

Không gây ảnh hưởng gì khi dùng theo nhu cầu hàng ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

TKTW: đau đầu, co giật (sau khi tiêm tĩnh mạch liều cao), lơ mơ buồn ngủ.

Nội tiết và chuyển hóa: nhiễm acid, acid folic giảm.

Tiêu hóa: buồn nôn và nôn.

Gan: AST tăng.

Thần kinh - cơ: dùng liều 200 mg/ngày và kéo dài (trên 2 tháng) có thể gây viêm dây thần kinh ngoại vi nặng, tiến triển từ đáng đi không vững và tê cứng bàn chân đến tê cứng và vụng về bàn tay. Tình trạng này có thể hồi phục khi ngừng thuốc, mặc dù vẫn còn để lại ít nhiều di chứng.

Khác: phản ứng dị ứng.

Cảm giác nóng rát, ngứa có thể xảy ra khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thường được dùng đường uống. Tuy nhiên, nếu người bệnh không uống được thuốc, có thể tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc dưới da. Trẻ em bị co giật nên dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng

Nhu cầu cung cấp hàng ngày pyridoxin được khuyến cáo (đối với người bình thường khỏe mạnh):

Trẻ < 6 tháng tuổi: 0,1 mg (0,01 mg/kg)/ngày.

6 - 12 tháng tuổi: 0,3 mg (0,03 mg/kg)/ngày.

1 - 3, 4 - 8 hoặc 9 - 13 tuổi: Theo thứ tự: 0,5; 0,6 hoặc 1 mg/ngày.

14 - trước 20 tuổi: Nam: 1,3 mg/ngày, nữ: 1,2 mg/ngày.

20 - 50 tuổi: Nam, nữ: 1,3 mg/ngày.

> 50 tuổi: Nam 1,7 mg/ngày, nữ: 1,5 mg/ngày.

Phụ nữ mang thai: 1,9 mg/ngày.

Phụ nữ cho con bú: 2 mg/ngày.

Điều trị thiếu hụt do thức ăn: Uống:

Trẻ em: 5 - 25 mg/ngày, trong 3 tuần, sau đó: 1,5 - 2,5 mg/ngày, dưới dạng sản phẩm vitamin hỗn hợp.

Người lớn: 2,5 - 10 mg/ngày, đến khi không còn các triệu chứng thiếu hụt, sau đó dùng 2 - 5 mg/ngày, dưới dạng sản phẩm vitamin hỗn hợp.

Điều trị co giật lệ thuộc pyridoxin di truyền ở trẻ sơ sinh và trẻ em < 1 tuổi:

Trẻ sơ sinh, trẻ em < 1 tuổi: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: 10 - 100 mg. Co giật thường hết trong vòng 2 - 3 phút sau khi tiêm.

Trẻ em < tuổi co giật có đáp ứng với pyridoxin thường phải uống pyridoxin suốt đời với liều 2 - 100 mg/ngày.

Điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu sắt di truyền: Người lớn, uống: 200 - 600 mg/ngày. Nếu sau 1 - 2 tháng điều trị, bệnh không chuyển, phải xem xét cách điều trị khác. Nếu có đáp ứng, có thể giảm liều pyridoxin xuống còn 30 - 50 mg/ngày. Có thể phải điều trị bằng vitamin này suốt đời để ngăn ngừa thiếu máu ở những người bệnh này.

Phòng và điều trị thiếu hụt pyridoxin và ngộ độc thần kinh do dùng isoniazid:

Dự phòng: Người lớn uống 10 - 50 mg/ngày.

Điều trị:

Nếu biết trước liều isoniazid đã dùng: người lớn, tiêm tĩnh mạch một liều pyridoxin bằng liều isoniazid đã dùng (tối đa 5 g), tiêm với tốc độ 0,5 - 1 g/phút cho đến khi hết co giật hoặc đã đến liều tối đa, có thể tiêm lặp lại sau mỗi 5 - 10 phút nếu cần thiết để kiểm soát cơn co giật kéo dài và/hoặc độc tính TKTW. Nếu ngừng co giật trước khi tiêm hết liều đầu tiên, truyền tĩnh mạch phần pyridoxin còn lại trong 4 - 6 giờ.

