

THUỐC KHÁNG KÝ SINH TRÙNG

BS Tăng Mỹ Ngân
BM Dược lý- Khoa Y- ĐHYD TPHCM

Mục tiêu học tập



- 1) Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định điều trị, chống chỉ định, tác dụng ngoại ý của thuốc kháng KST sốt rét
- 2) Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định điều trị, chống chỉ định, tác dụng ngoại ý của thuốc kháng amip
- 3) Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định điều trị, chống chỉ định, tác dụng ngoại ý của thuốc kháng giun sán

Tình huống lâm sàng

- Bệnh nhân nam, 20 tuổi, sống ở Dak Lak, nhập viện vì sốt . Bn có tiền căn thiếu men G6PD
- Triệu chứng: sốt, lạnh run, vã mồ hôi, đau cơ, đau bụng
- Khám: thiếu máu, lách to
- Phết máu (nhuộm Giemsa): *P. falciparum*

Lựa chọn thuốc điều trị cho BN trên????

Nội dung bài giảng



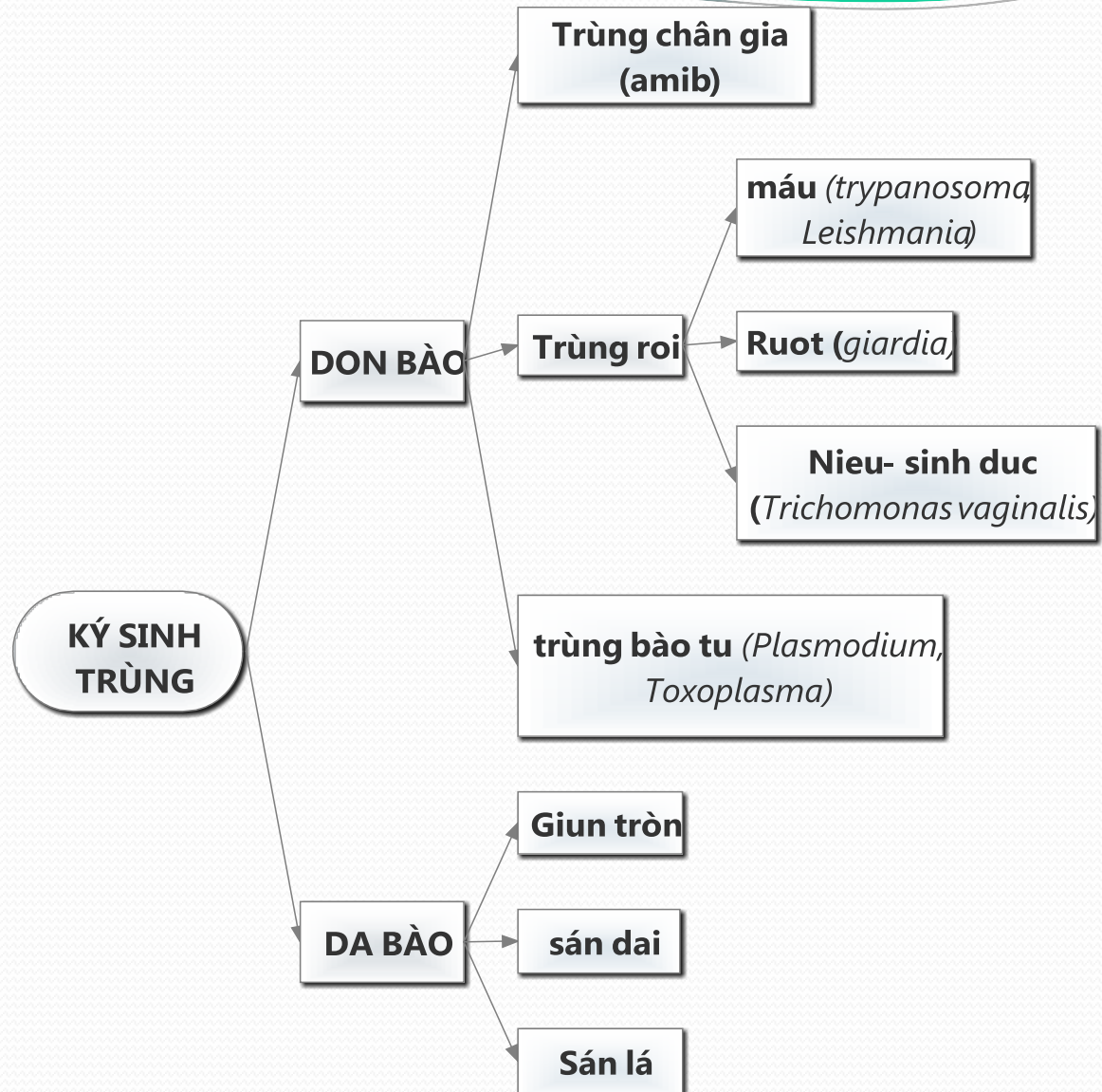
Thuốc kháng KST sốt rét



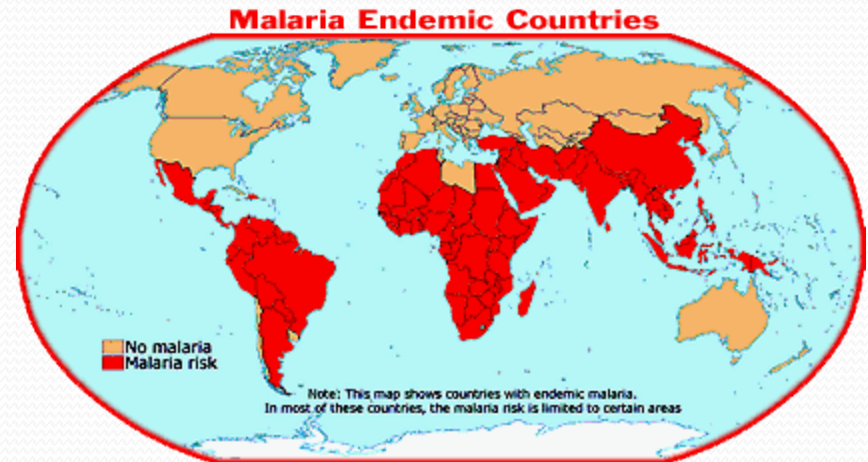
Thuốc kháng amip



Thuốc kháng giun sán



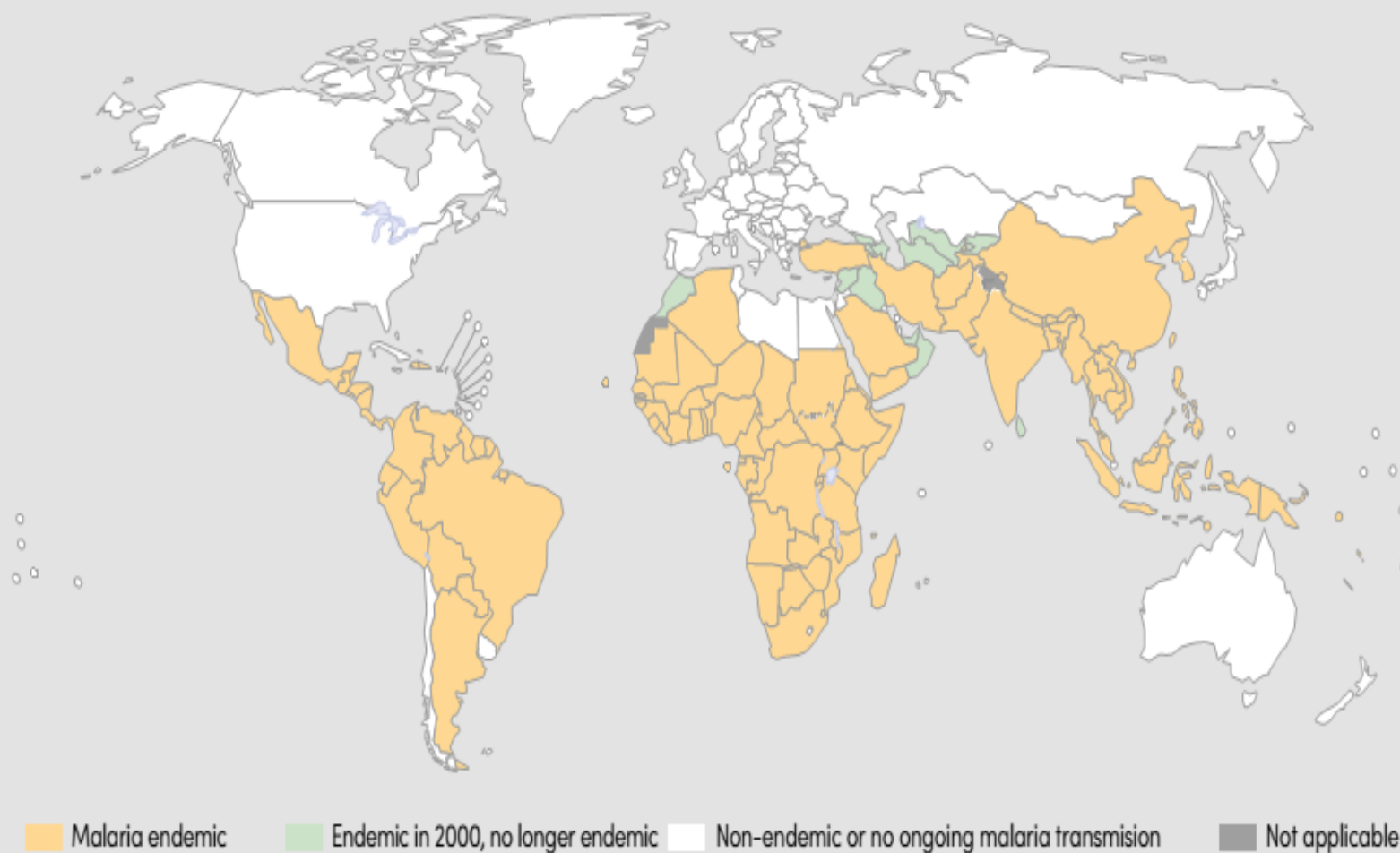
THUỐC KHÁNG KST SỐT RÉT



BỆNH SỐT RÉT

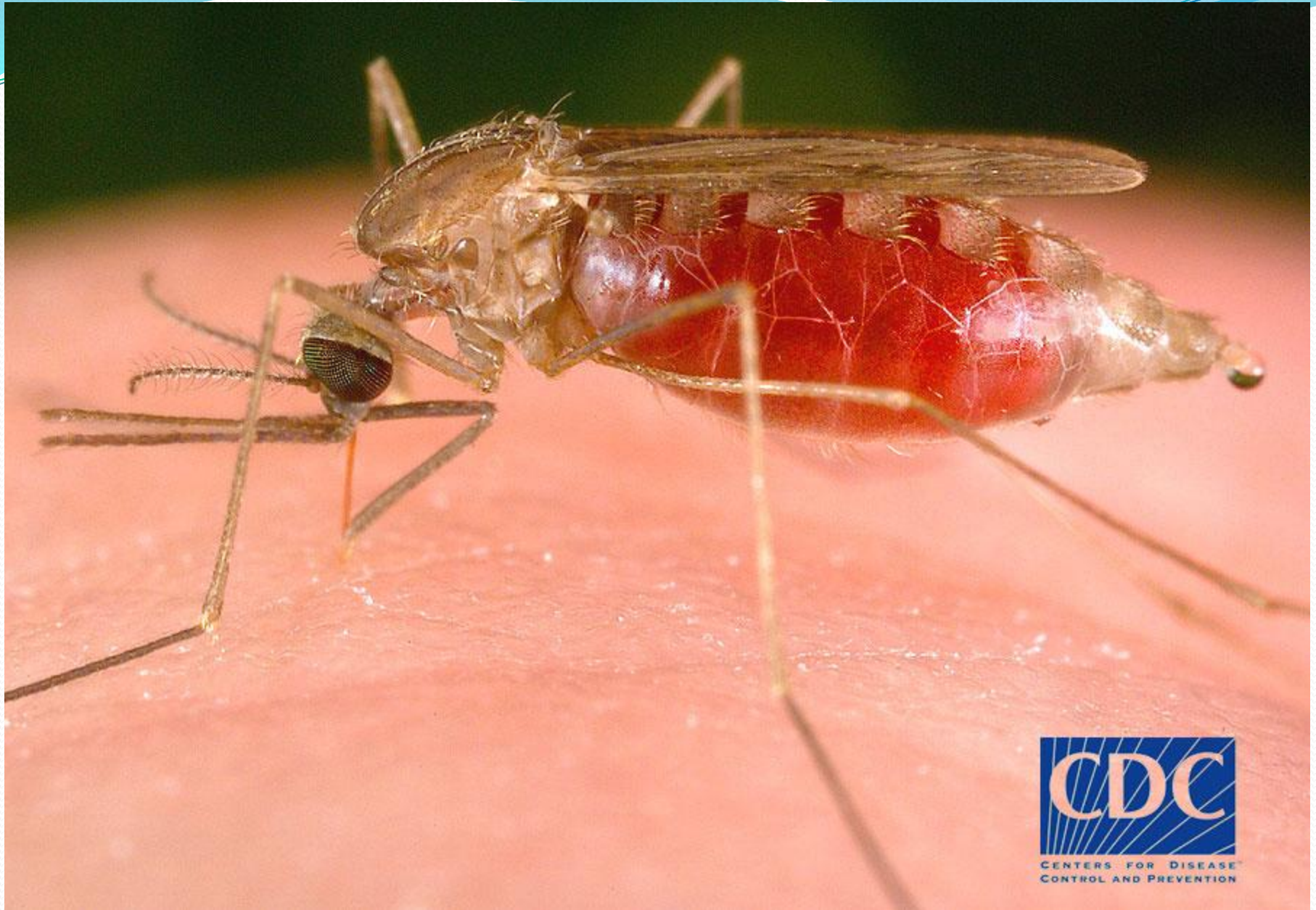
- Năm 2015, WHO ước tính có khoảng 212 triệu người mắc bệnh sốt rét, 438 ngàn người chết vì bệnh sốt rét
- 90% các ca tử vong xảy ra ở Châu Phi
- 2/3 trường hợp tử vong xảy ra ở trẻ em < 5 tuổi

