

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 lợm lợm đi lợm 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. Để 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.

Dược 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.

Dược 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. Dược 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. Thẩm 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

thành) một thuốc ức chế neprilysin như sacubitril/valsartan.
Tiền sử bị phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế ACE.
Người mang thai.

Nên tránh dùng ở người đã biết hoặc nghi ngờ bị bệnh mạch thận như hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở thận độc nhất, người ghép thận, bệnh mạch ngoại biên, hẹp động mạch chủ, hẹp van 2 lá, hoặc vữa xơ động mạch toàn thân nặng.

Thận trọng

Có mẫn cảm chéo giữa các thuốc ức chế ACE. Người bệnh mẫn cảm với một thuốc ức chế ACE cũng có thể mẫn cảm với các thuốc khác trong nhóm.

Các thuốc ức chế ACE, trong đó có quinapril, có thể gây phù mạch, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên. Nếu phù mạch kèm với phù thanh quản có thể gây tử vong. Vì vậy, nếu có phù ở mặt, ở lưỡi hoặc phần thanh môn của thanh quản, có tiếng thở rít thanh quản thì phải ngừng thuốc ngay lập tức, điều trị phù hợp và theo dõi chặt chẽ. Phù mạch ruột có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE (thường không liên quan đến tiền sử phù mạch ở mặt hoặc tăng bạch cầu C1). Phù mạch ruột thường biểu hiện bằng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn, nôn), thường được chẩn đoán bằng chụp CT, siêu âm hoặc phẫu thuật bụng, tác dụng phụ này sẽ hết khi ngừng thuốc ức chế ACE. Nên nghĩ đến khả năng phù mạch ruột ở người bệnh có các chẩn đoán khác nhưng xuất hiện đau bụng khi đang dùng thuốc ức chế ACE.

Thận trọng ở người phù mạch do di truyền hoặc phù mạch tự phát do tăng nguy cơ phù mạch liên quan đến thuốc ức chế ACE.

Thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến thuốc ức chế ACE.

Người suy giảm chức năng thận. Do ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAA) nên có thể gây giảm chức năng thận và suy thận có hoặc không dẫn đến tử vong ở các người bệnh tăng huyết áp (đặc biệt ở người bệnh chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ RAA, như người bệnh suy tim sung huyết). Biểu hiện suy giảm chức năng thận thể hiện qua tăng urê huyết, tăng creatinin ở người bệnh dùng thuốc ức chế ACE, đặc biệt ở người bệnh tăng huyết áp kèm theo hẹp động mạch thận một hoặc hai bên, người bệnh bị suy thận trước đó, đã hoặc đang phối hợp với thuốc lợi tiểu. ADR này sẽ phục hồi khi ngừng thuốc ức chế ACE và/hoặc thuốc lợi tiểu phối hợp.

Nguy cơ hạ huyết áp mạnh có thể gây ngất khi dùng thuốc ức chế ACE ở người suy tim, hạ natri huyết, dùng thuốc lợi tiểu liều cao, thẩm tách thận hoặc giảm thể tích máu và/hoặc muối nghiêm trọng. Hạ huyết áp mạnh kèm theo giảm niệu và/hoặc tăng urê huyết và suy thận cấp dẫn đến tử vong có thể xảy ra ở người bệnh suy tim sung huyết. Ở những người bệnh này phải theo dõi chặt khi uống thuốc lần đầu và trong 2 tuần đầu điều trị. Nếu hạ huyết áp quá mức, phải truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%.

Người đái tháo đường, người suy thận, dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc chế độ bổ sung nhiều kali sẽ làm tăng nguy cơ gây tăng kali huyết của quinapril.

Kiểm tra chức năng thận và các chất điện giải trước khi dùng thuốc và trong quá trình điều trị bằng quinapril.

Tăng nguy cơ làm giảm bạch cầu trung tính hoặc làm mất bạch cầu hạt ở người suy thận hoặc bị bệnh tự miễn, đặc biệt các bệnh của hệ tạo keo ở mạch máu như lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì và bệnh suy tủy xương: Dẫn người bệnh đến bác sĩ khám ngay khi có các dấu hiệu nhiễm khuẩn, sốt, đau họng... vì có thể do giảm bạch cầu trung tính. Phải kiểm tra định kỳ số lượng bạch cầu trong máu người bệnh.