Nếu không biết trước liều isoniazid đã dùng: Người lớn, tiêm tĩnh mạch ban đầu 5 g, tốc độ tiêm 0,5 g - 1 g/phút, có thể tiêm lặp lại sau mỗi 5 - 10 phút nếu cần thiết để kiểm soát cơn co giật kéo dài và/hoặc độc tính TKTW.

Điều trị rối loạn chuyển hóa: Điều trị tăng acid oxalic trong nước tiểu nguyên phát, homocystin niệu nguyên phát, cystathionin niệu nguyên phát hoặc nước tiểu có acid xanthurenic: Liều 100 - 500 mg/ngày. Nếu đáp ứng, kéo dài điều trị suốt đời. Một số bệnh nhân tăng oxalat - niệu tiên phát typ I có thể điều trị với liều thấp hơn (liều sinh lý hoặc dưới 100 mg/ngày).

Tương tác thuốc

Pyridoxin làm giảm tác dụng của levodopa trong điều trị bệnh Parkinson; điều này không xảy ra với chế phẩm là hỗn hợp levodopa-carbidopa hoặc levodopa-benserazid.

Liều dùng 200 mg/ngày có thể gây giảm 40 - 50% nồng độ phenytoin và phenobarbital trong máu ở một số người bệnh.

Một số thuốc có thể làm tăng nhu cầu về pyridoxin như hydralazin, isoniazid, penicilamin và thuốc tránh thai uống. Pyridoxin có thể làm nhẹ bớt trầm cảm ở phụ nữ uống thuốc tránh thai.

Tương kỵ

Tương hợp:

Có thể phối hợp pyridoxin cùng vitamin B₁, vitamin B₂, vitamin C, vitamin A, vitamin B₁₂ trong viên nén. Pyridoxin là một thành phần trong dung dịch dinh dưỡng tiêm.

Có thể phối hợp pyridoxin cùng với vitamin B₁, vitamin B₁₂ trong dung dịch, nhưng phải dùng ngay dung dịch sau khi trộn.

Tương kỵ:

Pyridoxin hydroclorid tương kỵ với các dung dịch kiềm, các muối sắt và các chất oxy hóa.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Pyridoxin thường được coi là không độc, nhưng khi dùng liều cao (như 2 g/ngày hoặc hơn) kéo dài (trên 30 ngày) có thể gây các hội chứng về thần kinh cảm giác, mất điều phối. Hội chứng thần kinh cảm giác có thể do tổn thương giải phẫu của neuron của hạch trên dây thần kinh tủy sống lưng. Biểu hiện ở mất ý thức về vị trí và run của các đầu chi và mất phối hợp động tác giác quan dần dần. Xúc giác, phân biệt nóng lạnh và đau ít bị hơn. Không có yếu cơ.

Xử trí: Ngừng dùng pyridoxin. Sau khi ngừng pyridoxin, loạn chức năng thần kinh dần dần cải thiện và theo dõi lâu dài thấy hồi phục tốt, có thể ngừng thuốc kéo dài tới 6 tháng để hệ thần kinh cảm giác trở lại bình thường.

Cập nhật lần cuối: 2018.

PYRIMETHAMIN

Tên chung quốc tế: Pyrimethamine.

Mã ATC: P01BD01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét (nhóm diaminopyrimidin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg pyrimethamin.

Dạng kết hợp:

25 mg pyrimethamin và 500 mg sulfadoxin (Fansidar).

12,5 mg pyrimethamin và 100 mg dapson.

Dược lực học

Pyrimethamin là một thuốc chống sốt rét tổng hợp diaminopyrimidin có cấu trúc gần với trimethoprim. Thuốc có hiệu quả đối với các thể tiền hồng cầu và cũng diệt thể phân liệt trong máu tác dụng

chậm. Thuốc cũng có tác dụng diệt bào tử và không ngăn được tạo thành các giao tử bào nhưng làm chúng mất lây truyền đối với muỗi. Thuốc chủ yếu có tác dụng đối với *P. falciparum* nhưng chỉ có một vài tác dụng đối với *P. vivax*.