Countries with ongoing transmission of malaria, 2000 and 2015

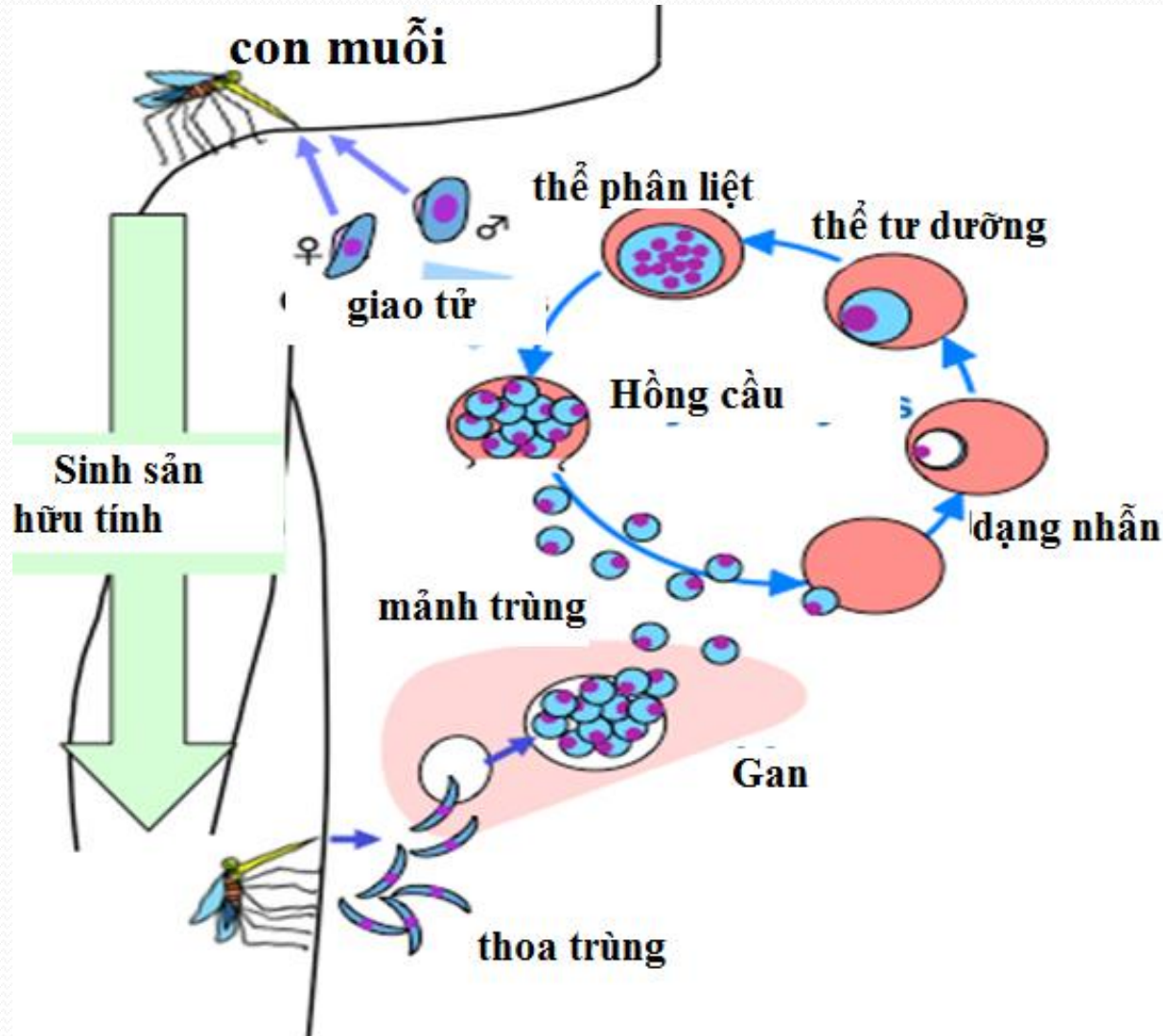


Ký sinh trùng sốt rét

- *Plasmodium* sp là đơn bào, thuộc lớp trùng bào tử, sống ký sinh trong hồng cầu gây bệnh sốt rét.
- Bệnh lây truyền qua trung gian muỗi *Anopheles*
- Gây bệnh ở người: ***P. falciparum***, ***P. vivax***, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*



Chu trình phát triển của KST SR

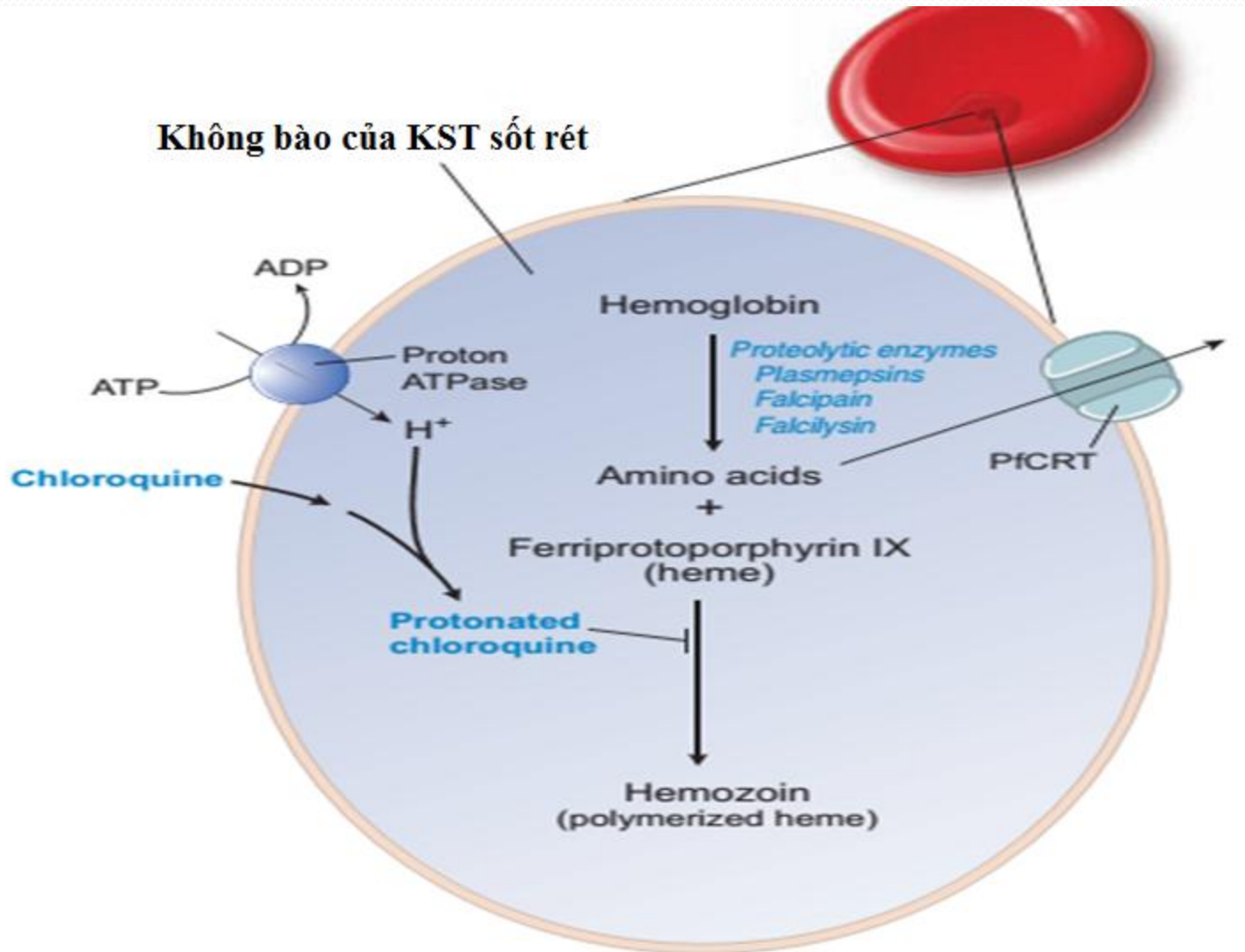


- (Nguồn từ Mitochondria of Malaria Parasites as a Drug Target, Kenji Hikosaka^{1,2}, Keisuke Komatsuya³, Shigeo Suzuki^{3,4} and Kiyoshi Kita¹)₁₁

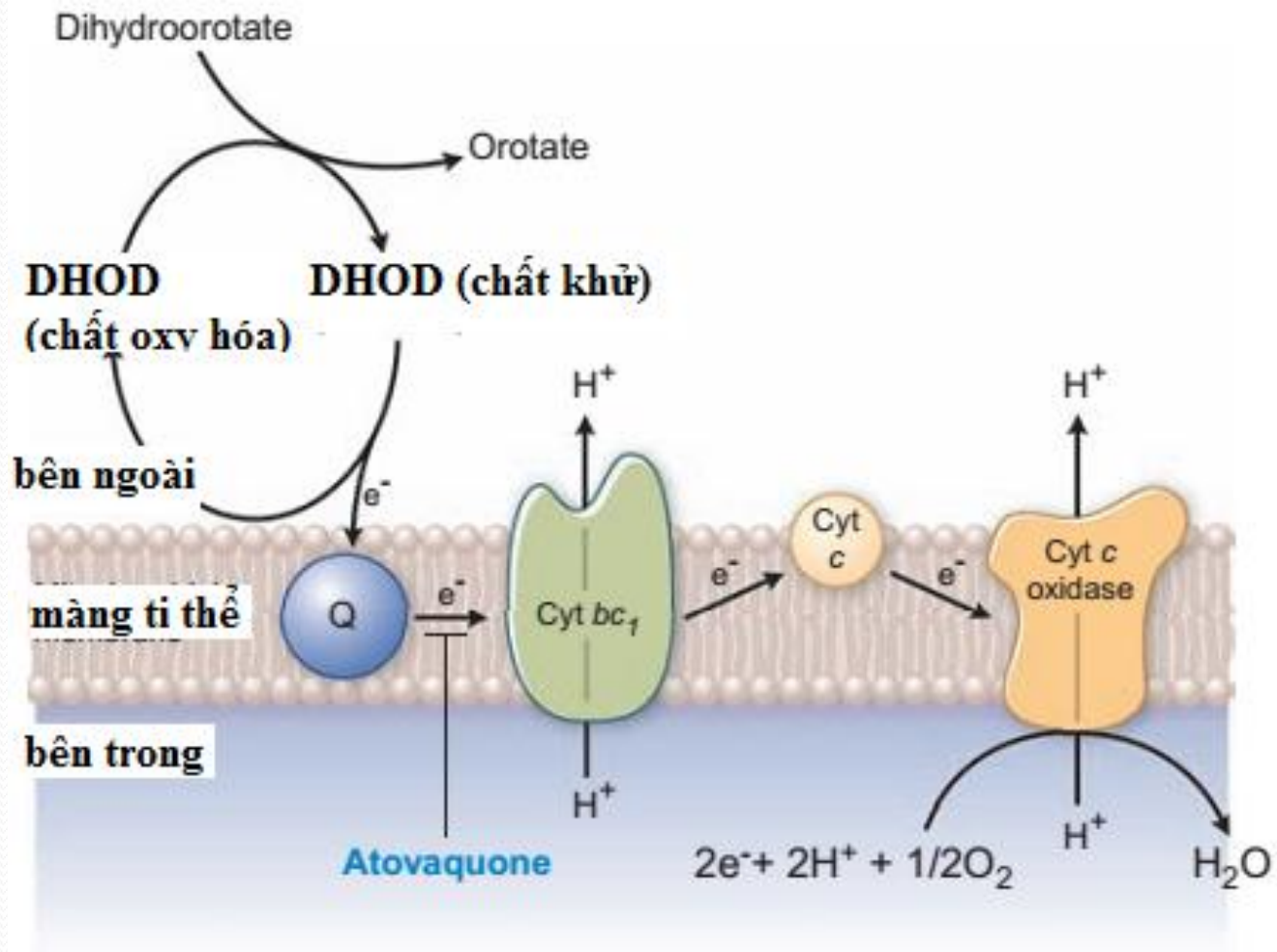
Đặc điểm sinh học của KST SR

- Ở hồng cầu, KST SR hấp thu các acid amin từ hemoglobin có trong hồng cầu của ký chủ
- Tạo năng lượng từ quá trình đường phân glucose qua chuỗi vận chuyển điện tử ở ti thể

CHUYỂN HÓA HEME



CHUỖI VẬN CHUYỂN ELECTRON



Phân loại thuốc kháng KST SR

- Chuyển hóa heme (***chloroquine, quinine, mefloquine và artemisinin***),
- Vận chuyển điện tử (***primaquine, atovaquone***),
- Tổng hợp protein (***doxycycline, tetracycline, clindamycine***)
- Tổng hợp acid folic (***sulfadoxine- pyrimethamine và proguanil***)

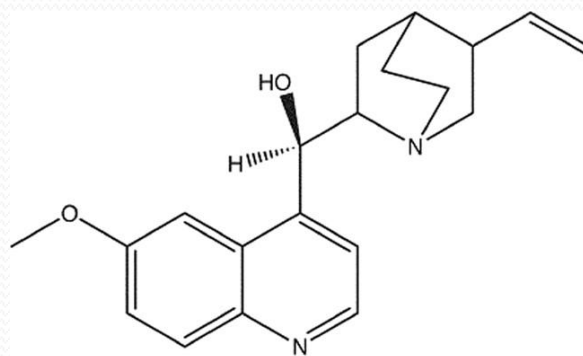
Phân loại thuốc kháng KST SR

- Nhóm thuốc dự phòng
- Nhóm kháng KST giai đoạn hồng cầu
- Nhóm kháng KST thể ngủ ở gan.