Trong phẫu thuật lớn hoặc khi gây mê với các thuốc gây hạ huyết áp, cần lưu ý quinapril ngăn cản hình thành angiotensin II, gây giải

phóng renin thứ phát, dẫn đến hạ huyết áp mạnh, cần điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn.

Thận trọng khi sử dụng quinapril ở bệnh nhân hẹp động mạch nặng hoặc có triệu chứng (do nguy cơ bị hạ huyết áp) và ở bệnh nhân bị phì đại cơ tim.

Suy giảm chức năng gan: Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân vì có thể gây vàng da tắc mật, hoại tử tế bào gan.

Suy giảm chức năng thận: Thận trọng khi sử dụng và cần theo dõi đáp ứng của người bệnh. Thường xảy ra tăng kali huyết và các tác dụng phụ khác, cần phải giảm liều thuốc. Ở người bệnh tăng huyết áp, chức năng thận thường giảm khi sử dụng thuốc ức chế ACE. Hiệu quả và tính an toàn của thuốc chưa được thiết lập ở người bệnh có mức lọc cầu thận dưới 10 ml/phút.

Thời kỳ mang thai

Các chất ức chế ACE qua được nhau thai. Người mang thai dùng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ làm tăng nguy cơ hình thành các bất thường bẩm sinh ở bào thai, trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh ở thai và trẻ sơ sinh gồm: hạ huyết áp, suy thận, vô niệu, giảm sản xương sọ. Tình trạng ít nước ối ở người mẹ có thể do giảm chức năng thận của thai.

Phải ngừng dùng thuốc ức chế ACE càng sớm càng tốt khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Có một lượng nhỏ quinapril bài tiết vào sữa mẹ, phải thận trọng khi sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Không nên dùng quinapril trong một vài tuần sau sinh, đặc biệt khi đẻ non do nguy cơ hạ huyết áp ở trẻ. Nếu cần thiết phải dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú, cần theo dõi huyết áp của trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ và thoáng qua. Các trường hợp phải ngừng điều trị vì ADR khoảng 4,7% ở người tăng huyết áp, 6,8% ở người suy tim sung huyết.

Thường gặp

Ho khan dai dẳng: Thường xảy ra khi điều trị, kéo dài suốt thời gian điều trị và mất đi trong vòng vài ngày sau khi ngừng thuốc.

Nhức đầu.

Tăng creatinin và nitrogen urê huyết (BUN) (tăng nhiều hơn ở người dùng quinapril kết hợp cùng thuốc lợi tiểu).

Tăng kali huyết ($\geq 5,8$ mmol/lít) gặp ở khoảng 2% người bệnh dùng quinapril, nhưng chỉ ít hơn 0,1% người bệnh phải ngừng điều trị vì tăng kali huyết.

Ít gặp

Tim mạch: tụt huyết áp (đặc biệt sau liều khởi đầu ở người bệnh giảm natri hoặc giảm thể tích máu, hoặc ở người suy tim sung huyết), đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Thần kinh: ngủ gà, ngất, mất ngủ, tình trạng kích động, trầm cảm, dị cảm.

Tiêu hóa: buồn nôn, loạn vị giác, đầy hơi, khô miệng và họng, tiêu chảy hoặc táo bón, đau bụng.

Da: ban da, ngứa.

Sinh dục: liệt dương.

Cơ - xương: đau khớp, đau lưng, đau cơ.

Mắt: giảm thị lực, rối loạn thị giác.

Khác: sốt, mệt, suy nhược, phù, toát mồ hôi, rụng tóc, viêm họng.

Hiếm gặp

Tim mạch: phù mạch, đau ngực (thường đi kèm với hạ huyết áp nghiêm trọng), đau thắt ngực, hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp tim, sốc tim, viêm mạch.

Tiêu hóa: viêm tụy, chảy máu đường tiêu hóa.

Gan: tăng enzym gan, vàng da ứ mật, viêm gan, hoại tử gan kịch phát.

Da: viêm da tróc vảy, mẩn cảm ánh sáng, viêm da và đa cơ.