Cơ chế tác dụng của pyrimethamin là ức chế dihydrofolat reductase, một enzym cần thiết để tổng hợp acid folic của ký sinh trùng. Pyrimethamin tác dụng chậm và không nên dùng đơn độc để điều trị các cơn sốt rét cấp tính. Pyrimethamin ngăn cản tổng hợp acid tetrahydrofolic ở ký sinh trùng sốt rét ở điểm kế tiếp ngay nơi sulfonamid tác động. Sulfadoxin có cấu trúc tương tự acid p-aminobenzoic (PABA) và ức chế cạnh tranh tổng hợp acid dihydrofolic cần thiết để chuyển PABA thành acid folic. Sulfadoxin phối hợp với pyrimethamin cho tác dụng hiệp đồng chống *Plasmodia* (ký sinh trùng) nhạy cảm.

Sự kháng pyrimethamin xảy ra sớm, khi chỉ dùng đơn độc pyrimethamin để phòng bệnh trên phạm vi rộng. Tại các vùng kháng thuốc, enzym dihydrofolat reductase liên kết với pyrimethamin kém hơn vài trăm lần so với ở các vùng nhạy cảm. Mức độ kháng thuốc cao này có thể là do đột biến một bước và không thể khắc phục được bằng cách tăng liều. Tuy nhiên, khi phối hợp với các sulfonamid tác dụng kéo dài như sulfadoxin thì tác dụng của pyrimethamin được tăng cường và nguy cơ phát triển kháng thuốc ít hơn nhiều.

Dược động học

Hấp thu: Sinh khả dụng của pyrimethamin còn chưa biết rõ, nhưng sự hấp thu được coi như hoàn toàn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 200 nanogam/ml trong vòng 2 - 6 giờ sau khi uống 25 mg. Sau khi tiêm bắp, thuốc được hấp thu chậm hơn và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 - 2 ngày.

Phân bố: Pyrimethamin chủ yếu tập trung ở thận, phổi, gan và lách. Pyrimethamin qua được hàng rào máu - não, phân bố vào sữa với nồng độ 3,1 - 3,3 microgam/ml sau 6 giờ và tồn tại 48 giờ sau khi uống liều đơn 50 - 70 mg. Pyrimethamin có thể tích phân bố là 2 lít/kg và nồng độ trong huyết tương và trong máu toàn phần tương tự nhau; 80 - 90% thuốc trong máu liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa ở gan thành nhiều chất chuyển hóa không xác định.

Thải trừ: Thải trừ một phần dưới dạng không biến đổi (2 - 30%) trong nước tiểu. Nửa đời trung bình trong huyết tương khoảng 4 ngày.

Chỉ định

Pyrimethamin được dùng để phòng sốt rét do các chủng *Plasmodium* nhạy cảm với thuốc. Tuy nhiên do sự kháng thuốc phổ biến trên thế giới nên phác đồ sử dụng đơn độc pyrimethamin để phòng sốt rét không phù hợp cho những người đi du lịch. Thuốc không được dùng đơn độc để điều trị cơn sốt rét cấp tính. Các thuốc diệt thể phân liệt tác dụng nhanh như cloroquin hoặc quinin thường được chỉ định dùng để điều trị các cơn cấp tính. Tuy nhiên nếu dùng phối hợp với pyrimethamin sẽ khống chế được sự lan truyền và điều trị triệt căn được các chủng *Plasmodium* nhạy cảm với thuốc.

Pyrimethamin phối hợp với sulfadoxin (Fansidar) được dùng để điều trị sốt rét do chủng *P. falciparum* kháng cloroquin.

Fansidar được dùng để phòng sốt rét cho người đi du lịch đến vùng có dịch sốt rét lưu hành mà *P. falciparum* đã kháng cloroquin. Tuy nhiên các chủng *P. falciparum* cũng có thể phát triển thành kháng Fansidar. Do khả năng kháng thuốc và tác dụng phụ nặng, thậm chí tử vong cho nên đến nay nhiều nước không khuyến cáo sử dụng pyrimethamin cũng như pyrimethamin phối hợp sulfadoxin để phòng sốt rét, mà chỉ dùng khi ký sinh trùng sốt rét nhạy cảm với thuốc và thuốc thay thế không có hoặc chống chỉ định, đồng thời nên cân nhắc cẩn thận.