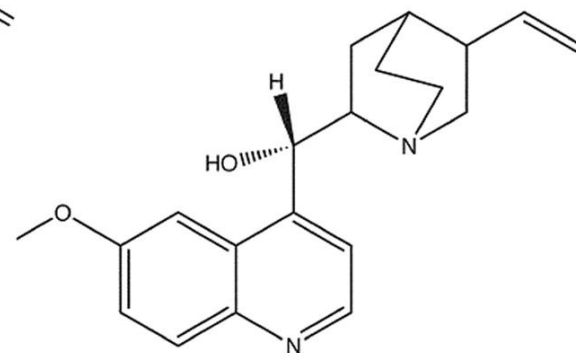
Ức chế chuyển hóa heme

- Quinine và quinidine
- Chloroquine
- Mefloquine
- Artemisinin

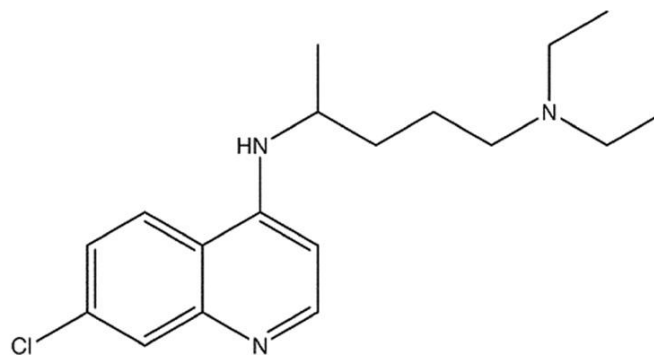
Quinine và quinidine



Quinine



Quinidine



Chloroquine

Quinine và quinidine

- Tạo liên kết hydro với chuỗi DNA, ức chế sự phân ly của chuỗi DNA từ đó ức chế quá trình chuyển mã và dịch mã DNA
- Diệt thể phân liệt hồng cầu, diệt giao bào
- Tỷ lệ kháng thuốc cao ở vùng Nam Á

Chỉ định:

- Điều trị sốt rét do *P. falciparum*
- ***Không được sử dụng để điều trị phòng ngừa***

Chống chỉ định và thận trọng:

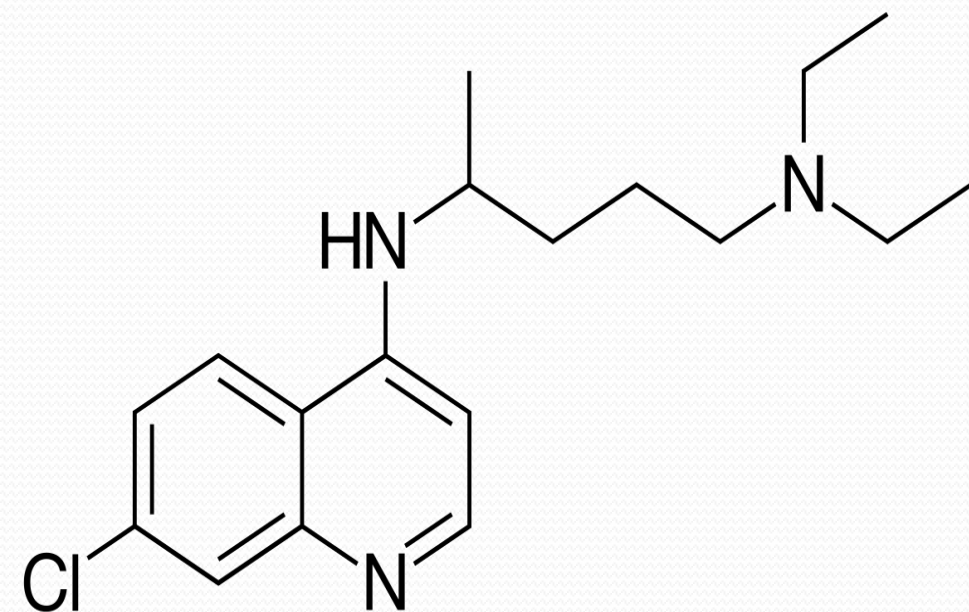
- BN có cinchonism nặng, tán huyết, hay có phản ứng quá mẫn với thuốc.
- TT ở BN có vấn đề về thị giác, thính giác, bất thường tim mạch.
- ***Không dùng chung với mefloquine***

Quinine và quinidine

Tác dụng ngoại ý

- Gây ra hội chứng cinchonism : nhức đầu, ù tai, buồn nôn, choáng váng, rối loạn thị giác
- Gây hạ đường huyết
- Khi truyền tĩnh mạch có thể gây ra viêm tĩnh mạch huyết khối, bất thường điện tim

Chloroquine



Chloroquine

- Ức chế chuyển hóa heme → tích tụ ferriprotoporphyrin → gây độc KST
- Có tác dụng chống thể phân liệt hồng cầu, thể giao bào
- Được hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh sau 3 giờ,, thể tích phân phối $V_d = 100- 1000 \text{ L/kg}$, chậm phóng thích khỏi mô và chuyển hóa. Đào thải chủ yếu qua nước tiểu

Chloroquine

Chỉ định:

- Điều trị cơn sốt rét cấp
- Dùng làm thuốc phòng ngừa

Chống chỉ định và thận trọng

- Bệnh vẩy nến, rối loạn chuyển hóa porphyrin
- Có bệnh gan, rối loạn thần kinh (động kinh, nhược cơ), thiếu men G6PD

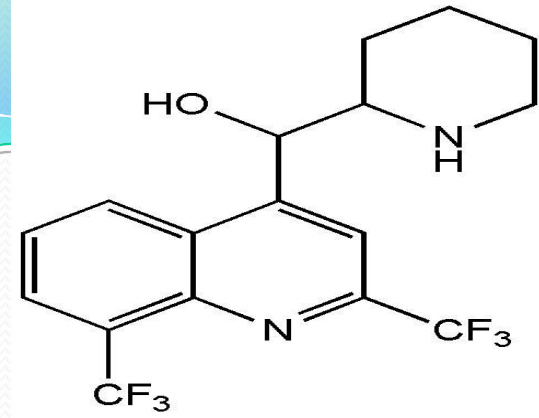
An toàn với phụ nữ có thai và trẻ nhỏ.

Chloroquine

Tác dụng ngoại ý

- Ngứa
- Phát ban, nôn ói, chóng mặt, nhức đầu, nhìn mờ, nổi mề đay.

MEFLOQUINE



- Phá hủy sự liên hợp của hemozoin của KST SR trong hồng cầu
- Diệt thể phân liệt hồng cầu
- Điều trị và phòng ngừa các loài ***plasmodium kháng chloroquine***
- **Chống chỉ định:** có tiền sử động kinh, loạn tâm thần nặng, loạn nhịp tim, dị ứng

MEFLOQUINE

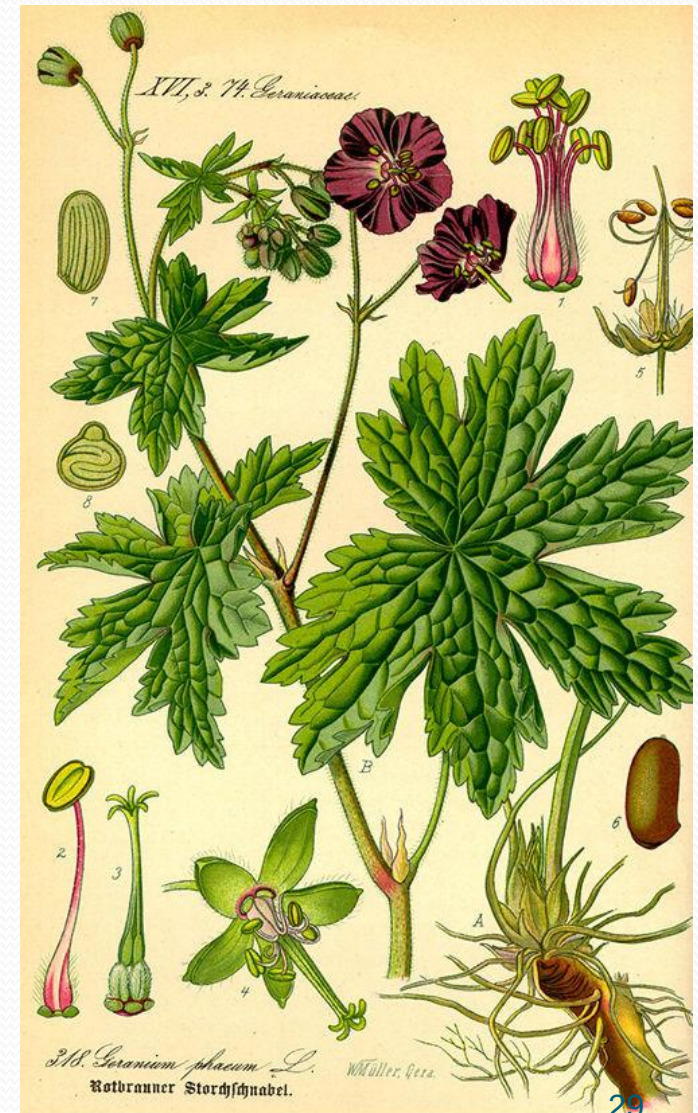
- Thuốc chỉ dùng đường uống.
- Hấp thu tốt sau khi uống, sinh khả dụng 80%.

Thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương, phân phối rộng đến các mô, đào thải chậm

MEFLOQUINE

- Tác dụng ngoại ý bao gồm: buồn nôn, rối loạn dẫn truyền trong tim (nhịp chậm, kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp) và các rối loạn tâm thần kinh như ác mộng, mất ngủ, lo âu, trầm cảm, ảo giác, động kinh, và tâm thần

