

Bài 20: THUỐC CHỐNG AMÍP - TRICHOMONAS

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 amíp.
2. Trình bày được tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc chống amíp.

1. THUỐC CHỐNG AMÍP

Amíp ký sinh ở người có nhiều loài, nhưng chỉ có *Entamoeba histolytica* là loài duy nhất thực sự gây bệnh cho người. Amíp có thể gây bệnh ở ruột (ly amíp, viêm đại tràng mạn tính do amíp) hoặc ở các mô khác (áp xe gan, amíp ở phổi, não, da...)

Người nhiễm *E. histolytica* là do ăn phải bào nang. Bào nang nhiễm vào người qua đường tiêu hóa bằng nhiều cách: thức ăn, nước uống hoặc do ruồi, gián vận chuyển mầm bệnh ... Các bệnh do amíp chủ yếu là điều trị nội khoa, nếu điều trị không triệt để, bệnh dễ trở thành mạn tính. Thể bào nang (thể kén) là thể bảo vệ và phát tán amíp nên rất nguy hiểm vì dễ lan truyền bệnh (bào nang được thải ra theo phân và có thể sống nhiều ngày trong nước). Amíp ở thể bào nang khi gặp điều kiện thuận lợi sẽ chuyển sang thể hoạt động

1.1. Thuốc diệt amíp ở mô

Các thuốc này rất có hiệu quả đối với các thể ăn hồng cầu của amíp.

1.1.1. *Emetin hydroclorid*

Là alcaloid của cây Ipeca.

Vì có nhiều độc tính nên hiện nay rất ít dùng

1.1.2. *Dehydroemetin (Dametin, Mebadin)*

Là dẫn xuất tổng hợp của emetin, có tác dụng dược lý tương tự nhưng ít độc hơn emetin.

1.1.2.1. Tác dụng

Thuốc có tác dụng diệt amíp ở trong các mô, ít có tác dụng trên amíp ở ruột.

Dehydroemetin có tác dụng diệt amíp trực tiếp do cản trở sự chuyển dịch phân tử ARN thông tin dọc theo ribosom nên ức chế không phục hồi sự tổng hợp protein của amíp.

1.1.2.2. Dược động học

Thuốc hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi tiêm bắp dehydroemetin được phân bố vào nhiều mô, tích lũy ở gan, phổi, lách và thận.

Dehydroemetin thải trừ qua nước tiểu nhanh hơn emetin nên ít tích lũy hơn và do đó ít độc hơn emetin.

1.1.2.3. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn của thuốc cũng tương tự như khi dùng emetin nhưng nhẹ và ít gặp hơn.

- Các phản ứng tại chỗ: tại vùng tiêm thường bị đau, dễ tạo thành áp xe vô trùng. Có thể gặp ban kiểu eczema.

- Tác dụng trên thần kinh cơ: thường gặp mệt mỏi và đau cơ, đặc biệt ở chân tay và cổ. Các triệu chứng này phụ thuộc vào liều dùng và là dấu hiệu báo trước độc tính trên tim.

- Tác dụng trên tim: hạ huyết áp, đau vùng trước tim, n hịp tim nhanh và loạn nhịp là những biểu hiện thường gặp khi bị tổn thương tim. Những thay đổi trên điện tim (sóng T dẹt hoặc đảo ngược, kéo dài khoảng Q - T) là các dấu hiệu đến sớm hơn.

- Tác dụng trên hệ tiêu hóa: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy

Còn có thể gặp các triệu chứng: ngứa, run, dị cảm.

1.1.2.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định

- Lỵ amíp nặng

- Áp xe gan do amíp

Chỉ nên dùng dehydroemetin khi không có các thuốc khác an toàn hơn hoặc bị chống chỉ định

Chống chỉ định

Phụ nữ có thai không được dùng dehydroemetin vì thuốc độc với thai nhi.

Hết sức thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có bệnh tim, thận, thần kinh cơ, thể trạng chung quá yếu hoặc trẻ em. Khi dùng dehydroemetin, người bệnh phải luôn luôn được thầy thuốc theo dõi. Phải ngừng luyện tập căng thẳng trong 4- 5 tuần sau khi điều trị.

Liều lượng

- Người lớn: 1 mg/ kg/ ngày, không dùng quá 60 mg/ ngày. Cần giảm liều ở người cao tuổi và người bị bệnh nặng (có thể giảm tới 50%). Đợt điều trị 4 - 6 ngày.

- Trẻ em: 1mg/ kg/ ngày, không dùng quá 5 ngày.

Thuốc nên dùng qua đường tiêm bắp sâu, không tiêm tĩnh mạch vì dễ gây độc cho tim, không dùng đường uống vì kích ứng gây nôn. Các đợt điều trị phải cách nhau ít nhất 6 tuần.

