10 mg/ kg

Artesunat: ngày đầu uống 4 mg/ kg

ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 : mỗi ngày 2 mg/ kg

3.1.5.5. *Tương tác thuốc*

- Artemisinin hiệp đồng tác dụng với mefloquin hoặc tetracyclin trong điều trị sốt rét .
- Sự phối hợp giữa artemisinin với cloroquin và pyrimethamin có tác dụng đối kháng.

3.1.6. **Halofantrin (Halfan)**

Thuốc tổng hợp, dẫn xuất phenanthrenmethanol.

3.1.6.1. *Tác dụng*

Halofantrin có hiệu lực đối với thể vô tính trong hồng cầu của *P.falciparum*. Thuốc không có tác dụng trên giai đoạn ở gan, thể t hoa trùng và giao bào của ký sinh trùng sốt rét

Cơ chế tác dụng của halofantrin còn chưa rõ, có thể thuốc tác động như cloroquin, quinin trên ferriprotoporphyrin IX và gây tổn hại màng ký sinh trùng.

3.1.6.2. *Dược động học*

Hấp thu kém qua đường tiêu hóa, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 6 giờ. Mỡ trong thức ăn làm tăng hấp thu của thuốc

Chất chuyển hóa chính là N- debutyl- halofantrin vẫn có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Thải trừ chủ yếu qua phân. Thời gian bán thải từ 10 - 90 giờ.

3.1.6.3. *Tác dụng không mong muốn*

Halofantrin ít độc, thỉnh thoảng bệnh nhân có thể bị buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, ngứa, ban đỏ. Tiêu chảy thường xảy ra ở ngày thứ 2, thứ 3 sau dùng thuốc và liên quan tới liều dùng.

Ảnh hưởng của thuốc trên tim phụ thuộc vào liều: ở liều điều trị, có thể kéo dài khoảng QT và PR, khi dùng liều cao halofantrin có thể gây loạn nhịp thất.

3.1.6.4. *Áp dụng điều trị*

Chỉ định: Điều trị sốt rét do *P.falciparum* kháng cloroquin và đa kháng thuốc.

Chống chỉ định, thận trọng: halofantrin không được dùng cho phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, người có tiền sử bệnh tim mạch, người đã dùng mefloquin trước đó 2 - 5 tuần.

Không phối hợp halofantrin với những thuốc có độc tính trên tim mạch.

Không sử dụng halofantrin để phòng bệnh sốt rét.

Liều lượng: viên nén 250 mg

Người lớn và trẻ em > 40 kg: uống 24 mg/ kg/ ngày, chia làm 3 lần, cách nhau 6 giờ.

3.1.6.5. Tương tác thuốc

Phối hợp halofantrin với mefloquin, cloroquin, quinin, thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, dẫn xuất phenothiazin, thuốc chống loạn nhịp tim (aminodaron, quinidin, procainamid), Cisaprid, kháng histamin (astemizole, terfenadin), thuốc lợi tiểu, sẽ làm tăng độc tính trên tim.

3.2. Thuốc diệt giao bào: primaquin

Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất 8 amino - quinolein

3.2.1. Tác dụng

Thuốc có tác dụng tốt đối với thể ngoại hồng cầu ban đầu ở gan của *P.falciparum* và các thể ngoại hồng cầu muộn (thể ngủ, thể phân liệt) của *P.vivax* và *P.ovale*, do đó tránh được tái phát. Primaquin diệt được giao bào của cả 4 loài plasmodium trong máu người bệnh nên có tác dụng chống lây lan.

Cơ chế tác dụng của primaquin chưa rõ ràng. Có thể các chất trung gian của primaquin (quinolin- quinin) tác động như những chất oxy hóa, gây tan máu và methemoglobin.

3.2.2. Dược động học

Primaquin hấp thu nhanh, sau khi uống 1-2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, phân phối dễ vào các tổ chức. Chuyển hóa hoàn toàn ở gan. Thải trừ nhanh qua nước tiểu sau 24 giờ. Thời gian bán thải 3- 8 giờ. Carboxyprimaquin (chất chuyển hóa chính của primaquin) có nồng độ trong huyết tương cao hơn nhiều so với chất mẹ vì được tích lũy và thải trừ chậm (thời gian bán thải 22 - 30 giờ).

3.2.3. Tác dụng không mong muốn

Với liều điều trị thuốc dung nạp tốt, tuy vậy bệnh nhân có thể bị đau bụng, khó chịu vùng thượng vị, đau đầu nếu uống primaquin lúc đói. Với liều cao hơn có thể gây buồn nôn và nôn.

Hiếm gặp các triệu chứng nặng như tăng huyết áp, loạn nhịp tim, mất bạch cầu hạt.

Độc tính thường gặp đối với primaquin là ức chế tuỷ xương, gây thiếu máu tan máu (hay gặp ở người thiếu G_6PD) và methemoglobin (hay xảy ra ở người thiếu NADH bẩm sinh)

3.2.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định: điều trị sốt rét do *P.vivax* và *P.ovale*, thường dùng phối hợp với các thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu

- Điều trị cho cộng đồng để cắt đường lan truyền của ký sinh trùng sốt rét, đặc biệt *P.falciparum* kháng cloroquin.