Tiết niệu: suy thận cấp, làm xấu thêm tình trạng suy thận, tăng creatinin, tăng urê huyết.

Hô hấp: bệnh phổi thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin, viêm xoang, viêm mũi, đau họng, co thắt phế quản.

Huyết học: giảm bạch cầu trung tính hoặc chứng mất bạch cầu hạt (sốt, rét run), thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu.

Chuyển hóa: tăng kali huyết nặng, nhịp tim không đều

Khác: phản ứng kháng thể kháng nhân dương tính, nhạy cảm với ánh sáng, sốt, đau lưng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi bị phù mạch với các triệu chứng phù cục bộ ở mặt, niêm mạc mồm, môi và chân tay, chỉ cần ngừng thuốc, thường không cần phải điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin H₁ có thể làm giảm các triệu chứng.

Khi phù mao mạch xuất hiện ở khí quản, mắt, lưỡi hoặc cổ họng thì phải điều trị cấp cứu như sau:

Ngừng thuốc ngay và đưa người bệnh vào bệnh viện.

Tiêm ngay dưới da 0,3 - 0,5 ml dung dịch adrenalin 1/1 000.

Tiêm tĩnh mạch hydrocortison.

Xử trí hạ huyết áp nghiêm trọng: Nếu xảy ra tụt huyết áp khi dùng thuốc, cần đặt người bệnh nằm ngửa, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Nếu hạ huyết áp có triệu chứng rối loạn huyết động thì cần giảm liều hoặc ngừng quinapril hoặc thuốc lợi tiểu.

Nếu tăng nồng độ nitrogen urê huyết (BUN) và creatinin huyết cần giảm liều thuốc ức chế ACE và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng: của quinapril phải điều chỉnh cho phù hợp với mỗi người bệnh, trên cơ sở dung nạp và đáp ứng lâm sàng đối với thuốc. Độ an toàn và hiệu lực của quinapril ở trẻ em chưa được xác định. Quinapril đường uống là dạng muối quinapril hydroclorid, nhưng liều lượng được biểu thị dưới dạng base. 10,8 mg quinapril hydroclorid tương đương với 10,0 mg quinapril.

Điều trị tăng huyết áp:

Ở người không dùng thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu thông thường của quinapril là 10 mg/lần, 1 lần/ngày. Ở người bệnh từ 65 tuổi trở lên, liều khởi đầu là 2,5 mg/lần, 1 lần/ngày. Ở người bị mất nước và giảm natri huyết do dùng thuốc lợi tiểu từ trước, liều khởi đầu của quinapril là 5 mg/lần. Vì ở một số người có thể bị hạ huyết áp mạnh khi bắt đầu điều trị với các thuốc ức chế ACE, liều đầu tiên nên bắt đầu lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh, nhưng thường chậm, sau những khoảng thời gian ít nhất 2 tuần.

Liều duy trì thông thường là 20 - 40 mg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần bằng nhau. Có thể dùng đến tối đa 80 mg/ngày. Nếu cần thiết, có thể dùng thêm một thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu: Để giảm nguy cơ tụt huyết áp có thể xảy ra ở người đang dùng thuốc lợi tiểu, nếu có thể được, nên ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng quinapril. Sau đó, nếu dùng một mình quinapril không kiểm soát đầy đủ được huyết áp, có thể dùng lại thuốc lợi tiểu một cách thận trọng.

Nếu không thể ngừng thuốc lợi tiểu, dùng liều khởi đầu 2,5 mg quinapril/ngày dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc trong vài giờ, đến khi huyết áp ổn định.

Điều trị suy tim sung huyết:

Do nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng, phải theo dõi rất chặt người bệnh khi bắt đầu điều trị bằng quinapril, đồng thời xem xét việc dùng thuốc lợi tiểu thời gian gần đây và khả năng bị giảm dịch và/hoặc natri huyết nặng ở người bệnh. Người bệnh bị suy tim sung huyết có hoặc không có suy thận đều phải được theo dõi chặt

trong 2 tuần đầu điều trị bằng quinapril và bất kỳ khi nào tăng liều quinapril và/hoặc thuốc lợi tiểu.