Trong điều trị lỵ do amíp, dùng thêm tetracyclin để giảm nguy cơ bội nhiễm. Khi điều trị áp xe gan do amíp phải uống thêm cloroquin đồng thời hoặc ngay sau đó. Sau điều trị tất cả các bệnh nhân nên uống thêm diloxanid để loại trừ amíp còn sống sót ở kết tràng, để phòng tái phát.

1.1.3. Metronidazol (Elyzol, Flagyl, Klion, Trichazol)

Là một dẫn xuất 5- nitro- imidazol, có phổ hoạt tính rộng, ít tan trong nước, không ion hóa ở pH sinh lý, khuếch tán rất nhanh qua màng sinh học.

1.1.3.1. Tác dụng

Metronidazol có hiệu quả cao trong điều trị nhiễm amíp ngoài ruột (áp xe gan, amíp ở não, phổi- lách) và amíp ở thành ruột. Thuốc có tác dụng diệt amíp thể hoạt động nhưng ít ảnh hưởng đến thể kén.

Thuốc còn được dùng để điều trị trichomonas đường niệu - sinh dục, bệnh do Giardia lamblia và các vi khuẩn kỵ khí bắt buộc.

Cơ chế tác dụng: trong các vi khuẩn kỵ khí và động vật nguyên sinh (đơn bào), nhóm 5- nitro của thuốc bị khử thành các chất trung gian độc với tế bào. Các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của phân tử DNA, làm vỡ các sợi DNA và cuối cùng làm tế bào chết.

Quá trình khử nhóm 5- nitro của thuốc có sự tham gia "tích cực" của ferredoxin- một protein xúc tác có nhiều trong các vi khuẩn và đơn bào nhạy cảm với thuốc. Một số nghiên cứu cho thấy, các chủng kháng metronidazol có chứa ít ferredoxin.

1.1.3.2. Dược động học

Metronidazol hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ống tiêu hóa. Sau khi uống 1- 3 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu (6- 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Metronidazol gắn rất ít vào protein huyết tương (10- 20%) và có thể tích phân phối lớn (Vd \approx 0,6- 0,8 lít/ kg) nên thuốc khuếch tán tốt vào các mô và dịch cơ thể, có nồng độ cao trong nước bọt, dịch não tủy, sữa mẹ...

Thời gian bán thải là 7,5 giờ. Trên 90% liều uống được thải trừ qua thận trong 24 giờ, chủ yếu là các chất chuyển hóa hydroxy (30- 40%) và dạng acid (10- 22%). 10% metronidazol thải nguyên vẹn qua nước tiểu, 14% qua phân.

1.1.3.3. Tác dụng không mong muốn

Phản ứng có hại thường phụ thuộc vào liều dùng. Với liều điều trị đơn bào, các tác dụng không mong muốn của thuốc thường nhẹ, có phục hồi và gặp ở 4 - 5% bệnh nhân được điều trị.

Hay gặp các rối loạn ở đường tiêu hóa: buồn nôn, chán ăn, khô miệng, lưỡi có vị kim loại, đau vùng thượng vị và các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương: đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ.

Có thể gặp tiêu chảy, viêm miệng, phỏng rộp da, phát ban, ngứa, dị cảm.

Khi dùng liều cao, kéo dài, thuốc có thể gây cơn động kinh, rối loạn tâm thần, viêm đa dây thần kinh ngoại biên, viêm tụy.

Nước tiểu có màu nâu xẫm do chất chuyển hóa của thuốc

1.1.3.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định

- Ly amíp cấp ở ruột

- Áp xe gan do amíp, amíp trong các mô
- Nhiễm trichomonas vaginalis : cần điều trị cho cả vợ và chồng.
- Bệnh do Giardia Lamblia
- Nhiễm khuẩn kỵ khí; viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn toàn thân, áp xe não, viêm màng não có mủ, viêm loét lợi cấp, viêm quanh thân răng...

Chống chỉ định

Không nên dùng Metronidazol cho phụ nữ có thai (đặc biệt trong 3 tháng đầu), phụ nữ cho con bú, người có tiền sử quá mẫn với thuốc.

Cần thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn thể tạng máu, bệnh ở hệ thống thần kinh trung ương. Phải giảm liều ở người bị suy gan nặng.

Liều lượng

Metronidazol có thể uống dưới dạng viên nén (250 mg, 500 mg) hoặc dung dịch treo metronidazol benzoat. Trường hợp bệnh nhân không uống được, có thể truyền tĩnh mạch (dung dịch 5 mg/ mL), tốc độ truyền 5 mL/ phút.