Chống chỉ định:

Không dùng primaquin cho người có bệnh ở tuỷ xương, bệnh gan, tiền sử có giảm bạch cầu hạt, methemoglobin, phụ nữ có thai, trẻ em dưới 3 tuổi.

Trong quá trình điều trị, phải ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu tan máu hoặc methemoglobin.

Liều lượng:

Uống 0,5 mg primaquin base/ kg/ ngày

Điều trị sốt rét do P.vivax và P.ovale: uống 5 ngày liền để tránh tái phát.

Diệt giao bào của P.falciparum: uống 1 ngày

3.2.5. Tương tác thuốc

Primaquin làm tăng thời gian bán thải của antipyrin khi dùng phối hợp.

4. KÝ SINH TRÙNG KHÁNG THUỐC

Ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc là vấn đề hết sức nghiêm trọng. Trong những thập kỷ gần đây có sự gia tăng nhanh chóng và sự lan rộng ký sinh trùng *P.falciparum* kháng lại các thuốc sốt rét hiện có, chủ yếu là sử dụng cho phòng bệnh, từ điều trị không đúng phác đồ, hoặc dùng không đủ liều...

4.1. Định nghĩa

Theo WHO, kháng thuốc là “*khả năng một chủng ký sinh trùng có thể sống sót và phát triển mặc dù bệnh nhân đã được điều trị và hấp thu một lượng thuốc, hoặc chính xác trong máu bệnh nhân đã có nồng độ thuốc mà trước đây vẫn ngăn cản và diệt được ký sinh trùng sốt rét đó*”. Sự kháng như vậy có thể là tương đối (với liều lượng cao hơn mà vật chủ dung nạp được vẫn diệt được ký sinh trùng) hoặc kháng hoàn toàn (với liều lượng tối đa mà vật chủ dung nạp được nhưng không tác động vào ký sinh trùng).

Kháng thuốc sốt rét có thể được chia làm hai nhóm:

- Đề kháng tự nhiên: Ký sinh trùng đã có tính kháng từ trước khi tiếp xúc với thuốc, do gen của ký sinh trùng biến dị tự nhiên, tính kháng thuốc được di truyền qua trung gian nhiễm sắc thể. Ký sinh trùng có thể kháng chéo như *P.falciparum* kháng cloroquin cũng có thể kháng với amodiaquin.
- Đề kháng mắc phải: Ký sinh trùng nhạy cảm với thuốc, sau một thời gian tiếp xúc, trở thành không nhạy cảm nữa, do đột biến ở nhiễm sắc thể, tiếp nhận gen đề kháng từ bên ngoài qua plasmid hoặc transposon (gen nhảy) của ký sinh trùng.

4.2. Cơ chế kháng thuốc

Cho đến nay chưa có một giải thích hoàn toàn sáng tỏ về cơ chế kháng thuốc của ký sinh trùng sốt rét, có một số giả thuyết như sau:

4.2.1. Ký sinh trùng kháng cloroquin

- Do FPIX có ái lực yếu với cloroquin, nên cloroquin không tạo được phức “FPIX - cloroquin”, vì vậy thuốc không hủy được màng và diệt ký sinh trùng.

- Ở chủng ký sinh trùng kháng cloroquin “protein gắn heme” (hemin-binding-protein), tăng số lượng và ái lực với FPIX, protein này sẽ cạnh tranh với cloroquin để tạo phức với FPIX, làm mất tác dụng của cloroquin.

- *P.falciparum* có thể có 2 gen mã hóa chất vận chuyển đa kháng thuốc MDR (multi drug resistant) là Pfmdr 1 và Pfmdr 2, gen này làm tăng sự vận chuyển P-glycoprotein quá mức trên màng và gây tăng thải trừ cloroquin. Pfmdr 1 có trong chủng ký sinh trùng kháng với mefloquin, halofantrin nhưng không tăng trong chủng ký sinh trùng kháng cloroquin.

4.2.2. Ký sinh trùng kháng fansidar

Giống như cơ chế vi khuẩn kháng bactrim.

- Ký sinh trùng tăng tổng hợp PABA, tăng sản xuất dihydrosynthetase.

- Giảm tính thấm với sulfonamid và pyrimethamin.

5. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ SỐT RẾT

- Điều trị sớm: điều trị càng sớm càng tốt, ngay sau khi các triệu chứng bệnh xuất hiện (trẻ em trong vòng 12 giờ, người lớn trong vòng 24 giờ).

- Điều trị đúng thuốc, đủ liều, đủ thời gian (theo đúng phác đồ). Phải đảm bảo bệnh nhân uống được và uống đủ liều thuốc cần thiết.

- Theo dõi chặt chẽ kết quả điều trị để có biện pháp xử lý kịp thời và thích hợp.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày chu kỳ của ký sinh trùng sốt rét và vị trí tác dụng của các thuốc chống sốt rét.
2. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của Cloroquin.
3. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của quinin.
4. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của Fansidar.
5. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của Mefloquin.
6. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của artemisinin.
7. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của primaquin.
8. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của halofantrin.
9. Phân tích nguyên nhân kháng thuốc của ký sinh trùng sốt rét.

DƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA