BỘ Y TẾ

DƯỢC LÝ HỌC

TẬP 1

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO BÁC SĨ ĐA KHOA)

Mã số: Đ.01.Y.14

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC
HÀ NỘI – 2007

Chỉ đạo biên soạn:
VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO - BỘ Y TẾ

Chủ biên:
GS.TS. ĐÀO VĂN PHAN

Những người biên soạn:
PGS.TS. NGUYỄN TRẦN THỊ GIÁNG HƯƠNG
GS.TS. ĐÀO VĂN PHAN

PGS.TS. NGUYỄN TRỌNG THÔNG

Thư ký biên soạn:
NGUYỄN KIỀU VÂN

Tham gia tổ chức bản thảo:
ThS. PHÍ VĂN THÂM
TS. NGUYỄN MẠNH PHA

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

874 - 2007/CXB/9 - 1918/GD Mã số: 7K729M7 - DAI

Lời giới thiệu

*Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo **Bác sĩ đa khoa**. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy - học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách đạt chuẩn chuyên môn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.*

*Sách **DƯỢC LÝ HỌC** được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Y Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các tác giả PGS.TS. Nguyễn Trần thị Giáng Hương, GS.TS. Đào Văn Phan, PGS.TS. Nguyễn Trọng Thông biên soạn theo phương châm: kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học, cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.*

*Sách **DƯỢC LÝ HỌC** đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học chuyên ngành Bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định năm 2007. Bộ Y tế quyết định ban hành là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.*

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách; Cảm ơn GS.TSKH. Hoàng Tích Huyền, PGS.TS. Mai Phương Mai đã đọc và phản biện để cuốn sách sớm hoàn thành kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO - BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Cuốn sách này được biên soạn dùng để giảng dạy môn DƯỢC LÝ HỌC cho các Trường Đại học Y, đào tạo Bác sĩ đa khoa định hướng cộng đồng.

Ngày nay, trên thị trường Việt Nam có tới hơn mười nghìn mặt hàng thuốc đang lưu hành. Các thầy thuốc luôn đứng trước thử thách rất lớn trong việc lựa chọn thuốc cho điều trị nhằm thực hiện phương châm "sử dụng thuốc an toàn và hợp lý".

Thầy thuốc điều trị không "chạy" theo từng tên thuốc mà cần phải hiểu rõ tác dụng của từng nhóm thuốc để có hướng sử dụng cho đúng. Cuốn sách này được biên soạn nhằm cung cấp cho sinh viên những kiến thức cơ bản về cơ chế tác dụng của từng nhóm thuốc phân theo tác dụng sinh lý - bệnh lý - điều trị học. Trên cơ sở hiểu rõ cơ chế tác dụng, các thầy thuốc sẽ hiểu rõ các áp dụng lâm sàng của thuốc như chỉ định, chống chỉ định, tác dụng không mong muốn. Từ những kiến thức cơ bản này, trong quá trình thực hành, cùng với sự phát triển của các thuốc mới, người đọc hoàn toàn có thể hiểu thêm đặc điểm của các thuốc cụ thể để sử dụng được "an toàn và hợp lý".

Khoa học kỹ thuật đang không ngừng phát triển. Các loại thuốc mới đang liên tục xuất hiện. Thậm chí còn có thuốc bị loại trừ sau vài năm được phép lưu hành. Vì vậy các thầy thuốc cần luôn cập nhật thông tin bằng các nguồn khác nhau. Cuốn sách giáo khoa không thể làm được việc này vì sau vài năm mới tái bản một lần.

Các tác giả cố gắng biên soạn những kiến thức dược lý học cơ bản cho sinh viên theo đúng chương trình quy định của Bộ Y tế. Những kiến thức này đủ để làm cơ sở cho sinh viên y đa khoa thực hành và tự học sau khi ra trường.

Các tác giả rất mong nhận được những ý kiến đóng góp của đông đảo bạn đọc và các đồng nghiệp trong ngành y dược.

CÁC TÁC GIẢ

KHÁI NIỆM VỀ DƯỢC LÝ HỌC

Dược lý học (Pharmacology) theo tu từ học là môn khoa học về thuốc. Nhưng để tránh ý nghĩa quá rộng của từ này, Dược lý học chỉ bao hàm mọi nghiên cứu về sự tương tác của thuốc với các hệ sinh học.

Thuốc là các chất hoặc hợp chất có tác dụng điều trị hoặc dự phòng bệnh tật cho người và súc vật, hoặc dùng trong chẩn đoán bệnh ở lâm sàng, dùng để khôi phục, điều chỉnh các chức năng của cơ quan

trong cơ thể.

Thuốc có thể có nguồn gốc từ thực vật (cây canhkina, cây ba gạc), từ động vật (insulin chiết xuất từ tụy tạng bò, lợn), từ khoáng vật, kim loại (kaolin, thuỷ ngân, muối vàng) hoặc là từ các chất bán tổng hợp, tổng hợp hoá học (ampicilin, sulfamid).

Đầu tiên, thuốc phải được nghiên cứu trên súc vật thực nghiệm để xác định được tác dụng, cơ chế tác dụng, độc tính, liều điều trị, liều độc, tác dụng gây đột biến, gây quái thai, gây ung thư... Đó là đối tượng của môn *Dược lý học thực nghiệm* (Experimental pharmacology). Những nghiên cứu này nhằm đảm bảo an toàn đến mức tối đa cho người dùng thuốc. Chỉ sau khi có đủ số liệu đáng tin cậy về thực nghiệm trên súc vật mới được áp dụng cho người.

Tuy nhiên, súc vật phản ứng với thuốc không hoàn toàn giống người; vì vậy sau giai đoạn thực nghiệm trên súc vật, thuốc phải được thử trên nhóm người tình nguyện, trên các nhóm bệnh nhân tại các cơ sở khác nhau, có so sánh với các nhóm dùng thuốc kinh điển hoặc thuốc vờ (placebo), nhằm đánh giá lại các tác dụng đã gặp trong thực nghiệm và đồng thời phát hiện các triệu chứng mới, nhất là các tác dụng không mong muốn chưa thấy hoặc không thể thấy được trên súc vật (buồn nôn, chóng mặt, nhức đầu, phản ứng dị ứng...). Những nghiên cứu này là mục tiêu của môn *Dược lý học lâm sàng* (Clinical pharmacology).

Cuốn sách giáo khoa này mang tính chất *Dược lý y học* (Medical pharmacology), viết cho sinh viên trường Y và thầy thuốc thực hành, nhằm cung cấp những kiến thức về tác dụng của thuốc và những vấn đề liên quan đến điều trị để thầy thuốc có thể kê đơn được an toàn và hợp lý.

Dược lý học luôn dựa trên những thành tựu mới nhất của các ngành khoa học có liên quan như sinh lý, sinh hoá, sinh học, di truyền học... để ngày càng hiểu sâu về cơ chế phân tử của thuốc, giúp cho nghiên cứu sản xuất các thuốc mới ngày càng có tính đặc hiệu, không ngừng nâng cao hiệu quả điều trị.

Dược lý học còn chia thành:

Dược lực học (Pharmacodynamics) nghiên cứu tác động của thuốc trên cơ thể sống. Mỗi loại thuốc, tuỳ theo liều dùng sẽ có tác dụng sớm, đặc hiệu trên một mô, một cơ quan hay một hệ thống của cơ thể, được sử dụng để điều trị bệnh, được gọi là tác dụng chính. Ngoài ra, mỗi thuốc lại còn có thể có nhiều tác dụng khác, không được dùng để điều trị, trái lại còn gây phiền hà cho người dùng thuốc (buồn nôn, chóng mặt, đánh trống ngực...), được gọi là tác dụng phụ, tác dụng không mong muốn hay tác dụng ngoại ý. Tất cả các tác dụng đó là đối tượng nghiên cứu của Dược lực học. Trong cuốn sách này, nó được viết vào mục "tác dụng dược lý".

Dược động học (Pharmacokinetics) nghiên cứu về tác động của cơ thể đến thuốc, đó là động học của sự hấp thu, phân phối, chuyển hoá và thải trừ thuốc. Người thầy thuốc rất cần những thông tin này để biết cách chọn đường đưa thuốc vào cơ thể (uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch...), số lần dùng thuốc trong ngày, liều lượng thuốc tuỳ theo từng trường hợp (tuổi, trạng thái bệnh, trạng thái sinh lý...).

Dược lý thời khắc (Chronopharmacology) nghiên cứu ảnh hưởng của nhịp sinh học trong ngày, trong năm đến tác động của thuốc. Hoạt động sinh lý của người và động vật chịu ảnh hưởng rõ rệt bởi các thay đổi của môi trường sống như ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm... Các hoạt động này biến đổi nhịp nhàng, có chu kỳ, gọi là nhịp sinh học (trong ngày, trong tháng, trong năm). Tác động của thuốc cũng có thể thay đổi theo nhịp này. Người thầy thuốc cần biết để chọn thời điểm và liều lượng thuốc tối ưu.

Dược lý di truyền (Pharmacogenetics) nghiên cứu những thay đổi về tính cảm thụ của cá thể, của gia

đình hay chủng tộc với thuốc do nguyên nhân di truyền. Ví dụ người thiếu G_6PD rất dễ bị thiếu máu tan máu do dùng sulfamid, thuốc chống sốt rét... ngay cả với liều điều trị thông thường. Có thể nói Dược lý di truyền là môn giao thoa giữa Dược lý - Di truyền - Hoá sinh và Dược động học.

Dược lý cảnh giác hay Cảnh giác thuốc (Pharmacovigilance) chuyên thu thập và đánh giá một cách có hệ thống các phản ứng độc hại có liên quan đến việc dùng thuốc trong cộng đồng. Phản ứng độc hại là những phản ứng không mong muốn (ngoại ý) xảy ra một cách ngẫu nhiên với các liều thuốc vẫn dùng để dự phòng, chẩn đoán hay điều trị bệnh. Phenacetin là thuốc hạ sốt, phải 75 năm sau khi dùng phổ biến mới phát hiện được tác dụng gây độc của thuốc; sau 30 năm mới thấy được chứng suy giảm bạch cầu của amidopyrin.

Những môn học trên là những chuyên khoa sâu của Dược lý học. Người thầy thuốc càng biết rõ về thuốc càng nắm được "nghệ thuật" kê đơn an toàn và hợp lý. Vì điều kiện thời gian và khuôn khổ, cuốn sách này chủ yếu cung cấp những kiến thức về dược lực học, dược động học và với một số thuốc đặc biệt, có lưu ý đến dược lý di truyền, dược lý cảnh giác...

Mục tiêu của môn Dược lý học là để sinh viên sau khi học xong có thể:

- Trình bày và giải thích được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị của các thuốc đại diện trong từng nhóm.

- Phân tích được tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc để biết cách phòng và xử trí.

- Kê được các đơn thuốc đúng nguyên tắc, đúng chuyên môn, đúng pháp lý.

Người thầy thuốc nên nhớ rằng:

– Không có thuốc nào vô hại.

– Chỉ dùng khi thật cần, hết sức tránh lạm dụng thuốc.

– Không phải thuốc đắt tiền luôn luôn là thuốc tốt nhất.

– Trong quá trình hành nghề, thầy thuốc phải luôn luôn học hỏi để nắm được các kiến thức dược lý của các thuốc mới hoặc những hiểu biết mới, những áp dụng mới của các thuốc cũ.

Chương I
DƯỢC LÝ HỌC ĐẠI CƯƠNG

Bài 1
ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC

MỤC TIÊU

1. Phân tích được quá trình hấp thu và phân phối thuốc trong cơ thể.

2. Nêu được ý nghĩa các thông số dược động học của các quá trình hấp thu và phân phối thuốc.

3. Nêu được ý nghĩa của việc gắn thuốc vào protein huyết tương.

4. Trình bày được những quá trình và ý nghĩa của sự chuyển hoá thuốc trong cơ thể.

5. Kể ra được ý nghĩa thông số dược động học về hệ số thanh thải, thời gian bán thải ($t_{1/2}$) và các đường thải trừ thuốc khỏi cơ thể.

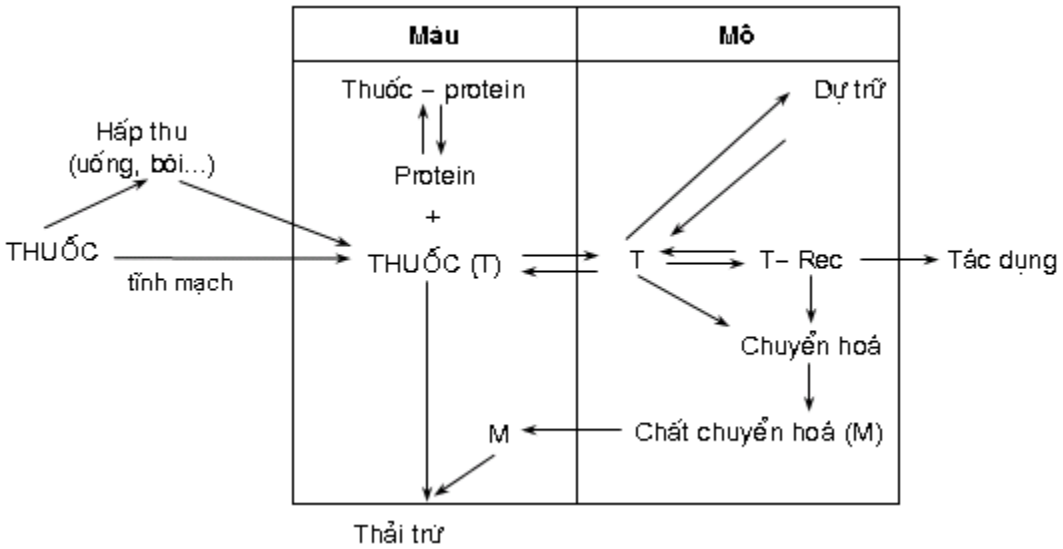
Dược động học (Pharmacokinetics) nghiên cứu các quá trình chuyển vận của thuốc từ lúc được hấp thu vào cơ thể cho đến khi bị thải trừ hoàn toàn (Hình 1.1). Các quá trình đó là:

- Sự hấp thu (Absorption)

- Sự phân phối (Distribution)

- Sự chuyển hoá (Metabolism)

- Sự thải trừ (Excretion).



Hình 1.1. **Sự chuyển vận của thuốc trong cơ thể**

Để thực hiện được những quá trình này, thuốc phải vượt qua các màng tế bào. Vì thế, trước khi nghiên cứu 4 quá trình này, cần nhắc lại các cơ chế vận chuyển thuốc qua màng sinh học và các đặc tính lý hoá của thuốc và màng sinh học có ảnh hưởng đến các quá trình vận chuyển đó.

1. CÁC CÁCH VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG SINH HỌC

1.1. Đặc tính lý hoá của thuốc

- Thuốc là các phân tử thường có khối lượng phân tử $P_M \leq 600$. Chúng đều là các acid hoặc các base yếu.

- Kích thước phân tử của thuốc có thể thay đổi từ rất nhỏ ($P_M = 7$ như ion lithi) cho tới rất lớn (như alteplase - tPA - là protein có $P_M = 59.050$). Tuy nhiên, đa số có P_M từ 100 - 1.000. Để gắn "khít" vào một loại receptor, phân tử thuốc cần đạt được một *kích cỡ duy nhất đủ với kích thước của receptor đặc hiệu* để thuốc không gắn được vào các receptor khác (mang tính chọn lọc). Kinh nghiệm cho thấy P_M nhỏ nhất phải đạt khoảng 100 và không quá 1.000, vì lớn quá thì không qua được các màng sinh học để tới nơi tác dụng.

Một số thuốc là acid yếu: là phân tử trung tính có thể phân ly thuận nghịch thành một anion (điện tích âm) và một proton (điện tích dương).

$$\underset{\text{Aspirin trung tính}}{C_8H_7O_2COOH} \rightleftharpoons \underset{\text{Aspirin anion}}{C_8H_7O_2COO^-} + \underset{\text{Proton}}{H^+}$$

Một số thuốc là base yếu: là một phân tử trung tính có thể tạo thành một cation (điện tích dương) bằng cách kết hợp với một proton:

$$\underset{\text{Pyrimethamin cation}}{C_{12}H_{11}ClN_3NH_3^+} \rightleftharpoons \underset{\text{Pyrimethamin trung tính}}{C_{12}H_{11}ClN_3NH_2} + \underset{\text{Proton}}{H^+}$$

- Các phân tử thuốc được sản xuất dưới các dạng bào chế khác nhau để:

+ Tan được trong nước (dịch tiêu hoá, dịch khe), do đó dễ được hấp thu.

+ Tan được trong lipid để thấm qua được màng tế bào, gây ra được tác dụng dược lý vì màng tế bào chứa nhiều phospholipid.

Vì vậy để được hấp thu vào tế bào thuận lợi nhất, thuốc cần có một tỷ lệ tan trong nước/tan trong lipid thích hợp.

- Các phân tử thuốc còn được đặc trưng bởi hằng số phân ly pKa

pKa được suy ra từ phương trình Henderson - Hasselbach:

$$pH = pKa + \log \frac{\text{dạng ion hoá}}{\text{dạng không ion hoá}}$$

Cho một acid

$$pKa = pH + \log \frac{\text{nồng độ phân tử}}{\text{nồng độ ion}}$$

Cho một base

$$pKa = pH + \log \frac{\text{nồng độ ion}}{\text{nồng độ phân tử}}$$

K là hằng số phân ly của một acid; pKa = -logK

pKa dùng cho cả acid và base.

Một acid hữu cơ có pKa thấp là một acid mạnh và ngược lại. Một base có pKa thấp là một base yếu, và ngược lại.

Nói một cách khác, khi một thuốc có hằng số pKa bằng với pH của môi trường thì 50% thuốc có ở dạng ion hoá (không khuếch tán được qua màng) và 50% ở dạng không ion hoá (có thể khuếch tán được). Vì khi đó, nồng độ phân tử/nồng độ ion = 1 và log1 = 0.

Nói chung, một thuốc phân tán tốt, dễ được hấp thu khi:

+ Có trọng lượng phân tử thấp.

+ Ít bị ion hoá: phụ thuộc vào hằng số phân ly (pKa) của thuốc và pH của môi trường.

+ Dễ tan trong dịch tiêu hoá (tan trong nước).

+ Tan được trong lipid của màng tế bào.

1.2. Vận chuyển thuốc bằng cách lọc

Những thuốc có *khối lượng phân tử thấp (100 - 200), tan được trong nước* nhưng không tan được trong lipid sẽ chui qua các ống dẫn (d = 4 - 40Å) của màng sinh học do sự chênh lệch áp lực thuỷ tĩnh. Ống dẫn của mao mạch cơ vân có đường kính là 30Å, của mao mạch não là 7 - 9Å, vì thế nhiều thuốc không vào được thần kinh trung ương.

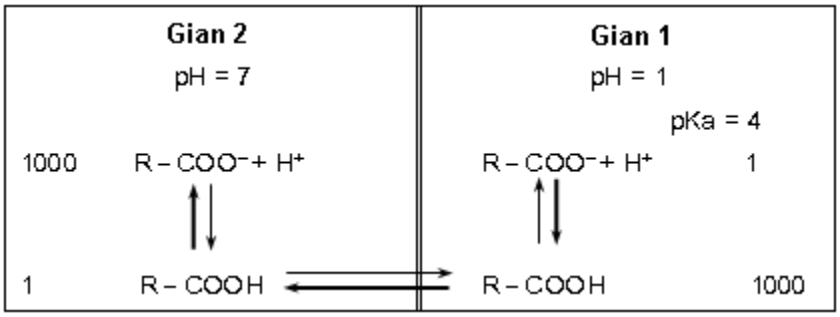
1.3. Vận chuyển bằng khuếch tán thụ động

Những phân tử thuốc tan được trong nước/lipid sẽ chuyển qua màng từ nơi có nồng độ cao sang nơi có nồng độ thấp.

Điều kiện của sự khuếch tán thụ động là thuốc *ít bị ion hoá* và *có nồng độ cao* ở bề mặt màng. Chất ion hoá sẽ dễ tan trong nước, còn chất không ion hoá sẽ tan được trong lipid và dễ hấp thu qua màng.

Sự khuếch tán của acid và base yếu phụ thuộc vào hằng số phân ly pKa của thuốc và pH của môi trường.

Ví dụ: khi uống 1 thuốc là acid yếu, có pKa = 4, gian 1 dạ dày có pH = 1 và gian 2 là huyết tương có pH = 7 (Hình 1.2).



Hình 1.2. **Sự khuếch tán qua màng**

Áp dụng phương trình Henderson - Hasselbach, ta có:

Ở gian 1 (dạ dày):

$$\log \frac{[R-COOH]}{[R-COO^-]} = 4 - 1 = 3; \text{ Log của } 3 = 1000$$

Ở gian 2 (máu):

$$\log \frac{[R-COOH]}{[R-COO^-]} = 4 - 7 = -3; \text{ Log của } -3 = 1/1000$$

Vì chỉ phần không ion hoá và có nồng độ cao mới khuếch tán được qua màng cho nên acid này sẽ chuyển từ gian 1 (dạ dày) sang gian 2 (huyết tương) và được hấp thu.

Trị số pKa của một số thuốc là acid yếu và base yếu được ghi ở bảng 1.1. Nên nhớ rằng base có pKa cao là base mạnh và acid có pKa cao là acid yếu.

Bảng 1.1. **Trị số pKa của một số thuốc là acid và base yếu**
(ở nhiệt độ 25^0C)

Acid yếu	*pKa*	*Base yếu*	*pKa*
Acid salicylic	3,00	Reserpin	6,6
Acid acetylsalicylic	3,49	Codein	7,9
Sulfadiazin	6,48	Quinin	8,4
Barbital	7,91	Procain	8,8
Acid boric	9,24	Atropin	9,65

Sự ion hoá của thuốc còn phụ thuộc vào pH môi trường.

Bảng 1.2. **Ảnh hưởng của pH đến sự ion hoá của acid salicylic có pKa = 3**

pH	*% không ion hoá*
1	99,0
2	90,9
3	50,0
4	9,09
5	0,99
6	0,10

Như vậy, acid salicylic (aspirin) được hấp thu nhiều ở dạ dày và phần trên của ống tiêu hoá. Qua bảng này cho thấy khi bị ngộ độc thuốc, muốn ngăn cản hấp thu hoặc thuốc đã bị hấp thu ra ngoài, ta có thể thay đổi pH của môi trường.

Ví dụ phenobarbital (Luminal, Gardenal) là một acid yếu có pKa = 7,2; nước tiểu bình thường có pH cũng bằng 7,2 nên phenobarbital bị ion hoá 50%. Khi nâng pH của nước tiểu lên 8, độ ion hoá của thuốc sẽ là 86%, do đó thuốc không thấm được vào tế bào. Điều này đã được dùng trong điều trị nhiễm độc phenobarbital: truyền dung dịch $NaHCO_3$ 1,4% để base hoá nước tiểu, thuốc sẽ bị tăng thải trừ.

Đối với một chất khí (ví dụ thuốc mê bay hơi), sự khuếch tán từ không khí tới phế nang vào máu phụ thuộc vào áp lực riêng phần của chất khí gây mê có trong không khí thở vào và độ hoà tan của khí mê trong máu.

1.4. Vận chuyển tích cực

Vận chuyển tích cực là sự tải thuốc từ bên này sang bên kia màng sinh học nhờ một "chất vận chuyển" (carrier) đặc hiệu có sẵn trong màng sinh học.

* Đặc điểm của sự vận chuyển này là:

- Có tính bão hoà: do số lượng carrier có hạn.

- Có tính đặc hiệu: mỗi carrier chỉ tạo phức với vài chất có cấu trúc đặc hiệu với nó.

- Có tính cạnh tranh: các thuốc có cấu trúc gần giống nhau có thể gắn cạnh tranh với một carrier, chất nào có ái lực mạnh hơn sẽ gắn được nhiều hơn.

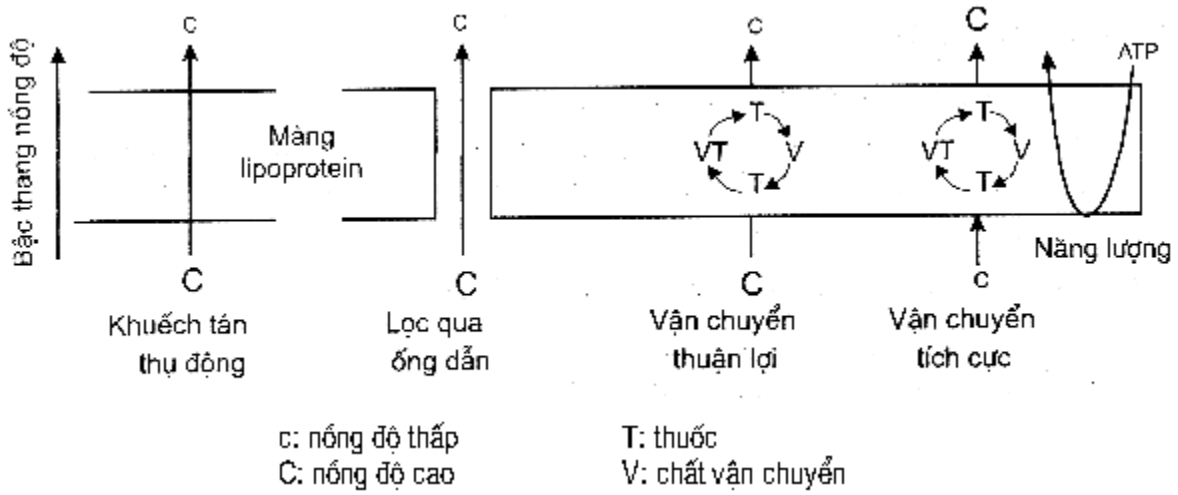
- Có thể bị ức chế: một số thuốc (như actinomycin D) làm carrier giảm khả năng gắn thuốc để vận chuyển.