Pyrimethamin cũng có hiệu quả trong điều trị bệnh toxoplasma do *Toxoplasma gondii*. Để điều trị bệnh này, nên phối hợp thuốc với một sulfonamid vì chúng có tác dụng hiệp đồng hoặc pyrimethamin phối hợp với clindamycin trong những bệnh nhân bị bệnh AIDS, không thể dung nạp sulfonamid, atovaquon, azithromycin. Trong các phác đồ trên, cần phối hợp với acid folic.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với thuốc (pyrimethamin, sulfonamid). Người bị thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ do thiếu folat. Fansidar chống chỉ định ở người bệnh suy thận nặng, tổn thương nặng nhu mô gan hoặc rối loạn tạo máu, trẻ dưới 2 tháng tuổi, phụ nữ mang thai đến ngày sinh, hoặc phụ nữ cho con bú vì sulfadoxin qua được nhau thai và bài tiết được vào sữa, có khả năng gây vàng da nhân ở trẻ nhỏ.

Thận trọng

Khi điều trị lâu dài với liều cao, cần phải dùng thêm acid folic để bổ trợ và xét nghiệm công thức máu 2 lần/tuần. Phải ngừng thuốc khi thấy xuất hiện phát ban đầu tiên, hoặc giảm huyết học, hoặc nhiễm khuẩn. Không dùng thuốc này để điều trị sốt rét ác tính. Phải đếm số lượng tiểu cầu 2 lần/tuần, khi dùng pyrimethamin liều cao. Phải cho leucovorin (acid folinic) uống, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 5 - 15 mg/ngày cho tới khi huyết học trở lại bình thường.

Không nên dùng vượt quá liều khuyến cáo để phòng sốt rét.

Để điều trị bệnh toxoplasma cho người bị co giật, nên bắt đầu bằng liều nhỏ hơn, để tránh độc tính cao của pyrimethamin trên hệ thần kinh.

Nên dùng pyrimethamin thật thận trọng ở người bệnh bị tổn thương chức năng gan, thận hoặc bị thiếu hụt acid folic như những người bị hấp thu kém, người nghiện rượu, người mang thai và những người đang điều trị các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ acid folic như phenytoin.

Nếu có bất cứ phản ứng nào trên da, đau họng, sốt, khó thở, phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chống sốt rét, kể cả pyrimethamin, có thể dùng trong khi có thai, vì nguy cơ do bệnh tai hại hơn nhiều so với nguy cơ đối với thai. Nhưng nên dùng thật thận trọng, vì đã biết rõ là pyrimethamin gây nguy cơ do tác dụng đối kháng folat. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng là pyrimethamin gây quái thai ở người. Khi pyrimethamin được dùng cho người mang thai, nên dùng thêm acid folic, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ, để phòng ngừa thiếu hụt folat.

Thời kỳ cho con bú

Pyrimethamin phân bố vào sữa mẹ, nhưng chưa thấy có ADR ở trẻ bú mẹ. Viện hàn lâm nhi khoa Hoa Kỳ coi bú mẹ phù hợp với dùng pyrimethamin để dự phòng bệnh sốt rét. Ước lượng khoảng 3 - 4 mg thuốc được trẻ bú mẹ uống trong thời gian 48 giờ đầu sau khi mẹ uống 1 liều đến 75 mg. Vì tiềm năng gây tác dụng phụ do pyrimethamin cho trẻ bú mẹ, nhất là khi dùng phối hợp một sulfonamid với pyrimethamin để điều trị toxoplasma, phải tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ, để quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Bất cứ thuốc nào vào sữa mẹ cũng không đủ để bảo vệ thích đáng chống bệnh sốt rét ở trẻ bú mẹ. Do đó, nếu cần dự phòng bằng thuốc, phải cho các trẻ đó liều khuyến cáo thuốc chống sốt rét thích hợp. WHO coi phối hợp pyrimethamin có thể dùng sau 3 tháng đầu thai kỳ trong điều trị toxoplasma, nhưng tuy pyrimethamin - sulfadoxin được coi là an toàn trong điều trị sốt rét ở 3 tháng thứ nhì hoặc ba thai kỳ, có nhiều khả năng không hiệu quả vì kháng thuốc tăng cao.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng đơn độc, hiếm xảy ra các phản ứng có hại đe dọa đến tính

mạng và nói chung thuốc dung nạp tốt.