Liều khởi đầu thường dùng ở người lớn suy tim sung huyết có nồng độ natri huyết và chức năng thận bình thường là uống 5 mg/lần, 2 lần/ngày. Sau liều khởi đầu, phải theo dõi chặt người bệnh ít nhất 2 giờ xem có dấu hiệu hạ huyết áp ($\leq 90/60$ mmHg) hoặc tụt huyết áp tư thế đứng. Nếu có, phải chờ cho huyết áp ổn định và điều chỉnh lại liều chuẩn ban đầu của quinapril hoặc giảm liều thuốc lợi tiểu. Điều chỉnh liều hàng tuần đến liều có hiệu quả, thường liều duy trì là 10 - 20 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia làm 2 lần bằng nhau. Có thể tăng liều tối đa đến 40 mg/ngày.

Ở người suy tim sung huyết đang dùng digitalis và/hoặc thuốc lợi tiểu, nếu người bệnh bị giảm thể tích và natri huyết, phải dùng liều khởi đầu quinapril thấp hơn, có thể bắt đầu bằng liều 2,5 mg. Ở những người bệnh không thể uống được quinapril, có thể dùng quinaprilat tiêm tĩnh mạch, liều thường dùng mỗi lần 1,25 - 10 mg, ngày hai lần.

Liều dùng ở người suy thận:

Ở người tăng huyết áp kèm suy thận, phải điều chỉnh liều dùng theo mức độ suy thận, đồng thời phải xem xét nguy cơ làm giảm bạch cầu trung tính của quinapril. Liều khởi đầu quinapril ở người suy thận khuyến cáo như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khởi đầu tối đa một ngày trong điều trị tăng huyết áp	Liều khởi đầu tối đa một ngày trong điều trị suy tim sung huyết
> 60 ml/phút	10 mg	5 mg
> 30 - 60 ml/phút	5 mg	
10 - 30 ml/phút	2,5 mg	2,5 mg
< 10 ml/phút	Không đủ số liệu để khuyến cáo	-

Các liều tiếp sau phải được điều chỉnh theo sự dung nạp và đáp ứng huyết áp của mỗi người bệnh, thường sau khoảng thời gian ít nhất 2 tuần.

Ở người bệnh suy tim kèm suy thận, liều khởi đầu của quinapril là 5 mg nếu $Cl_{cr} > 30$ ml/phút và 2,5 mg nếu Cl_{cr} từ 10 - 30 ml/phút, theo dõi chặt người bệnh. Nếu ngày đầu dung nạp tốt, những ngày sau dùng quinapril 2 lần mỗi ngày. Nếu không có hiện tượng hạ huyết áp quá mức hoặc làm xấu thêm chức năng thận, có thể tăng liều quinapril hàng tuần dựa trên đáp ứng huyết động và lâm sàng. Không cần chỉnh liều quinapril khi đang phối hợp với thuốc lợi tiểu hydroclorothiazid ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận lớn hơn 30 ml/phút. Ở bệnh nhân suy thận nặng, nên thay thuốc lợi tiểu hydroclorothiazid bằng thuốc lợi tiểu quai, không phối hợp quinapril và hydroclorothiazid ở những người bệnh này.

Tương tác thuốc

Dùng rượu, thuốc lợi tiểu hoặc các thuốc hạ huyết áp khác đồng thời với thuốc ức chế ACE có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Hạ huyết áp mạnh và đột ngột có thể xảy ra trong vòng 1 - 5 giờ sau liều khởi đầu của các thuốc ức chế ACE, đặc biệt ở người giảm thể tích và natri huyết do dùng thuốc lợi tiểu. Ngừng thuốc lợi tiểu hoặc tăng đưa muối vào cơ thể một cách thận trọng trong khoảng 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng quinapril, hoặc liều khởi đầu quinapril thấp hơn sẽ hạn chế được tác dụng này. Nếu người bệnh đang dùng liều thuốc lợi tiểu lớn hơn 80 mg furosemid, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi bắt đầu dùng quinapril liều đầu tiên, ở một số bệnh nhân cần giảm hoặc ngừng thuốc lợi tiểu tối thiểu trước khi dùng quinapril 24 giờ (nhưng không thể ngừng ở bệnh nhân suy tim do nguy cơ phù phổi). Nếu không thể ngừng thuốc lợi

tiểu liều cao, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân tối thiểu trong vòng 2 giờ khi bắt đầu dùng quinapril hoặc đến khi huyết áp ổn định.