- Điều trị lỵ a míp cấp: có thể dùng đơn độc hoặc tốt hơn nên phối hợp với iodoquinol hoặc với diloxanid furoat. Liều thường dùng cho người lớn là 750 mg, ngày uống 3 lần trong 5- 10 ngày, uống sau bữa ăn.

- Áp xe gan do amíp: người lớn uống 500 - 750 mg/ lần, ngày 3 lần trong 5 - 10 ngày.

Đối với trẻ em liều thường dùng là 30 - 40 mg/ kg/ 24 giờ, chia làm 3 lần, uống liên 5 - 10 ngày.

- Bệnh do Giardia:

. Người lớn: uống 250 mg, ngày 3 lần, trong 5 - 7 ngày hoặc uống 1 lần 2g/ ngày, trong 3 ngày.

. Trẻ em: uống 15 mg/ kg/ ngày, chia làm 3 lần, trong 5- 10 ngày.

Tinidazol (Fasigyne): viên nén 500 mg. Là dẫn xuất thế của imidazol ($C_8H_{13}N_3O_4$). Tác dụng và cơ chế tác dụng tương tự metronidazol, chỉ khác nhau về dược động học: hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2 giờ, $t/2 = 12- 14$ giờ, gắn vào protein huyết tương 8 - 12%, thấm vào mọi mô, thải trừ chủ yếu qua thận, phần nhỏ qua phân (tỷ lệ 5: 1).

Liều lượng: liều duy nhất 2g. Hoặc điều trị các nhiễm khuẩn kỵ khí dùng ngày đầu 2g; ngày sau 1g (hoặc 500 mg \times 2 lần) trong 5- 6 ngày.

1.1.3.5. Tương tác thuốc

Metronidazol làm tăng tác dụng chống đông máu của các thuốc kháng vitamin K, có thể gây chảy máu nếu dùng đồng thời metronidazol với warfarin.

Phenobarbital và các thuốc gây cảm ứng microsom gan làm tăng chuyển hóa metronidazol nên metronidazol thải trừ nhanh hơn.

Metronidazol có tác dụng kiểu disulfiram (cai rượu) vì vậy, không nên uống rượu trong thời gian dùng thuốc để tránh tác dụng độc trên thần kinh: đau đầu, buồn nôn, nôn, chóng mặt, rối loạn tâm thần, lú lẫn...

1.2. Thuốc diệt amíp trong lòng ruột (diệt amíp do tiếp xúc)

Thuốc tập trung ở trong lòng ruột và có tác dụng với thể minuta (sống hoại sinh trong lòng ruột) và bào nang (thể kén).

1.2.1. Diloxanid (Furamid)

Diloxanid Furoat là dẫn xuất dicloro acetamid có tác dụng chủ yếu với amíp trong lòng ruột.

1.2.1.1. Tác dụng

Thuốc có tác dụng diệt trực tiếp amíp trong lòng ruột nên được dùng để điều trị các bệnh amíp ở ruột.

Diloxanid có hiệu lực cao đối với bào nang amíp. Không có tác dụng đối với amíp ở trong các tổ chức.

Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được sáng tỏ. Diloxanid có cấu trúc gần giống cloramphenicol (đều là dẫn xuất dicloro acetamid) nên thuốc có thể ức chế sự tổng hợp protein của vi sinh vật.

1.2.1.2. Dược động học

Những nghiên cứu trên động vật cho thấy diloxanid hấp thu rất chậm nên nồng độ thuốc ở trong ruột khá cao. Tại ruột thuốc (Diloxanid furoat) bị thủy phân thành diloxanid và acid furoic. Lượng thuốc đã hấp thu được thải trừ trên 50% qua thận dưới dạng glucuronid trong 6 giờ đầu tiên. Dưới 10% liều dùng thải trừ qua ph ân.

1.2.1.3. Tác dụng không mong muốn

Thuốc dung nạp tốt ngay cả khi dùng liều cao. Diloxanid ít gây các phản ứng có hại nghiêm trọng.

Hay gặp các rối loạn trên đường tiêu hóa: chướng bụng (87%), chán ăn (3%), nôn (6%), tiêu chảy (2%), co cứng bụng (2%).

Ít gặp các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương: nhức đầu, ngủ lịm, chóng mặt, hoa mắt, nhìn đôi, dị cảm...

1.2.1.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định

Diloxanid được lựa chọn để điều trị amíp thể bào nang (không có triệu chứng lâm sàng ở những vùng không có dịch bệnh lưu hành).

Thuốc còn được phối hợp với metronidazol để diệt amíp thể hoạt động ở trong lòng ruột.