Các phản ứng quá mẫn, đôi khi nặng, có thể xảy ra ở bất cứ liều nào, đặc biệt là khi dùng phối hợp pyrimethamin với một sulfonamid. Pyrimethamin phối hợp với sulfadoxin (Fansidar) có thể gây các phản ứng nặng trên da, thậm chí gây tử vong.

Dùng liều cao, pyrimethamin có thể gây chán ăn và nôn, đau bụng, ỉa chảy, viêm dạ dày. Có thể giảm nôn bằng cách uống thuốc vào bữa ăn và nôn không xuất hiện nữa khi giảm liều. Liều cao pyrimethamin còn có thể làm cạn kiệt nguồn dự trữ acid folic gây suy giảm tủy xương. Trên TKTW, liều cao pyrimethamin có thể gây mất điều hòa, run, co giật, suy hô hấp.

Dùng liều để điều trị bệnh toxoplasma có thể gây thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm các loại huyết cầu, viêm teo lướn, đái ra máu và rối loạn nhịp tim. Tuy nhiên các tác hại trên máu cũng có thể xảy ra ở liều thấp với một số người.

Mất ngủ, tiêu chảy, nhức đầu, khô miệng hoặc khô họng, sốt, khó chịu, viêm da, màu da bất thường, trầm cảm, cơn động kinh, tăng bạch cầu ưa eosin và tăng phenylalanin huyết đã thấy xảy ra, tuy hiếm.

Các ADR khi dùng pyrimethamin đơn độc để phòng sốt rét:

Thường gặp hoặc rất thường gặp

Máu: suy giảm hệ tạo máu.

Da: ngoại ban.

Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp

TKTW: mất ngủ, đau đầu, chóng mặt.

Da: phản ứng quá mẫn.

ADR khi dùng pyrimethamin phối hợp với sulphonamid, ví dụ sulfadoxin hoặc sulfadiazin.

Thường gặp hoặc rất thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Da: ngoại ban có thể rất nặng, màu da bất thường, mày đay.

Ít gặp

Máu: giảm bạch cầu.

Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp

Toàn thân: ban đỏ rải rác, nhức đầu, chóng mặt, sốt.

Máu: mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ, ban xuất huyết.

Tuần hoàn: viêm màng ngoài tim dị ứng.

Tiêu hóa: khô miệng và họng, viêm miệng.

Da: ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì thể độc (hội chứng Lyell), rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng.

Gan: tăng transaminase, viêm gan, vàng da, teo gan.

Phổi: thâm nhiễm phổi.

Sinh dục - tiết niệu: đái ra máu.

Phản ứng khác: bệnh đa thần kinh.

Hướng dẫn xử trí ADR

Liều dùng pyrimethamin cần để điều trị bệnh toxoplasma gấp 10 - 20 lần liều chống sốt rét và gần với liều độc. Nếu thấy các biểu hiện thiếu hụt folat, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc tùy theo đáp ứng của người bệnh. Nên dùng acid folic (Leucovorin) với liều 5 - 15 mg/ngày (uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp) cho đến khi sự tạo máu phục hồi lại bình thường. Cần tiến hành xét nghiệm công thức máu 2 lần/tuần, kể cả số lượng tiểu cầu.

Cần để pyrimethamin xa tầm tay trẻ em, vì trẻ em rất nhạy cảm với các tác dụng có hại do dùng quá liều. Đã có thông báo về bệnh nhi bị tử vong sau khi không may uống phải thuốc.

Nên báo trước cho người bệnh biết khi xuất hiện phát ban trên da đầu tiên, cần ngừng thuốc và có biện pháp chăm sóc về y tế ngay.