* Hình thức vận chuyển: có hai cách

- Vận chuyển thuận lợi: khi kèm theo carrier lại có cả sự chênh lệch bậc thang nồng độ, vì vậy sự vận chuyển này không cần năng lượng. Ví dụ vận chuyển glucose, pyramidon.

- Vận chuyển tích cực thực thụ: là vận chuyển đi ngược bậc thang nồng độ, từ nơi có nồng độ thấp

sang nơi có nồng độ cao hơn. Vì vậy đòi hỏi phải có năng lượng được cung cấp do ATP thuỷ phân, thường được gọi là các "bơm", ví dụ sự vận chuyển của Na^+, K^+, Ca^{++}, I^-, acid amin.



Hình 1.3. **Các cách vận chuyển thuốc qua màng sinh học**

2. CÁC QUÁ TRÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

2.1. Sự hấp thu

Hấp thu là sự vận chuyển thuốc từ nơi dùng thuốc (uống, tiêm) vào máu để rồi đi khắp cơ thể, tới nơi tác dụng. Như vậy sự hấp thu sẽ phụ thuộc vào:

- Độ hoà tan của thuốc: thuốc dùng dưới dạng dung dịch nước dễ hấp thu hơn dạng dầu, dịch treo hoặc dạng cứng

- pH tại chỗ hấp thu vì có ảnh hưởng đến độ ion hoá và độ tan của thuốc.

- Nồng độ của thuốc: nồng độ càng cao càng hấp thu nhanh.

- Tuần hoàn tại vùng hấp thu: càng nhiều mạch, càng hấp thu nhanh.

- Diện tích vùng hấp thu: phổi, niêm mạc ruột có diện tích lớn, hấp thu nhanh.

Từ những yếu tố đó cho thấy *đường đưa thuốc* vào cơ thể sẽ có ảnh hưởng lớn đến sự hấp thu. Ngoại trừ đường tiêm tĩnh mạch, trong quá trình hấp thu vào vòng tuần hoàn, một phần thuốc sẽ bị phá huỷ do các enzym của đường tiêu hoá, của tế bào ruột và đặc biệt là ở gan, nơi có ái lực với nhiều thuốc. Phần thuốc bị phá huỷ trước khi vào vòng tuần hoàn được gọi là *"first pass metabolism"* (chuyển hoá do hấp thu hay chuyển hoá qua gan lần thứ nhất vì thường là uống thuốc). Phần vào được tuần hoàn mới phát huy tác dụng dược lý, được gọi là *sinh khả dụng* (bioavailability) của thuốc (xem ở phần sau).

Sau đây sẽ điểm qua các đường dùng thuốc thông thường và các đặc điểm của chúng.

2.1.1. Qua đường tiêu hoá

Ưu điểm là dễ dùng vì là đường hấp thu tự nhiên.

Nhược điểm là bị các enzym tiêu hoá phá huỷ hoặc thuốc tạo phức với thức ăn làm chậm hấp thu. Đôi khi thuốc kích thích niêm mạc tiêu hoá, gây viêm loét.

2.1.1.1. Qua niêm mạc miệng: thuốc ngậm dưới lưỡi

Do thuốc vào thẳng vòng tuần hoàn nên không bị dịch vị phá huỷ, không bị chuyển hoá qua gan lần thứ nhất.

2.1.1.2. Thuốc uống

Thuốc sẽ qua dạ dày và qua ruột với các đặc điểm sau:

* Ở dạ dày:

- Có pH = 1 - 3 nên chỉ hấp thu các acid yếu, ít bị ion hoá, như aspirin, phenylbutazon, barbiturat.

- Nói chung ít hấp thu vì niêm mạc ít mạch máu, lại chứa nhiều cholesterol, thời gian thuốc ở dạ dày không lâu.

- Khi đói hấp thu nhanh hơn, nhưng dễ bị kích thích.

* Ở ruột non:

Là nơi hấp thu chủ yếu vì có diện tích hấp thu rất rộng (> 40 m^2), lại được tưới máu nhiều, pH tăng dần tới base (pH từ 6 đến 8).

- Thuốc ít bị ion hoá nhưng nếu ít hoặc không tan trong lipid (sulfaguanidin, streptomycin) thì ít được hấp thu.

- Thuốc mang amin bậc 4 sẽ bị ion hoá mạnh khó hấp thu, ví dụ các loại cura.

- Các anion sulfat SO_4^{2-} không được hấp thu: $MgSO_4$, Na_2SO_4 chỉ có tác dụng tẩy.

2.1.1.3. Thuốc đặt trực tràng

Khi không dùng đường uống được (do nôn, do hôn mê hoặc ở trẻ em) thì có dạng thuốc đặt vào hậu môn. Không bị enzym tiêu hoá phá huỷ, khoảng 50% thuốc hấp thu qua trực tràng sẽ qua gan, chịu chuyển hoá ban đầu.

Nhược điểm là hấp thu không hoàn toàn và có thể gây kích ứng niêm mạc hậu môn.

2.1.2. Thuốc tiêm

- Tiêm dưới da: do có nhiều sợi thần kinh cảm giác nên đau, ít mạch máu nên thuốc hấp thu chậm

- Tiêm bắp: khắc phục được hai nhược điểm trên của tiêm dưới da - một số thuốc có thể gây hoại tử cơ như ouabain, calci clorid thì không được tiêm bắp.

- Tiêm tĩnh mạch: thuốc hấp thu nhanh, hoàn toàn, có thể điều chỉnh liều được nhanh. Dùng tiêm các

dung dịch nước hoặc các chất kích ứng không tiêm bắp được vì lòng mạch ít nhạy cảm và máu pha loãng thuốc nhanh nếu tiêm chậm.

Thuốc tan trong dầu, thuốc làm kết tủa các thành phần của máu hay thuốc làm tan hồng cầu đều không được tiêm mạch máu.

2.1.3. Thuốc dùng ngoài

- Thấm qua niêm mạc: thuốc có thể bôi, nhỏ giọt vào niêm mạc mũi, họng, âm đạo, bàng quang để điều trị tại chỗ. Đôi khi, do thuốc thấm nhanh, lại trực tiếp vào máu, không bị các enzym phá huỷ trong quá trình hấp thu nên vẫn có tác dụng toàn thân: ADH dạng bột xông mũi; thuốc tê (lidocain, cocain) bôi tại chỗ, có thể hấp thu, gây độc toàn thân.

- Qua da: ít thuốc có thể thấm qua được da lành. Các thuốc dùng ngoài (thuốc mỡ, thuốc xoa bóp, cao dán) có tác dụng nông tại chỗ để sát khuẩn, chống nấm, giảm đau.

Tuy nhiên, khi da bị tổn thương, viêm nhiễm, bỏng... thuốc có thể được hấp thu. Một số chất độc dễ tan trong lipid có thể thấm qua da gây độc toàn thân (thuốc trừ sâu lân hữu cơ, chất độc công nghiệp anilin)

Giữ ẩm nơi bôi thuốc (băng ép), xoa bóp, dùng thuốc giãn mạch tại chỗ, dùng phương pháp ion - di (iontophoresis) đều làm tăng ngấm thuốc qua da.

Hiện có dạng thuốc cao dán mới, làm giải phóng thuốc chậm và đều qua da, duy trì được lượng thuốc ổn định trong máu: cao dán scopolamin, estrogen, nitrit

Da trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, có lớp sừng mỏng manh, tính thấm mạnh, dễ bị kích ứng cho nên cần thận trọng khi sử dụng, hạn chế diện tích bôi thuốc.

- Thuốc nhỏ mắt: chủ yếu là tác dụng tại chỗ. Khi thuốc chảy qua ống mũi - lệ để xuống niêm mạc mũi, thuốc có thể được hấp thu trực tiếp vào máu, gây tác dụng không mong muốn.

2.1.4. Các đường khác

- Qua phổi: các chất khí và các thuốc bay hơi có thể được hấp thu qua các tế bào biểu mô phế nang, niêm mạc đường hô hấp. Vì diện tích rộng (80 - 100m^2) nên hấp thu nhanh. Đây là đường hấp thu và thải trừ chính của thuốc mê hơi. Sự hấp thu phụ thuộc vào nồng độ thuốc mê trong không khí thở vào, sự thông khí hô hấp, độ hoà tan của thuốc mê trong máu (hay hệ số phân ly máu: khí λ).

Một số thuốc có thể dùng dưới dạng phun sương để điều trị tại chỗ (hen phế quản).

- Tiêm tuỷ sống: thường tiêm vào khoang dưới nhện hoặc ngoài màng cứng để gây tê vùng thấp (chi dưới, khung chậu) bằng dung dịch có tỷ trọng cao (hyperbaric solution) hơn dịch não tuỷ.

2.1.5. Thông số dược động học của sự hấp thu: sinh khả dụng (F)

2.1.5.1. Định nghĩa

Sinh khả dụng F (bioavailability) là tỷ lệ phần trăm lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng

còn hoạt tính và vận tốc hấp thu thuốc (biểu hiện qua C_{max} và T_{max}) so với liều đã dùng. Sinh khả dụng phản ánh sự hấp thu thuốc.

2.1.5.2. Ý nghĩa

- Khi thay đổi tá dược, cách bào chế thuốc sẽ làm thay đổi độ hoà tan của thuốc (hoạt chất) và làm thay đổi F của thuốc. Như vậy, hai dạng bào chế của cùng một sản phẩm có thể có hai sinh khả dụng khác nhau. Khái niệm *tương đương sinh học* (bioequivalence) dùng để so sánh các F của các dạng bào chế khác nhau của một hoạt chất: F_1/F_2.

- Khi thay đổi cấu trúc hoá học, có thể làm F thay đổi:

Ampicilin có F = 50%

Amoxicilin (gắn thêm nhóm OH) có F = 95%.

- Sự chuyển hoá thuốc khi qua gan lần thứ nhất, hay chuyển hoá trước khi vào tuần hoàn (first pass metabolism) làm giảm sinh khả dụng của thuốc. Song đôi khi vì thuốc qua gan lại có thể được chuyển hoá thành chất có hoạt tính nên tuy sinh khả dụng của đường uống là thấp nhưng tác dụng dược lý lại không kém đường tiêm chích tĩnh mạch. Ví dụ propranolol có sinh khả dụng theo đường uống là 30% nhưng ở gan nó được chuyển hoá thành 4 - OH propranolol vẫn có hoạt tính như propranolol.

- Các yếu tố làm thay đổi F do người dùng thuốc:

+ Thức ăn làm thay đổi pH hoặc nhu động của đường tiêu hoá.

+ Tuổi (trẻ em, người già): thay đổi hoạt động của các enzym.

+ Tình trạng bệnh lý: táo bón, tiêu chảy, suy gan.

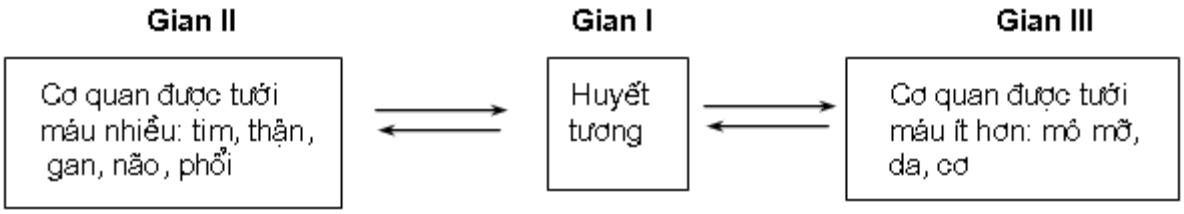
+ Tương tác thuốc: hai thuốc có thể tranh chấp tại nơi hấp thu hoặc làm thay đổi độ tan, độ phân ly của nhau.

2.2. Sự phân phối

Sau khi được hấp thu vào máu, một phần thuốc sẽ gắn vào protein của huyết tương (các protein trong tế bào cũng gắn thuốc), phần thuốc tự do không gắn vào protein sẽ qua được thành mạch để chuyển vào các mô, vào nơi tác dụng (các receptor), vào mô dự trữ hoặc bị chuyển hoá rồi thải trừ (H_1). Giữa nồng độ thuốc tự do (T) và phức hợp protein - thuốc (P - T) luôn có sự cân bằng động:

$$T + P \rightleftharpoons P - T$$

Quá trình phân phối thuốc phụ thuộc nhiều vào tuần hoàn khu vực. Tuỳ theo sự tưới máu, thường chia cơ thể thành 3 gian (H1.4).



Hình 1.4. **Hệ phân phối thuốc 3 gian**

Hai loại yếu tố có ảnh hưởng đến sự phân phối thuốc trong cơ thể:

- Về phía cơ thể: tính chất màng tế bào, màng mao mạch, số lượng vị trí gắn thuốc và pH của môi trường.

- Về phía thuốc: khối lượng phân tử, tỷ lệ tan trong nước và trong lipid, tính acid hay base, độ ion hoá, ái lực của thuốc với receptor.

2.2.1. Sự gắn thuốc vào protein huyết tương

2.2.1.1. Vị trí gắn: phần lớn gắn vào albumin huyết tương (các thuốc là acid yếu) và vào α_1 glycoprotein (các thuốc là base yếu) theo cách gắn thuận nghịch.

2.2.1.2. Tỷ lệ gắn: tuỳ theo ái lực của từng loại thuốc với protein huyết tương (bảng 1.3).

Bảng 1.3. **Tỷ lệ gắn thuốc vào protein huyết tương**

Tỷ lệ gắn thuốc với protein huyết tương	
Thuốc là acid yếu	*Thuốc là base yếu*
75 – 100%: Phenylbutazon Warfarin Phenytoin Aspirin 25 – 75%: Benzylpenicilin Methotrexat Không gắn: Ethosuximid	75 – 100%: Diazepam Digitoxin Clopromazin Erythromycin 25 – 75%: Cloroquin Morphin Không gắn: Isoniasid Ouabain

Sự gắn thuốc vào protein huyết tương phụ thuộc vào 3 yếu tố:

- Số lượng vị trí gắn thuốc trên protein huyết tương.

- Nồng độ phân tử của các protein gắn thuốc.

- Hằng số gắn thuốc hoặc hằng số ái lực gắn thuốc.

2.2.1.3. Ý nghĩa của việc gắn thuốc vào protein huyết tương

- Làm dễ hấp thu, chậm thải trừ vì protein máu cao nên tại nơi hấp thu, thuốc sẽ được kéo nhanh vào mạch.

- Protein huyết tương là chất đệm, là kho dự trữ thuốc, sau khi gắn thuốc, sẽ giải phóng từ từ thuốc ra dạng tự do và chỉ có dạng tự do mới qua được các màng sinh học để phát huy tác dụng dược lý.

- Nồng độ thuốc tự do trong huyết tương và ngoài dịch khe luôn ở trạng thái cân bằng. Khi nồng độ thuốc ở dịch khe giảm, thuốc ở huyết tương sẽ đi ra, protein gắn thuốc sẽ nhả thuốc để giữ cân bằng.

- Nhiều thuốc có thể cùng gắn vào một vị trí của protein huyết tương, gây ra sự tranh chấp, phụ thuộc vào ái lực của thuốc. Thuốc bị đẩy khỏi protein sẽ tăng tác dụng, có thể gây độc. Ví dụ trên người đang dùng tolbutamid để điều trị đái tháo đường, nay vì đau khớp, dùng thêm phenylbutazon, phenylbutazon sẽ đẩy tolbutamid ra dạng tự do, gây hạ đường huyết đột ngột.

Có khi thuốc đẩy cả chất nội sinh, gây tình trạng nhiễm độc chất nội sinh: salicylat đẩy bilirubin, sulfamid hạ đường huyết đẩy insulin ra khỏi vị trí gắn với protein.

- Trong điều trị, lúc đầu dùng liều tấn công để bão hoà các vị trí gắn, sau đó cho liều duy trì để ổn định tác dụng.

- Trong các trường hợp bệnh lý làm tăng - giảm lượng protein huyết tương (như suy dinh dưỡng, xơ gan, thận hư, người già...), cần hiệu chỉnh liều thuốc.

2.2.2. Sự phân phối lại

Thường gặp với các thuốc tan nhiều trong lipid, có tác dụng trên thần kinh trung ương và dùng thuốc theo đường tĩnh mạch. Ví dụ điển hình của hiện tượng này là gây mê bằng thiopental, một thuốc tan nhiều trong lipid. Vì não được tưới máu nhiều, nồng độ thuốc đạt được tối đa trong não rất nhanh. Khi ngừng tiêm, nồng độ thiopental trong huyết tương giảm nhanh vì thuốc khuếch tán vào các mô, đặc biệt là mô mỡ. Nồng độ thuốc trong não giảm theo nồng độ thuốc trong huyết tương. Vì vậy *khởi mê nhanh*, nhưng *tác dụng mê không lâu*. Khi cho các liều thuốc bổ sung để duy trì mê, thuốc tích lũy nhiều ở mô mỡ. Từ đây thuốc lại được giải phóng lại vào máu để tới não khi đã ngừng cho thuốc, làm cho tác dụng của thuốc trở nên *kéo dài*.

2.2.3. Các phân phối đặc biệt

2.2.3.1. Vận chuyển thuốc vào thần kinh trung ương

** Phương thức vận chuyển: thuốc phải vượt qua 3 "hàng rào"*

- Từ mao mạch não vào mô thần kinh (hàng rào máu - não): thuốc tan nhiều trong lipid thì dễ thấm, thuốc tan trong nước rất khó vượt qua vì các tế bào thần kinh đệm (astrocyte - tế bào hình sao) nằm rất sát nhau, ngay tại màng đáy, ngoài nội mô mao mạch.

- Từ đám rối màng mạch vào dịch não tuỷ (hàng rào máu - màng não hoặc máu - dịch não tuỷ): như hàng rào trên; thuốc cần tan mạnh trong lipid.

- Từ dịch não tuỷ vào mô thần kinh (hàng rào dịch não tuỷ - não), thực hiện bằng khuếch tán thụ động.

Các yếu tố quyết định tốc độ vận chuyển thuốc vào dịch não tuỷ và não thì cũng giống như nguyên tắc thấm qua màng sinh học, đó là:

- Mức độ gắn thuốc vào protein huyết tương.

- Mức độ ion hoá của phần thuốc tự do (phụ thuộc vào pH và pKa).

- Hệ số phân bố lipid/nước của phần thuốc tự do không ion hoá (độ tan trong lipid).

Thuốc ra khỏi dịch não tuỷ được thực hiện một phần bởi cơ chế vận chuyển tích cực trong đám rối màng mạch (một hệ thống vận chuyển tích cực cho các acid yếu và một hệ thống khác cho các base yếu). Từ não, thuốc ra theo cơ chế khuếch tán thụ động, phụ thuộc chủ yếu vào độ tan trong lipid của thuốc.

Hàng rào máu - não còn phụ thuộc vào lứa tuổi và vào trạng thái bệnh lý: ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, lượng myelin còn ít, cấu trúc "hàng rào" còn chưa đủ "chặt chẽ" nên thuốc dễ khuếch tán được vào não. Penicilin không qua được màng não bình thường, nhưng khi bị viêm, penicilin và nhiều thuốc khác có thể qua được.

Hàng rào máu não mang tính chất một hàng rào lipid không có ống dẫn, vì vậy, đối với những chất tan mạnh trong lipid, coi như không có hàng rào. Một số vùng nhỏ của não như các nhân bên của vùng dưới đồi, sàn não thất 4, tuyến tùng và thuỳ sau tuyến yên cũng không có hàng rào.

** Kết quả của sự vận chuyển:*

- Các thuốc tan nhiều trong lipid sẽ thấm rất nhanh vào não, nhưng lại không ở lại được lâu (xem "sự phân phối lại").

Thuốc bị ion hoá nhiều, khó tan trong lipid, khó thấm vào thần kinh trung ương: atropin sulfat, mang amin bậc 3, ít ion hoá, vào được thần kinh trung ương (TKTƯ); còn atropin methyl bromid, mang amin bậc 4, ion hoá mạnh, không vào được TKTƯ.

- Có thể thay đổi sự phân phối thuốc giữa huyết tương và não bằng cách thay đổi pH của huyết tương: trong điều trị ngộ độc phenobarbital, truyền $NaHCO_3$ để nâng pH của máu (7,6) vượt lên trên pH của dịch não tuỷ (7,3), làm cho nồng độ dạng ion hoá trong huyết tương của phenobarbital tăng cao, nồng độ dạng không ion hoá giảm thấp sẽ kéo dạng không ion hoá của thuốc từ dịch não tuỷ vào máu.

2.2.3.2. Vận chuyển thuốc qua nhau thai

** Phương thức vận chuyển*

- Mao mạch của thai nhi nằm trong nhung mao được nhúng trong hồ máu của mẹ, vì vậy giữa máu mẹ và thai nhi có "hàng rào nhau thai". Tính thấm của màng mao mạch thai nhi tăng theo tuổi thai. Sự thấm thuốc cũng theo quy luật chung:

- Các thuốc tan trong lipid sẽ khuếch tán thụ động: thuốc mê hơi (protoxyd nitơ, halothan, cyclopropan), thiopental.

- Vận chuyển tích cực: các acid amin, các ion Ca^{2+}, Mg^{2+}.

- Thẩm bào (pinocytosis) với các giọt huyết tương của mẹ

** Kết quả của sự vận chuyển*

- Trừ các thuốc tan trong nước có khối lượng phân tử lớn trên 1000 (như dextran) và các amin bậc 4 (galamin, neostigmin) không qua được nhau thai, rất nhiều thuốc có thể vào được máu thai nhi, gây nguy hiểm cho thai (phenobarbital, sulfamid, morphin), vì vậy, không nên coi là có "hàng rào nhau thai".

- Lượng thuốc gắn vào protein huyết tương máu mẹ cao thì nồng độ thuốc tự do thấp, chỉ có thuốc tự do này mới sang được máu con, tại đây một phần thuốc này lại gắn vào protein huyết tương máu con, vì vậy nồng độ thuốc tự do trong máu con càng thấp. Để đạt được nồng độ thuốc tự do tương đương như máu mẹ, cần khoảng thời gian tới 40 phút. Ví dụ, tiêm thiopental cho mẹ trong thời gian chuyển dạ, và sau 10 phút mẹ đẻ được thì nồng độ thiopental trong máu con vẫn chưa đạt được mức mê, điều đó giải thích vì sao bà mẹ đã ngủ mà lại có thể đẻ con còn thức.

- Ngoài ra, nhau thai còn có nhiều enzym như cholinesterase, monoamin oxydase, hydroxylase có thể chuyển hoá thuốc, làm giảm tác dụng để bảo vệ thai nhi.

2.2.4. Sự tích luỹ thuốc

Một số thuốc hoặc chất độc có mối liên kết rất chặt chẽ (thường là liên kết cộng hoá trị) với một số mô trong cơ thể và được giữ lại rất lâu, hằng tháng đến hàng chục năm sau khi dùng thuốc, có khi chỉ là một lần: DDT gắn vào mô mỡ, tetracyclin gắn vào xương, mầm răng, As gắn vào tế bào sừng...

Một số thuốc tích lũy trong cơ vân và các tế bào của mô khác với nồng độ cao hơn trong máu. Nếu sự gắn thuốc là thuận nghịch thì thuốc sẽ lại được giải phóng từ "kho dự trữ" vào máu (xem "sự phân phối lại"). Nồng độ quinacrin trong tế bào gan khi dùng thuốc dài ngày có thể cao hơn nồng độ huyết tương vài trăm lần do tế bào gan có quá trình vận chuyển tích cực kéo quinacrin vào trong tế bào.

2.2.5. Thông số dược động học của sự phân phối: thể tích phân phối (Vd)

2.2.5.1. Định nghĩa

Thể tích phân phối biểu thị một thể tích biểu kiến (không có thực) chứa toàn bộ lượng thuốc đã được đưa vào cơ thể để có nồng độ bằng nồng độ thuốc trong huyết tương.

$$Vd = \frac{D}{Cp} \text{ lít}$$

D: liều lượng thuốc đưa vào cơ thể (mg) theo đường tĩnh mạch. Nếu theo đường khác thì phải tính đến sinh khả dụng: $D \times F$

Cp: nồng độ thuốc trong huyết tương đo ngay sau khi phân phối và trước khi thải trừ.

Vd: thể tích không có thực, tính bằng L (lít) hoặc L/kg.

Ví dụ: một người nặng 60 kg, có lượng nước trong có thể là 36 L (60% khối lượng cơ thể), đã uống 0,5mg (500µg) digoxin có F theo đường uống là 0,7. Đo nồng độ digoxin trong huyết tương thấy Cp = 0,7ng/mL (0,0007mg/mL).

Vậy:

$$Vd = \frac{0,5 \times 0,7}{0,0007} = 500 \text{ L hoặc } 8,3 \text{ L/kg}$$

Vd = 500 L, lớn bằng gần 14 lần lượng nước trong cơ thể nên là thể tích biểu kiến.

2.2.5.2. Nhận xét và ý nghĩa lâm sàng

- Vd nhỏ nhất là bằng thể tích huyết tương (3L hoặc 0,04 L/kg). Không có giới hạn trên cho Vd. Vd càng lớn chứng tỏ thuốc càng gắn nhiều vào mô: điều trị nhiễm khuẩn xương khớp nên chọn kháng sinh thích hợp có Vd lớn.