Chống chỉ định

Không nên dùng thuốc cho phụ nữ có thai (3 tháng đầu) và trẻ em dưới 2 tuổi.

Liều lượng

Diloxanid chỉ dùng theo đường uống

- Điều trị cho người bệnh mang kén amíp không triệu chứng:

. Người lớn: mỗi lần uống 500 mg, ngày uống 3 lần trong 10 ngày. Nếu cần, điều trị có thể kéo dài đến 20 ngày.

. Trẻ em: 20 mg/ kg/ ngày, chia làm 3 lần, uống liền 10 ngày.

- Điều trị lỵ amíp cấp: cần điều trị bằng metronidazol trước, sau đó tiếp theo bằng diloxanid furoat liều như trên.

1.2.2. Iodoquinol (Yodoxin, Moebequin)

1.2.2.1. Tác dụng

Iodoquinol (diiodohydroxyquin) là một dẫn xuất halogen của hydroxyquinolein có tác dụng diệt amíp ở trong lòng ruột nhưng không ảnh hưởng đến amíp ở thành ruột và trong các tổ chức.

Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được rõ ràng.

1.2.2.2. Dược động học

Thuốc hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa (90% thuốc không được hấp thu). Phần thuốc vào được vòng tuần hoàn có thời gian bán thải khoảng 11 - 14 giờ và thải trừ qua nước tiểu dưới dạng glucuronid.

1.2.2.3. Tác dụng không mong muốn

Khi dùng liều cao và kéo dài, iodoquinol có thể gây những phản ứng có hại trên hệ thần kinh trung ương. Thuốc dễ gây phản ứng có hại ở trẻ em hơn ở người lớn.

Với liều điều trị, iodoquinol có thể gây một số tác dụng không mong muốn nhẹ và thoáng qua như: buồn nôn, nôn, tiêu chảy (thường hết sau vài ngày), chán ăn, viêm dạ dày, khó chịu vùng bụng, đau đầu, ban đỏ, ngứa...

1.2.2.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định

Phối hợp để điều trị các trường hợp nhiễm amíp ở ruột (t nhẹ và trung bình)

Chống chỉ định

Không nên dùng thuốc cho những người có bệnh tuyến giáp, dị ứng với iod, phụ nữ có thai, trẻ em dưới 2 tuổi.

Liều lượng

Uống 650 mg/ lần, ngày 3 lần, trong 10 - 20 ngày. Nên uống thuốc sau bữa ăn.

2. THUỐC DIỆT TRICHOMONAS

Trichomonas ký sinh ở người có 3 loại:

Trichomonas hominis (Trichomonas intestinalis)

Trichomonas bucalis (Trichomonas tenax)

Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis ký sinh chủ yếu ở âm đạo, trong nước tiết âm đạo, ở các nếp nhăn của da ở bộ phận sinh dục người. Khi ký sinh ở âm đạo, Trichomonas chuyển pH từ acid sang base, nên tạo điều kiện cho vi khuẩn trong âm đạo sinh sản, gây viêm âm đạo cấp và mạn tính.

Thuốc diệt T.vaginalis gồm có các dẫn xuất của 5 - nitroimidazol như metronidazol (Flagyl), tinidazol (Fasigyn), ornidazol (Tibéral, Secnidazol, Flagentyl), nimorazol... (xin xem bài kháng sinh)

Trong điều trị bệnh do Trichomonas cần đảm bảo các nguyên tắc sau:

- Vệ sinh bộ phận sinh dục thường xuyên là rất cần thiết vì tăng cường vệ sinh sẽ giảm mức độ viêm nhiễm của bộ phận sinh dục
- Điều trị cho cả vợ và chồng (vì đây là một bệnh lây truyền từ vợ sang chồng và ngược lại)
- Trong thời gian đang điều trị không được giao hợp để bệnh khỏi truyền từ vợ sang chồng hoặc ngược lại.
- Phải phối hợp diệt Trichomonas với diệt vi khuẩn và nấm men (Candida albicans) vì thuốc không diệt trực khuẩn Döderlein (là vật chủ bình thường và cần của âm đạo), không tác động với candida albicans. Vì vậy, nên dùng kèm acid boric trong điều trị Trichomonas để chống sự phát triển của nấm men và phối hợp với kháng sinh diệt vi khuẩn.

Liều lượng: uống 1 liều duy nhất 2 g hoặc dùng 7 ngày, mỗi ngày 3 lần, mỗi lần 250 mg.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn của dehydroemetin.
2. Trình bày áp dụng điều trị của dehydroemetin.
3. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn của metronidazol.
4. Trình bày chỉ định, chống chỉ định và cách dùng metronidazol.

5. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của dioxanid.

Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của iodoquinol .