Nếu chán ăn hoặc nôn, nên dùng thuốc vào bữa ăn.

Khi người bệnh dùng liều cao để điều trị bệnh toxoplasma.

Thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ có thể xảy ra khi dùng thuốc lâu dài và liều cao (như trong điều trị bệnh toxoplasma) và có thể phòng ngừa bằng cách dùng thêm acid folic.

Liều lượng và cách dùng

Phòng sốt rét:

Người lớn và trẻ em > 10 tuổi: 25 mg/lần/tuần;

Trẻ em 4 - 10 tuổi: 12,5 mg/lần/tuần;

Trẻ dưới 4 tuổi: 6,25 mg/lần/tuần.

Điều trị sốt rét do P. falciparum thể không biến chứng: Người lớn uống một liều đơn 75 mg pyrimethamin và 1,5 g sulfadoxin cùng với 1 liều trình artesunat 3 ngày; nếu không có artesunat có thể thay bằng amodiaquin, trẻ em uống một liều đơn 1,25 mg pyrimethamin/kg và 25 mg sulfadoxin/kg trong một đợt điều trị 3 ngày artesunat hoặc uống vào ngày cuối cùng của đợt điều trị 3 - 7 ngày quinin.

Điều trị các đợt sốt rét cấp tính: (không khuyến cáo dùng đơn độc pyrimethamin).

Nên dùng pyrimethamin ở những vùng chỉ tồn tại các *Plasmodium* nhạy cảm. Không dùng thuốc này đơn độc để điều trị các đợt sốt rét cấp tính cho những người chưa có miễn dịch. Nếu phải sử dụng đơn độc để điều trị sốt rét cấp tính ở người có bán miễn dịch, nhà sản xuất khuyến cáo người lớn uống 50 mg/ngày trong 2 ngày, tiếp theo uống 25 mg/lần, tuần một lần trong ít nhất 10 tuần. Trẻ em từ 4 - 10 tuổi uống liều bằng 1/2 người lớn với số lần và thời gian điều trị tương tự.

Điều trị bệnh toxoplasma:

Liều pyrimethamin để điều trị bệnh toxoplasma phải điều chỉnh cẩn thận để có tác dụng điều trị tối đa và tác dụng không mong muốn ít nhất. Khi cần dùng liều cao, độ dung nạp thuốc có sự thay đổi lớn tùy theo cá thể. Người trẻ có thể dung nạp những liều thuốc cao hơn người cao tuổi.

Liều bắt đầu cho người lớn là 50 - 75 mg/ngày, uống cùng với 1 - 4 g/ngày một sulfonamid thuộc dẫn chất sulfapyridin (như sulfadiazin). Liều này thường tiếp tục trong 1 - 3 tuần, tùy theo đáp ứng và sự dung nạp của người bệnh. Sau đó, giảm còn khoảng một nửa liều trước đây đã dùng đối với mỗi thuốc và tiếp tục dùng 4 - 5 tuần.

Liều pyrimethamin cho trẻ em là 1 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần bằng nhau cho trong 2 - 4 ngày, sau đó liều có thể giảm còn một nửa và tiếp tục dùng trong khoảng 1 tháng. Liều sulfonamid vẫn thường dùng cho trẻ em được dùng để phối hợp với pyrimethamin.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời phenytoin hoặc các thuốc kháng acid folic khác như sulfonamid hoặc trimethoprim, sulfamethoxazol với pyrimethamin để phòng chống sốt rét có thể tăng nguy cơ ức chế tủy xương. Nếu những biểu hiện của thiếu hụt acid folic phát triển, nên ngừng dùng pyrimethamin. Acid folic nên dùng cho đến khi sự tạo máu phục hồi lại bình thường.

Đã thấy nhiễm độc nhẹ trên gan ở một số người bệnh khi dùng phối hợp lorazepam và pyrimethamin.

Tỷ lệ và mức độ tác dụng có hại tăng lên khi dùng đồng thời cloroquin với chế phẩm phối hợp pyrimethamin và sulfadoxin.