- Khi biết Vd của thuốc, có thể tính được liều cần dùng để đạt nồng độ huyết tương mong muốn: D = Vd × Cp

2.3. Sự chuyển hoá thuốc

2.3.1. Mục đích của chuyển hoá thuốc

Để thải trừ chất lạ (thuốc) ra khỏi cơ thể. Nhưng như ta đã biết, thuốc là những phân tử tan được trong lipid, không bị ion hoá, dễ thấm qua màng tế bào, gắn vào protein huyết tương và giữ lại trong cơ thể. Muốn thải trừ, cơ thể phải chuyển hoá những thuốc này sao cho chúng trở nên các phức hợp có cực, dễ bị ion hoá, do đó trở nên *ít tan trong lipid, khó gắn vào protein, khó thấm vào tế bào*, và vì thế tan hơn ở trong nước, dễ bị thải trừ (qua thận, qua phân). Nếu không có các quá trình sinh chuyển hoá, một số thuốc rất dễ tan trong lipid (như pentothal) có thể bị giữ lại trong cơ thể hơn 100 năm!

2.3.2. Vị trí chuyển hoá và các enzym chính xúc tác cho chuyển hoá

- Niêm mạc ruột: protease, lipase, decarboxylase

- Huyết thanh: esterase

- Phổi: oxydase

- Vi khuẩn ruột: reductase, decarboxylase

- Hệ thần kinh trung ương: mono amin oxydase, decarboxylase

- Gan: là nơi chuyển hoá chính, chứa hầu hết các enzym tham gia chuyển hoá thuốc, sẽ trình bày ở dưới đây

2.3.3. Các phản ứng chuyển hoá chính

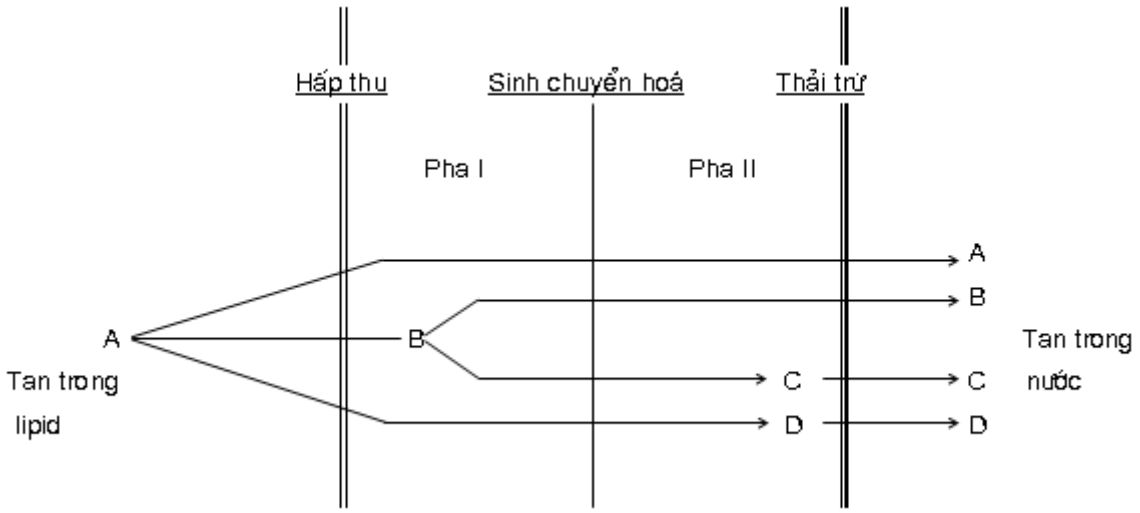
Một chất A được đưa vào cơ thể sẽ đi theo một hoặc các con đường sau:

- Được hấp thu và thải trừ không biến đổi: bromid, lithi, saccharin.

- Chuyển hoá thành chất B (pha I), rồi chất C (pha II) và thải trừ.

- Chuyển hoá thành chất D (pha II) rồi thải trừ.

Chất A có thể có hoặc không có hoạt tính, sinh ra chất B không có hoặc có hoạt tính. Chất C và D luôn là chất không có hoạt tính sinh học. Một chất mẹ A có thể sinh ra nhiều chất chuyển hoá loại B, C hoặc D...

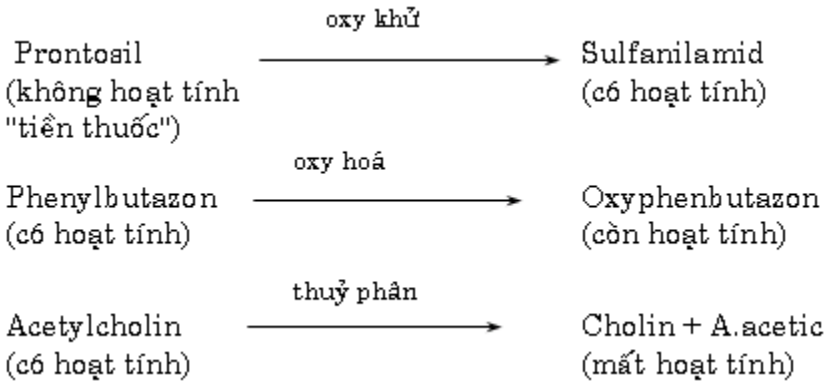


Hình 1.5. **Các phản ứng chuyển hoá thuốc được phân làm 2 pha**

2.3.3.1. Các phản ứng ở pha I

Qua pha này, thuốc đang ở dạng tan được trong lipid sẽ trở nên *có cực hơn, dễ tan trong nước hơn*. Nhưng về mặt tác dụng sinh học, thuốc có thể mất hoạt tính, hoặc chỉ giảm hoạt tính, hoặc đôi khi là tăng hoạt tính, trở nên có hoạt tính.

Một số ví dụ:



Các phản ứng chính ở pha này gồm:

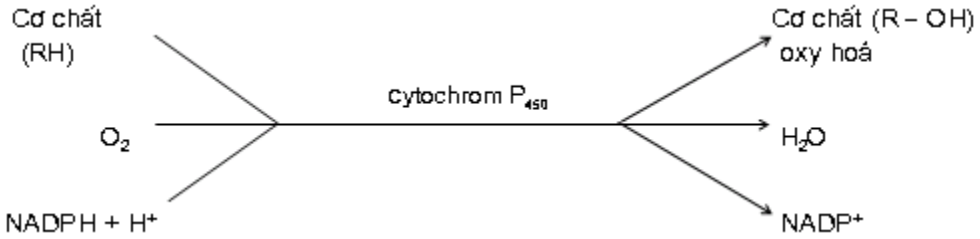
- Phản ứng oxy hoá: là phản ứng rất thường gặp, được xúc tác bởi các enzym của microsom gan, đặc biệt là hemoprotein, cytochrom P_{450}.

- Phản ứng khử.

- Phản ứng thuỷ phân do các enzym esterase, amidase, protease... Ngoài gan, huyết thanh và các mô khác (phổi, thận...) cũng có các enzym này.

** Phản ứng oxy hoá*

Đây là phản ứng phổ biến nhất, được xúc tác bởi các enzym oxy hoá (mixed - function oxydase enzym system - mfO), thấy có nhiều trong microsom gan, đặc biệt là họ enzym cytochrom P_{450} (Cyt - P_{450}), là các protein màng có chứa hem (hemoprotein) khu trú ở lưới nội bào nhẵn của tế bào gan và vài mô khác. Trong cơ thể người hiện đã thấy có tới 17 typ và rất nhiều dưới typ cytochrom P_{450} tham gia chuyển hoá các chất nội sinh và ngoại sinh từ môi trường, thuốc. Phản ứng oxy hoá loại này đòi hỏi NADPH và O_2 theo phác đồ sau:



Phản ứng được thực hiện theo nhiều bước:

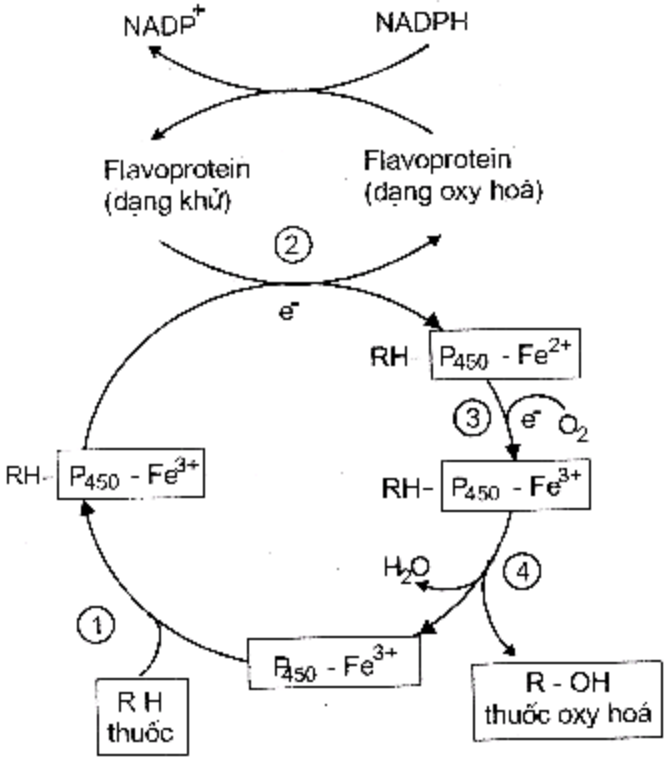
1. Cơ chất (thuốc, RH) phản ứng với dạng oxy hoá của Cyt P_{450} (Fe^{3+}) tạo thành phức hợp RH - P_{450} (Fe^{3+})

2. Phức hợp RH - P_{450} (Fe^{3+}) nhận 1 electron từ NADPH, bị khử thành RH - P_{450} (Fe^{2+})

3. Sau đó, phức hợp RH - P_{450} (Fe^{2+}) phản ứng với một phân tử oxy và một electron thứ 2 từ NADPH để tạo thành phức hợp oxy hoạt hoá.

4. Cuối cùng, một nguyên tử oxy được giải phóng, tạo H_2O. Còn nguyên tử oxy thứ 2 sẽ oxy hoá cơ chất (thuốc): RH $\rightarrow$ ROH, và Cyt.P_{450} được tái tạo.

Quá trình phản ứng được tóm tắt ở sơ đồ sau:



Hình 1.6. **Sơ đồ oxy hoá thuốc của cytochrom P_{450}**

* *Phản ứng khử:*

Khử các dẫn xuất nitro, các aldehyd, carbonyl bởi các enzym nitroreductase, azoreductase, dehydrogenase... (bảng 1.4).

* *Phản ứng thuỷ phân*

Các đường nối este và amid bị thuỷ phân bởi các enzym esterase, amidase có trong huyết tương, gan, thành ruột và các mô khác (bảng 1.4).

Bảng 1.4. **Các phản ứng chính trong chuyển hoá thuốc ở pha I**

Loại phản ứng	*Phản ứng*	*Ví dụ các thuốc*
1. Phản ứng oxy hoá		
- N - mất alkyl	$RNHCH_3 \rightarrow R - NH_2 + CH_2O$	Imipramin, diazepam, morphin, codein,
- N - oxy hoá	$R - NH_2 \rightarrow R - NHOH$	Clorpheniramin, dapson
- Mất amin oxy hoá	$R - \underset{\underset{NH_2}{\vert}}{CH}CH_3 \rightarrow R - \overset{\overset{OH}{\vert}}{\underset{\underset{NH_2}{\vert}}{C}} - CH_3 \rightarrow R - \underset{\underset{O}{\Vert}}{C} - CH_3 + NH_2$	Diazepam, amphetamin
Hydroxy hoá mạch thẳng	$R - CH_2 - CH_3 \rightarrow R - \underset{\underset{OH}{\vert}}{CH_2} - CH_3$	Tolbutamid, ibuprofen, cyclosporin, midazolam
2. Phản ứng khử		
- Azo - khử	$RN = NR_1 \rightarrow RNH - NHR_1 \rightarrow RNH_2 + R_1NH_2$	Prontosil, tartrazin
- Nitro - khử	$RNO_2 \rightarrow RNO \rightarrow RNHOH \rightarrow R - NH_2$	Nitrobenzen, chloramphenicol, clorazepam, dantrolen
- Carbonyl - khử	$R - \underset{\underset{O}{\Vert}}{C}R' \rightarrow R - \underset{\underset{OH}{\vert}}{CH}R'$	Methadon, naloxon
3. Phản ứng thuỷ phân		
- Các este	$R_1COOR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2OH$	Procain, succinylcholin, aspirin, clofibrat
- Các amid	$RCONHR_1 \rightarrow RCOOH + R_1NH_2$	Procainamid, lidocain, indomethacin

2.3.3.2. Các phản ứng ở pha II

Các chất đi qua pha này để trở thành các phức hợp *không còn hoạt tính*, *tan dễ trong nước* và bị thải trừ. Tuy vậy, ở pha này, sulfanilamid bị acetyl hoá lại trở nên khó tan trong nước, kết thành tinh thể trong ống thận, gây đái máu hoặc vô niệu.

Các phản ứng ở pha II đều là các phản ứng liên hợp: một phân tử nội sinh (acid glucuronic, glutathion, sulfat, glycin, acetyl) sẽ ghép với một nhóm hoá học của thuốc để tạo thành các phức hợp tan mạnh trong nước. Thông thường, các phản ứng ở pha I sẽ tạo ra các nhóm chức cần thiết cho các phản ứng ở pha II, đó là các nhóm - OH, - COOH, - NH_2, - SH...

Các phản ứng chính: các phản ứng liên hợp với acid glucuronic, acid sulfuric, acid amin (chủ yếu là glycin), phản ứng acetyl hoá, methyl hoá. Các phản ứng này *đòi hỏi năng lượng và cơ chất nội sinh*, đó là đặc điểm của pha II.

Ngoài ra, có một số thuốc hoàn toàn không bị chuyển hoá, đó là những hợp chất có cực cao (như acid, base mạnh), không thấm qua được lớp lipid của microsom. Phần lớn được thải trừ nhanh như

hexamethonium, methotrexat.

Một số hoạt chất không có cực cũng có thể không bị chuyển hoá: barbital, ether, halothan, dieldrin.

Bảng 1.5. **Các phản ứng chính trong chuyển hoá thuốc ở pha II**

Loại phản ứng	*Cơ chất nội sinh*	*Enym chuyển (vị trí)*	*Loại cơ chất*	*Ví dụ các thuốc*
– Glucuro – hợp	Acid UDP glucuronic	UDP glucuronosyl transferase (microsom)	Phenol, alcol, acid carboxylic, sulfonamid	Morphin, diazepam, digitoxin, acetaminophen, sulfathiazol
– Glutathion – hợp	Glutathion	GSH – S – transferase (dịch bào tương, microsom)	Epoxid, nhóm nitro hydroxylamin	Acid ethacrynic bromobenzen
– Glycin – hợp	Glycin	Acyl – CoA transferase (ty thể)	Dẫn xuất acyl – CoA của acid carboxylic	Acid salicylic, a.benzoic, a.nicotinic, a.cholic
– Sulfo – hợp	Phosphoadenosyl phosphosulfat	Sulfotransferase (dịch bào tương)	Phenol, alcol, các amin vòng thơm	Estron, anilin, methyldopa, 3 – OH cumarin, acetaminophen
– Methyl – hoá	S – adenosyl methionin	Transmethylase (dịch bào tương)	Catecholamin, phenol amin, histamin	Dopamin, adrenalin, pyridin, histamin
– Acetyl – hoá	Acetyl – CoA	N – acetyltransferase (dịch bào tương)	Các amin	Sulfonamid, isoniazid, clonazepam, dapson.

Một thuốc có thể bị chuyển hoá qua nhiều phản ứng xảy ra cùng một lúc hoặc tiếp nối nhau. Ví dụ paracetamol bị glucuro-hợp và sulfo-hợp cùng một lúc; chlorpromazin bị chuyển hoá ở nhân phenothiazin qua nhiều phản ứng, sau đó là ở nhánh bên cũng qua một loạt phản ứng để cuối cùng cho tới hơn 30 chất chuyển hoá khác nhau.

2.3.4. Các yếu tố làm thay đổi tốc độ chuyển hoá thuốc

2.3.4.1. Tuổi

- Trẻ sơ sinh thiếu nhiều enzym chuyển hoá thuốc.

- Người cao tuổi enzym cũng bị lão hoá.

2.3.4.2. Di truyền

- Do xuất hiện enzym không điển hình khoảng 1: 3000 người có enzym cholinesterase không điển hình, thuỷ phân rất chậm suxamethonium nên làm kéo dài tác dụng của thuốc này.

- Isoniazid (INH) bị mất tác dụng do acetyl hoá. Trong một nghiên cứu, cho uống 10 mg/kg isoniazid, sau 6 giờ thấy lượng isoniazid trong máu ở một nhóm là 3 - 6 µ g/mL, ở nhóm khác chỉ là 2,5µg/mL. Nhóm đầu là nhóm acetyl hoá chậm, cần giảm liều vì dễ độc với TKTƯ. Về di truyền, thuộc nhóm acetyl hoá chậm, thấy 60% là người da trắng, 40% là da đen và 20% là da vàng. Nhóm sau là nhóm acetyl hoá nhanh, cần phải tăng liều, nhưng sản phẩm chuyển hoá acetyl isoniazid lại độc với gan.

- Người thiếu glucose 6 phosphat dehydrogenase (G_6PD) sẽ dễ bị thiếu máu tan máu khi dùng phenacetin, aspirin, quinacrin, vài loại sulfamid...

2.3.4.3. Yếu tố ngoại lai

- Chất gây cảm ứng enzym chuyển hoá: có tác dụng làm tăng sinh các enzym ở microsom gan, làm tăng hoạt tính các enzym này.

Ví dụ: phenobarbital, meprobamat, clorpromazin, phenylbutazon, và hàng trăm thuốc khác: khi dùng những thuốc này với các thuốc bị chuyển hoá qua các enzym được cảm ứng sẽ làm giảm tác dụng của thuốc được phối hợp hoặc của chính nó (hiện tượng quen thuốc).

Trái lại, với những thuốc phải qua chuyển hoá mới trở thành có hoạt tính ("tiền thuốc"), khi dùng chung với thuốc gây cảm ứng sẽ bị tăng độc tính (parathion → paraoxon)

- Chất ức chế enzym chuyển hoá: một số thuốc khác như cloramphenicol, dicumarol, isoniazid, quinin, cimetidin... lại có tác dụng ức chế, làm giảm hoạt tính chuyển hoá thuốc của enzym, do đó làm tăng tác dụng của thuốc phối hợp.

2.3.4.4. Yếu tố bệnh lý

- Các bệnh làm tổn thương chức năng gan sẽ làm suy giảm sinh chuyển hoá thuốc của gan: viêm gan, gan nhiễm lipid, xơ gan, ung thư gan... dễ làm tăng tác dụng hoặc độc tính của thuốc chuyển hoá qua gan như tolbutamid, diazepam.

- Các bệnh làm giảm lưu lượng máu tới gan như suy tim hoặc dùng thuốc chẹn β giao cảm kéo dài sẽ làm giảm hệ số chiết xuất của gan, làm kéo dài thời gian bán thải ($t_{1/2}$) của các thuốc có hệ số chiết xuất cao tại gan như lidocain, propranolol, verapamil, isoniazid.

2.4. Thải trừ

Thuốc được thải trừ dưới dạng nguyên chất hoặc đã bị chuyển hoá.

2.4.1. Thải trừ qua thận

Đây là đường thải trừ quan trọng nhất của các thuốc tan trong nước, có khối lượng phân tử nhỏ hơn 300.

2.4.1.1. Quá trình thải trừ

- Lọc thụ động qua cầu thận: dạng thuốc tự do, không gắn vào protein huyết tương.

- Bài tiết tích cực qua ống thận: do phải có chất vận chuyển (carrier) nên tại đây có sự cạnh tranh để

thải trừ. Ví dụ dùng thiazid kéo dài, do phải thải trừ thiazid, cơ thể giảm thải acid uric, dễ gây bệnh gut (thiazid và a.uric có cùng carrier ở ống thận).

Quá trình bài tiết tích cực xảy ra chủ yếu ở ống lượn gần, có 2 hệ vận chuyển khác nhau, một hệ cho các anion (các acid carboxylic như penicilin, thiazid, các chất glucuro-hợp và sulfo-hợp), và một hệ cho các cation (các base hữu cơ như morphin, thiamin).

- Khuếch tán thụ động qua ống thận: một phần thuốc đã thải trừ trong nước tiểu ban đầu lại được tái hấp thu vào máu. Đó là các thuốc tan trong lipid, không bị ion hoá ở pH nước tiểu (pH = 5 - 6) như phenobarbital, salicylat. Các base yếu không được tái hấp thu.

Quá trình này xảy ra ở ống lượn gần và cả ở ống lượn xa do bậc thang nồng độ được tạo ra trong quá trình tái hấp thu nước cùng Na^+ và các ion vô cơ khác. Quá trình tái hấp thu thụ động ở đây phụ thuộc nhiều vào pH nước tiểu. Khi base hoá nước tiểu, thì các acid yếu (acid barbituric) sẽ bị thải trừ nhanh hơn vì bị ion hoá nhiều nên tái hấp thu giảm. Ngược lại, khi acid hoá nước tiểu nhiều hơn thì các base (amphetamin) sẽ bị thải trừ nhiều hơn. Điều này được ứng dụng trong điều trị nhiễm độc thuốc.

2.4.1.2. Ý nghĩa lâm sàng

- Làm giảm thải trừ để tiết kiệm thuốc: penicilin và probenecid có chung hệ vận chuyển tại ống thận. Thận thải probenecid (rẻ tiền, ít tác dụng điều trị) và giữ lại penicilin (đắt tiền hơn, có tác dụng điều trị).

- Làm tăng thải trừ để điều trị nhiễm độc: base hoá nước tiểu, làm tăng độ ion hoá của phenobarbital, tăng thải trừ khi bị nhiễm độc phenobarbital (xem "khuếch tán thụ động").

- Trong trường hợp suy thận, cần giảm liều thuốc dùng.

2.4.2. Thải trừ qua mật

- Sau khi chuyển hoá ở gan, các chất chuyển hoá sẽ thải trừ qua mật để theo phân ra ngoài. Phần lớn sau khi bị chuyển hoá thêm ở ruột sẽ được tái hấp thu vào máu để thải trừ qua thận.

- Một số hợp chất chuyển hoá glycuronid của thuốc có khối lượng phân tử trên 300 sau khi thải trừ qua mật xuống ruột có thể bị thuỷ phân bởi β glycuronidase rồi lại được tái hấp thu về gan theo đường tĩnh mạch cửa để lại vào vòng tuần hoàn, được gọi là thuốc có chu kỳ ruột - gan. Những thuốc này tích luỹ trong cơ thể, làm kéo dài tác dụng (morphin, tetracyclin, digitalis trợ tim...).

2.4.3. Thải trừ qua phổi

- Các chất bay hơi như rượu, tinh dầu (eucalyptol, menthol).

- Các chất khí: protoxyd nitơ, halothan.

2.4.4. Thải trừ qua sữa

Các chất tan mạnh trong lipid (barbiturat, chống viêm phi steroid, tetracyclin, các alcaloid), có khối lượng phân tử dưới 200 thường dễ dàng thải trừ qua sữa.

Vì sữa có pH hơi acid hơn huyết tương nên các thuốc là base yếu có thể có nồng độ trong sữa hơi cao hơn huyết tương và các thuốc là acid yếu thì có nồng độ thấp hơn.

2.4.5. Thải trừ qua các đường khác

Thuốc có thể còn được thải trừ qua mồ hôi, qua nước mắt, qua tế bào sừng (lông, tóc, móng), tuyến nước bọt. Số lượng không đáng kể nên ít có ý nghĩa về mặt điều trị. Thường có thể gây tác dụng không mong muốn (diphenyl hydantoin gây tăng sản lợi khi bị bài tiết qua nước bọt). Hoặc dùng phát hiện chất độc (có giá trị về mặt pháp y): phát hiện asen trong tóc của Napoleon sau 150 năm!

2.4.6. Thông số dược động học của chuyển hoá và thải trừ thuốc

Mục đích của chuyển hoá là làm cho thuốc mất hoạt tính, dễ tan trong nước và thải trừ. Vì vậy, quá trình chuyển hoá chính là quá trình thải trừ thuốc. Có 2 thông số dược động học là độ thanh thải (CL) và thời gian bán thải ($t_{1/2}$) đều để đánh giá quá trình chuyển hoá và thải trừ thuốc.

2.4.6.1. Độ thanh thải (clearance – CL)

* *Định nghĩa*:

Độ thanh thải (CL) biểu thị khả năng của một cơ quan (gan, thận) trong cơ thể thải trừ hoàn toàn một thuốc (hay một chất) ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua cơ quan đó.

Clearance được biểu thị bằng mL/phút, là số mL huyết tương được thải trừ thuốc hoàn toàn trong thời gian 1 phút khi qua cơ quan. Hoặc có khi tính theo kg khối lượng cơ thể: mL/phút/kg.

$$CL = \frac{V}{Cp} \text{ (mL/phút)}$$

V: tốc độ thải trừ của thuốc qua cơ quan (mg/phút)

Cp: nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/L)

Clearance cũng là một trị số ảo, mang tính lý thuyết vì sự tuần hoàn của máu qua cơ quan được liên tục lặp đi lặp lại. Trong thực tế, thuốc được coi là lọc sạch khỏi huyết tương sau một khoảng thời gian là $7 \times t_{1/2}$.

Hai cơ quan chính tham gia thải trừ thuốc khỏi cơ thể là gan (lượng thuốc bị chuyển hoá và thải trừ nguyên chất qua mật) và thận, vì vậy, CL toàn bộ được coi là CL gan + CL thận.

* *Ý nghĩa*:

- Thuốc có CL lớn là thuốc được thải trừ nhanh, vì thế thời gian bán thải sẽ ngắn.

- Dùng CL để tính liều lượng thuốc có thể duy trì được nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương. Nồng độ này đạt được khi tốc độ thải trừ bằng tốc độ hấp thu.

- Biết CL để hiệu chỉnh liều trong trường hợp bệnh lý suy gan, suy thận.