Tác dụng của quinapril có thể bị giảm bởi các thuốc kháng acid, aprotinin, các thuốc NSAID, các salicylat, yohimbin. Các NSAID, đặc biệt indomethacin làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE, làm tăng nguy cơ tổn thương thận. Các thuốc giống giao cảm làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE. Quinapril có thể làm giảm tác dụng của các kháng sinh nhóm quinolon và các dẫn chất của tetracyclin. Tetracyclin hoặc các thuốc khác có tương tác với magnesi khi dùng đồng thời với quinapril có thể bị giảm hấp thu. Hấp thu của tetracyclin giảm khoảng 28 - 37%, có thể do có lượng magnesi cao trong viên quinapril.

Dùng các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối chứa kali, các chất bổ sung kali cùng thuốc ức chế ACE làm tăng nguy cơ tăng kali huyết, phải thường xuyên theo dõi nồng độ kali trong máu.

Alopurinol, các chất kìm hãm tế bào, procainamid, corticoid hoặc các chất ức chế tùy xương có thể làm tăng nguy cơ phát triển ADR của các thuốc ức chế ACE, như chứng giảm bạch cầu trung tính và/hoặc chứng mất bạch cầu hạt, có thể gây tử vong. Dùng thuốc ức chế ACE đồng thời với lithi làm tăng có hồi phục nồng độ lithi trong huyết thanh và tăng độc tính của lithi.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Không có đủ số liệu về quá liều quinapril ở người. Liều quinapril 1 440 - 4 280 mg/kg gây tỷ lệ chết có ý nghĩa ở chuột nhắt và chuột cống. Hầu hết biểu hiện lâm sàng quá liều là các triệu chứng của hạ huyết áp nghiêm trọng.

Xử trí: Làm tăng thể tích máu, điều trị mất nước và mất cân bằng điện giải.

Các biện pháp lọc máu ngoài thận có rất ít tác dụng thải trừ quinapril và quinaprilat. Angiotensin II có thể dự đoán như là chất giải độc - đối kháng đặc hiệu trong điều trị quá liều quinapril, nhưng chỉ có thể dùng trong một số nghiên cứu. Vì tác dụng hạ huyết áp của quinapril là do giãn mạch và giảm thể tích máu, nên điều trị quá liều quinapril bằng truyền dung dịch natri clorid 0,9%.

Cập nhật lần cuối: 2018.

QUININ

Tên chung quốc tế: Quinine.

Mã ATC: P01BC01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 300 mg (dạng quinin dihydroclorid hoặc quinin hydroclorid).

Viên nén: 125 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg (dạng quinin sulfat).

Viên nang: 250 mg, 324 mg (dạng quinin sulfat).

Ống tiêm: 200 mg/2 ml, 300 mg/1 ml, 300 mg/2 ml, 400 mg/2 ml, 400 mg/4 ml, 600 mg/2 ml (quinin dihydroclorid).

Ống tiêm: 100 mg/10 ml (quinin dihydroclorid trong dung dịch natri clorid 0,9%).

100 mg quinin base khan tương ứng với: 122 mg quinin dihydroclorid, 122 mg quinin hydroclorid, 121 mg quinin sulfat, 122 mg quinin ethylcarbonat (là chất không đắng), 130 mg quinin hydrobromid, 169 mg quinin bisulfat.

Các dạng muối quinin sulfat, hydroclorid, dihydroclorid và ethylcarbonat tương ứng với hàm lượng quinin base gần bằng nhau. Vì vậy, có thể dùng các dạng muối này thay thế nhau theo liều chỉ định.

Dược lực học

Tác dụng trên ký sinh trùng sốt rét:

Quinin có tác dụng diệt nhanh thể phân liệt của *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* và *P. knowlesi*; ít tác dụng lên thể thoa trùng và các thể tiền hồng cầu. Thuốc có tác dụng diệt thể giao tử của *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, không có tác dụng diệt thể giao tử của *P. falciparum*. Do đó không dùng quinin để phòng bệnh. Quinin độc và tác dụng kém hơn cloroquin trong phòng và điều trị sốt rét nhưng có giá trị đặc biệt để điều trị sốt rét nặng và sốt rét ác tính do *P. falciparum* kháng cloroquin hoặc do các chủng đa kháng với nhiều thuốc sốt rét khác gây ra.