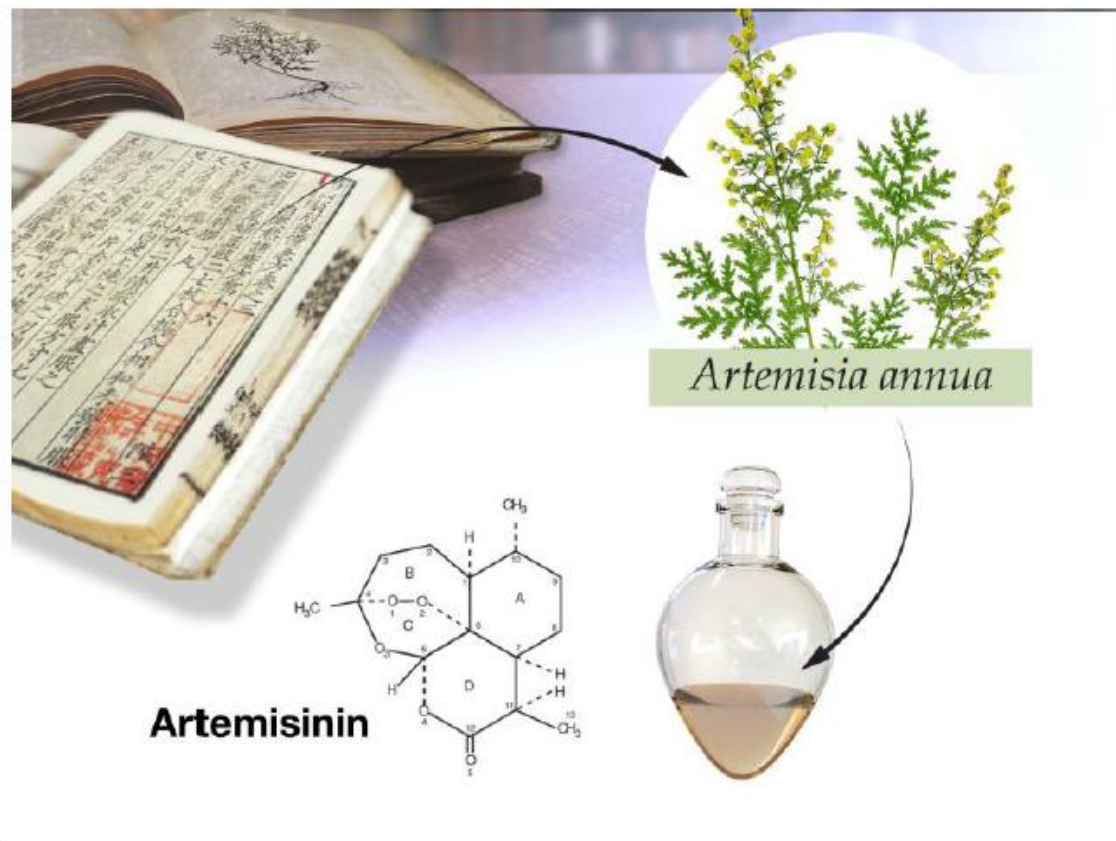
Artemisinin

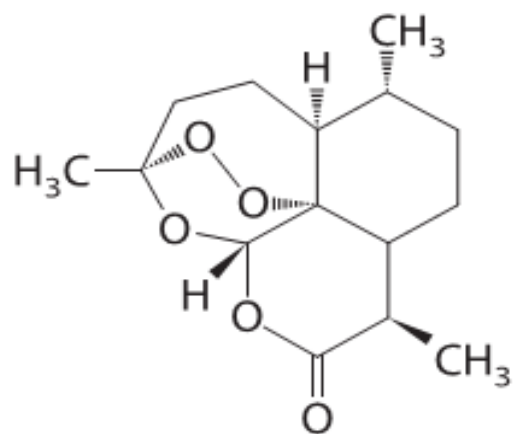


Artemisinin

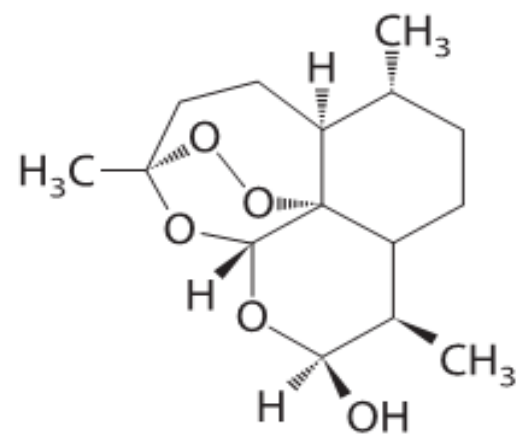


- Youyou Tu
- Photo: A. Mahmoud

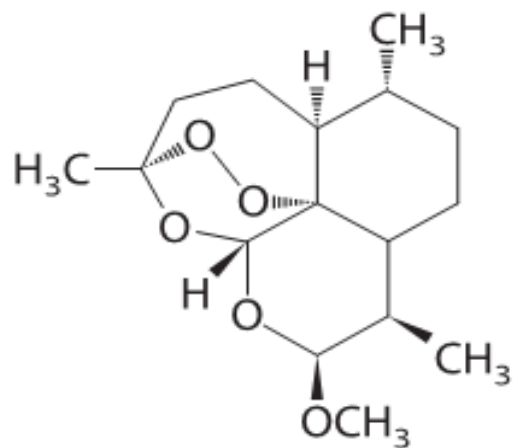




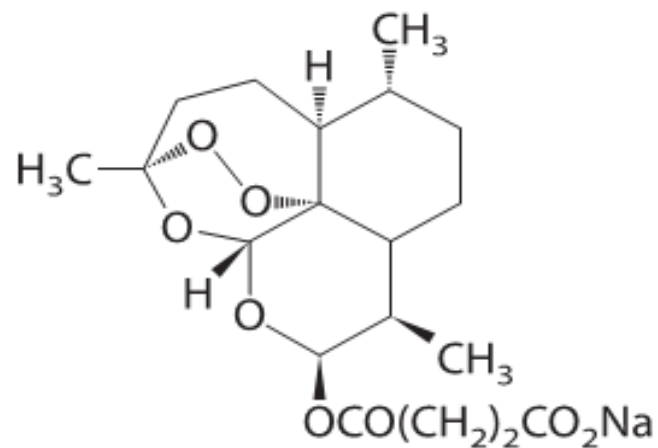
ARTEMISININ



DIHYDROARTEMISININ

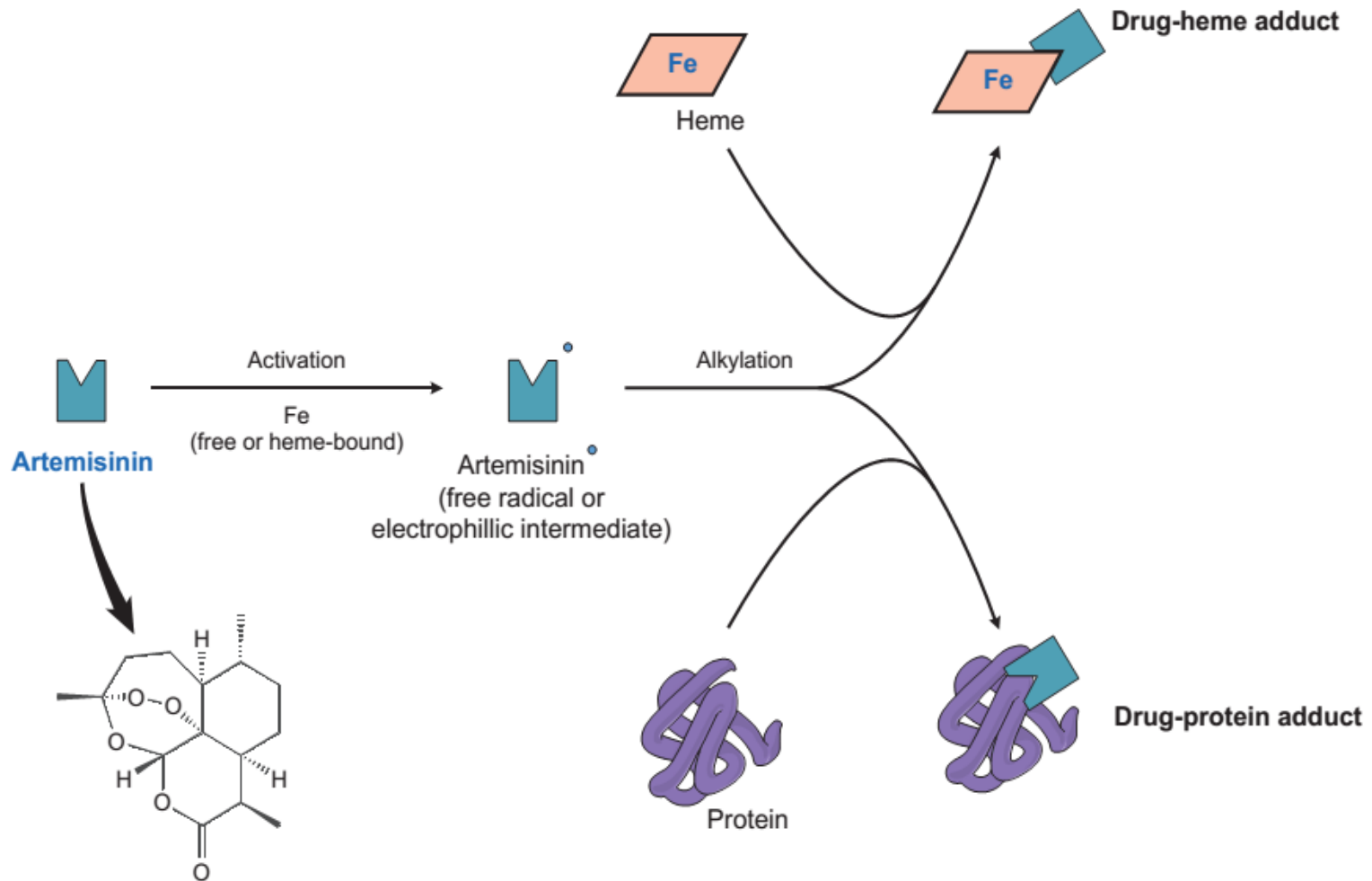


ARTEMETHER



ARTESUNATE

Cơ chế tác dụng Artemisinin



Artemisinin

- Có tác động lên thể giao tử, thể phân liệt hồng cầu,
- Chỉ định: **sốt rét nặng, sốt rét đa kháng thuốc.**
- Thời gian bán hủy ngắn → **không dùng phòng ngừa**

Tác dụng ngoại ý:

- Dung nạp tốt , có thể gặp buồn nôn, nôn, tiêu chảy
- Không sử dụng artemisinin cho phụ nữ có thai (3 tháng đầu) và trẻ nhỏ

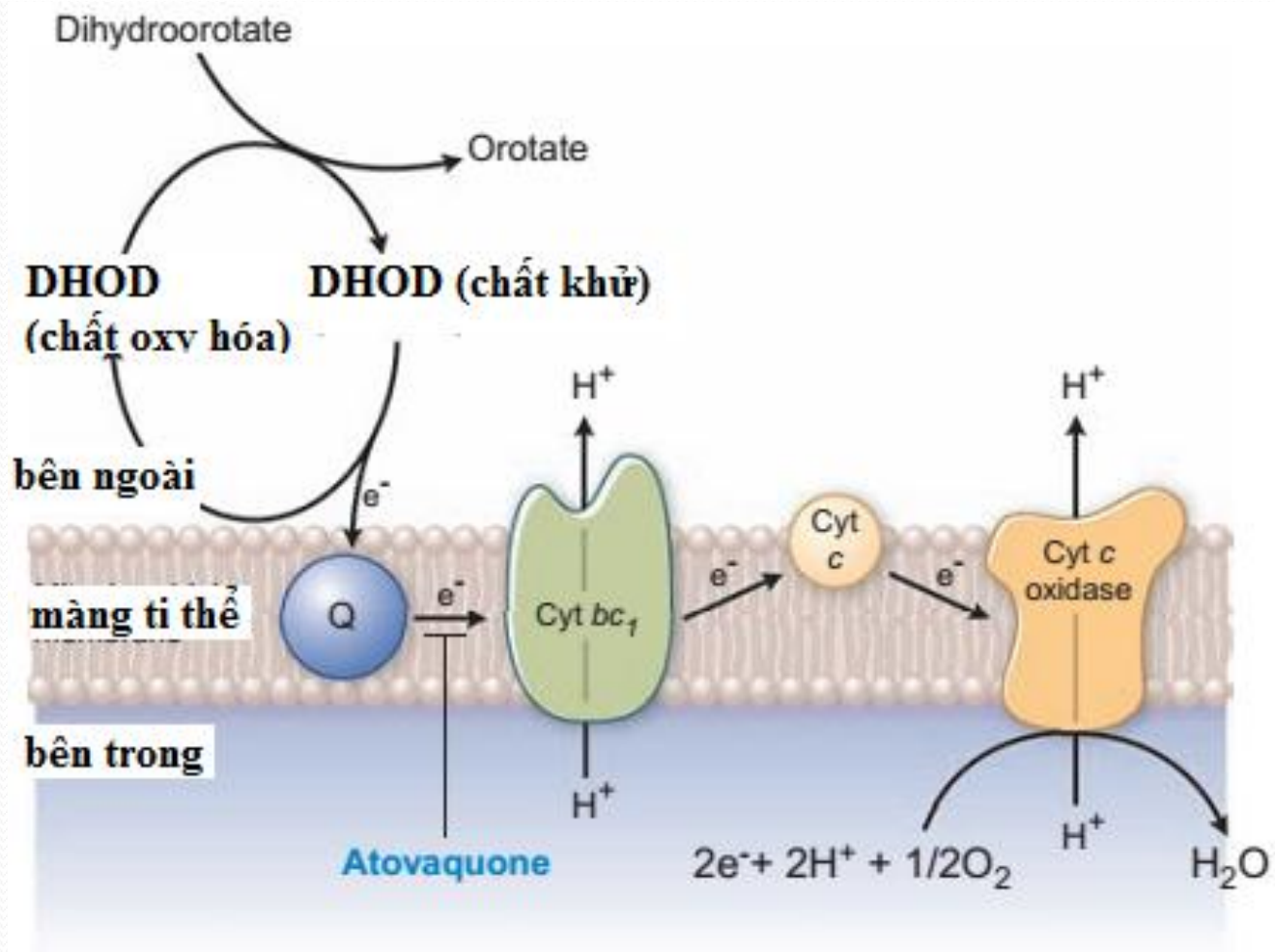
Liệu pháp phối hợp Artemisinin

- Dùng trong trường hợp nhiễm *P. falciparum* kháng thuốc không biến chứng.
- Artesunate-sulfadoxine-pyrimethamine
Artesunate-mefloquine
Artesunate-amodiaquine
Artemether-lumefantrine
Dihydroartemisinin-piperaquine