2.4.6.2. Thời gian bán thải (half - life - $t_{1/2}$)

** Định nghĩa:*

Thời gian bán thải được phân biệt làm hai loại:

- $t_{1/2}$ α hay $t_{1/2}$ hấp thu là thời gian cần thiết để 1/2 lượng thuốc đã dùng hấp thu được vào tuần hoàn. Nếu dùng thuốc theo đường tiêm bắp thì $t_{1/2}$ α không đáng kể.

- $t_{1/2}$ β hay $t_{1/2}$ thải trừ là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm còn 1/2.

Trong thực hành điều trị, hay dùng $t_{1/2}$ β và thường chỉ viết là $t_{1/2}$ hoặc t/2.

** Ý nghĩa:*

- Từ công thức trên ta thấy $t_{1/2}$ tỷ lệ nghịch với CL (clearance). Khi CL thay đổi theo nguyên nhân sinh lý hoặc bệnh lý sẽ làm $t_{1/2}$ thay đổi, hiệu quả của điều trị bị ảnh hưởng. Cần phải hiệu chỉnh liều lượng hoặc khoảng cách giữa các liều.

- Trong thực hành điều trị, thường coi thời gian 5 lần $t_{1/2}$ (5 lần dùng thuốc cách đều) thì nồng độ thuốc trong máu đạt được trạng thái ổn định (Css), và sau khi ngừng thuốc khoảng 7 lần $t_{1/2}$ thì coi như thuốc đã bị thải trừ hoàn toàn khỏi cơ thể (xem bảng).

Lượng thuốc được thải trừ theo $t_{1/2}$

Số lần $t_{1/2}$	*Lượng thuốc được thải trừ (%)*
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

- Đối với mỗi thuốc, thời gian bán thải là giống nhau cho mọi liều dùng. Do đó có thể suy ra khoảng cách dùng thuốc:

+ Khi $t_{1/2}$ < 6h: nếu thuốc ít độc, cho liều cao để kéo dài được nồng độ hiệu dụng của thuốc trong huyết tương. Nếu không thể cho được liều cao (như heparin, insulin) thì truyền tĩnh mạch liên tục hoặc sản xuất dạng thuốc giải phóng chậm.

+ Khi $t_{1/2}$ từ 6 đến 24h: dùng liều thuốc với khoảng cách đúng bằng $t_{1/2}$.

+ Khi $t_{1/2}$ > 24h: dùng liều duy nhất 1 lần mỗi ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Sự hấp thu thuốc phụ thuộc vào những yếu tố nào?
2. Phân tích, so sánh các đặc điểm của các đường hấp thu thuốc: đường tiêu hoá, đường tiêm, đường hô hấp và đường qua da, niêm mạc.
3. Trình bày về sự vận chuyển thuốc vào thần kinh trung ương và qua nhau thai. Ý nghĩa lâm sàng.
4. Sinh khả dụng của thuốc là gì? Ý nghĩa.
5. Trình bày về thể tích phân phối (Vd) và ý nghĩa lâm sàng?
6. Sự gắn thuốc vào protein huyết tương và ý nghĩa?
7. Kể tên các phản ứng chính (không viết công thức) của chuyển hoá thuốc ở pha I, kết quả và ý nghĩa?
8. Kể tên các phản ứng chính (không viết công thức) của chuyển hoá thuốc ở pha II, kết quả và ý nghĩa?
9. Trình bày các cách thải trừ thuốc qua thận, qua gan, qua sữa và ý nghĩa lâm sàng.
10. Độ thanh thải là gì? Ý nghĩa?
11. Thời gian bán thải là gì? Ý nghĩa?

Bài 2
ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LỰC HỌC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cơ chế tác dụng của thuốc qua receptor và không qua receptor.

2. Phân biệt được các cách tác dụng của thuốc.

3. Trình bày được những yếu tố thuộc về bản thân thuốc quyết định tác dụng của thuốc (lý hoá, cấu trúc, dạng bào chế).

4. Nêu được những yếu tố chính về phía người bệnh có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc (tuổi, quen thuốc...).

5. Trình bày được 5 trạng thái tác dụng đặc biệt của thuốc.

Dược lực học nghiên cứu tác dụng của thuốc lên cơ thể sống, giải thích cơ chế của các tác dụng sinh hoá và sinh lý của thuốc. Phân tích càng đầy đủ được các tác dụng, càng cung cấp được những cơ sở cho việc dùng thuốc hợp lý trong điều trị. Đây là nhiệm vụ cơ bản nhất và cũng là khó khăn lớn nhất của dược lực học.

1. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC

1.1. Receptor

- Tác dụng của phần lớn các thuốc là kết quả của sự tương tác giữa thuốc với receptor (thể thụ cảm). *Receptor là một thành phần đại phân tử (macromolécular) tồn tại với một lượng giới hạn trong một số tế bào đích, có thể nhận biết một cách đặc hiệu chỉ một phân tử "thông tin" tự nhiên (hormon, chất dẫn truyền thần kinh), hoặc một tác nhân ngoại lai (chất hoá học, thuốc) để gây ra một tác dụng sinh học đặc hiệu, là kết quả của tác dụng tương hỗ đó.*

Thành phần đại phân tử của receptor thường là protein vì chỉ có protein mới có cấu trúc phức tạp để nhận biết đặc hiệu của một phân tử có cấu trúc 3 chiều.

Receptor có 2 chức năng:

1. Nhận biết các phân tử thông tin (hay còn gọi là ligand) bằng sự gắn đặc hiệu các phân tử này vào receptor theo các liên kết hoá học:

- Liên kết ion: các chất hoá học mang điện tích (như nhóm amoni bậc 4 của acetylcholin có điện tích dương), sẽ gắn vào vùng mang điện tích trái dấu của receptor theo liên kết này, với lực liên kết khoảng 5 - 10 kcal/mol.

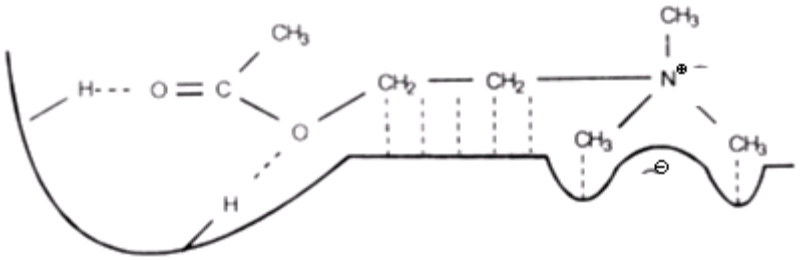
- Liên kết hydro: do sự phân bố không đồng đều electron trong phân tử nên có mối liên kết giữa nguyên tử hydro với các nguyên tử có điện tích âm cao như oxy, nitơ và fluor. Lực liên kết khoảng 2 - 5 kcal/mol

- Liên kết Van - der - Waals: là lực liên kết của mối tương hỗ giữa các electron với các nhân của các phân tử sát bên. Lực liên kết phụ thuộc vào khoảng cách giữa các phân tử, lực này tương đối yếu, khoảng 0,5 kcal/mol. Các thuốc có vòng benzen, có mật độ electron phân bố đồng đều thường có mối liên kết này.

Các lực liên kết trên đều là thuận nghịch.

- Liên kết cộng hoá trị: là lực liên kết giữa các nguyên tử bằng những cặp điện tử chung. Vì là lực liên kết lớn 50 - 150 kcal/mol nên là liên kết không thuận nghịch ở nhiệt độ cơ thể, không có chất xúc tác. Loại liên kết này ít gặp. Ví dụ liên kết giữa chất alkyl hoá với tế bào ung thư, các thuốc ức chế enzym mono - amin oxydase (MAOI), thuốc trừ sâu lân hữu cơ với cholinesterase.

Một phân tử thuốc có thể gắn vào receptor theo nhiều kiểu liên kết. Ví dụ: acetylcholin gắn vào receptor M - cholinergic:



Hình 2.1. **Phức hợp acetylcholin - receptor M**

Acetylcholin gắn vào receptor M theo đường nối sau:
– Hai O của chức ester tạo liên kết hydro với receptor
– Nhóm CH_2 - CH_2 gắn với receptor bằng liên kết phân tử (lực Van - der - Waals)
– Hai gốc CH_3 của amin bậc 4 gắn vào các khoang của vị trí anion cũng bằng lực Van - der - Waals.

2. Chuyển tác dụng tương hỗ giữa ligand và receptor thành một tín hiệu để gây ra được đáp ứng tế bào. *Các receptor nằm ở nhân tế bào* được hoạt hoá bởi các ligand gắn trên các vị trí đặc hiệu của ADN nằm trong các vùng điều hoà gen, gây ra sự sao chép các gen đặc hiệu (receptor của hormon steroid, vitamin D_3...). *Các receptor nằm ở màng tế bào* vì ở xa nhân nên không tham gia trực tiếp vào các chương trình biểu hiện của gen. Khi các ligand tác động lên receptor sẽ làm sản xuất ra các phân tử trung gian - "người truyền tin thứ 2" (AMPv, GMPv, IP_3, Ca^{2+}, diacetyl glycerol...). Những chất này sẽ gây ra một loạt phản ứng trong tế bào, dẫn tới một thay đổi chuyển hoá trong tế bào, cùng với hoặc không có sự thay đổi về biểu hiện gen (receptor của adrenalin, của benzodiazepin...).

Như vậy, khi thuốc gắn vào receptor của tế bào thì gây ra được tác dụng sinh lý. Nhưng có khi thuốc gắn vào tế bào mà không gây ra tác dụng gì, nơi gắn thuốc được gọi là nơi tiếp nhận (acceptor) hoặc receptor câm (silent receptor), như thuốc mê gắn vào tế bào mỡ, digitalis gắn vào gan, phổi, thận...

Thuốc gắn vào receptor phụ thuộc vào *ái lực* (affinity) của thuốc với receptor. Hai thuốc có cùng receptor, thuốc nào có ái lực cao hơn sẽ đẩy được thuốc khác ra. Còn tác dụng của thuốc là do *hiệu lực* (efficacy) của thuốc trên receptor đó. Ái lực và hiệu lực không phải lúc nào cũng đi cùng nhau: acetylcholin là chất dẫn truyền thần kinh của hệ phó giao cảm, khi gắn vào receptor M, gây hiệu lực làm tăng tiết nước bọt, co đồng tử, chậm nhịp tim...; atropin có ái lực trên receptor M mạnh hơn acetylcholin rất nhiều nên đẩy được acetylcholin ra khỏi receptor M, nhưng bản thân nó lại không có hiệu lực gì. Ở lâm sàng, tác dụng của atropin quan sát được chính là tác dụng của sự thiếu vắng acetylcholin trên receptor M: khô miệng (giảm tiết nước bọt), giãn đồng tử, nhịp tim nhanh...

1.2. Các cơ chế tác dụng của thuốc

1.2.1. Tác dụng của thuốc thông qua receptor

Thuốc tác dụng trực tiếp trên các receptor của các chất nội sinh (hormon, chất dẫn truyền thần kinh): nhiều thuốc tác dụng trên các receptor sinh lý và thường mang tính đặc hiệu. Nếu tác dụng của thuốc lên receptor giống với chất nội sinh, gọi là chất *đồng vận* hay chất *chủ vận* (agonists), như pilocarpin trên receptor M - cholinergic. Nếu thuốc gắn vào receptor, không gây tác dụng giống chất nội sinh, trái lại, ngăn cản chất nội sinh gắn vào receptor, gây tác dụng ức chế chất đồng vận, được gọi là chất *đối kháng* (antagonists), như d - tubocurarin tranh chấp với acetylcholin tại receptor N của cơ vân.

- Một số thuốc thông qua việc giải phóng các chất nội sinh trong cơ thể để gây tác dụng: amphetamin giải phóng adrenalin trên thần kinh trung ương, nitrit làm giải phóng NO gây giãn mạch...

Xét trên nhiều mặt, protein là một nhóm quan trọng của receptor - thuốc. Do đó, ngoài receptor tế bào, các receptor của thuốc còn là:

- Các enzym chuyển hoá hoặc điều hoà các quá trình sinh hoá có thể bị thuốc ức chế hoặc hoạt hoá:

+ Thuốc ức chế enzym: captopril ức chế enzym chuyển angiotensin I không hoạt tính thành angiotensin II có hoạt tính dùng chữa cao huyết áp; các thuốc chống viêm phi steroid ức chế cyclooxygenase, làm giảm tổng hợp prostaglandin nên có tác dụng hạ sốt, chống viêm; thuốc trợ tim digitalis ức chế Na^+ - K^+ ATPase...

+ Thuốc hoạt hoá enzym: các yếu tố vi lượng như Mg^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{3+} hoạt hoá nhiều enzym protein kinase, phosphokinase tác dụng lên nhiều quá trình chuyển hoá của tế bào.

- Các ion: thuốc gắn vào các kênh ion, làm thay đổi sự vận chuyển ion qua màng tế bào. Novocain cản trở Na^+ nhập vào tế bào thần kinh, ngăn cản khử cực nên có tác dụng gây tê; benzodiazepin làm tăng nhập Cl^- vào tế bào, gây an thần.

1.2.2. Tác dụng của thuốc không qua receptor

Một số thuốc có tác dụng không phải do kết hợp với receptor.

- Thuốc có tác dụng do tính chất lý hoá, không đặc hiệu:

Các muối chứa các ion khó hấp thu qua màng sinh học như $MgSO_4$, khi uống sẽ "gọi nước" ở thành ruột vào lòng ruột và giữ nước trong lòng ruột nên có tác dụng tẩy; khi tiêm vào tĩnh mạch sẽ kéo nước từ gian bào vào máu nên được dùng chữa phù não.

Isosorbid, mannitol dùng liều tương đối cao, làm tăng áp lực thẩm thấu trong huyết tương. Khi lọc qua cầu thận, không bị tái hấp thu ở ống thận, làm tăng áp lực thẩm thấu trong ống thận, có tác dụng lợi niệu.

Những chất tạo chelat hay còn gọi là chất "càng cua" do có các nhóm có cực như -OH, -SH, $-NH_2$, dễ tạo phức với các ion hoá trị 2, đẩy chúng ra khỏi cơ thể. Các chất "càng cua" như EDTA (Ethyl diamin tetra acetic acid), BAL (British anti lewisit - dimercaprol), d - penicilamin thường được dùng để chữa ngộ độc kim loại nặng như Cu^{2+}, Pb^{2+}, Hg^{2+} hoặc thải trừ Ca^{2+} trong ngộ độc digital.

Than hoạt hấp phụ được các hơi, các độc tố nên dùng chữa đầy hơi, ngộ độc.

Các base yếu làm trung hoà dịch vị acid dùng để chữa loét dạ dày (kháng acid), như hydroxyd nhôm, magnesi oxyd.

- Thuốc có cấu trúc tương tự như những chất sinh hoá bình thường, có thể thâm nhập vào các thành phần cấu trúc của tế bào, làm thay đổi chức năng của tế bào. Thuốc giống purin, giống pyrimidin, nhập vào acid nucleic, dùng chống ung thư, chống virus. Sulfamid gần giống paraamino benzoic acid (PABA), làm vi khuẩn dùng "nhầm", không phát triển được.

2. CÁC CÁCH TÁC DỤNG CỦA THUỐC

Khi vào cơ thể, thuốc có thể có 4 cách tác dụng sau:

2.1. Tác dụng tại chỗ và toàn thân

- Tác dụng tại chỗ là tác dụng ngay tại nơi thuốc tiếp xúc, khi thuốc chưa được hấp thu vào máu: thuốc sát khuẩn ngoài da, thuốc làm săn niêm mạc (tanin), thuốc bọc niêm mạc đường tiêu hoá (kaolin, hydroxyd nhôm).

- Tác dụng toàn thân là tác dụng xảy ra sau khi thuốc đã được hấp thu vào máu qua đường hô hấp, đường tiêu hoá hay đường tiêm: thuốc mê, thuốc trợ tim, thuốc lợi niệu. Như vậy, tác dụng toàn thân không có nghĩa là thuốc tác dụng khắp cơ thể mà chỉ là thuốc đã vào máu để "đi" khắp cơ thể.

Tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân có thể gây hiệu quả trực tiếp hoặc gián tiếp: tiêm d - tubocurarin vào tĩnh mạch, thuốc *trực tiếp* tác dụng lên bản vận động làm liệt cơ vân và *gián tiếp* làm ngừng thở do cơ hoành và cơ liên sườn bị liệt chứ không phải thuốc ức chế trung tâm hô hấp.

Mặt khác, tác dụng gián tiếp còn có thể thông qua phản xạ: khi ngất, ngửi ammoniac, các ngọn dây thần kinh trong niêm mạc đường hô hấp bị kích thích, gây phản xạ kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch ở hành tuỷ, làm người bệnh hồi tỉnh.

2.2. Tác dụng chính và tác dụng phụ

- Tác dụng chính là tác dụng để điều trị.

- Ngoài tác dụng điều trị, thuốc có thể còn gây nhiều tác dụng khác, không có ý nghĩa trong điều trị, được gọi là tác dụng không mong muốn, tác dụng ngoại ý (adverse drug reactions - ADR). Các tác dụng ngoại ý có thể chỉ gây khó chịu cho người dùng (chóng mặt, buồn nôn, mất ngủ), gọi là tác dụng phụ; nhưng cũng có thể gây phản ứng độc hại (ngay với liều điều trị) như xuất huyết tiêu hoá, giảm bạch cầu, tụt huyết áp thế đứng...

Ví dụ: aspirin là thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm (tác dụng chính), nhưng gây chảy máu tiêu hoá (tác dụng độc hại). Nifedipin, thuốc chẹn kênh calci dùng điều trị tăng huyết áp (tác dụng chính), nhưng có thể gây nhức đầu, nhịp tim nhanh (tác dụng phụ), ho, phù chân, tăng enzym gan, tụt huyết áp (tác dụng ộc hại).

Trong điều trị, thường phối hợp thuốc để làm tăng tác dụng chính và giảm tác dụng không mong muốn. Ví dụ uống thuốc chẹn β giao cảm cùng với nifedipin sẽ làm giảm được tác dụng làm tăng nhịp tim, nhức đầu của nifedipin. Cũng có thể thay đổi đường dùng thuốc như dùng thuốc đặt hậu môn để tránh tác dụng khó uống, gây buồn nôn.

2.3. Tác dụng hồi phục và không hồi phục

- Tác dụng hồi phục: sau tác dụng, thuốc bị thải trừ, chức năng của cơ quan lại trở về bình thường. Sau gây mê để phẫu thuật, người bệnh lại có trạng thái bình thường, tỉnh táo.

- Tác dụng không hồi phục: thuốc làm mất hoàn toàn chức năng của tế bào, cơ quan. Ví dụ: thuốc chống ung thư diệt tế bào ung thư, bảo vệ tế bào lành; thuốc sát khuẩn bôi ngoài da diệt vi khuẩn nhưng không ảnh hưởng đến da; kháng sinh cloramphenicol có tai biến gây suy tuỷ xương.

2.4. Tác dụng chọn lọc

Tác dụng chọn lọc là tác dụng điều trị xảy ra sớm nhất, rõ rệt nhất. Ví dụ aspirin uống liều 1 - 2 g/ngày có tác dụng hạ sốt và giảm đau, uống liều 4 - 6 g/ngày có cả tác dụng chống viêm; digitalis gắn vào tim, não, gan, thận... nhưng với liều điều trị, chỉ có tác dụng trên tim; albuterol (Salbutamol - Ventolin) kích thích chọn lọc receptor β_2 adrenergic...

Thuốc có tác dụng chọn lọc làm cho việc điều trị trở nên dễ dàng hơn, hiệu quả hơn, tránh được nhiều tác dụng không mong muốn.

3. NHỮNG YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG CỦA THUỐC

3.1. Về thuốc

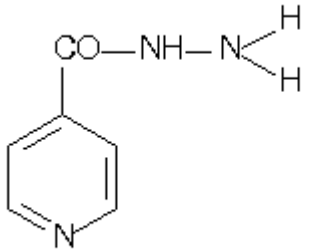
3.1.1. Thay đổi cấu trúc làm thay đổi dược lực học của thuốc

Như ta đã biết, thuốc muốn có tác dụng, phải gắn được vào receptor (ái lực với receptor) và sau đó là hoạt hoá được receptor đó (có hiệu lực hay tác dụng dược lý). Receptor mang tính đặc hiệu cho nên thuốc cũng phải có cấu trúc đặc hiệu. Receptor được ví như ổ khoá và thuốc là chìa khoá. Một sự thay đổi nhỏ về cấu trúc hoá học (hình dáng phân tử của thuốc) cũng có thể gây ra những thay đổi lớn về tác dụng.

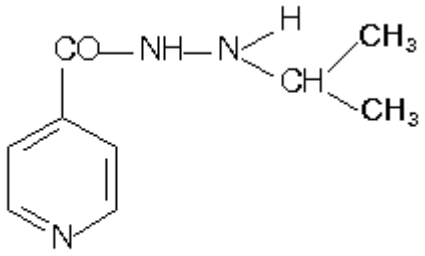
Như vậy việc tổng hợp các thuốc mới thường nhằm:

- Làm tăng tác dụng điều trị và giảm tác dụng không mong muốn. Khi thêm F vào vị trí 9 và CH_3 vào vị trí 16 của cortisol (hormon vỏ thượng thận), ta được betametason có tác dụng chống viêm gấp 25 lần và không có tác dụng giữ Na^+ như corticoid, tránh phải ăn nhạt.

- Làm thay đổi tác dụng dược lý: thay đổi cấu trúc của isoniazid (thuốc chống lao), ta được iproniazid, có tác dụng chống trầm cảm, do gắn vào receptor hoàn toàn khác.

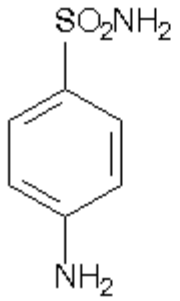


Isoniazid

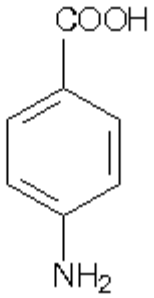


Iproniazid

– Trở thành chất đối kháng tác dụng: PABA là nguyên liệu để tổng hợp thức ăn cho vi khuẩn. Sulfanilamid có công thức gần giống PABA, làm vi khuẩn sử dụng "nhầm", không phát triển được. Vì vậy, sulfanilamid có tác dụng kìm khuẩn.



Sulfanilamid



PABA (para amino benzoic acid)

Kháng histamin H_1 có công thức gần giống với histamin, tranh chấp với histamin tại receptor H_1.

- Các đồng phân quang học hoặc đồng phân hình học của thuốc cũng làm thay đổi cường độ tác dụng, hoặc làm thay đổi hoàn toàn tác dụng của thuốc.

L-isoprenalin có tác dụng kích thích receptor β adrenergic 500 lần mạnh hơn D-isoprenalin.

L-quinin là thuốc chữa sốt rét, D-quinin (quinidin) là thuốc chữa loạn nhịp tim.

- Càng ngày người ta càng hiểu rõ được siêu cấu trúc của receptor và sản xuất các thuốc rất đặc hiệu, gắn được vào dưới typ của receptor: receptor adrenergic α_1, α_2, β_1, β_2, β_3, receptor cholinergic M_1, M_2, M_3, receptor dopaminergic D_1, D_2,... D_7.

3.1.2. Thay đổi cấu trúc thuốc, làm thay đổi dược động học của thuốc

Khi cấu trúc của thuốc thay đổi, làm tính chất lý hoá của thuốc thay đổi, ảnh hưởng đến sự hoà tan của thuốc trong nước hoặc trong lipid, ảnh hưởng đến sự gắn thuốc vào protein, độ ion hoá của thuốc và tính vững bền của thuốc. Một số ví dụ:

- Dopamin không qua được hàng rào máu não, nhưng L-dopamin (Levodopa), chất tiền thân của dopamin thì qua được.

- Estradiol thiên nhiên không uống được vì bị chuyển hoá mạnh ở gan. Dẫn xuất ethinyl estradiol (-C≡ CH gắn ở vị trí 17) rất ít bị chuyển hoá nên uống được.

- Tolbutamid bị microsom gan oxy hoá gốc CH_3 ở vị trí para, có $t_{1/2}$ huyết tương là 4 - 8 giờ. Thay gốc CH_3 bằng Cl (Clorpropamid) sẽ rất khó bị chuyển hoá, làm $t_{1/2}$ của thuốc kéo dài tới 35 giờ.

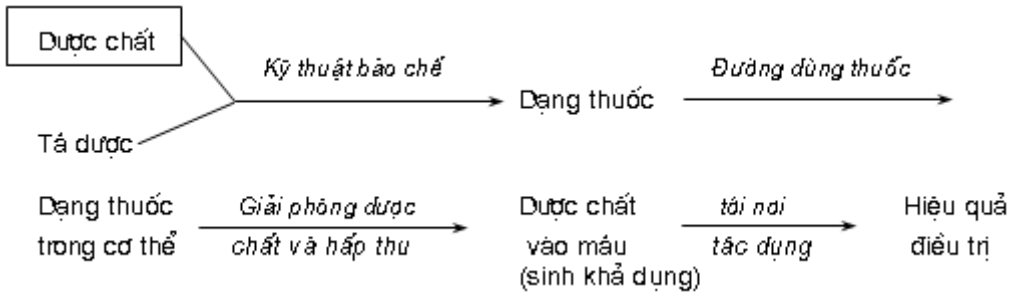
- Các thiobarbituric ít bị phân ly hơn barbituric ở pH của ống thận nên bị thải trừ chậm hơn.

Qua đây ta có thể nhận thấy rằng, khi thuốc gắn vào receptor để gây hiệu lực, không phải toàn bộ phân tử thuốc mà chỉ có những nhóm chức năng gắn vào receptor. Khi thay đổi cấu trúc của nhóm hoặc vùng chức năng, dược lực học của thuốc sẽ thay đổi. Còn khi thay đổi cấu trúc ở ngoài vùng chức năng, có thể thay đổi dược động học của thuốc.