Quinin cũng có thể bị kháng bởi *P. falciparum*, trong điều trị phải dùng phối hợp với một thuốc diệt thể phân liệt trong máu có tác dụng chậm hơn như sulfadoxin hoặc tetracyclin.

Cơ chế tác dụng của quinin trên ký sinh trùng sốt rét là ngăn cản tổng hợp acid nucleic hoặc giảm chức năng của tiêu thể. Quinin làm giảm hấp thụ oxy và chuyển hóa carbohydrat, xen vào chuỗi DNA, làm gián đoạn quá trình nhân rộng và phiên mã của ký sinh trùng.

Tác dụng lên hệ cơ:

Quinin còn có tác dụng lên cơ giống cura do làm tăng ngưỡng nơi tiếp nối thần kinh vận động, phong bế dẫn truyền xung động, do đó làm ngăn cản giải phóng acetylcholin. Quinin có tác dụng đối kháng physostigmin, giảm trương lực cơ, có thể gây suy hô hấp và rối loạn phát âm ở người bị bệnh nhược cơ. Thuốc cũng ảnh hưởng đến sự phân bố của calci trong sợi cơ.

Tác dụng khác: Quinin có tác dụng gây tê cục bộ, giảm đau, hạ nhiệt và thúc đẻ. Quinin cũng có tác dụng trên tim mạch tương tự quinidin.

Dược động học

Hấp thu: Quinin hấp thu nhanh qua cả đường uống và đường tiêm. Khi uống muối quinin, ở người lớn khỏe mạnh, 76 - 88% thuốc được hấp thu và đạt nồng độ tối đa trong máu sau 1 - 3 giờ. Sự hấp thu thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhưng bị chậm lại bởi các thuốc kháng acid chứa nhôm và/hoặc magnesi.

Ở người sốt rét, hấp thu thuốc cao hơn so với người khỏe mạnh, có thể do sốt rét làm suy giảm chức năng gan dẫn đến giảm độ thanh thải toàn bộ cơ thể và giảm thể tích phân bố của thuốc; hệ số thanh thải giảm nhiều hơn thể tích phân bố nên thời gian bán hủy tăng khoảng 11 - 18 giờ. Nồng độ quinin tự do trong huyết tương người bệnh cũng giảm từ 15% xuống còn 5 - 10% quinin toàn phần trong huyết tương, tương quan với hàm lượng alpha-1-glycoprotein tăng lên khi bị bệnh sốt rét. Nồng độ trong hồng cầu khoảng 30 - 40% và trong dịch não tủy 2 - 5%. Nồng độ quinin tự do trong huyết tương cần đạt để có hiệu lực điều trị tốt với độc tính thấp nhất là 0,2 - 2 mg/lít tùy theo độ nhạy cảm của ký sinh trùng gây bệnh.

Phân bố: Thuốc được phân bố rộng rãi khắp các mô của cơ thể, qua được hàng rào máu - não, có trong dịch não tủy, sữa mẹ và qua được nhau thai. Quinin dễ dàng khuếch tán vào các mô của thai nhi, chuyển hóa nhiều ở gan.

Chuyển hóa: Quinin được chuyển hóa hầu hết ở gan, chủ yếu bởi enzym CYP3A4 và một số enzym khác như CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6. Chất chuyển hóa ban đầu của quinin là 3-hydroxyquinin, đóng góp 10% hoạt tính chống sốt rét so với chất mẹ.

Thải trừ: Khoảng 20% quinin được thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu, một lượng nhỏ thải qua mật và nước bọt. Tăng bài tiết khi nước tiểu acid. Nửa đời thải trừ của quinin từ 1,0 - 5,9 giờ.

Dược động học của quinin thay đổi đáng kể ở bệnh nhân mắc sốt rét. Cả thể tích phân bố và hệ số thanh thải đều giảm tương ứng với mức độ nặng của bệnh, vì thế làm tăng nồng độ của quinin trong huyết tương ở bệnh nhân sốt rét ác tính. Ở người khỏe mạnh, liên