Nhóm ức chế vận chuyển điện tử

- **PRIMAQUINE**
- **ATOVAQUONE**

CHUỖI VẬN CHUYỂN ELECTRON



PRIMAQUINE

- Tác động lên phân tử ubiquinone của chuỗi vận chuyển điện tử
- Chất chuyển hóa của primaquine gây oxyd hóa không đặc hiệu làm tổn hại ti thể
- Có tác dụng ở giai đoạn gan và thể giao tử,
- *Tác dụng trên thể ngủ ở gan của P. vivax, P. ovale*

PRIMAQUINE

- Thuốc ít gây các tác dụng ngoại ý ở liều điều trị thông thường, có thể gây ra thiếu máu tán huyết ở BN thiếu men G6PD, giảm bạch cầu hạt, loạn nhịp tim.
- *Không dùng đường tiêm vì gây tụt huyết áp*

PRIMAQUINE

Chống chỉ định:

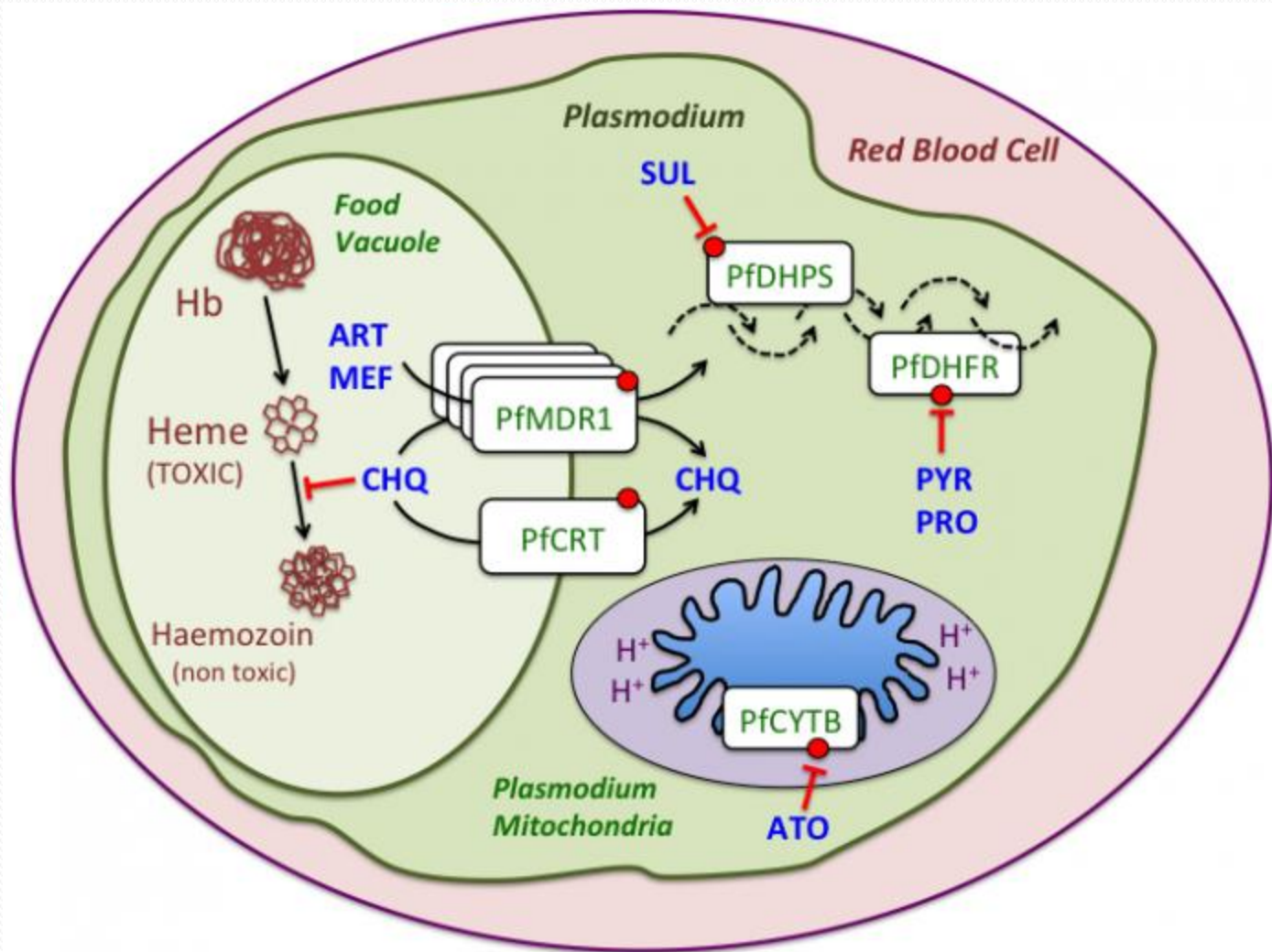
- Mất/ giảm bạch cầu hạt hoặc methemoglobin
- Đang dùng thuốc gây suy tủy hoặc tán huyết
- Không sử dụng ở BN thiếu men G6PD, phụ nữ có thai.

	Thoa trùng	Giai đoạn ở gan		Giai đoạn hồng cầu	
	(sporozoite)	Nguyên phát	Thể ngủ	Vô tính	Giao tử
Nhóm I					
Chloroquine	-	-	-	+	(±)
Mefloquine	-	-	-	+	-
Quinine, quinidine	-	-	-	+	(±)
Pyrimethamine	-	±	-	+	-
Sulfadoxine					
Tetracyclines	-	-	-	±	-
Nhóm II					
Atovaquone	-	(+)	-	+	-
Proguanil					
Nhóm III					
Primaquine	-	+	+	-	+

Nhóm I: tác động trực tiếp trên thể vô tính ở hồng cầu

Nhóm II: tác động trên thể vô tính ở hồng cầu và thể nguyên phát ở gan

Cơ chế kháng thuốc của KST SR



Kết luận

- Ở những vùng sốt rét kháng **chloroquine**, dùng Quinine, mefloquine, atovaquone - proguanil, artemisinin.
- Cần phối hợp với **primaquine** đối với nhiễm *P. vivax*
- Sốt rét nặng có biến chứng cần dùng thuốc đường tiêm (**quinine, artesunate**)

- Artemisinin là thuốc có tác dụng diệt KST SR nhanh nhất hiện nay, tuy nhiên phải phối hợp với thuốc khác vì nguy cơ kháng thuốc cao.
- Khuyến cáo của WHO dùng ***ACT cho những trường hợp P. falciparum kháng thuốc không biến chứng***
- Các thuốc kháng sốt rét dùng cho phụ nữ có thai: chloroquine, quinine.

Sốt rét

Plasmodium sp.
P. falciparum
P. vivax
P. malariae
P. ovale (rare)

con muỗi

mao mạch

thoa trùng

thể phân liệt mô

primaquine
(G6PD deficiency?)

15- 16 ngày

thể phân
liệt mô

thể ngủ

phòng
ngừa

tái phát

tháng- năm

Gan
(Giai đoạn tiền hồng cầu)

Dur phòng

Diệt thể phân liệt hồng cầu

tác dụng chậm
proguanil
pyrimethamine

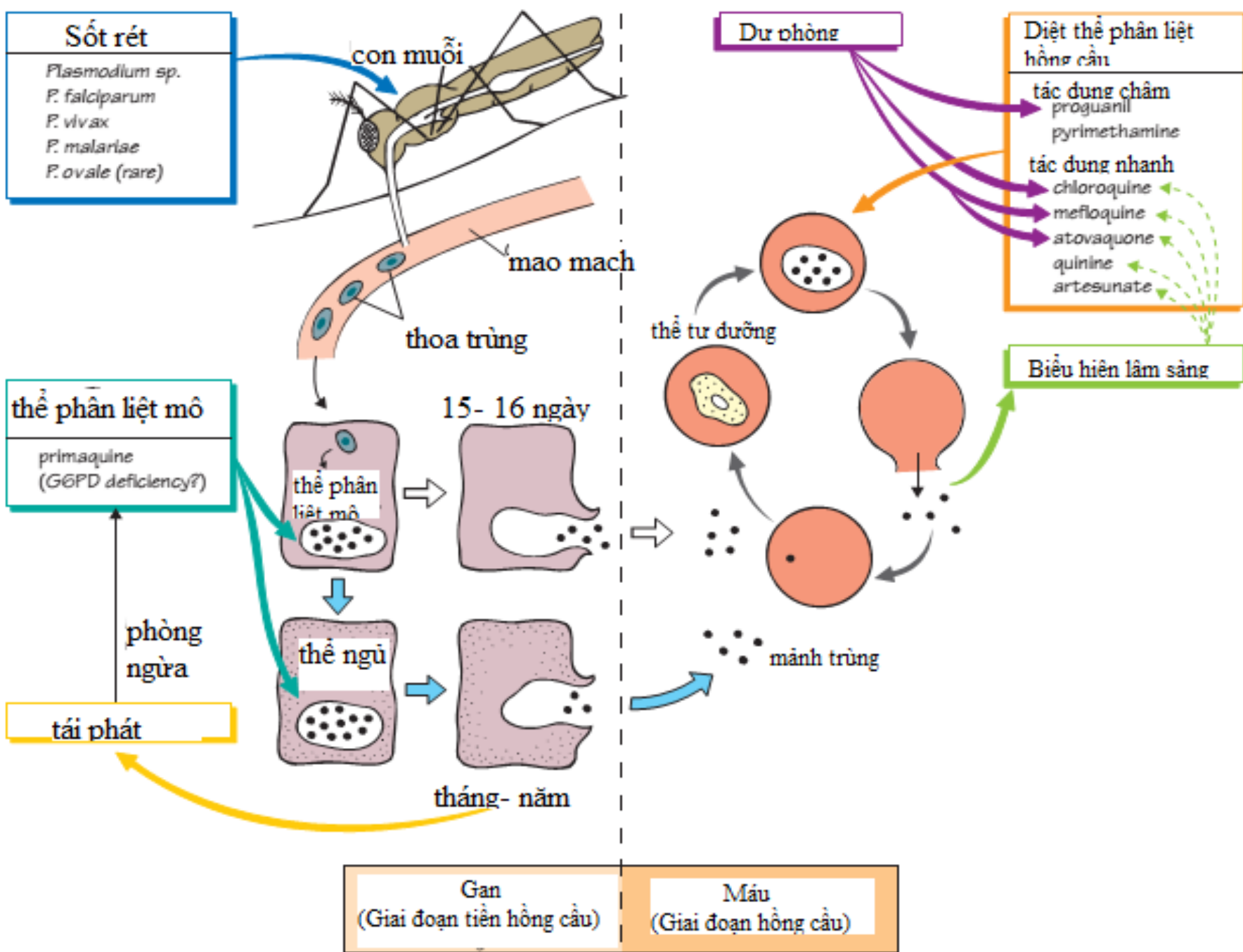
tác dụng nhanh
chloroquine
mefloquine
atovaquone
quinine
artesunate

thể tư dưỡng

Biểu hiện lâm sàng

mảnh trùng

Máu
(Giai đoạn hồng cầu)