3.2. Dạng thuốc

Dạng thuốc là hình thức trình bày đặc biệt của dược chất để đưa dược chất vào cơ thể. Dạng thuốc phải được bào chế sao cho tiện bảo quản, vận chuyển, sử dụng và phát huy tối đa hiệu lực chữa bệnh của thuốc.

Có thể tóm tắt quá trình hình thành và phát huy tác dụng của một dạng thuốc trong cơ thể như sau:



Qua sơ đồ, ta thấy từ một dược chất, các nhà bào chế có thể đưa ra thị trường nhiều loại biệt dược (dạng thuốc) khác nhau, có sinh khả dụng khác nhau do đó ảnh hưởng khác nhau tới hiệu quả điều trị.

3.2.1. Trạng thái của dược chất

- Độ tán nhỏ: thuốc càng mịn, diện tiếp xúc càng tăng, hấp thu thuốc càng nhanh.

- Dạng vô định hình và dạng tinh thể: thuốc rắn ở dạng vô định hình dễ tan, dễ hấp thu.

3.2.2. Tá dược

Tá dược không phải chỉ là "chất độn" để bao gói thuốc mà còn ảnh hưởng đến độ hoà tan, khuếch tán...của thuốc. Khi thay calci sulfat (thạch cao, tá dược cổ điển) bằng lactose để dập viên diphenylhydantoin, đã gây hàng loạt ngộ độc diphenylhydantoin do lượng thuốc được hấp thu nhiều hơn (Úc, 1968). Nguyên nhân là tá dược calci sulfat chỉ đóng vai trò một khung mang, không tiêu và xốp, làm dược chất được giải phóng từ từ trong ống tiêu hoá. Còn lactose lại làm dược chất dễ tan, nên được hấp thu nhanh trong thời gian ngắn.

3.2.3. Kỹ thuật bào chế và dạng thuốc

Kỹ thuật bào chế là một yếu tố không kém phần quan trọng có tác động trực tiếp đến sinh khả dụng của thuốc, có thể kiểm soát được sự giải phóng dược chất và vị trí để thuốc giải phóng (giải phóng tại đích). Vì vậy nó thường được các nhà sản xuất giữ bí mật.

Hiện có rất nhiều dạng thuốc khác nhau được sản xuất theo các kỹ thuật khác nhau để sao cho:

- Hoạt tính của thuốc được vững bền.

- Dược chất được giải phóng với tốc độ ổn định.

- Dược chất được giải phóng tại nơi cần tác động (giải phóng tại đích, targetting medication).

- Thuốc có sinh khả dụng cao.

3.3. Về người dùng thuốc

3.3.1. Đặc điểm về tuổi (xem phần "dược động học")

3.3.1.1. Trẻ em

"Trẻ em không phải là người lớn thu nhỏ lại", nghĩa là không phải chỉ giảm liều thuốc của người lớn thì thành liều của trẻ em, mà trẻ em còn có những đặc điểm riêng của sự phát triển, đó là:

- Sự gắn thuốc vào protein huyết tương còn ít, mặt khác, một phần protein huyết tương còn gắn bilirubin, dễ bị thuốc đẩy ra, gây ngộ độc bilirubin.

- Hệ enzym chuyển hoá thuốc chưa phát triển.

- Hệ thải trừ thuốc chưa phát triển.

- Hệ thần kinh chưa phát triển, myelin còn ít, hàng rào máu - não chưa đủ bảo vệ nên thuốc dễ thấm qua và tế bào thần kinh còn dễ nhạy cảm (như với morphin).

- Tế bào chứa nhiều nước, không chịu được thuốc gây mất nước.

- Mọi mô và cơ quan đang phát triển, hết sức thận trọng khi dùng các loại hormon.

Một số tác giả đã đưa ra các công thức để tính liều lượng cho trẻ em:

1. Công thức của Young: dùng cho trẻ em (TE) từ 2 - 12 tuổi

$$\frac{\text{Tuổi TE}}{\text{Tuổi TE+12}} \times \text{Liều người lớn}$$

2. Công thức của Cowling: dùng cho trẻ em từ 2 - 12 tuổi

$$\frac{\text{Tuổi TE+1}}{24} \times \text{Liều người lớn}$$

Ví dụ: liều cho người lớn là 2,0. Liều cho trẻ 4 tuổi là

$$\frac{4+1}{24} \times 2{,}0\ \text{g} = 0{,}41\ \text{g}$$

3. Công thức của Fried: dùng cho nhũ nhi

$$\frac{\text{Tuổi TE (tháng)}}{150\ (\text{khối lượng trung bình của người lớn})} \times \text{Liều người lớn}$$

4. Công thức của Clark

$$\frac{\text{Khối lượng TE (pounds)}}{150} \times \text{Liều người lớn}$$

Tuy nhiên tính liều theo diện tích cơ thể thì tốt hơn. Khi đó dùng công thức:

$$\frac{\text{BSA } (m^2) \text{ của trẻ em}}{1,7} \times \text{Liều người lớn}$$

BSA: Body Surface Area - Diện tích cơ thể (tra monogram)

1,7: BSA trung bình của người lớn

3.3.1.2. Người cao tuổi

Người cao tuổi cũng có những đặc điểm riêng cần lưu ý:

- Các hệ enzym đều kém hoạt động vì đã "lão hoá".

- Các tế bào ít giữ nước nên cũng không chịu được thuốc gây mất nước.

- Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh (cao huyết áp, xơ vữa mạch, thấp khớp, tiểu đường...) nên phải dùng nhiều thuốc một lúc. Cần rất chú ý tương tác thuốc khi kê đơn (xem phần "tương tác thuốc").

3.3.2. Đặc điểm về giới

Nhìn chung, không có sự khác biệt về tác dụng và liều lượng của thuốc giữa nam và nữ. Tuy nhiên, với nữ giới, cần chú ý đến 3 thời kỳ:

3.3.2.1. Thời kỳ có kinh nguyệt

Không cấm hẳn thuốc. Nếu phải dùng thuốc dài ngày, có từng đợt ngừng thuốc thì nên sắp xếp vào lúc có kinh.

3.3.2.2. Thời kỳ có thai

Trong 3 tháng đầu, thuốc dễ gây dị tật bẩm sinh, tạo ra quái thai. Trong 3 tháng giữa thuốc có thể ảnh hưởng xấu đến sự phát triển của bào thai, đến chức năng phát triển của các cơ quan. Trong 3 tháng cuối, thuốc có thể gây sảy thai, đẻ non.

Vì vậy, khi cần chỉ định thuốc cho phụ nữ có thai, cần cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích cho người mẹ và mức nguy hại cho bào thai. Nói chung, trong 3 tháng đầu, tuyệt đối tránh dùng mọi loại thuốc.

Đối với người mẹ, khi có thai, lượng nước giữ lại trong cơ thể tăng, thể tích máu tăng, hàm lượng protein huyết tương có thể giảm, lượng lipid có thể tăng... làm ảnh hưởng đến động học của thuốc.

3.3.2.3. Thời kỳ cho con bú

Rất nhiều thuốc khi dùng cho người mẹ sẽ thải trừ qua sữa và như vậy có thể gây độc hại cho con. Các nghiên cứu về các loại thuốc này nói chung còn chưa được đầy đủ, do đó tốt nhất là chỉ nên dùng những loại thuốc thật cần thiết cho mẹ. Tuyệt đối không dùng những thuốc có chứa thuốc phiện và dẫn xuất của thuốc phiện (thuốc ho, codein, viên rửa) vì thuốc thải trừ qua sữa và trung tâm hô hấp của trẻ rất nhạy cảm, có thể bị ngừng thở. Không dùng các loại corticoid (làm suy thượng thận trẻ), các kháng giáp trạng tổng hợp và iod (gây rối loạn tuyến giáp), cloramphenicol và thuốc phối hợp sulfametoxazol + trimethoprim (Co - trimoxazol) vì có thể gây suy tuỷ xương. Cần rất thận trọng khi dùng các thuốc ức chế thần kinh trung ương (meprobamat, diazepam), thuốc chống động kinh, đều gây mơ màng và li bì cho trẻ.

4. NHỮNG TRẠNG THÁI TÁC DỤNG ĐẶC BIỆT CỦA THUỐC

Trong quá trình sử dụng thuốc, ngoài tác dụng điều trị, đôi khi còn gặp những tác dụng "không mong muốn" do sự phản ứng khác nhau của từng cá thể với thuốc.

4.1. Phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reactions - ADR)

"Một phản ứng có hại của thuốc là một phản ứng độc hại, không định được trước và *xuất hiện ở liều lượng thường dùng cho người*" (Định nghĩa của Chương trình giám sát thuốc quốc tế - WHO).

ADR là tên gọi chung cho mọi triệu chứng bất thường xảy ra khi dùng thuốc *đúng liều*. Có thể chỉ là những triệu chứng rất nhẹ như nhức đầu, buồn nôn... cho đến những triệu chứng rất nặng dẫn đến tử vong như sốc, phản vệ, suy tuỷ xương. Tuỳ theo nước và tuỳ theo tác giả, ADR có thể xảy ra khoảng 8 - 30% số người dùng thuốc.

4.2. Phản ứng dị ứng

Dị ứng thuốc cũng là 1 ADR.

Do thuốc là một protein lạ (insulin, thyroxin lấy từ súc vật), là đa peptid, polysaccharid có phân tử lượng cao, mang tính kháng nguyên. Tuy nhiên, những thuốc có phân tử lượng thấp hoặc chính sản phẩm chuyển hoá của nó cũng có thể gây dị ứng, chúng được gọi là bán kháng nguyên hay "hapten". Vào cơ thể, hapten có khả năng gắn với một protein nội sinh theo đường nối cộng hoá trị và tạo thành phức hợp kháng nguyên.

Những thuốc có mang nhóm-NH_2 ở vị trí para, như benzocain, procain, sulfonamid, sulfonylurea... là những thuốc dễ gây mẫn cảm vì nhóm-NH_2 dễ bị oxy hoá và sản phẩm oxy hoá đó sẽ dễ gắn với nhóm-SH của protein nội sinh để thành kháng nguyên.

Phản ứng miễn dịch dị ứng được chia thành 4 typ dựa trên cơ sở của cơ chế miễn dịch:

- Typ I hay phản ứng phản vệ (anaphylactic reactions) do sự kết hợp của kháng nguyên với kháng thể IgE, gắn trên bạch cầu ưa base tuần hoàn hoặc các dưỡng bào. Phản ứng làm giải phóng nhiều chất hoá học trung gian như histamin, leucotrien, prostaglandin, gây giãn mạch, phù và viêm. Các cơ quan đích của phản ứng này là đường tiêu hoá (dị ứng thức ăn), da (mày đay, viêm da dị ứng), đường hô hấp (viêm mũi, hen) và hệ tim mạch (sốc phản vệ)

Các phản ứng này thường xảy ra ngay sau khi dùng thuốc.

Các thuốc dễ gây phản ứng typ I: thuốc tê procain, lidocain, kháng sinh nhóm β lactam, aminoglycosid, huyết thanh, γ globulin, vacxin, vitamin B_1 tiêm tĩnh mạch.

- Typ II hay phản ứng huỷ tế bào (cytolytic reactions) xảy ra khi có sự kết hợp kháng nguyên với kháng thể IgG và IgM đồng thời có sự hoạt hoá hệ bổ thể. Mô đích của phản ứng này là các tế bào của hệ tuần hoàn. Ví dụ: thiếu máu tan máu do penicilin, thiếu máu tan máu tự miễn do methyl dopa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu do quinidin, giảm bạch cầu hạt do sulfamid, luput ban đỏ hệ thống do procainamid.

- Typ III hay phản ứng Arthus, trung gian chủ yếu qua IgG có sự tham gia của bổ thể. Phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch. Phức hợp này lắng đọng vào nội mạc mạch máu, gây tổn thương viêm huỷ hoại, được gọi là bệnh huyết thanh. Biểu hiện lâm sàng thường là: mày đay, ban đỏ, đau, viêm khớp, nổi hạch, sốt. Thường xảy ra sau 6 - 12 ngày.

Các thuốc có thể gặp là sulfonamid, penicilin, một số thuốc chống co giật, iod, muối Hg, huyết thanh.

Hội chứng Stevens - Johnson là biểu hiện nặng của typ này.

- Typ IV hay phản ứng nhạy cảm muộn, trung gian qua tế bào lympho T đã được mẫn cảm và đại thực bào. Khi các tế bào mẫn cảm tiếp xúc với kháng nguyên, sẽ giải phóng các lymphokin gây ra phản ứng viêm. Viêm da tiếp xúc là biểu hiện thường gặp của typ này.

Các phản ứng dị ứng thuốc không liên quan đến liều lượng thuốc dùng, số lần dùng và thường có dị ứng chéo. Vì vậy thầy thuốc cần hỏi kỹ tiền sử dị ứng của bệnh nhân trước khi dùng thuốc. Với những thuốc hay gây dị ứng (penicilin, lidocain,...) khi dùng, phải có sẵn thuốc và phương tiện cấp cứu (adrenalin). Sốc phản vệ có thể xảy ra do đường dùng thuốc khác nhau: vitamin B_1 dạng tiêm tĩnh mạch có thể gây sốc chết người, trong khi dạng uống không gây phản ứng này.

4.3. Tai biến thuốc do rối loạn di truyền

Thường là do thiếu enzym bẩm sinh, mang tính di truyền trong gia đình hay chủng tộc.

Người thiếu enzym glucose - 6 - phosphat deshydrogenase (G - 6 - PD) hoặc glutathion reductase dễ bị thiếu máu tan máu khi dùng primaquin, quinin, pamaquin (xem bài "Thuốc chống sốt rét"), sulfamid, nitrofuran...

Gen kiểm tra việc tạo G - 6 - PD nằm trên chromosom X, vì vậy, tai biến thường xảy ra ở nam. Người ta ước lượng có khoảng 100 đến 200 triệu người mang gen này và thường gặp trên người da đen.

Người thiếu enzym methemoglobin reductase là những người dị hợp tử (khoảng 1% dân số). Khi dùng thuốc sốt rét (pamaquin, primaquin), thuốc kháng sinh, sát khuẩn (cloramphenicol, sulfon, nitrofurantoin), thuốc hạ sốt (phenazol, paracetamol) rất dễ bị methemoglobin.

Người thiếu acetyl transferase sẽ chậm acetyl hoá một số thuốc như hydralazin, isoniazid, phenelzin... nên dễ bị nhiễm độc các thuốc này.

Hiện tượng đặc ứng (idiosyncrasy) là độ nhạy cảm cá nhân bẩm sinh với thuốc chính là sự thiếu hụt di truyền một enzym nào đó.

4.4. Quen thuốc

Quen thuốc là sự đáp ứng với thuốc yếu hơn hẳn so với người bình thường dùng cùng liều. Liều điều trị trở thành không có tác dụng, đòi hỏi ngày càng phải tăng liều cao hơn.

Quen thuốc có thể xảy ra tự nhiên ngay từ lần đầu dùng thuốc do thuốc ít được hấp thu, hoặc bị chuyển hoá nhanh hoặc cơ thể kém mẫn cảm với thuốc. Thường do nguyên nhân di truyền.

Thường gặp quen thuốc do mắc phải sau một thời gian dùng thuốc, đòi hỏi phải tăng dần liều.

4.4.1. Quen thuốc nhanh (tachyphylaxis)

Thực nghiệm dùng những liều ephedrin bằng nhau, tiêm tĩnh mạch cách nhau từng 15 phút, sau 4 - 6 lần, tác dụng gây tăng huyết áp giảm dần rồi mất hẳn. Một số thuốc khác cũng có hiện tượng quen thuốc nhanh như amphetamin, isoprenalin, adrenalin, histamin...

Nguyên nhân là:

- Thuốc tác dụng gián tiếp qua sự giải phóng chất nội sinh của cơ thể, làm cạn kiệt chất nội sinh. Ephedrin, amphetamin làm giải phóng adrenalin dự trữ của hệ giao cảm.

- Kích thích gần nhau quá làm receptor "mệt mỏi".

- Tạo chất chuyển hoá có tác dụng đối kháng với chất mẹ: isoprenalin (cường β giao cảm) qua chuyển hoá ở gan, tạo ra 3 - orthomethylisoprenalin có tác dụng huỷ β .

4.4.2. Quen thuốc chậm

Sau một thời gian dùng thuốc liên tục, tác dụng của thuốc giảm dần, đòi hỏi phải tăng liều hoặc đổi thuốc khác. Có nhiều nguyên nhân:

- Do gây cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc, làm những liều thuốc sau bị chuyển hoá nhanh, mất tác dụng nhanh. Barbiturat, diazepam, tolbutamid, rượu ethylic... đều là những thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hoá của chính nó.

- Do giảm số lượng receptor cảm ứng với thuốc ở màng tế bào (điều hoà giảm - down regulation): khi dùng thuốc cường giao cảm, phó giao cảm kéo dài... Trái lại, khi dùng các thuốc phong toả kéo dài sẽ làm tăng số lượng receptor (điều hoà tăng - up regulation) như dùng thuốc huỷ β giao cảm, thuốc an thần ức chế hệ dopaminergic. Khi ngừng thuốc dễ gây hiện tượng hồi ứng (rebound).

- Do cơ thể phản ứng bằng cơ chế ngược lại dùng các thuốc lợi niệu thải Na^+ lâu, cơ thể mất nhiều Na^+ sẽ tăng tiết aldosteron để giữ lại Na^+, làm giảm tác dụng lợi niệu.

Để tránh hiện tượng quen thuốc, trong lâm sàng thường dùng thuốc ngắt quãng hoặc luân phiên thay đổi các nhóm thuốc (sẽ trình bày trong phần thuốc cụ thể).

4.5. Nghiện thuốc

Nghiện thuốc là một trạng thái đặc biệt làm cho người nghiện phụ thuộc cả về tâm lý và thể chất vào

thuốc với các đặc điểm sau:

- Thèm thuồng mãnh liệt nên xoay sở mọi cách để có thuốc dùng, kể cả hành vi phạm pháp.

- Có khuynh hướng tăng liều.

- Thuốc làm thay đổi tâm lý và thể chất theo hướng xấu: nói điêu, lười lao động, bẩn thỉu, thiếu đạo đức... gây hại cho bản thân và xã hội

- Khi cai thuốc sẽ bị thuốc " vật" hay lên cơn "đói thuốc": vật vã, lăn lộn, dị cảm, vã mồ hôi, tiêu chảy... Nếu lại dùng thuốc cơn "vật" sẽ hết ngay.

Những thuốc gây nghiện đều có tác dụng lên thần kinh trung ương gây sảng khoái lâng lâng, ảo ảnh, ảo giác ("phê" thuốc) hoặc trạng thái hưng phấn mạnh (thuốc lắc), được gọi chung là "ma túy": morphin và các chất loại thuốc phiện (heroin, pethidin, methadon), cocain, cần sa (cannabis, marijuana), metamphetamin, ectasy... Rượu và thuốc lá hiện còn được coi là ma túy "hợp pháp".

Cơ chế nghiện còn chưa được hoàn toàn biết rõ, có nhiều giả thuyết giải thích: do cơ thể không sản xuất morphin nội sinh; làm rối loạn chức năng của nơron, gây phản ứng bù trừ của cơ thể; tạo ra chất đối kháng với ma túy nên đòi hỏi phải tăng liều...

Hiện nay không có phương pháp cai nghiện nào có hiệu quả, ngoại trừ ý chí của người nghiện. Vì vậy, nghiện ma tuý là một tệ nạn xã hội phải được loại trừ.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các cơ chế tác dụng của thuốc.
2. Trình bày các cách tác dụng của thuốc.
3. Phân tích những yếu tố về thuốc có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.
4. Phân tích những yếu tố của người dùng thuốc có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.
5. Trình bày những tai biến khi dùng thuốc: phản ứng có hại, phản ứng dị ứng, rối loạn do di truyền, nghiện thuốc.

Bài 3
TƯƠNG TÁC THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được tương tác dược lực học và dược động học.

2. Trình bày được hiệu quả và áp dụng của tương tác thuốc.

1. TƯƠNG TÁC THUỐC - THUỐC

Nhiều thuốc khi cho dùng cùng một lúc sẽ có tác dụng qua lại lẫn nhau, được gọi là tương tác thuốc. Trong lâm sàng, thầy thuốc muốn phối hợp thuốc để làm tăng tác dụng điều trị, giảm các tác dụng không mong muốn. Song trong thực tế, nhiều khi không đạt được như thế. Vì vậy, khi kê đơn có từ 2 thuốc trở lên, thầy thuốc rất cần hiểu rõ sự tương tác giữa chúng.

1.1. Tương tác dược lực học

Là tương tác tại các receptor, mang tính đặc hiệu.

1.1.1. Tương tác trên cùng receptor: tương tác cạnh tranh

Thường làm giảm hoặc mất tác dụng của chất đồng vận (agonist), do chất đối kháng (antagonist) có ái lực với receptor hơn nên ngăn cản chất đồng vận gắn vào receptor: atropin kháng acetylcholin và pilocarpin tại receptor M; nalorphin kháng morphin tại receptor của morphin; cimetidin kháng histamin tại receptor H_2.

Thuốc cùng nhóm có cùng cơ chế tác dụng, khi dùng chung, tác dụng không tăng bằng tăng liều của một thuốc trong khi độc tính lại có thể tăng hơn: CVKS, aminosid với dây VIII.

1.1.2. Tương tác trên các receptor khác nhau: tương tác chức năng

- Có cùng đích tác dụng: do đó làm tăng hiệu quả điều trị.

Ví dụ: trong điều trị bệnh cao huyết áp, phối hợp thuốc giãn mạch, an thần và lợi tiểu; trong điều trị lao, phối hợp nhiều kháng sinh (DOTS) để tiêu diệt vi khuẩn ở các vị trí và các giai đoạn phát triển khác nhau.

- Có đích tác dụng đối lập, gây ra được chức năng đối lập, dùng để điều trị nhiễm độc: strychnin liều cao, kích thích tuỷ sống gây co cứng cơ, cura do ức chế dẫn truyền ở tấm vận động, làm mềm cơ; histamin tác động trên receptor H_1 gây giãn mạch, tụt huyết áp, trong khi noradrenalin tác động lên receptor α_1 gây co mạch, tăng huyết áp.

1.2. Tương tác dược động học

Là các tương tác ảnh hưởng lẫn nhau thông qua các quá trình hấp thu, phân phối, chuyển hoá và thải trừ, vì thế nó không mang tính đặc hiệu.

1.2.1. Thay đổi sự hấp thu của thuốc

- Do thay đổi độ ion hoá của thuốc:

Như ta đã biết, chỉ những phần không ion hoá của thuốc mới dễ dàng qua được màng sinh học vì dễ phân tán hơn trong lipid. Độ phân ly của thuốc phụ thuộc vào hằng số pKa của thuốc và pH của môi trường. Các thuốc có bản chất acid yếu (như aspirin) sẽ hấp thu tốt trong môi trường acid (dạ dày), nếu ta trung hoà acid của dịch vị thì sự hấp thu aspirin ở dạ dày sẽ giảm đi.

- Với các thuốc dùng theo đường uống: khi dùng với thuốc làm thay đổi nhu động ruột sẽ làm thay

đổi thời gian lưu giữ thuốc trong ruột, thay đổi sự hấp thu của thuốc qua ruột. Mặt khác các thuốc dễ tan trong lipid, khi dùng cùng với parafin (hoặc thức ăn có lipid) sẽ làm tăng hấp thu.

- Với các thuốc dùng theo đường tiêm bắp, dưới da: procain là thuốc tê, khi trộn với adrenalin là thuốc co mạch thì procain sẽ chậm bị hấp thu vào máu do đó thời gian gây tê sẽ được kéo dài. Insulin trộn với protamin và kẽm (protamin - zinc - insulin - PZI) sẽ làm kéo dài thời gian hấp thu insulin vào máu, kéo dài tác dụng hạ đường huyết của insulin.

- Do tạo phức, thuốc sẽ khó được hấp thu:

Tetracyclin tạo phức với Ca^{2+} hoặc các cation kim loại khác ở ruột, bị giảm hấp thu. Cholestyramin làm tủa muối mật, ngăn cản hấp thu lipid, dùng làm thuốc hạ cholesterol máu.

- Do cản trở cơ học: Sucralfat, Smecta, Maaloc (Al^{3+}) tạo màng bao niêm mạc đường tiêu hoá, làm khó hấp thu các thuốc khác.

Để tránh sự tạo phức hoặc cản trở hấp thu, hai thuốc nên uống cách nhau ít nhất 2 giờ.

1.2.2. Thay đổi sự phân bố thuốc

Đó là tương tác trong quá trình gắn thuốc vào protein huyết tương. Nhiều thuốc, nhất là thuốc loại acid yếu, gắn thuận nghịch với protein (albumin, globulin) sẽ có sự tranh chấp, phụ thuộc vào ái lực và nồng độ của thuốc trong huyết tương. Chỉ có thuốc ở dạng tự do mới có tác dụng dược lý. Vì vậy, tương tác này đặc biệt có ý nghĩa với thuốc có tỷ lệ gắn vào protein huyết tương cao (trên 90%) và có phạm vi điều trị hẹp như:

– Thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K: dicumarol, warfarin.

– Sulfamid hạ đường huyết: tolbutamid, clopropamil.

– Thuốc chống ung thư, đặc biệt là methotrexat.

Tất cả đều bị các thuốc chống viêm phi steroid dễ dàng đẩy khỏi protein huyết tương, có thể gây nhiễm độc.