Tránh dùng đồng thời pyrimethamin với artemether, lumefantrin. Pyrimethamin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hướng thần (phenothiazin); carvedilol; các cơ chất của CYP 2C9, CYP 2D6; dapson; fesoterodin; nebivolol; tamoxifen.

Propafenon có thể làm tăng tác dụng của pyrimethamin.

Codein, tramadol có thể làm giảm tác dụng của pyrimethamin.

Thâm nhiễm phổi tăng bạch cầu ưa eosin có thể xảy ra khi phối hợp pyrimethamin với thuốc sốt rét khác.

Mất bạch cầu hạt, thậm chí tử vong có thể xảy ra khi dùng phối hợp

pyrimethamin với dapson.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp có thể xảy ra sau khi uống một lượng lớn pyrimethamin. Có thể xuất hiện những biểu hiện trên hệ tiêu hóa hoặc trên hệ thần kinh kể cả co giật.

Những triệu chứng ban đầu thường là trên hệ tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, nôn nặng và lặp đi lặp lại, thậm chí có thể nôn ra máu. Độc tính trên hệ TKTW có thể biểu hiện bằng kích thích, co giật toàn thân và kéo dài, sau đó có thể bị ức chế hô hấp, suy tuần hoàn và tử vong trong vòng vài giờ. Những triệu chứng thần kinh xuất hiện nhanh (30 phút đến 2 giờ sau khi uống) chứng tỏ rằng dùng quá liều pyrimethamin có tác dụng trực tiếp trên hệ TKTW.

Liều tử vong thay đổi nhiều. Đã có thông báo liều một lần nhỏ nhất gây tử vong là 250 - 300 mg, tuy nhiên lại có thông báo về các bệnh nhi sau khi dùng 375 - 625 mg vẫn phục hồi được và không tử vong.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi ngộ độc cấp pyrimethamin. Dùng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ chung. Cần rửa dạ dày và sẽ có hiệu quả nếu tiến hành sớm. Đề không chế co giật có thể tiêm barbiturat hoặc diazepam. Cũng có thể dùng acid folinic để chống lại tác dụng trên hệ tạo máu, hiệu quả tốt nhất nếu tiêm leucovorin sớm trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2018.

QUINAPRIL

Tên chung quốc tế: Quinapril.

Mã ATC: C09AA06.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tính theo quinapril base.

Được lực học

Quinapril là thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, dùng để điều trị tăng huyết áp và suy tim. Trong cơ thể, quinapril được chuyển thành chất có hoạt tính là quinaprilat. Enzym chuyển angiotensin (ACE) có vai trò chuyển angiotensin I thành angiotensin II là một chất gây co mạch. Đồng thời angiotensin II cũng kích thích vỏ thượng thận bài tiết aldosteron, làm tăng tái hấp thu natri và nước ở thận. Do ức chế hoạt tính của ACE, quinapril làm giảm sự tạo thành angiotensin II và giảm aldosteron. Ngoài tác dụng trên, các thuốc ức chế ACE còn ngăn cản giáng hóa bradykinin - một peptid gây giãn mạch mạnh. Kết quả là quinapril làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại biên, giảm giữ natri và nước, làm hạ huyết áp. Tuy nhiên, do làm giảm bài tiết aldosteron, quinapril có thể gây tăng nhẹ kali huyết (trung bình tăng 0,07 mmol/lít), đồng thời nồng độ bradykinin tăng là nguyên nhân gây một số ADR của các thuốc ức chế ACE (ho khan).

Điều trị tăng huyết áp: Quinapril được dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác. Uống một liều 20 mg đơn trị liệu, quinapril ức chế hơn 80% hoạt tính của ACE trong máu trong 24 giờ. Dùng liều 10 - 80 mg ở những người tăng huyết áp nhẹ tới nặng, quinapril làm giảm huyết áp ở tư thế ngồi và tư thế đứng với mức độ tương tự, nhưng tác dụng rất ít trên nhịp tim. Tụt huyết áp tư thế đứng ít khi xảy ra, nhưng có thể gặp ở những người bị giảm natri và/hoặc giảm thể tích máu. Tác dụng chống tăng huyết áp bắt đầu trong vòng 1 giờ, mạnh nhất sau khi uống 2 - 4 giờ và duy trì trong vòng 24 giờ. Khi điều trị kéo dài, tác dụng làm hạ huyết áp đạt được mức cao nhất sau 1 - 2 tuần. Quinapril không bị mất hiệu lực khi dùng kéo dài và không có hiện

tượng bệnh nặng trở lại khi ngừng thuốc.