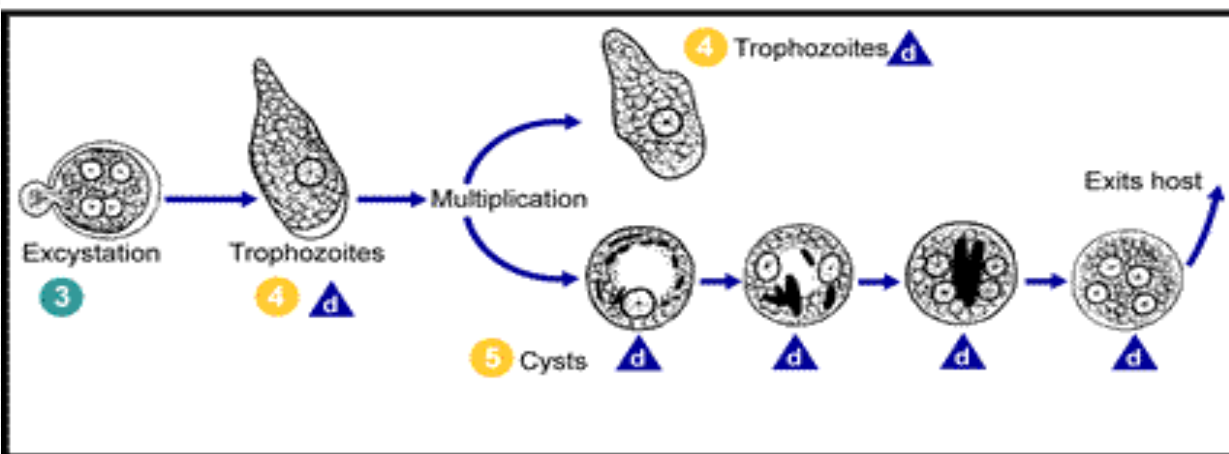
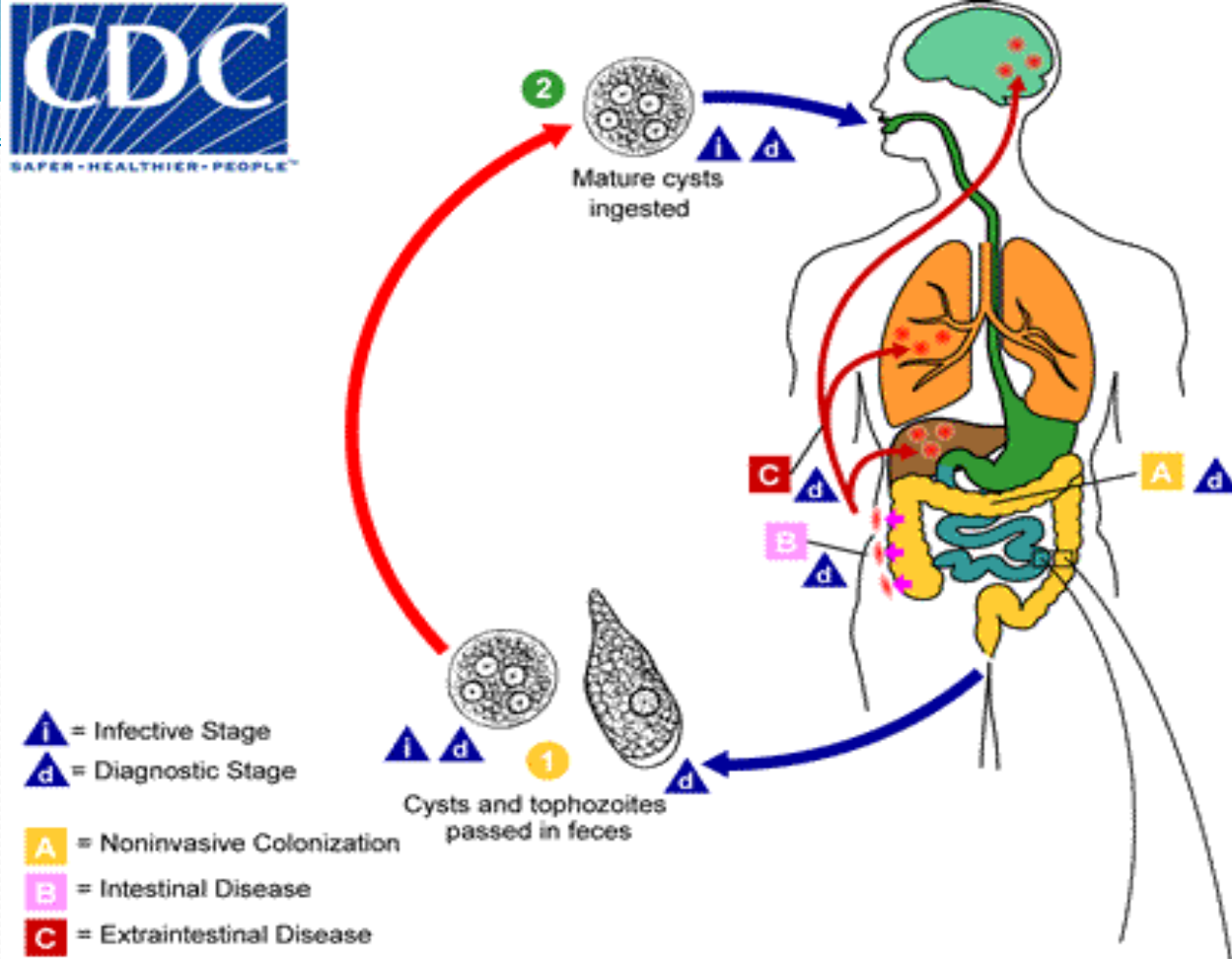


Amip và thuốc kháng amip



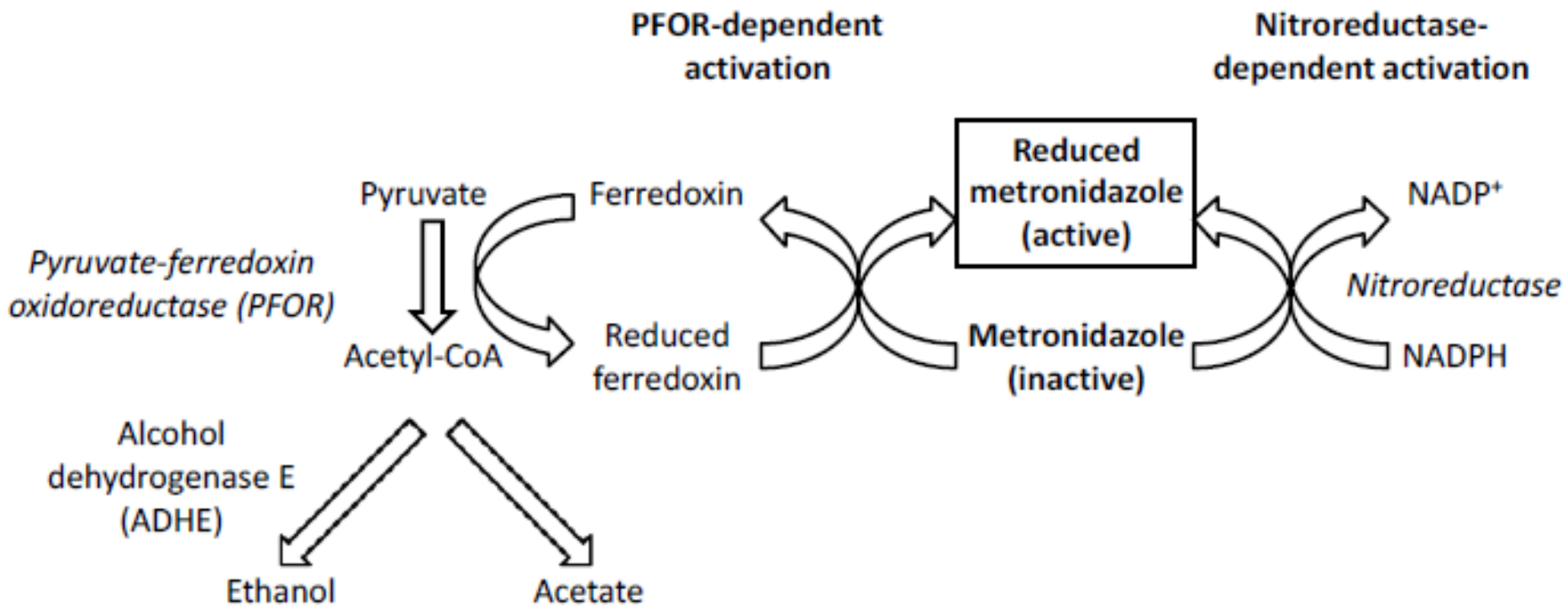
Amip

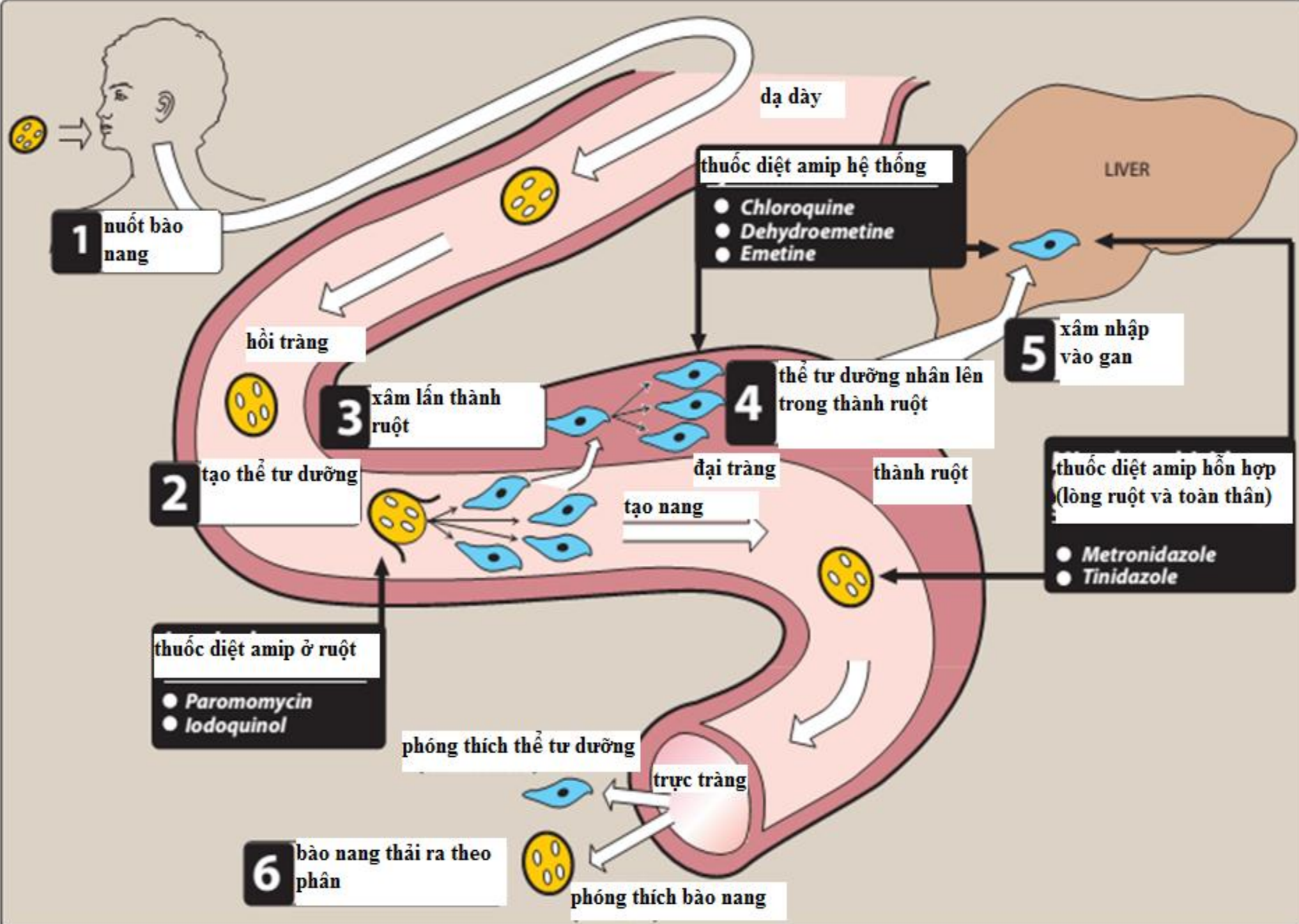
- *E.histolytica* là một ký sinh trùng đường ruột, có thể gây ra tình trạng nhiễm trùng không triệu chứng, bệnh lỵ hoặc nhiễm trùng các cơ quan khác.
- Ở Việt Nam, tỉ lệ nhiễm amip khá cao, có nơi lên đến 25% (tỉ lệ nhiễm amíp ước lượng trên toàn thế giới là 10%).



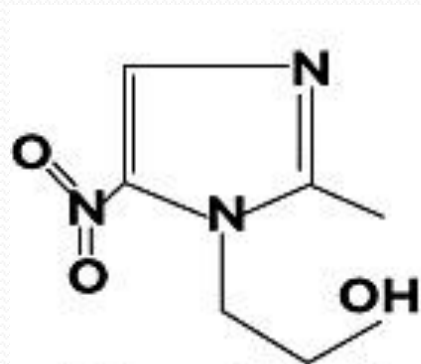
Con đường lên men:

- *E. histolytica* thiếu các enzyme lên men như LDH và pyruvate dehydrogenase, enzyme phosphoryl oxyd hóa, chu trình Krebs
- Amip cần phải lên men glucose thành ethanol
- Amip sử dụng các enzyme để vận chuyển điện tử thúc đẩy chuyển hóa