1.2.3. Thay đổi chuyển hoá

Nhiều thuốc bị chuyển hoá ở gan do các enzym chuyển hoá thuốc của microsom gan (xem phần dược động học). Những enzym này lại có thể được tăng hoạt tính (gây cảm ứng) hoặc bị ức chế bởi các thuốc khác. Do đó sẽ làm giảm $t_{1/2}$, giảm hiệu lực (nếu là thuốc gây cảm ứng enzym) hoặc làm tăng $t_{1/2}$, tăng hiệu lực (nếu là thuốc ức chế enzym) của thuốc dùng cùng.

- Các thuốc gây cảm ứng (inductor) enzym gan: phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, griseofulvin, rifampicin...

- Các thuốc ức chế (inhibitor) enzym gan: allopurinol, cloramphenicol, cimetidin, MAOI, erythromycin, isoniazid, dicumarol.

Các thuốc hay phối hợp với các loại trên thường gặp là các hormon (thyroid, corticoid, estrogen),

thuốc chống động kinh, thuốc hạ đường huyết, thuốc tim mạch.

Phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai uống, nếu bị lao dùng thêm rifampicin, hoặc bị động kinh dùng phenytoin, có thể sẽ bị "vỡ kế hoạch" do estrogen trong thuốc tránh thai bị giảm hiệu quả vì bị chuyển hoá nhanh, hàm lượng trở nên thấp.

1.2.4. Thay đổi thải trừ thuốc

Thải trừ (elimination) thuốc gồm hai quá trình là chuyển hoá thuốc ở gan (đã nói ở phần trên) và bài xuất (excretion) thuốc qua thận. Nếu thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính thì sự tăng/giảm bài xuất sẽ có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

- Thay đổi pH của nước tiểu: khi một thuốc làm thay đổi pH của nước tiểu, sẽ làm thay đổi độ ion hoá của thuốc dùng kèm, làm thay đổi độ bài xuất của thuốc. Ví dụ barbital có pKa = 7,5; ở pH = 7,5 thì 50% thuốc bị ion hoá; ở pH = 6,5 thì chỉ có 9% bị ion hoá; ở pH = 9,5 thì 91% barbital bị ion hoá. Vì vậy, khi ngộ độc các thuốc barbiturat, truyền dịch $NaHCO_3$ để base hoá nước tiểu sẽ tăng bài xuất barbiturat.

Các thuốc là acid yếu (vitamin C, amoni clorid) dùng liều cao, làm acid hoá nước tiểu sẽ làm tăng thải trừ thuốc loại alcaloid (quinin, morphin).

- Bài xuất tranh chấp tại ống thận: do hai chất cùng có cơ chế bài xuất chung tại ống thận nên tranh chấp nhau, chất này làm giảm bài xuất chất khác. Dùng probenecid sẽ làm chậm thải trừ penicilin, thiazid làm giảm thải trừ acid uric nên có thể gây bệnh gut.

1.3. Kết quả và ý nghĩa của tương tác thuốc

1.3.1. Tác dụng hiệp đồng

Thuốc A có tác dụng là a, thuốc B có tác dụng là b. Khi kết hợp thuốc A với thuốc B có tác dụng c. Nếu:

$c = a + b$, ta có hiệp đồng cộng (additive effect)

$c > a + b$, ta có hiệp đồng tăng mức (synergysm)

Hiệp đồng cộng thường không được dùng ở lâm sàng vì nếu cần thì tăng liều thuốc chứ không phối hợp thuốc.

Hiệp đồng tăng mức thường dùng trong điều trị để làm tăng tác dụng điều trị và làm giảm tác dụng phụ, tác dụng độc hại. Hai thuốc có hiệp đồng tăng mức có thể qua tương tác dược động học (tăng hấp thu, giảm thải trừ) hoặc tương tác dược lực học (trực tiếp hoặc gián tiếp qua receptor).

1.3.2. Tác dụng đối kháng

Như trong định nghĩa trên, nhưng khi tác dụng c của thuốc A + B lại nhỏ hơn tác dụng cộng của từng thuốc ($c < a + b$) ta gọi là tác dụng đối kháng. Đối kháng có thể chỉ một phần (partial antagonism) khi $c < a + b$, nhưng cũng có thể đối kháng hoàn toàn khi a làm mất hoàn toàn tác dụng của b.

Trong lâm sàng, thường dùng tác dụng đối kháng để giải độc.

- Đối kháng có thể xảy ra ở ngoài cơ thể, gọi là tương kỵ (incompatibility), một loại tương tác thuần túy lý hoá:

+ Acid gặp base: tạo muối không tan. Không tiêm kháng sinh loại acid (nhóm β lactam) vào ống dẫn dịch truyền có tính base.

+ Thuốc oxy hoá (vitamin C, B_1, penicilin) không trộn với thuốc oxy khử (vitamin B_2).

+ Thuốc có bản chất là protein (insulin, heparin) khi gặp muối kim loại sẽ dễ kết tủa.

+ Than hoạt, tanin hấp phụ hoặc làm kết tủa nhiều alcaloid (quinin, atropin) và các muối kim loại (Zn, Pb, Hg...).

- Đối kháng xảy ra ở trong cơ thể:

Khi thuốc A làm giảm nồng độ của thuốc B trong máu (qua dược động học) hoặc làm giảm tác dụng của nhau (qua dược lực học), ta gọi là đối kháng (antagonism).

Về dược lực học, cơ chế của tác dụng đối kháng có thể là:

+ Tranh chấp trực tiếp tại receptor: phụ thuộc vào ái lực và nồng độ của thuốc tại receptor. Ví dụ: acetylcholin và atropin tại receptor M - cholinergic; histamin và cimetidin trên receptor H_2 ở dạ dầy.

+ Đối kháng chức năng: hai chất đồng vận (agonist) tác dụng trên hai receptor khác nhau nhưng chức năng lại đối kháng trên cùng một cơ quan. Strychnin kích thích tuỷ sống, gây co giật; cura ức chế dẫn truyền ở tấm vận động, gây mềm cơ, chống được co giật. Histamin kích thích receptor H_1 làm co cơ trơn khí quản, gây hen; albuterol (Ventolin), kích thích receptor β_2 adrenergic làm giãn cơ trơn khí quản, dùng điều trị cơn hen.

1.3.3. Đảo ngược tác dụng

Adrenalin vừa có tác dụng kích thích receptor α adrenergic (co mạch, tăng huyết áp), vừa có tác dụng kích thích receptor β adrenergic (giãn mạch, hạ huyết áp). Khi dùng một mình, do tác dụng α mạnh hơn β nên adrenelin gây tăng huyết áp. Khi dùng phentolamin (Regitin) là thuốc ức chế chọn lọc receptor α rồi mới tiêm adrenalin thì do chỉ kích thích được receptor β nên adrenelin gây hạ huyết áp, tác dụng bị đảo ngược.

Ý nghĩa của tương tác thuốc: trong lâm sàng, thầy thuốc dùng thuốc phối hợp với mục đích:

- Làm tăng tác dụng của thuốc chính (hiệp đồng tăng mức).

- Làm giảm tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị.

- Giải độc (thuốc đối kháng, thuốc làm tăng thải trừ, giảm hấp thu, trung hoà...).

- Làm giảm sự quen thuốc và kháng thuốc.

Tuy nhiên, nếu không hiểu rõ tác dụng phối hợp, thầy thuốc có thể làm giảm tác dụng điều trị hoặc

tăng tác dụng độc của thuốc. Trong các sách hướng dẫn dùng thuốc, thường có mục tương tác của từng thuốc.

2. TƯƠNG TÁC THUỐC - THỨC ĂN - ĐỒ UỐNG

2.1. Tương tác thuốc - thức ăn

Thường hay gặp là thức ăn làm thay đổi dược động học của thuốc.

2.1.1. Thức ăn làm thay đổi hấp thu thuốc

- Sự hấp thu phụ thuộc vào thời gian rỗng của dạ dày. Dạ dày không phải là nơi có chức năng hấp thu của bộ máy tiêu hoá. Tuy nhiên, do pH rất acid (khi đói, pH khoảng 1; khi no pH ≥ 3) cho nên cần lưu ý:

+ Uống thuốc lúc đói, thuốc chỉ giữ lại trong dạ dày khoảng 10 - 30 phút.

+ Uống thuốc vào lúc no, thuốc bị giữ lại trong dạ dày khoảng 1 - 4 giờ, do đó:

• Những thuốc ít tan sẽ có thời gian để tan, khi xuống ruột sẽ được hấp thu nhanh hơn (penicilin V). Tuy nhiên, những thuốc dễ tạo phức với những thành phần của thức ăn sẽ bị giảm hấp thu (tetracyclin tạo phức với Ca^{2+} và một số cation hoá trị 2 khác).

• Các thuốc kém bền trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin) nếu bị giữ lâu ở dạ dày sẽ bị phá huỷ nhiều.

• Viên bao tan trong ruột sẽ bị vỡ (cần uống trước bữa ăn 0,5 - 1h hoặc sau bữa ăn 1 - 2 giờ)

• Những thuốc dễ kích ứng đường tiêu hoá, nên uống vào lúc no.

- Sự hấp thu còn phụ thuộc vào dạng bào chế: aspirin viên nén uống sau khi ăn sẽ giảm hấp thu 50%, trong khi viên sủi bọt lại được hấp thu hoàn toàn.

2.1.2. Thức ăn làm thay đổi chuyển hoá và thải trừ thuốc

Thức ăn có thể ảnh hưởng đến enzym chuyển hoá thuốc của gan, ảnh hưởng đến pH của nước tiểu và qua đó ảnh hưởng đến chuyển hoá và bài xuất thuốc. Tuy nhiên, ảnh hưởng không lớn.

Ngược lại, thuốc có thể ảnh hưởng đến chuyển hoá một số chất trong thức ăn. Thuốc ức chế enzym mono - amin - oxydase (MAOI) như iproniazid - là enzym khử amin - oxy hoá của nhiều amin nội, ngoại sinh - có thể gây cơn tăng huyết áp kịch phát khi ăn các thức ăn có nhiều tyramin (như phomat), do không được chuyển hoá kịp, tyramin làm giải phóng nhiều noradrenalin của hệ giao cảm trong thời gian ngắn.

2.2. Tương tác thức ăn đồ uống

2.2.1. Nước

- Nước là đồ uống (dung môi) thích hợp nhất cho mọi loại thuốc vì không xảy ra tương kỵ khi hoà

tan thuốc.

- Nước là phương tiện để dẫn thuốc (dạng viên) vào dạ dày - ruột, làm tăng tan rã và hoà tan hoạt chất, giúp hấp thu dễ dàng. Vì vậy, cần uống đủ nước (100 - 200 mL cho mỗi lần uống thuốc) để tránh đọng viên thuốc tại thực quản, có thể gây kích ứng, loét.

- Đặc biệt cần chú ý:

+ Uống nhiều nước trong quá trình dùng thuốc (1,5 - 2 L/ngày) để làm tăng tác dụng của thuốc (các loại thuốc tẩy), để làm tăng thải trừ và làm tan các dẫn xuất chuyển hoá của thuốc (sulfamid, cyclophosphamid).

+ Uống ít nước hơn bình thường để duy trì nồng độ thuốc cao trong ruột khi uống thuốc tẩy sán, tẩy giun (niclosamid, mebendazol).

+ Tránh dùng nước quả, nước khoáng base hoặc các loại nước ngọt đóng hộp có gas vì các loại nước này có thể làm hỏng thuốc hoặc gây hấp thu quá nhanh.

2.2.2. Sữa

Sữa chứa calci caseinat. Nhiều thuốc tạo phức với calci của sữa sẽ không được hấp thu (tetracyclin, lincomycin, muối Fe...)

Những thuốc dễ tan trong lipid sẽ tan trong lipid của sữa, làm chậm được hấp thu.

Protein của sữa cũng gắn thuốc, làm cản trở hấp thu.

Sữa có pH khá cao nên làm giảm sự kích ứng dạ dày của các thuốc acid.

2.2.3. Cà phê, chè

- Hoạt chất cafein trong cà phê, nước chè làm tăng tác dụng của thuốc hạ sốt giảm đau aspirin, paracetamol; nhưng lại làm tăng tác dụng phụ như nhức đầu, tăng nhịp tim, tăng huyết áp ở những bệnh nhân đang dùng thuốc loại MAOI.

- Tanin trong chè gây tủa các thuốc có Fe hoặc alcaloid

- Cafein cũng gây tủa aminazin, haloperidol, làm giảm hấp thu; nhưng lại làm tăng hoà tan ergotamin, làm dễ hấp thu.

2.2.4. Rượu ethylic

Rượu có rất nhiều ảnh hưởng đến thần kinh trung ương, hệ tim mạch, sự hấp thu của đường tiêu hoá. Người nghiện rượu còn bị giảm protein huyết tương, suy giảm chức năng gan, nhưng lại gây cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc của gan (xem bài "rượu"), vì thế rượu có tương tác với rất nhiều thuốc và các tương tác này đều là bất lợi. Do đó khi đã dùng thuốc thì không uống rượu. Với người nghiện rượu cần phải dùng thuốc, thầy thuốc cần kiểm tra chức năng gan, tình trạng tâm thần... để chọn thuốc và dùng liều lượng thích hợp, trong thời gian dùng thuốc cũng phải ngừng uống rượu.

3. THỜI ĐIỂM UỐNG THUỐC

Sau khi nhận rõ được tương tác giữa thuốc - thức ăn - đồ uống, việc chọn thời điểm uống thuốc hợp lý để đạt được nồng độ cao trong máu, đạt được hiệu quả mong muốn cao và giảm được tác dụng phụ là rất cần thiết.

Nên nhớ rằng: uống thuốc vào lúc đói, thuốc chỉ bị giữ lại ở dạ dày 10 - 30 phút, với pH khoảng 1; uống lúc no (sau ăn), thuốc bị giữ lại 1 - 4 giờ với pH khoảng 3,5. Như vậy, tuỳ theo tính chất của thuốc, mục đích của điều trị, có một số gợi ý để chọn thời điểm uống thuốc như sau:

3.1. Thuốc nên uống vào lúc đói (trước bữa ăn 1/2 - 1 giờ)

- Thuốc "bọc" dạ dày để chữa loét trước khi thức ăn có mặt, như sucralfat.

- Các thuốc không nên giữ lại lâu trong dạ dày như: các thuốc kém bền vững trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin), các loại viên bao tan trong ruột hoặc các thuốc giải phóng chậm.

3.2. Thuốc nên uống vào lúc no (trong hoặc ngay sau bữa ăn)

- Thuốc kích thích bài tiết dịch vị (rượu khai vị), các enzym tiêu hoá (pancreatin) chống đái tháo đường loại ức chế gluconidase nên uống trước bữa ăn 10 - 15 phút.

- Thuốc kích thích dạ dày, dễ gây viêm loét đường tiêu hoá: các thuốc chống viêm phi steroid, muối kali, quinin.

- Những thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu, hoặc do thức ăn làm chậm di chuyển thuốc nên kéo dài thời gian hấp thu: các vitamin, các viên nang amoxicilin, cephalexin, các viên nén digoxin, sulfamid.

- Những thuốc được hấp thu quá nhanh lúc đói, dễ gây tác dụng phụ: levodopa, thuốc kháng histamin H_1.

3.3. Thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn, uống lúc nào cũng được: prednisolon, theophylin, augmentin, digoxin.

3.4. Thuốc nên uống vào buổi sáng, ban ngày

- Các thuốc kích thích thần kinh trung ương, các thuốc lợi niệu để tránh ảnh hưởng đến giấc ngủ.

- Các corticoid: thường uống 1 liều vào 8 giờ sáng để duy trì được nồng độ ổn định trong máu.

3.5. Thuốc nên uống vào buổi tối, trước khi đi ngủ

- Các thuốc an thần, thuốc ngủ

- Các thuốc kháng acid, chống loét dạ dày. Dịch vị acid thường tiết nhiều vào ban đêm, cho nên ngoài việc dùng thuốc theo bữa ăn, các thuốc kháng acid dùng chữa loét dạ dày nên được uống một liều vào trước khi đi ngủ.

Cần nhớ rằng không nên nằm ngay sau khi uống thuốc, mà cần ngồi 15 - 20 phút và uống đủ nước (100 - 200 mL nước) để thuốc xuống được dạ dày.

Dược lý thời khắc (chronopharmacology) đã cho thấy có nhiều thuốc có hiệu lực hoặc độc tính thay đổi theo nhịp ngày đêm. Tuy nhiên, trong điều trị, việc cho thuốc còn tuỳ thuộc vào thời gian xuất hiện triệu chứng.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tương tác dược động học của thuốc.
2. Trình bày tương tác dược lực học.
3. Trình bày ý nghĩa và áp dụng lâm sàng của tương tác thuốc.
4. Trình bày tương tác thuốc với thức ăn và đồ uống.

Chương II
THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

Bài 4
ĐẠI CƯƠNG VÀ PHÂN LOẠI

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được về giải phẫu, sinh lý và dược lý các hệ giao cảm, phó giao cảm, adrenergic, cholinergic

2. Phân biệt được các tác dụng sinh lý của hệ M - N - cholinergic.

Hệ thần kinh thực vật (còn gọi là hệ thần kinh tự động) chuyên điều khiển các hoạt động ngoài ý muốn, có vai trò điều hoà chức năng của nhiều cơ quan, hệ thống để cho giới hạn sống của cơ thể giữ được sự ổn định trong môi trường sống luôn luôn thay đổi.

Hệ thống thần kinh thực vật hình thành từ những trung tâm trong não và tuỷ sống, xuất phát những sợi thần kinh tới các tạng, mạch máu và cơ trơn. Trước khi tới cơ quan thu nhận, các sợi này đều dừng ở một xinap tại hạch, vì vậy có sợi trước hạch (hay tiền hạch) và sợi sau hạch (hay hậu hạch). Khác với những bộ phận do hệ thần kinh trung ương điều khiển, các cơ quan do hệ thần kinh thực vật chi phối vẫn có thể hoạt động tự động khi cắt đứt những sợi thần kinh đến chúng.

Hệ thống thần kinh thực vật được chia thành hai hệ giao cảm và phó giao cảm khác nhau về cả giải phẫu và chức năng sinh lý.

1. PHÂN LOẠI THEO GIẢI PHẪU

1.1. Điểm xuất phát

- Hệ giao cảm xuất phát từ những tế bào thần kinh ở sừng bên của tuỷ sống từ đốt sống ngực thứ nhất đến đốt sống thắt lưng thứ 3 (T1 - L3).

- Hệ phó giao cảm xuất phát từ não giữa, hành não và tuỷ cùng. Ở não giữa và hành não, các sợi phó giao cảm đi cùng với các dây thần kinh trung ương: dây III vào mắt; dây VII vào các tuyến nước bọt; dây IX vào cơ mi, các tuyến tiết nước mắt, nước bọt, tuyến tiết niêm mạc mũi, miệng, hầu; dây X vào các tạng trong ngực và ổ bụng. Ở tuỷ cùng, xuất phát từ các đốt sống cùng thứ 2 đến thứ 4 (S2 - S4) để chi phối các cơ quan trong hố chậu.

1.2. Hạch

- Hệ giao cảm có ba nhóm hạch:

+ Chuỗi hạch cạnh cột sống nằm hai bên cột sống.

+ Nhóm hạch trước cột sống, gồm hạch tạng, hạch mạc treo và hạch hạ vị, đều nằm trong ổ bụng.

+ Nhóm hạch tận cùng gồm những hạch nằm cạnh trực tràng và bàng quang.

- Hệ phó giao cảm: các hạch nằm ngay cạnh hoặc ngay trong thành cơ quan.

1.3. Sợi thần kinh

- Hệ giao cảm: một sợi tiền hạch thường tiếp nối với khoảng 20 sợi hậu hạch cho nên khi kích thích giao cảm, ảnh hưởng thường lan rộng.

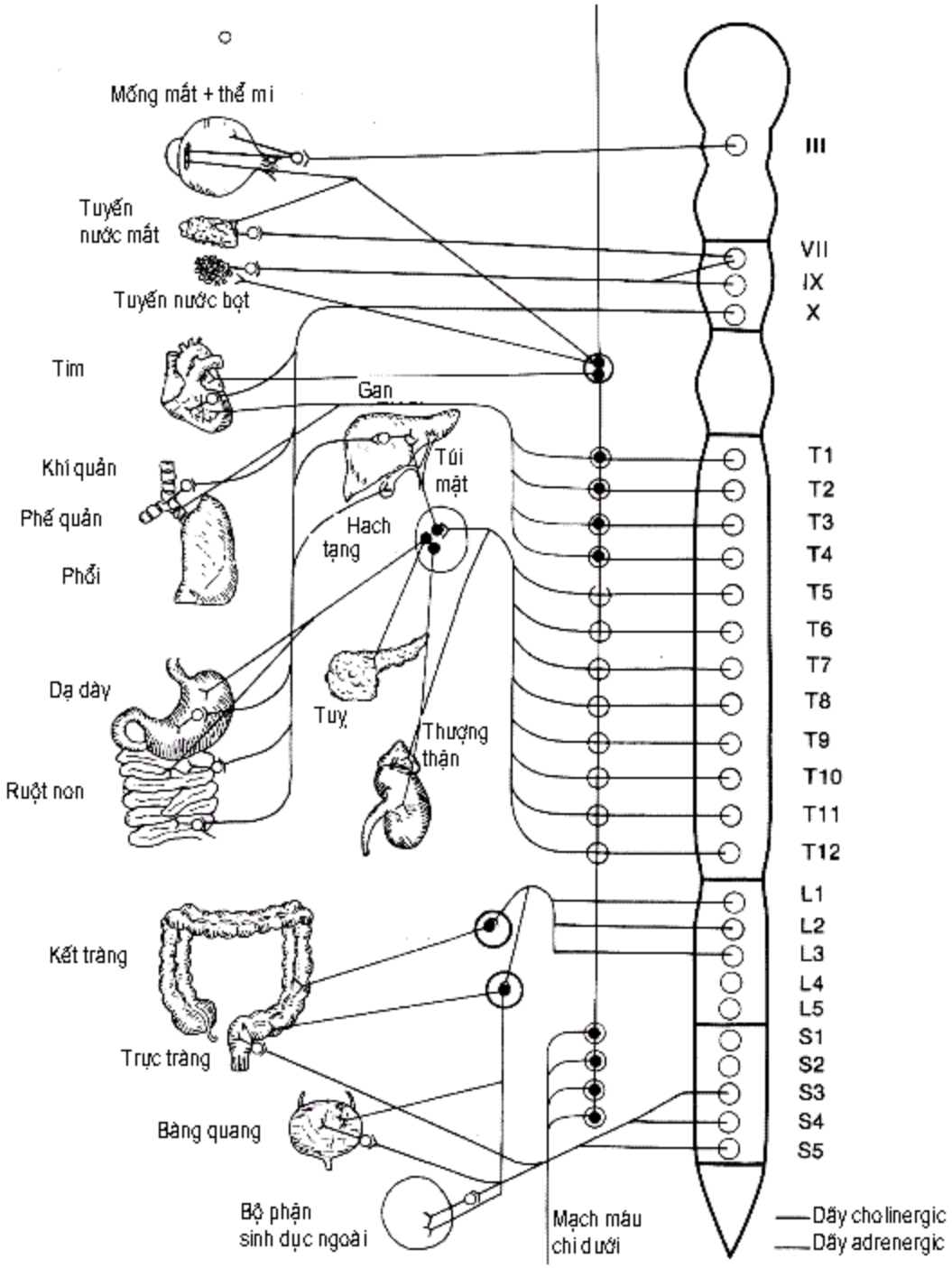
- Hệ phó giao cảm: một sợi tiền hạch thường chỉ tiếp nối với một sợi hậu hạch, cho nên xung tác thần kinh thường khu trú hơn so với xung tác giao cảm. Tuy nhiên, đối với dây X thì ở đám rối Auerbach và đám rối Meissner (được coi là hạch) thì một sợi tiền hạch tiếp nối với khoảng 8000 sợi hậu hạch.

Vì hạch nằm ngay cạnh cơ quan, cho nên các sợi hậu hạch phó giao cảm rất ngắn.

2. CHỨC NĂNG SINH LÝ

2.1. Chức năng sinh lý

Chức năng sinh lý của hai hệ giao cảm và phó giao cảm trên các cơ quan nói chung là đối kháng nhau (bảng 4.1).