Quinapril làm giảm huyết áp do làm giảm sức cản toàn bộ mạch ngoại biên và sức cản mạch thận, nhưng ít hoặc không làm thay đổi nhịp tim, chỉ số của tim, lưu lượng máu qua thận, tốc độ lọc cầu thận hoặc phân số lọc.

Dùng quinapril phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid làm hạ huyết áp nhiều hơn khi dùng đơn trị liệu.

Điều trị suy tim sung huyết: Cơ chế tác dụng của quinapril cũng như của các thuốc ức chế ACE khác là làm giãn mạch, do đó giảm hậu gánh và cả tiền gánh, giảm gánh nặng cho tim. Dùng lâu dài, các thuốc ức chế ACE còn làm giảm phì đại cơ tim, nhờ đó bảo vệ tim.

Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, quinapril là thuốc hàng đầu để điều trị suy tim sung huyết từ giai đoạn I (không triệu chứng) đến giai đoạn IV (nặng). Thuốc ức chế ACE nên dùng cùng với thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic liều tăng dần, còn thuốc lợi tiểu và digitalis được dùng trong những trường hợp có phù và/hoặc nhịp tim nhanh, nghĩa là trong các giai đoạn II - III.

Điều trị bệnh thận do đái tháo đường và suy thận nói chung: Điều này đã được nhiều thử nghiệm lâm sàng khẳng định. Riêng đối với suy thận, cần giảm liều khi nồng độ creatinin máu cao hơn 200 micromol/lít, vì huyết áp hạ quá có thể làm nặng thêm suy thận.

Được động học

Sau khi uống, quinapril được hấp thu khoảng 60%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ. Sự có mặt của thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu, nhưng có thể làm tăng thời gian đạt nồng độ đỉnh của thuốc. Tốc độ và mức độ hấp thu của quinapril giảm khoảng 25 - 30% khi uống trong bữa ăn có nhiều chất béo.

Nồng độ đỉnh của quinaprilat đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống. Khoảng 97% quinapril hoặc quinaprilat gắn với protein huyết tương. Sau khi uống một liều quinapril, tác dụng bắt đầu trong vòng 1 giờ, đạt tác dụng đỉnh sau 2 - 4 giờ, thời gian tác dụng kéo dài 24 giờ.

Sau khi hấp thu, quinapril được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành chất có hoạt tính chính là quinaprilat (khoảng 38% liều uống) và các chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Quinapril được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và một phần qua phân dưới 3 dạng: quinaprilat, các chất chuyển hóa khác và dạng thuốc không biến đổi. Được động học của quinapril và quinaprilat bị ảnh hưởng khi suy gan hoặc suy thận. Nửa đời thải trừ của quinapril là 0,8 giờ và của quinaprilat là 3 giờ. Nồng độ trong huyết tương và nửa đời của quinaprilat tăng lên khi $Cl_{cr} < 40$ ml/phút. Thuốc đào thải chậm ở người cao tuổi do giảm chức năng thận sinh lý theo tuổi. Ở người xơ gan, quinapril bị thủy phân kém nên nồng độ quinaprilat trong máu giảm. Thăm tách máu ít có tác dụng thải trừ quinapril hoặc quinaprilat.

Có một lượng nhỏ quinapril được phân bố vào trong sữa mẹ.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim sung huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với quinapril.

Không dùng quinapril cùng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trong điều trị tăng huyết áp.

Không được sử dụng aliskiren phối hợp với quinapril ở người bệnh đái tháo đường có tăng huyết áp.

Không dùng phối hợp quinapril với các thuốc ức chế neprilysin (như sacubitril).

Không dùng quinapril trong vòng 36 giờ chuyển đổi thuốc từ (hoặc