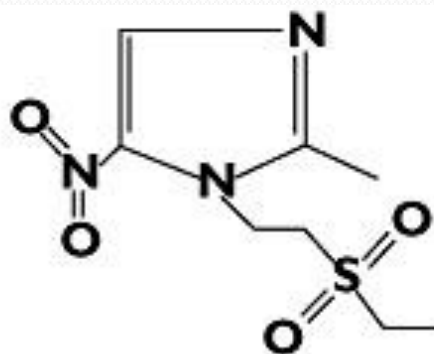




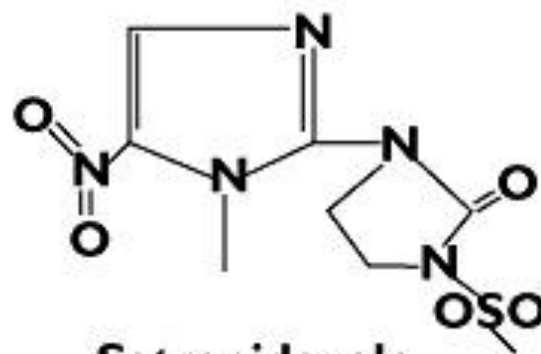
Nitroimidazoles



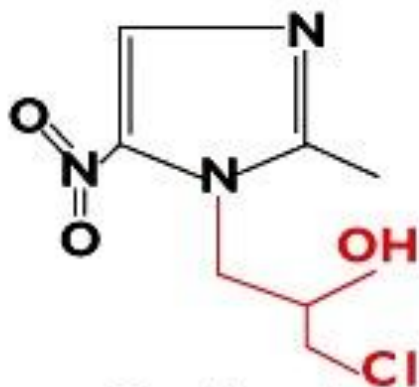
Metronidazole



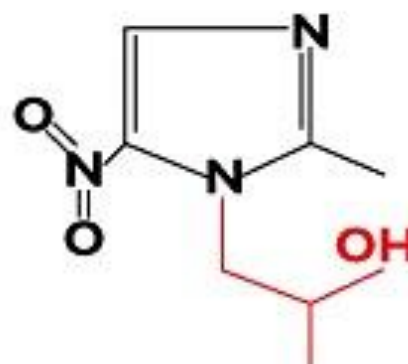
Tinidazole



Satranidazole

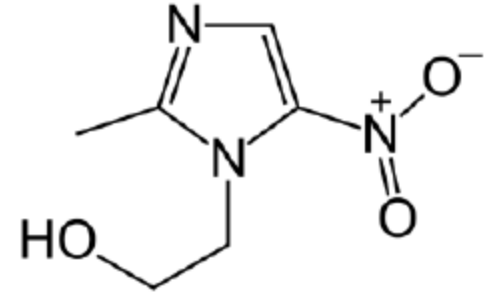


Ornidazole



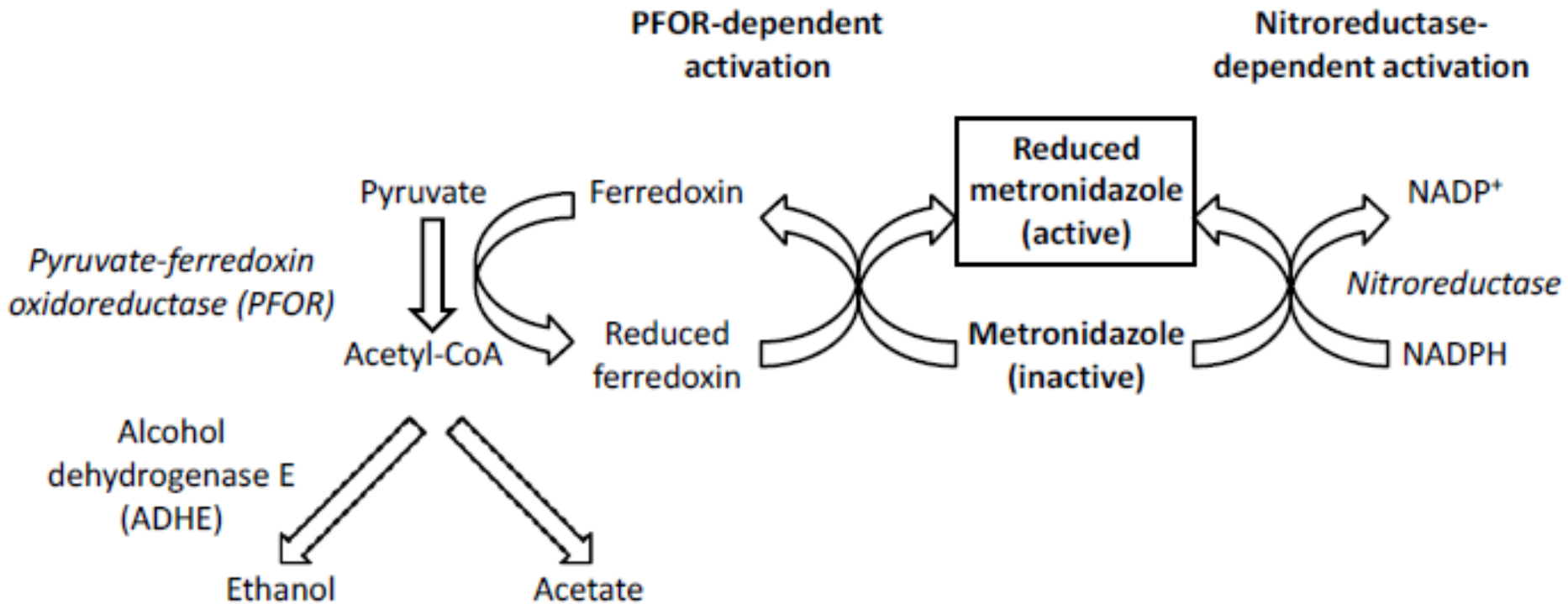
Secnidazole

METRONIDAZOLE



- Thuốc ở dạng tiền chất
- Metronidazole hoạt hóa sẽ kết hợp và khử các phân tử protein màng bào tương và DNA tế bào đích
- Tác dụng: *amip*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* và vi khuẩn yếm khí.

Metronidazole



Metronidazole

- ***Dược động học:***

- Thuốc được hấp thu nhanh sau khi uống,
- Phân phối rộng đến mô và dịch cơ thể như dịch âm đạo, tinh dịch, nước bọt, sữa mẹ, dịch não tủy.
- Thuốc được chuyển hóa ở gan, thải trừ qua nước tiểu.

- ***Tác dụng ngoại ý*** rối loạn dạ dày ruột, đau đầu, bệnh thần kinh, miệng có vị kim loại, và buồn nôn, có thể gây nôn và đỏ bừng mặt khi dùng chung với rượu

Metronidazole

- **Chống chỉ định:**
 - PN có thai (TCN 1)
 - Nghiện rượu
 - Bệnh thần kinh

Tinidazole, Secnidazole

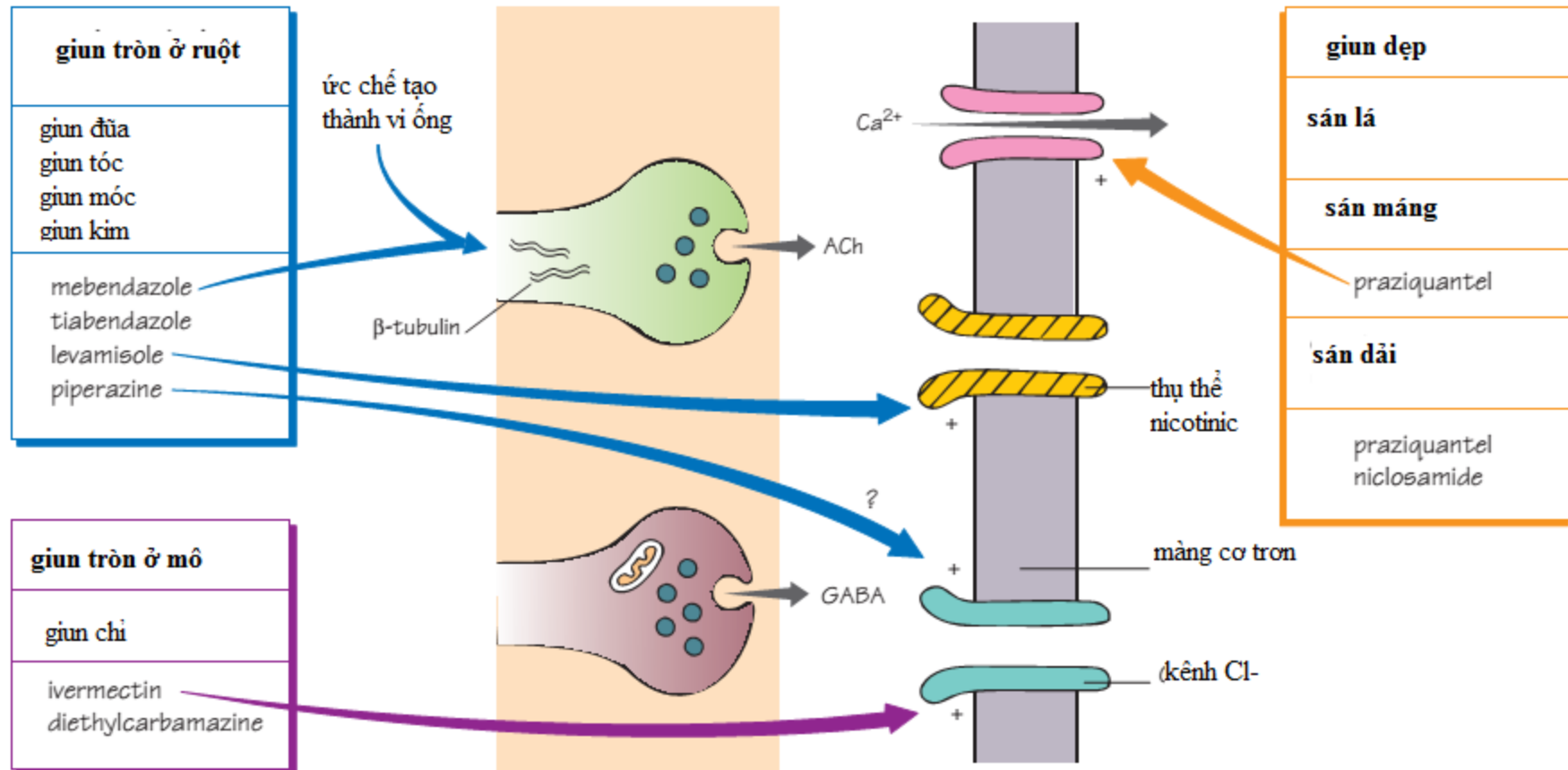
- Là nitroimidazole thế hệ 2
- Thời gian bán hủy dài 12h (tinidazole), 29h (secnidazole), thời gian tác dụng dài
- Dễ dung nạp hơn so với metronidazole

THUỐC KHÁNG GIUN SÁN

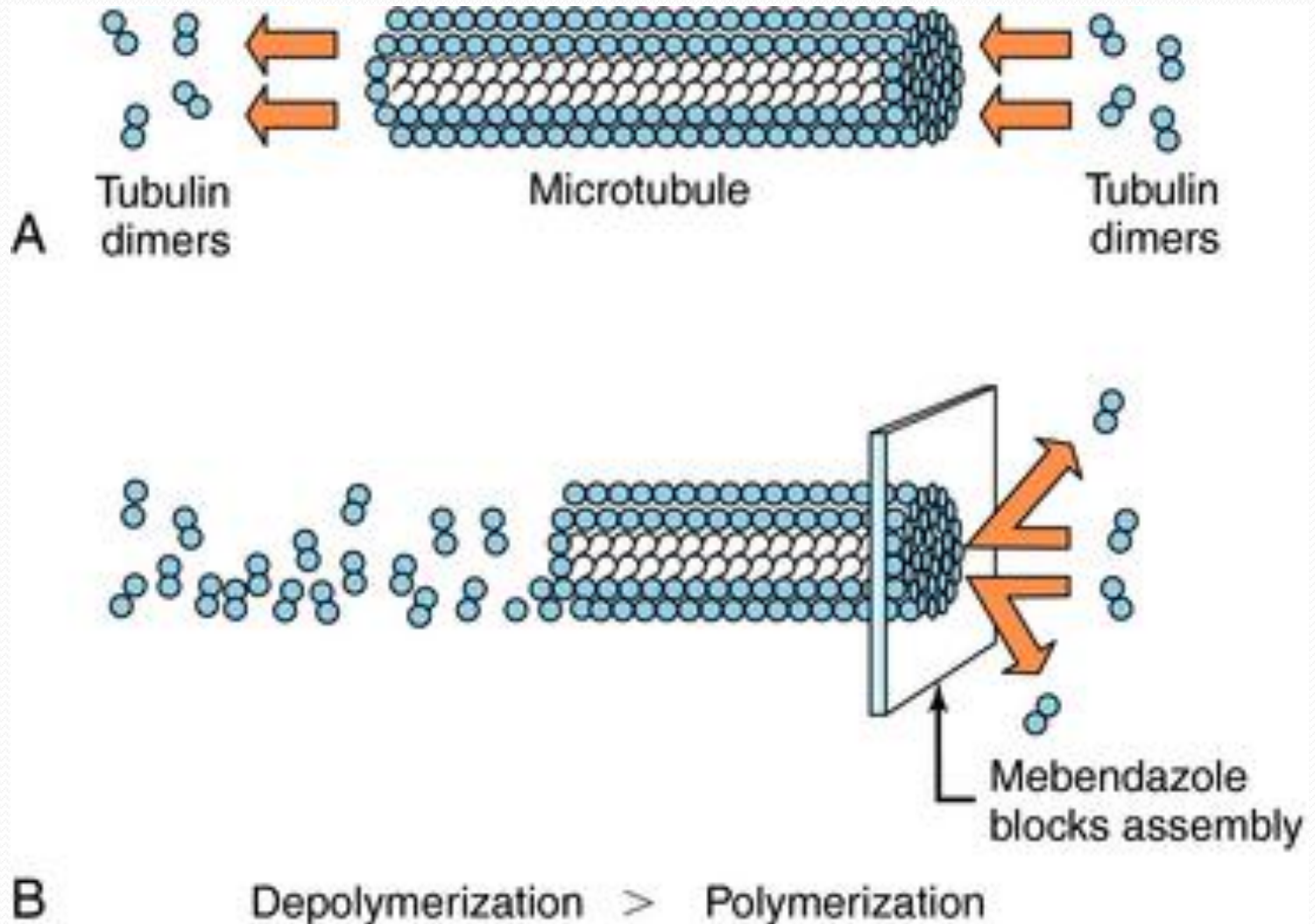
Giun sán

- Giun tròn (nematodes)
 - Ký sinh ở ruột
 - Ký sinh ở mô
- Sán dải (cestodes)
- Sán lá (trematodes)