Hình 4.1. **Cấu tạo giải phẫu của hệ thần kinh thực vật**

Bảng 4.1. **Đáp ứng của cơ quan với hệ thần kinh thực vật**

Cơ quan	*Kích thích giao cảm*		*Kích thích phó giao cảm*
	Loại receptor	*Đáp ứng*	*Đáp ứng*

Mắt			
Cơ nan hoa	α_1	Co (giãn đồng tử) ++	
Cơ co đồng tử			Co (co đồng tử) +++
Tim			
Nút nhĩ - thất	β_1 (β_2)	Tăng tần số ++	Giảm tần số→ ngừng tim
Tâm nhĩ	β_1 (β_2)	Tăng biên độ ++	Giảm biên độ ++
Mao động mạch			
Mạch vành	α_1, α_2, β_2	Co +; giãn ++	Giãn +
Cơ vân	α , β_2	Co ++; giãn ++	Giãn +
Da, niêm mạc	α_1, α_2	Co +++	Giãn
Não	α_1	Co nhẹ	Giãn
Tạng	α_1, β_2	Co +++; Giãn +	-
Thận	α_1, α_2, β_1, β_2	Co +++; giãn +	-
Tĩnh mạch	α_1, β_2	Co ++; giãn ++	-
Phế quản	β_2	Giãn +	Co ++
Ruột			
Nhu động	α_1, α_2, β_2	Giảm +	Tăng +++
Cơ thắt	α_1	Co +	Giãn +
Bài tiết	α_2	Ức chế	Tăng +++
Thận			
Tiết renin	α_1, β_1	Giảm +; tăng ++	-
Tử cung	α_1, β_2	Chửa: co (α_1); giãn (β_2) Không chửa; giãn (β_2)	Thay đổi theo chu kỳ kinh...
Cơ quan sinh dục nam	α_1	Phóng tinh +++	Cương +++
Bàng quang			

Cơ bàng quang Cơ tròn	β_2 α_1	Giãn + Co ++	Co +++ Giãn ++
Gan	α_1, β_2	Huỷ glycogen và tân tạo glucose +++	-
Tụy Acini Tế bào β	 α α_1 β_2	 Giảm tiết + Giảm tiết +++ tăng tiết ++	 Tăng tiết ++ - -
Tế bào mỡ	α_2, β_1 (β_3)	Huỷ lipid +++	-

Ghi chú: – Các receptor của hệ phó giao cảm đều là các loại receptor M

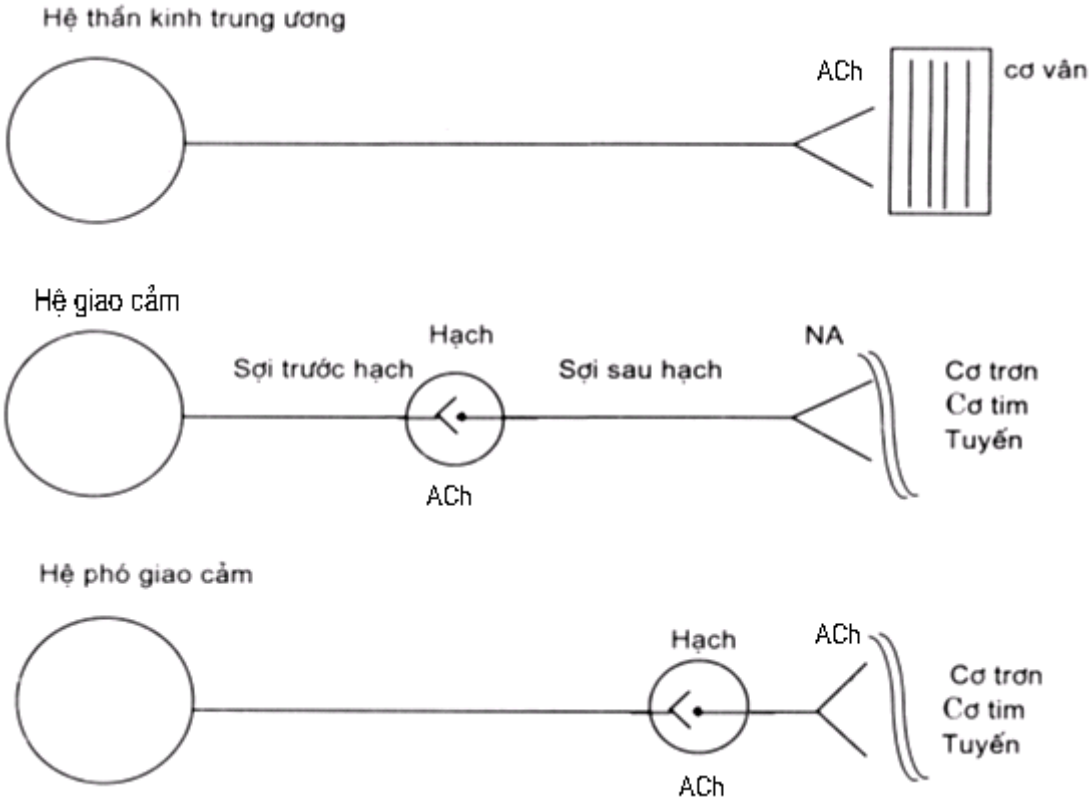
– Mức độ đáp ứng từ thấp (+) đến cao (+++)

2.2. Xinap và chất dẫn truyền thần kinh

Khi ta kích thích các dây thần kinh (trung ương và thực vật) thì ở đầu mút của các dây đó sẽ tiết ra những chất hoá học làm trung gian cho sự dẫn truyền giữa các dây tiền hạch với hậu hạch, hoặc giữa dây thần kinh với các cơ quan thu nhận. Chất hoá học làm trung gian cho sự dẫn truyền đó gọi là chất dẫn truyền thần kinh.

Hệ thống thần kinh của người có hàng chục tỷ nơron. Sự thông tin giữa các nơron đó cũng dựa vào các chất dẫn truyền thần kinh. Các thuốc ảnh hưởng đến chức năng thần kinh thường là thông qua các chất dẫn truyền thần kinh đó.

Chất dẫn truyền thần kinh ở hạch giao cảm, phó giao cảm và hậu hạch phó giao cảm đều là acetylcholin (ACh), còn ở hậu hạch giao cảm là noradrenalin (NA), adrenalin (Adr) và dopamin (DA), gọi chung là catecholamin (CA). Các chất dẫn truyền thần kinh tác động đến màng sau xinap làm thay đổi tính thấm của màng với ion Na^+, K^+ hoặc Cl^- do đó gây ra hiện tượng biến cực (khử cực hoặc ưu cực hoá). Ion Ca^{2+} đóng vai trò quan trọng trong sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh.



Hình 4.2. **Xinap và chất dẫn truyền thần kinh**

2.3. Các chất dẫn truyền khác

Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng phần lớn các nơron trung ương và ngoại biên có chứa 2 hoặc nhiều chất dẫn truyền, có thể được giải phóng ra cùng một lúc ở xinap khi dây thần kinh bị kích thích. Như vậy, ở hệ thần kinh thực vật, ngoài acetylcholin và noradrenalin, còn có những chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitters) khác cùng được giải phóng và có thể có vai trò như chất cùng dẫn truyền (cotransmitters), chất điều biến thần kinh (neuromodulators) hoặc chính nó cũng là chất dẫn truyền (transmitters).

Người ta đã tìm thấy trong tuỷ thượng thận, trong các sợi thần kinh, trong hạch thần kinh thực vật hoặc trong các cấu trúc do hệ thần kinh thực vật chi phối một loạt các peptid sau: enkephalin, chất P, somatostatin, hormon giải phóng gonadotropin, cholecystokinin, vasoactive intestinal peptide (VIP), neuropeptid Y (NPY)... Vai trò dẫn truyền của ATP, VIP và NPY trong hệ thần kinh thực vật dường như đã được coi là những chất điều biến tác dụng của NA và ACh. Như vậy, bên cạnh hệ thần kinh thực vật với sự dẫn truyền bằng ACh và NA còn tồn tại một hệ thống dẫn truyền khác được gọi là dẫn truyền không adrenergic, không cholinergic [Nonadrenergic, noncholinergic (NANC) transmission].

Burnstock (1969, 1986) đã thấy có các sợi thần kinh purinergic chi phối cơ trơn đường tiêu hoá, đường sinh dục - tiết niệu và một số mạch máu. Adenosin, ATP là chất dẫn truyền, các receptor gồm receptor adenosin (A hoặc P_1) và receptor ATP (P_2). Các dưới typ receptor đều hoạt động thông qua protein G, còn receptor P_{2x} lại thông qua kênh ion (Fredholm và cs, 1994). Methylxantin (cafein, theophylin) là chất ức chế các receptor này.

Nitric oxyd cũng là một chất dẫn truyền của hệ NANC có tác dụng làm giãn mạch, giãn phế quản.

Nitric oxyd có ở nội mô thành mạch, khi được giải phóng sẽ hoạt hoá guanylyl cyclase, làm tăng tổng hợp GMPv, gây giãn cơ trơn thành mạch.

Các chất dẫn truyền thần kinh được tổng hợp ngay tại tế bào thần kinh, sau đó được lưu trữ dưới thể phức hợp trong các hạt đặc biệt nằm ở ngọn dây thần kinh để tránh bị phá huỷ. Dưới tác dụng của những luồng xung tác thần kinh, từ các hạt dự trữ đó, chất dẫn truyền thần kinh được giải phóng ra dưới dạng tự do, có hoạt tính để tác động tới các receptor. Sau đó chúng được thu hồi lại vào chính các ngọn dây thần kinh vừa giải phóng ra, hoặc bị phá huỷ rất nhanh bởi các enzym đặc biệt. Acetylcholin bị cholinesterase thuỷ phân, còn noradrenalin và adrenalin thì bị oxy hoá và khử amin bởi catechol - oxy - methyl - transferase (COMT) và mono - amin - oxydase (MAO).

Đặc biệt:

- Dây giao cảm đi tới tuỷ thượng thận không qua một hạch nào cả. Ở tuỷ thượng thận, dây này tiết ra acetylcholin để kích thích tuyến tiết ra adrenelin. Vì vậy, thượng thận được coi như một hạch giao cảm khổng lồ.

- Các ngọn dây hậu hạch giao cảm chi phối tuyến mồ hôi đáng lẽ phải tiết noradrenalin, nhưng lại tiết ra acetylcholin.

- Các dây thần kinh vận động đi đến các cơ xương (thuộc hệ thần kinh trung ương) cũng giải phóng ra acetylcholin.

- Trong não, các xung tác giữa các nơron cũng nhờ acetylcholin. Ngoài ra còn có những chất trung gian hoá học khác như serotonin, catecholamin, acid - gama -amino - butyic (GABA)...

2.4. Hệ thống thần kinh thực vật trong não

Không thể tách rời hoạt động của hệ thần kinh trung ương với hệ thần kinh thực vật. Giữa hai hệ luôn luôn có mối liên quan chặt chẽ với nhau để đảm bảo tính thống nhất của cơ thể. Những mối liên quan đó đã và đang được tìm thấy ở vùng dưới đồi, hệ viền (systema limbicus), hồi hải mã (hyppocampus), là những nơi có các trung tâm điều hoà thân nhiệt, chuyển hoá nước, đường, lipid, điều hoà huyết áp, nội tiết, hành vi...

Trong hệ thần kinh trung ương cũng đã thấy các chất dẫn truyền thần kinh và các receptor như của hệ thống thần kinh thực vật ngoại biên.

3. PHÂN LOẠI THEO DƯỢC LÝ

Những thuốc có tác dụng giống như tác dụng kích thích giao cảm được gọi là thuốc cường giao cảm (sympathicomimetic), còn những thuốc có tác dụng giống như kích thích phó giao cảm được gọi là thuốc cường phó giao cảm (para -sympathicomimetic).

Thuốc nào có tác dụng kìm hãm tác dụng của giao cảm hay phó giao cảm thì gọi là huỷ giao cảm (sympathicolytic) hay huỷ phó giao cảm (parasympathicolytic).

Như chúng ta đã thấy, hoạt động của thần kinh là nhờ ở những chất trung gian hoá học, cho nên cách phân loại và gọi tên theo giải phẫu và sinh lý không nói lên được đầy đủ và chính xác tác dụng của thuốc. Vì vậy, một cách hợp lý hơn cả, đứng về phương diện dược lý, ta chia hệ thần kinh thực vật thành hai hệ: hệ phản ứng với acetylcholin, gọi là *hệ cholinergic* (gồm các hạch giao cảm, phó giao cảm; hậu

hạch phó giao cảm; bản vận động cơ vân; một số vùng trên thần kinh trung ương) và hệ phản ứng với adrenalin, gọi là *hệ adrenergic* (chỉ gồm hậu hạch giao cảm).

Phân loại các thuốc tác dụng trên hệ thống thần kinh thực vật: các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật cũng mang tính đặc hiệu, tác dụng chọn lọc trên các receptor riêng đối với chúng.

– *Các receptor của hệ cholinergic* còn được chia làm hai loại:

+ Loại nhận các dây hậu hạch (ví dụ: tim, các cơ trơn và tuyến ngoại tiết) còn bị kích thích bởi muscarin và bị ngừng hãm bởi atropin, nên được gọi là hệ cảm thụ với muscarin (hay hệ M).

+ Loại nhận dây tiền hạch còn bị kích thích bởi nicotin, nên còn được gọi là hệ cảm thụ với nicotin (hay hệ N), hệ này phức tạp, bao gồm các hạch giao cảm và phó giao cảm, tuỷ thượng thận, xoang động mạch cảnh (bị ngừng hãm bởi hexametoni), và bản vận động cơ vân thuộc hệ thần kinh trung ương (bị ngừng hãm bởi d - tubocurarin).

Cũng trên những cơ sở tương tự, *các receptor của hệ adrenergic* được chia làm 2 loại: alpha (α) và bêta (β).

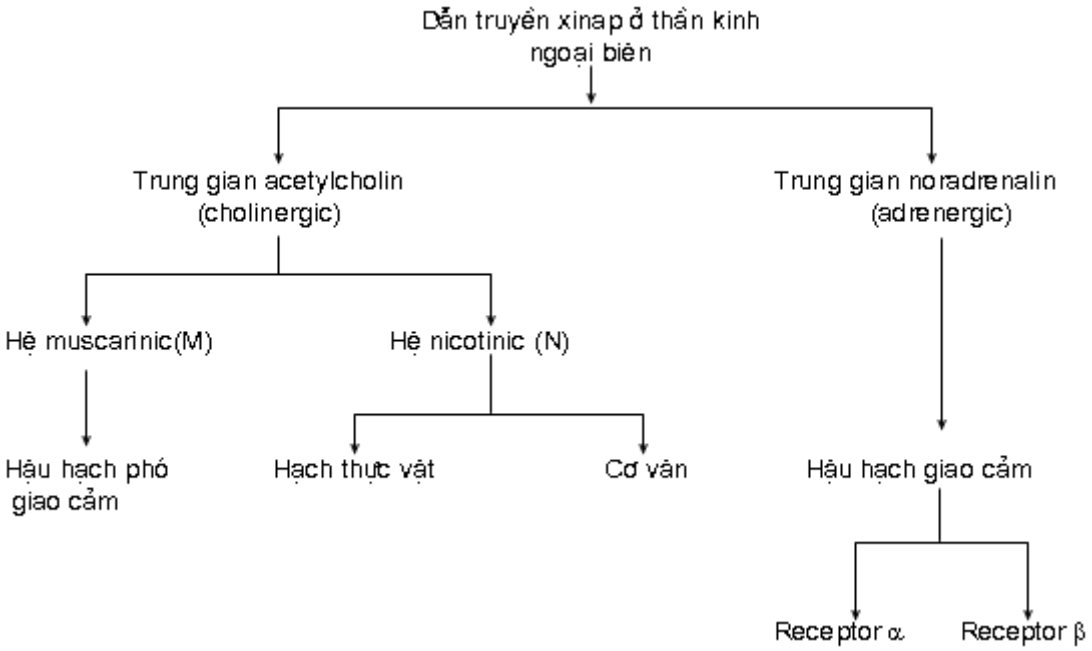
– *Các thuốc kích thích* có thể tác động theo những cơ chế:

+ Tăng cường tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh.

+ Phong toả enzym phân huỷ chất dẫn truyền thần kinh.

+ Ngăn cản thu hồi chất dẫn truyền thần kinh về ngọn dây thần kinh.

+ Kích thích trực tiếp các receptor.



– *Các thuốc ức chế* có thể là:

+ Ngăn cản tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh

+ Ngăn cản giải phóng chất dẫn truyền thần kinh

+ Phong toả tại receptor.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày đặc điểm giải phẫu và chức năng sinh lý của hệ giao cảm và phó giao cảm.
2. Phân biệt hệ cholinergic (M, N) và hệ adrenergic về giải phẫu và dược lý.

Bài 5
THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ CHOLINERGIC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của acetylcholin, pilocarpin và atropin.

2. Phân tích được cơ chế tác dụng của nicotin và thuốc liệt hạch.

3. Nói rõ được tác dụng, cơ chế và áp dụng của hai loại cura.

4. Trình bày được cơ chế, triệu chứng và cách điều trị nhiễm độc các chất phong toả không hồi phục cholinesterase.

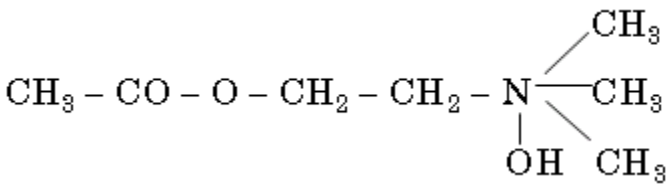
1. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

1.1. Acetylcholin

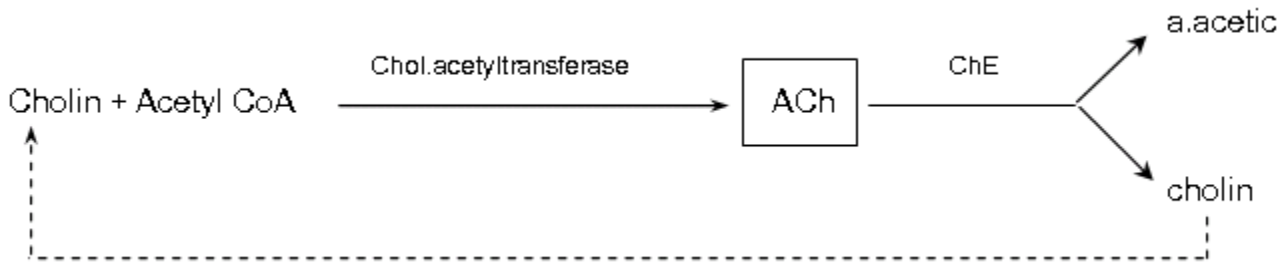
1.1.1. Chuyển hoá

Trong cơ thể, acetylcholin (ACh) được tổng hợp từ cholin coenzym A với sự xúc tác của cholin - acetyltransferase.

Acetylcholin là một base mạnh, tạo thành các muối rất dễ tan trong nước.



Sau khi tổng hợp, acetylcholin được lưu trữ trong các nang có đường kính khoảng 300 - 600Å ở ngọn dây cholinergic dưới thể phức hợp không có hoạt tính. Dưới ảnh hưởng của xung động thần kinh và của ion Ca^{2+}, acetylcholin được giải phóng ra dạng tự do, đóng vai trò một chất trung gian hoá học, tác dụng lên các receptor cholinergic ở màng sau xinap, rồi bị thuỷ phân mất hoạt tính rất nhanh dưới tác dụng của cholinesterase (ChE) để thành cholin (lại tham gia tổng hợp acetylcholin) và acid acetic.



Có hai loại cholinesterase:

- Acetylcholinesterase hay cholinesterase thật (cholinesterase đặc hiệu), khu trú ở các nơron và bản vận động cơ vân để làm mất tác dụng của acetylcholin trên các receptor.

- Butyryl cholinesterase, hay cholinesterase giả (cholinesterase không đặc hiệu, thấy nhiều trong huyết tương, gan, tế bào thần kinh đệm (nevroglia). Tác dụng sinh lý không quan trọng, chưa hoàn toàn biết rõ. Khi bị phong toả, không gây những biến đổi chức năng quan trọng.

Quá trình tổng hợp acetylcholin có thể bị ức chế bởi hemicholin. Độc tố của vi khuẩn botulinus ức chế giải phóng acetylcholin ra dạng tự do.

1.1.2. Tác dụng sinh lý

Acetylcholin là chất dẫn truyền thần kinh có ở nhiều nơi trong cơ thể, cho nên tác dụng rất phức tạp:

- Với liều thấp (10 µg/kg tiêm tĩnh mạch chó), chủ yếu là tác dụng trên hậu hạch phó giao cảm (hệ muscarinic):

+ Làm chậm nhịp tim, giãn mạch, hạ huyết áp.

+ Tăng nhu động ruột.

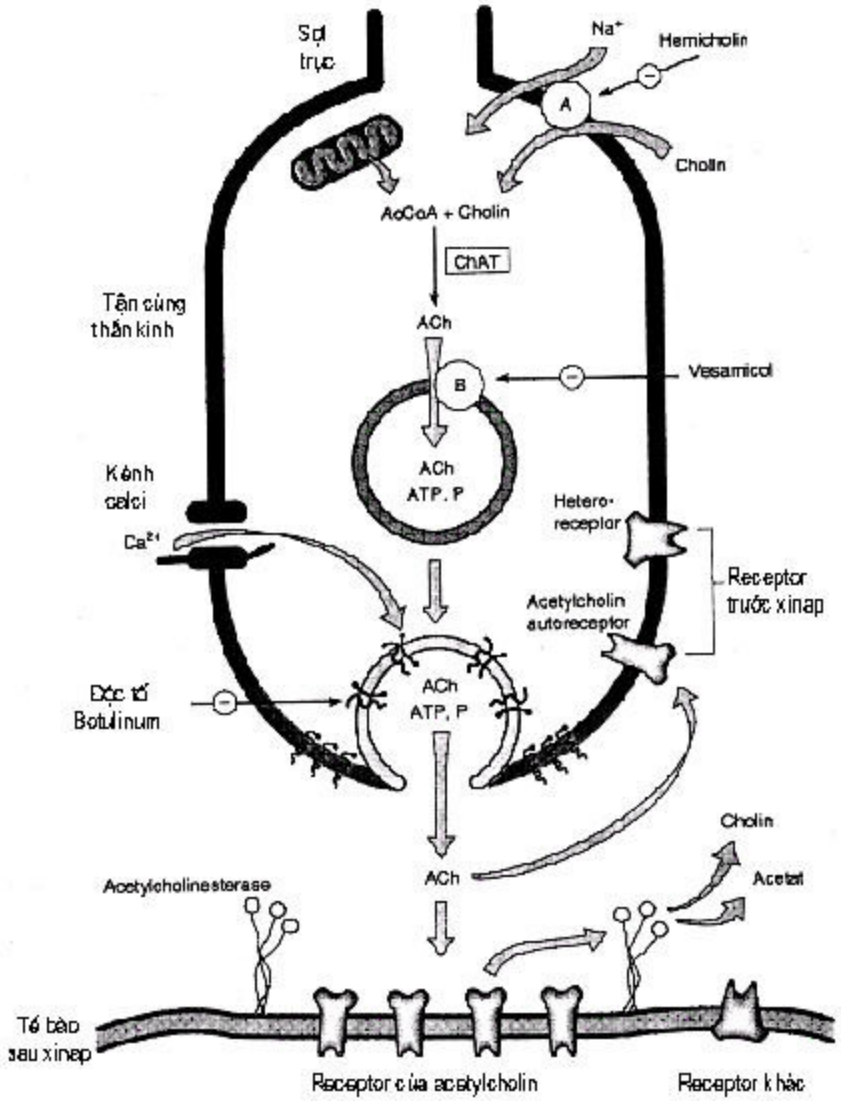
+ Co thắt phế quản, gây cơn hen.

+ Co thắt đồng tử.

+ Tăng tiết dịch, nước bọt và mồ hôi.

Atropin làm mất hoàn toàn những tác dụng này.

- Với liều cao (1mg/kg trên chó) và trên súc vật đã được tiêm trước bằng atropin sulfat để phong toả tác dụng trên hệ M, acetylcholin gây tác dụng giống nicotin: kích thích các hạch thực vật, tuỷ thượng thận (hệ N), làm tăng nhịp tim, co mạch, tăng huyết áp và kích thích hô hấp qua phản xạ xoang cảnh.



Hình 5.1. **Chuyển vận của ACh tại tận cùng dây phó giao cảm**

Cholin được nhập vào đầu tận cùng dây phó giao cảm bằng chất vận chuyển phụ thuộc Na^+ (A). Sau khi được tổng hợp, ACh được lưu giữ trong các nang cùng với peptid (P) và ATP nhờ chất vận chuyển thứ hai (B). Dưới tác động của Ca^{2+}, ACh bị đẩy ra khỏi nang dự trữ vào khe xinap.

Vì có amin bậc 4 nên acetylcholin không qua được hàng rào máu - não để vào thần kinh trung ương. Trong phòng thí nghiệm, muốn nghiên cứu tác dụng thần kinh trung ương, phải tiêm acetylcholin trực tiếp vào não, nhưng cũng bị cholinesterase có rất nhiều trong thần kinh trung ương phá huỷ nhanh. Acetylcholin là một chất dẫn truyền thần kinh quan trọng trong hệ thống thần kinh trung ương, được tổng hợp và chuyển hoá ngay tại chỗ, có vai trò kích thích các yếu tố cảm thụ (như các receptor nhận cảm hoá học), tăng phản xạ tuỷ, làm giải phóng các hormon của tuyến yên, tác dụng trên vùng dưới đồi làm hạ thân nhiệt, đặp trực tiếp vào vỏ não gây co giật...

1.1.3. Các receptor của hệ cholinergic

Receptor	*Chất chủ vận*	*Chất đối*	*Tổ chức (mô)*	*Đáp ứng*	*Cơ chế phân tử*

		kháng			
Nicotinic muscle (Nm) (N - cơ vân)	Phenyltrimethyl ammonium	α tubocurarin	Tấm vận động thần kinh - cơ	Khử cực tại tấm vận động, co cơ	Mở kênh cation tại receptor Nm
Nicotinic nơron (Nn) (hạch tk)	Dimethylphenyl piperazin (DMPP)	Trimethaphan	Hạch thực vật Tuỷ thượng thận Trung ương TK	Khử cực sợi sau hạch Tiết catecholamin Chưa xác định	Mở kênh cation tại receptor Nn
Hậu hạch phó giao cảm M_1	Oxotremorin	Atropin Pirenzepin	Hạch thực vật Trung ương TK	Khử cực chậm Chưa xác định	Kích thích phospholipase C để tạo IP_3 và DAG; tăng Ca^{2+} trong cytosol
M_2 (M_4)		Atropin AF; DX 15	Tim Xoang nhĩ Nút nhĩ thất Tâm thất	Chậm khử cực tự phát Giảm dẫn truyền Giảm lực co bóp	Hoạt hoá kênh K^+ Ức chế adenylcyclase (tác dụng trên protein Gi)
M_3		Atropin Hexahydro siladifenidol	Cơ trơn Tuyến tiết	Co thắt tăng tiết	Hoạt hoá kênh K^+ Ức chế adenylcyclase (tác dụng trên protein Gi)

1.1.4. Áp dụng lâm sàng

Vì acetylcholin bị phá huỷ rất nhanh trong cơ thể nên ít được dùng trong lâm sàng. Chỉ dùng để làm giãn mạch trong bệnh Ray-nô (Raynaud - tím tái đầu chi) hoặc các biểu hiện hoại tử.