Cơ chế tác dụng của thuốc kháng giun sán



Ức chế sự tạo thành của vi ống



MEBENDAZOLE

- Chỉ định: Trị giun kim, giun tóc, giun đũa, giun móc.
- Thuốc ít hấp thu, 75- 90% đào thải qua phân, chuyển hóa bước đầu qua gan thành dạng bất hoạt.
- Tác dụng ngoại ý: rối loạn dạ dày ruột, hiếm gặp: quá mẫn với thuốc, giảm bạch cầu hạt, rụng tóc, tăng men gan
- **Chống chỉ định: phụ nữ có thai (TCN I)**

ALBENDAZOLE

- Chỉ định: trị giun đũa, giun tóc, giun móc, giun kim, giun lươn, ấu trùng di chuyển.
- Thức ăn có chứa mỡ làm tăng hấp thu thuốc, có thể qua hàng rào máu não .
- Thuốc phân phối đến các mô tốt.
- **Chống chỉ định: phụ nữ có thai (TCN I)**

Thiabendazole

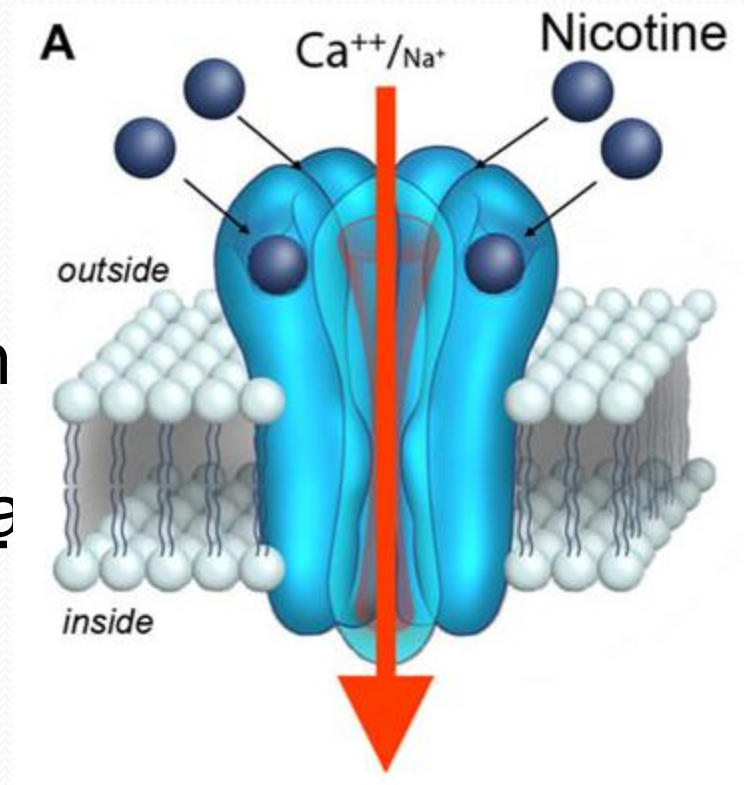
- Chỉ định: trị giun lươn, ấu trùng di chuyển.
- Tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương, gan, quá mẫn cảm
- Hiện nay ít dùng hơn do độc tính

Triclabendazole

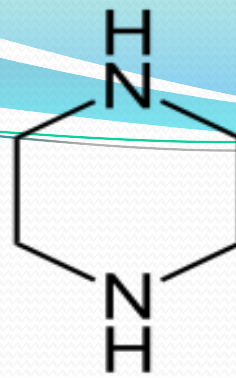
- Được dùng để trị sán lá gan
- Không có tác dụng trên giun tròn
- Thuốc đạt nồng độ cao trong hệ thống đường mật.

Pyrantel palmoate

- MOA: tác động lên thụ thể nicotinic của acetylcholine gây liệt cứng
- 10- 15% được hấp thu
- Chỉ định: trị giun đũa, giun m
- Tác dụng ngoại ý: rối loạn dạ



PIPERAZINE

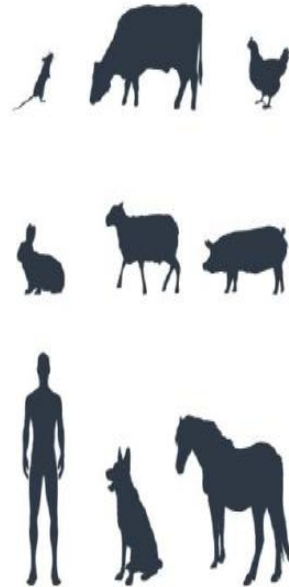
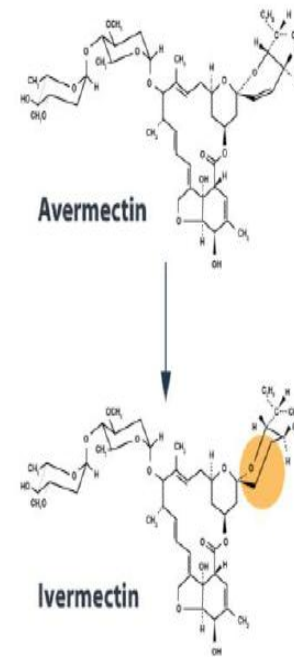
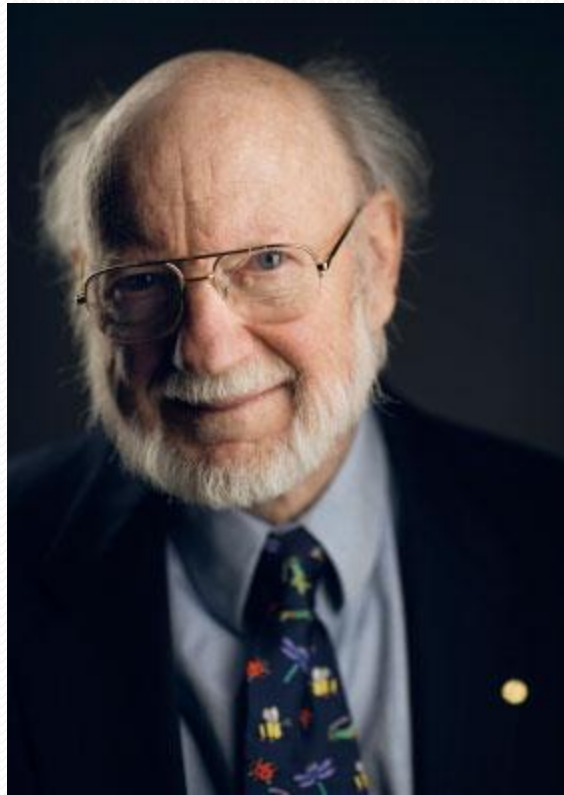


- MOA: tác dụng đồng vận trên thụ thể GABA, gây liệt mềm.
- Chỉ định: trị giun đũa, giun kim
- Tác dụng ngoại ý: buồn nôn, nôn, có thể gây choáng váng, co giật khi dùng liều cao
- CCĐ: bệnh nhân suy thận, động kinh
- Có thể dùng cho phụ nữ có thai

Diethyl carbamazine citrate (DEC)

- Là dẫn xuất của piperazine
- **Chỉ định:** **trị giun chỉ.**
- MOA: đồng vận trên thụ thể GABA gây liệt mềm, thay đổi cấu trúc màng tế bào, kích hoạt hệ thống miễn dịch của ký chủ
- Thuốc được đào thải qua thận → thận trọng ở bn suy thận
- ADRs: buồn nôn, nôn, giảm cảm giác thèm ăn.
- Phản ứng do diệt giun chỉ: sốt, nhức đầu, đau cơ khớp...

Ivermectin

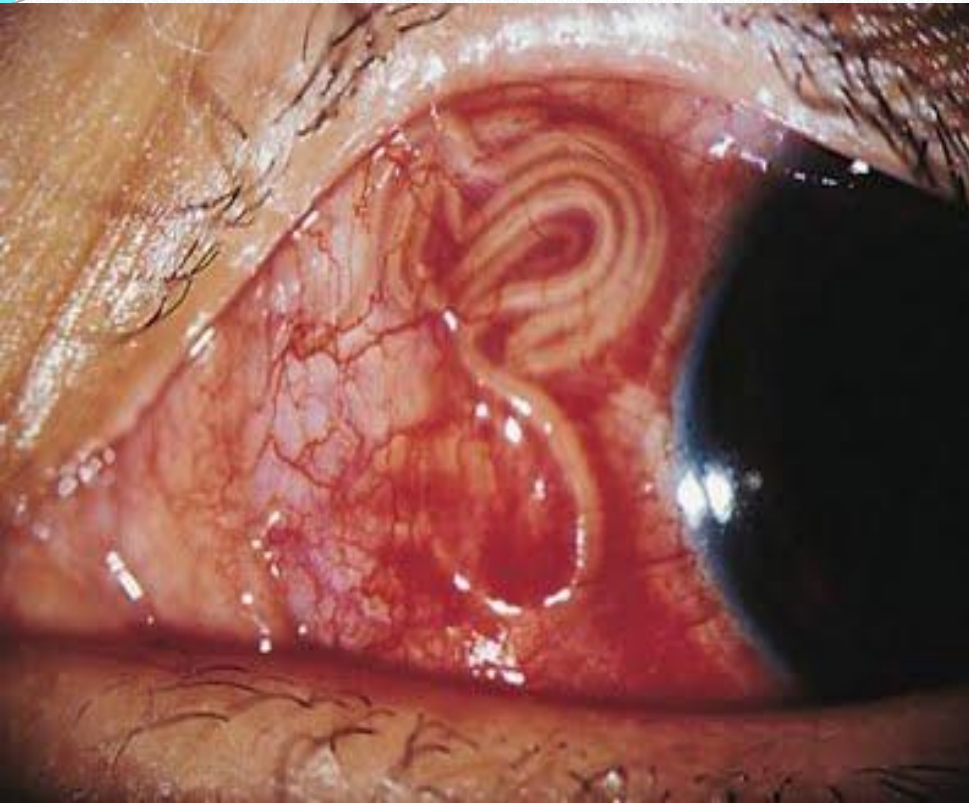


- **William C. Campbell**
- Photo: A. Mahmoud

- **Satoshi Ōmura**
- Photo: A. Mahmoud

IVERMECTIN

- **Chỉ định:** trị giun chỉ, giun lươn, ấu trùng di trú dưới da, ghẻ, rận.
- MOA: tác dụng trên kênh Cl của thụ thể glutamate gây tăng phân cực, liệt mềm.
- Thuốc được hấp thu tốt, phân bố rộng nhưng không qua màng não, thời gian bán hủy dài.
- ADRs: phát ban, buồn nôn, đau bụng, thay đổi ECG, giddiness, phản ứng liên quan đến diệt phôi giun chỉ
- CCĐ: phụ nữ có thai, trẻ em < 5 tuổi



PRAZIQUANTEL

- **Chỉ định:** trị sán lá, sán dải
- MOA: làm tăng Ca nội bào gây liệt, tạo không bào phân rã vỏ sán.
- Tác động lên mọi giai đoạn phát triển của sán
- ADRS: có vị đắng, buồn nôn, nôn, đau bụng, nhức đầu, choáng váng, buồn ngủ.
- **CCĐ:** phụ nữ có thai, cho con bú, nang sán ở mắt

NICLOSAMIDE

- **Chỉ định:** trị sán dải
- **MOA:** ức chế quá trình phosphoryl- oxy hóa ở ti thể giảm ATP
- **ADRs:** buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chóng mặt, buồn ngủ.
- Có thể sử dụng cho phụ nữ có thai.

Kết luận

- Bệnh giun sán bao gồm bệnh do giun tròn, sán lá, và sán dải.
- Cơ chế tác dụng của các thuốc kháng giun sán gồm ức chế chuyển hóa của giun và gây liệt.
- Đối với nhiễm giun tóc, giun móc, giun đũa, sử dụng liều đơn là đủ hiệu quả
- Đối với *giun kim*, cần **lặp lại sau 2 tuần**.

Các nhóm thuốc diệt giun sán

Thuốc diệt giun

Benzoimidazole

Ivermectin

Diethylcarbamazine citrate

Pyrantel palmoate

Thuốc diệt sán lá

Praziquantel

Triclabendazole (sán lá gan)


Thuốc diệt sán dải

Praziquantel

Niclosamide

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. TRẦN THỊ THU HẰNG, 2009, Dược lực học.
2. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor, 2009, Basic and clinical pharmacology
3. Goodman- Gilman, 2011, The Pharmacological Basis of Therapeutics
4. Golan, 2012, Principles of Pharmacology
5. Lippincott's Illustrated Reviews- Pharmacology 5th 2011

- 
- SV làm feedback cho nội dung bài giảng và phương pháp giảng dạy
 - Email liên lạc : **tmyngan@gmail.com**