Tác dụng giãn mạch của ACh chỉ xảy ra khi nội mô mạch còn nguyên vẹn. Theo Furchgott và cs (1984), ACh và các thuốc cường hệ M làm giải phóng yếu tố giãn mạch của nội mô mạch (endothelium-derived relaxing factor - EDRF) mà bản chất là nitric oxyd nên gây giãn mạch. Nếu nội mô mạch bị tổn thương, ACh không gây được giãn mạch.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 0,05 - 0,1 g, mỗi ngày 2 - 3 lần

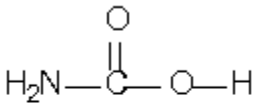
Ống 1 mL = 0,1 g acetylcholin clorid

1.2. Các este cholin khác

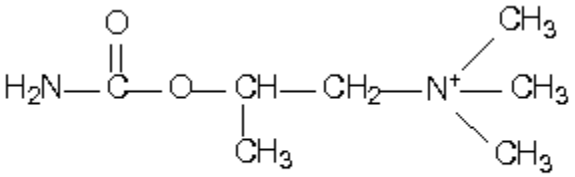
Nếu thay thế nhóm acetyl bằng nhóm carbamat thì bảo vệ được thuốc khỏi tác dụng của cholinesterase, do đó kéo dài được thời gian tác dụng của thuốc. Các thuốc đều có amin bậc 4 nên khó thấm được vào thần kinh trung ương.

1.2.1. Betanechol (Urecholin) - Dẫn xuất tổng hợp

Tác dụng chọn lọc trên ống tiêu hoá và tiết niệu. Dùng điều trị chướng bụng, đầy hơi và bí đái sau khi mổ.



Acid carbamic



Betanechol

Chống chỉ định: hen, loét dạ dày - tá tràng.

Uống 5 - 30 mg. Viên 5 - 10 - 25 - 50 mg

Tiêm dưới da: 2,5 - 5 mg, 3 - 4 lần một ngày.

1.2.2. Carbachol

Dùng chữa bệnh tăng nhãn áp, nhỏ dung dịch 0,5 - 1%

Còn dùng làm chậm nhịp tim trong các cơn nhịp nhanh kịch phát, rối loạn tuần hoàn ngoại biên (viêm động mạch, bệnh Raynaud), táo bón, chướng bụng, bí đái sau mổ.

Uống 0,5 - 2,0 mg/ngày. Tiêm dưới da 0,5 - 1 mg/ngày.

1.3. Muscarin

Có nhiều trong một số nấm độc loại *Amanita muscaria, A.pantherina*.

- Tác dụng điển hình trên hệ thống hậu hạch phó giao cảm, vì vậy được gọi là hệ muscarinic. Mạnh hơn acetylcholin 5 - 6 lần và không bị cholinesterase phá huỷ.

- Không dùng chữa bệnh. Nhưng có thể gặp ngộ độc muscarin do ăn phải nấm độc: đồng tử co, sùi bọt mép, mồ hôi lênh láng, khó thở do khí đạo co thắt, nôn ọe, tiêu chảy, đái dầm, tim đập chậm, huyết áp hạ...

Điều trị: atropin liều cao. Có thể tiêm tĩnh mạch từng liều 1 mg atropin sulfat.

1.4. Pilocarpin

Độc bảng A

Là alcaloid của lá cây *Pilocarpus jaborandi, P.microphylus - Rutaceae,* mọc nhiều ở Nam Mỹ. Đã tổng hợp được. Kích thích mạnh hậu hạch phó giao cảm, tác dụng lâu hơn acetylcholin; làm tiết nhiều nước bọt, mồ hôi và tăng nhu động ruột. Khác với muscarin là có cả tác dụng kích thích hạch, làm giải phóng adrenalin từ tuỷ thượng thận, nên trên động vật đã được tiêm trước bằng atropin, pilocarpin sẽ

làm tăng huyết áp. Trong công thức, chỉ có amin bậc 3 nên thấm được vào thần kinh trung ương, liều nhẹ kích thích, liều cao ức chế.

Liều trung bình 0,01 - 0,02g.

Thường chỉ dùng nhỏ mắt dung dịch dầu pilocarpin base 0,5 - 1% hoặc dung dịch nước pilocarpin nitrat hoặc clohydrat 1 - 2% để chữa tăng nhãn áp hoặc đối lập với tác dụng giãn đồng tử của atropin.

2. THUỐC ĐỐI KHÁNG HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

2.1. Atropin

Độc, bảng A.

Atropin và đồng loại là alcaloid của lá cây Belladon (*Atropa belladona*), cà độc dược (*Datura stramonium*), thiên tiên tử (*Hyoscyamus niger*)...

2.1.1. Tác dụng

Atropin và đồng loại là những chất đối kháng tranh chấp với acetylcholin ở receptor của hệ muscarinic (ái lực > 0; hiệu lực nội tại = 0). Chỉ với liều rất cao và tiêm vào động mạch thì mới thấy tác dụng đối kháng này trên hạch và ở bản vận động cơ vân.

Vì vậy, các tác dụng thường thấy là:

- Trên mắt, làm giãn đồng tử và mất khả năng điều tiết, do đó chỉ nhìn được xa. Do làm cơ mi giãn ra nên các ống thông dịch nhãn cầu bị ép lại, làm tăng nhãn áp. Vì vậy, không được dùng atropin cho những người tăng nhãn áp.

- Làm ngừng tiết nước bọt lỏng, giảm tiết mồ hôi, dịch vị, dịch ruột

- Làm nở khí đạo, nhất là khi nó đã bị co thắt vì cường phó giao cảm. Ít có tác dụng trên khí đạo bình thường. Kèm theo là làm giảm tiết dịch và kích thích trung tâm hô hấp, cho nên atropin thường được dùng để cắt cơn hen.

- Ít tác dụng trên nhu động ruột bình thường, nhưng làm giảm khi ruột tăng nhu động và co thắt.

- Tác dụng của atropin trên tim thì phức tạp: liều thấp do kích thích trung tâm dây X ở hành não nên làm tim đập chậm; liều cao hơn, ức chế các receptor muscarinic của tim, lại làm tim đập nhanh. Tim thỏ không chịu sự chi phối của phó giao cảm nên atropin không có ảnh hưởng.

- Atropin ít ảnh hưởng đến huyết áp vì nhiều hệ mạch không có dây phó giao cảm. Chỉ làm giãn mạch da, nhất là môi trường nóng, vì thuốc không làm tiết mồ hôi được, nên mạch càng giãn ra để chống với xu hướng tăng nhiệt.

- Liều độc, tác động lên não gây tình trạng kích thích, thao cuồng, ảo giác, sốt, cuối cùng là hôn mê và chết do liệt hành não.

Điều trị nhiễm độc bằng thuốc kháng cholinesterase (physostigmin) tiêm tĩnh mạch cách 2 giờ một lần và chống triệu chứng kích thích thần kinh trung ương bằng benzodiazepin.

2.1.2. Chuyển hoá

Dễ hấp thu qua đường tiêu hoá và đường tiêm dưới da. Có thể hấp thu qua niêm mạc khi dùng thuốc tại chỗ, cho nên ở trẻ có thể gặp tai biến ngay cả khi nhỏ mắt. Khoảng 50% thuốc bị thải trừ nguyên chất qua nước tiểu.

2.1.3. Áp dụng lâm sàng

- Nhỏ mắt dung dịch atropin sulfat 0,5 - 1% làm giãn đồng tử tối đa sau 25 phút, dùng soi đáy mắt hoặc điều trị viêm mống mắt, viêm giác mạc. Phải vài ngày sau đồng tử mới trở lại bình thường. Có thể dùng eserin salicylat (dung dịch 0,2%) hay pilocarpin hydrat hoặc nitrat (dung dịch 1%) để rút ngắn tác dụng của atropin.

- Tác dụng làm giãn cơ trơn được dùng để cắt cơn hen, cơn đau túi mật, cơn đau thận, đau dạ dày.

- Tiêm trước khi gây mê để tránh tiết nhiều đờm dãi, tránh ngừng tim do phản xạ của dây phế vị.

- Rối loạn dẫn truyền như nghẽn nhĩ thất (Stockes - Adams) hoặc tim nhịp chậm do ảnh hưởng của dây X.

- Điều trị ngộ độc nấm loại muscarin và ngộ độc các thuốc phong toả cholinesterase.

Chống chỉ định: bệnh tăng nhãn áp, bí đái do phì đại tuyến tiền liệt.

2.1.4. Chế phẩm và liều lượng

Dùng dưới dạng base hoặc sulfat. Tiêm tĩnh mạch 0,1 - 0,2 mg; tiêm dưới da 0,25 - 0,50 mg (liều tối đa 1 lần: 1 mg; 24giờ: 2 mg); uống 1 - 2 mg (liều tối đa 1 lần: 2 mg; 24 giờ: 4 mg).

Atropin sulfat ống 1 mL = 0,25 mg; viên 0,25 mg

Atropin sulfat ống 1 mL = 1 mg (độc bảng A), chỉ dùng điều trị ngộ độc các chất phong toả cholinesterase.

2.2. Homatropin bromhydrat (homatropini hydrobromidum)

Độc, bảng A

Tổng hợp. Làm giãn đồng tử thời gian ngắn hơn atropin (trung bình 1 giờ). Dùng soi đáy mắt, dung dịch 0,5 - 1%.

2.3. Scopolamin (scopolaminum; hyoscinum)

Độc, bảng A

- Là alcaloid của cây *Scopolia carniolica.*

Tác dụng gần giống atropin. Thời gian tác dụng ngắn hơn. Trên thần kinh trung ương, atropin kích thích còn scopolamin thì ức chế cho nên được dùng chữa bệnh Parkinson, các cơn co giật của bệnh liệt rung, phối hợp với thuốc kháng histamin để chống nôn khi say tàu, say sóng.

Uống hoặc tiêm dưới da 0,25 - 0,5 mg.

Liều tối đa mỗi lần 0,5mg; 24 giờ: 1,5mg.

Viên Aeron có scopolamin camphonat 0,1mg và hyoscyamin camphonat 0,4mg; dùng chống say sóng, say tàu: uống 1 viên, 30 phút trước lúc khởi hành.

2.4. Thuốc bán tổng hợp mang amoni bậc 4: Ipratropium

Do gắn thêm nhóm isopropyl vào nguyên tử N của atropin, ipratropium mang amoni bậc 4, không hấp thu được qua đường uống và không vào được thần kinh trung ương. Thường dùng dưới dạng khí dung để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và để cắt cơn hen. Chỉ 1% hấp thu vào máu và khoảng 90% liều khí dung được nuốt vào đường tiêu hoá và thải trừ theo phân. Tác dụng tối đa sau 30 - 90 phút và $t_{1/2} > 4$ giờ.

Chế phẩm: Ipratropium bromid (Atrovent, Berodual) dạng khí dung định liều, 20 µg/nhát bóp × 200 liều.

Người lớn mỗi lần bóp 2 nhát, mỗi ngày 3 - 4 lần.

3. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ NICOTINIC (HỆ N)

Các thuốc này ít được dùng trong điều trị, nhưng lại quan trọng về mặt dược lý vì được dùng để nghiên cứu các thuốc tác dụng trên hạch. Hiện nay các thuốc kích thích hạch được chia thành hai nhóm: nhóm đầu gồm nicotin và các thuốc tương tự, tác dụng kích thích trên các receptor nicotinic của hạch, bị hexametoni ức chế; nhóm sau gồm muscarin, pilocarpin, oxotremorin, thuốc phong toả cholinesterase... tác dụng kích thích trên các receptor muscarinic (hệ M_1) của hạch, không bị hexametoni, mà bị atropin ức chế.

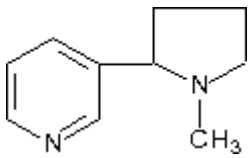
Serotonin, histamin và các đa peptid kích thích hạch có thể là trên các receptor đặc hiệu riêng.

Trong phần này chỉ nói tới các chất thuộc loại nicotin.

3.1. Nicotin (α - pyridyl - metyl pyrrolidin)

Độc, bảng A.

Có trong thuốc lá, thuốc lào dưới hình thức acid hữu cơ (0,5 - 8,0%). Khi hút thuốc, nicotin được giải phóng ra dưới dạng base tự do. Trung bình, hút 1 điếu thuốc lá, hấp thu khoảng 1 - 3 mg nicotin. Liều chết khoảng 60 mg. Trên hạch thực vật, liều nhẹ (0,02 - 1,0 mg/kg trên chó, tiêm tĩnh mạch) kích thích; liều cao (10 - 30 mg/kg trên chó) làm liệt hạch do gây biến cực và sau đó là tranh chấp với acetylcholin.



Nicotin

Tác dụng:

- Trên tim mạch, gây tác dụng ba pha: hạ huyết áp tạm thời, tăng huyết áp mạnh rồi cuối cùng là hạ huyết áp kéo dài.

- Trên hô hấp, kích thích làm tăng biên độ và tần số.

- Giãn đồng tử, tăng tiết dịch, tăng nhu động ruột.

Nguyên nhân của những tác dụng đó là do:

- Lúc đầu nicotin kích thích hạch phó giao cảm và trung tâm ức chế tim ở hành não nên làm tim đập chậm, hạ huyết áp.

- Nhưng ngay sau đó, nicotin kích thích hạch giao cảm, trung tâm vận mạch và các cơ trơn, làm tim đập nhanh, tăng huyết áp, giãn đồng tử và tăng nhu động ruột. Đồng thời kích thích tuỷ thượng thận (coi như hạch giao cảm khổng lồ) làm tiết adrenalin, qua các receptor nhận cảm hoá học ở xoang cảnh kích thích phản xạ lên trung tâm hô hấp.

- Cuối cùng là giai đoạn liệt sau khi bị kích thích quá mức nên làm hạ huyết áp kéo dài.

Nicotin không dùng trong điều trị, chỉ dùng trong các phòng thí nghiệm hoặc để giết sâu bọ.

Nicotin gây nghiện, nhưng khi cai thuốc thì không gây biến chứng như cai thuốc phiện. Hút thuốc lá có hại đến tim, mạch, niêm mạc đường hô hấp vì khói thuốc có oxyd carbon (gây carboxyhemoglobin trong máu người nghiện), có các base nitơ, các acid bay hơi, các phenol... là những chất kích thích mạnh niêm mạc. Ngoài ra còn có hắc ín (có hoạt chất là 3,4 benzpyren, có thể là một trong những nguyên nhân gây ung thư phổi).

3.2. Các thuốc khác

- Lobelin:

Là alcaloid của lá cây *lobelia inflata.*

Tác dụng kém nicotin rất nhiều. Hầu như không còn được dùng trong lâm sàng nữa.

- Tetramethylamoni (TMA) và dimethyl - phenyl - piperazin (DMPP):

Tác dụng giống nicotin, kích thích cả hạch giao cảm và phó giao cảm nên tác dụng phức tạp, không được dùng trong điều trị. Hay được dùng trong thực nghiệm. DMPP còn kích thích thượng thận tiết nhiều adrenalin.

4. THUỐC PHONG BẾ HỆ NICOTINIC (HỆ N)

Được chia làm hai loại: loại phong bế ở hạch thực vật, ảnh hưởng đến hoạt động của cơ trơn, và loại phong bế trên bản vận động của cơ vân.

4.1. Loại phong bế hệ nicotinic của hạch

Còn gọi là thuốc liệt hạch, vì làm ngăn cản luồng xung tác thần kinh từ sợi tiền hạch tới sợi hậu hạch. Cơ chế chung là tranh chấp với acetylcholin tại receptor ở màng sau xinap của hạch.

Như ta đã biết, các hạch thần kinh thực vật cũng có cả hai loại receptor cholinergic là N và M_1. Khi

nói tới các thuốc liệt hạch là có nghĩa chỉ bao hàm các thuốc ức chế trên receptor N của hạch mà thôi.

Các cơ quan thường nhận sự chi phối của cả hai hệ giao cảm và phó giao cảm, song bao giờ cũng có một hệ chiếm ưu thế. Vì vậy, tác dụng của các thuốc liệt hạch trên cơ quan thuộc vào tính ưu thế ấy của từng hệ (xem bảng dưới):

Cơ quan	*Hệ thần kinh chiếm ưu thế*	*Tác dụng của thuốc liệt hạch*
Động mạch nhỏ	Giao cảm	Giãn mạch, hạ huyết áp
Tĩnh mạch	Giao cảm	Giãn: ứ trệ tuần hoàn, giảm cung lượng tim
Tim	Phó giao cảm	Đập nhanh
Đồng tử	Phó giao cảm	Giãn
Ruột	Phó giao cảm	Giảm trương lực và nhu động, táo bón
Bàng quang	Phó giao cảm	Bí tiểu tiện
Tuyến nước bọt	Phó giao cảm	Giảm tiết, khô miệng

Trong lâm sàng, các thuốc liệt hạch thường được dùng để làm hạ huyết áp trong các cơn tăng huyết áp, hạ huyết áp điều khiển trong mổ xẻ, và đôi khi để điều trị phù phổi cấp, do chúng có những đặc điểm sau:

- Cường độ ức chế giao cảm gây giãn mạch tỷ lệ với liều dùng.

- Tác dụng mất đi nhanh sau khi ngừng thuốc, do đó dễ kiểm tra được hiệu lực của thuốc.

- Các receptor adrenergic ngoại biên vẫn đáp ứng được bình thường nên cho phép dễ dàng điều trị khi có tai biến.

Những tai biến và tác dụng phụ thường gặp là:

- Do phong bế hạch giao cảm, nên: Dễ gây hạ huyết áp thế đứng (phải để người bệnh nằm 10 - 15 phút sau khi tiêm). Điều trị tai biến bằng adrenalin và ephedrin.

+ Rối loạn tuần hoàn mạch não, mạch vành.

+ Giảm tiết niệu.

- Do phong bế hạch phó giao cảm nên:

+ Giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột, làm khô miệng và táo bón.

+ Giãn đồng tử, chỉ nhìn được xa.

+ Bí đái do giảm trương lực bàng quang.

Các thuốc cũ (tetra ethyl amoni - TEA và hexametoni) đều mang amoni bậc 4, khó hấp thu. Hiện còn 2 thuốc được sử dụng.

4.1.1. Trimethaphan (Arfonad)

Phong bế hạch trong thời gian rất ngắn. Truyền tĩnh mạch dung dịch 1 mg trong 1 mL, huyết áp hạ nhanh. Khi ngừng truyền, 5 phút sau huyết áp đã trở về bình thường

Dùng gây hạ huyết áp điều khiển trong phẫu thuật hoặc điều trị phù phổi cấp.

Ống 10 mL có 500 mg Arfonad, khi dùng pha thành 500 mL trong dung dịch mặn đẳng trương để có 1 mg trong 1 mL.

4.1.2. Mecamylamin (Inversin)

Mang N hoá trị 2, cho nên dễ hấp thu qua đường tiêu hoá, có thể uống được. Tác dụng kéo dài 4 - 12 giờ. Dùng lâu tác dụng sẽ giảm dần

Uống mỗi lần 2,5 mg, mỗi ngày 2 lần. Tăng dần cho tới khi đạt được hiệu quả điều trị, có thể uống tới 30 mg mỗi ngày.

Viên 2,5 mg và 10 mg.

Liều cao có thể kích thích thần kinh trung ương và phong toả bản vận động cơ vân.

4.2. Loại phong bế hệ nicotinic của cơ vân

Cura và các chế phẩm.

Độc, bảng B.

4.2.1. Tác dụng

Cura tác dụng ưu tiên trên hệ nicotinic của các cơ xương (cơ vân), làm ngăn cản luồng xung tác thần kinh tới cơ ở bản vận động (Claude Bernard, 1856) nên làm giãn cơ. Khi kích thích trực tiếp, cơ vẫn đáp ứng được. Dưới tác dụng của cura, các cơ không bị liệt cùng một lúc, mà lần lượt là các cơ mi (gây sụp mi), cơ mặt, cơ cổ, cơ chi trên, chi dưới, cơ bụng, các cơ liên sườn và cuối cùng là cơ hoành, làm bệnh nhân ngừng hô hấp và chết. Vì tác dụng ngắn nên nếu được hô hấp nhân tạo, chức năng các cơ sẽ được hồi phục theo thứ tự ngược lại.

Ngoài ra, cura cũng có tác dụng ức chế trực tiếp lên trung tâm hô hấp ở hành não và làm giãn mạch hạ huyết áp hoặc co thắt khí quản do giải phóng histamin.

Hầu hết đều mang amin bậc 4 nên rất khó thấm vào thần kinh trung ương, không hấp thu qua thành ruột.

4.2.2. Các loại cura và cơ chế tác dụng

Theo cơ chế tác dụng, chia làm hai loại:

4.2.2.1. Loại tranh chấp với acetylcholin ở bản vận động, làm cho bản vận động không khử cực được, gọi là loại cura chống khử cực (antidépolarisant), hoặc loại giống cura (curarimimetic) hay pakicura (Bovet). Giải độc bằng các thuốc phong toả cholinesterase (physostigmin, prostigmin tiêm tĩnh mạch từng 0,5 mg, không vượt quá 3 mg. Có thể tiêm thêm atropin 1 mg để ngăn cản tác dụng cường hệ muscarinic của thuốc).

Loại này có tác dụng hiệp đồng với thuốc mê, thuốc ngủ loại barbiturat, thuốc an thần loại benzodiazepin.

- d - Tubocurarin: là alcaloid lấy từ các cây loại *Chondodendron tementosum* và *Strychnos* mà thổ dân Nam Mỹ đã dùng để tẩm tên độc. Tác dụng kéo dài vài giờ. Không dùng trong lâm sàng.

- Galamin (flaxedil): tổng hợp. Có thêm tác dụng giống atropin nên làm tim đập chậm, không làm giải phóng histamin và kém độc hơn d-tubocurarin 10 đến 20 lần. Tác dụng phát triển chậm trên các nhóm cơ khác nhau, thời gian làm giãn cơ bụng đến liệt cơ hoành khá dài nên giới hạn an toàn rộng hơn.

Chế phẩm: Remiolan ống 5 mL = 0,1g galamin triethyl iodid. Liều 0,5 mg/kg

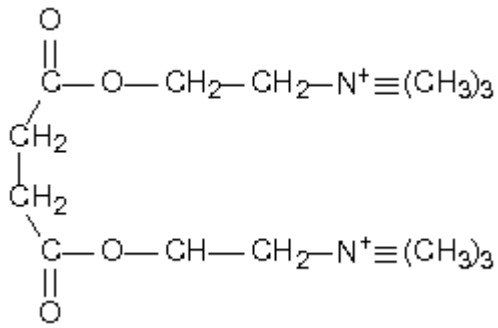
- Pancuronium (Pavulon): là steroid mang 2 amoni bậc 4. Tác dụng khởi phát sau 4 đến 6 phút và kéo dài 120 đến 180 phút. Ưu điểm chính là ít tác dụng trên tuần hoàn và không làm giải phóng histamin.

- Pipecuronium (Arduan): khởi phát tác dụng sau 2 đến 4 phút và kéo dài 80 đến 100 phút.

Lọ chứa bột pha tiêm 4 mg + 2 mL dung môi. Tiêm tĩnh mạch 0,06 - 0,08 mg/kg

4.2.2.2. Loại tác động như acetylcholin, làm bản vận động khử cực quá mạnh, (depolarisant) gọi là loại giống acetylcholin, (acetylcholinomimetic) hoặc leptocura (Bovet). Các thuốc phong bế cholinesterase làm tăng độc tính. Không có thuốc giải độc, tuy d -tubocurarin có tác dụng đối kháng. Trước khi làm liệt cơ, gây giật cơ trong vài giây.

- Decametoni bromid: gây giật cơ và đau cơ, có thể gây tai biến ngừng thở kéo dài nên có xu hướng dùng succinylcholin thay thế.



Succinylcholin

Succinylcholin: là thuốc duy nhất của nhóm cura khử cực được dùng ở lâm sàng. Có cấu trúc hoá học như 2 phân tử ACh gắn vào nhau.

Khởi phát tác dụng sau 1 - 1,5 phút và kéo dài chỉ khoảng 6 - 8 phút, do bị cholinesterase trong huyết tương thuỷ phân. Succinylcholin đẩy K^+ từ trong tế bào ra nên có thể làm tăng K^+ máu 30 - 50%, gây loạn nhịp tim.

Chế phẩm: Myo - relaxin ống 0,25g succinylcholin bromid. Tiêm tĩnh mạch từ 1 mg/kg.

4.2.3. Chỉ định và liều lượng

- Làm mềm cơ trong phẫu thuật, trong chỉnh hình, đặt ống nội khí quản.

- Trong tai mũi họng, dùng soi thực quản, gắp dị vật...

- Chống co giật cơ trong choáng điện, uốn ván, ngộ độc strychnin.

Khi dùng phải đặt ống nội khí quản. Không hấp thụ qua niêm mạc tiêu hoá nên phải tiêm tĩnh mạch. Liều lượng tuỳ theo từng trường hợp, có thể tiêm 1 lần hoặc truyền nhỏ giọt vào tĩnh mạch. Liều mềm cơ đầu tiên thường là:

d - Tubocurarin	15 mg
Methyl d - tubocurarin	5 mg
Galamin (flaxedyl)	20 - 100 mg
Decametoni	4 mg
Succinylcholin diiodua	30 - 60 mg

Chú ý: một số thuốc khi dùng cùng với cura loại curarimimetic (d-tubocurarin) có thể có tác dụng hiệp đồng, làm tăng tác dụng liệt cơ của cura, nên cần giảm liều:

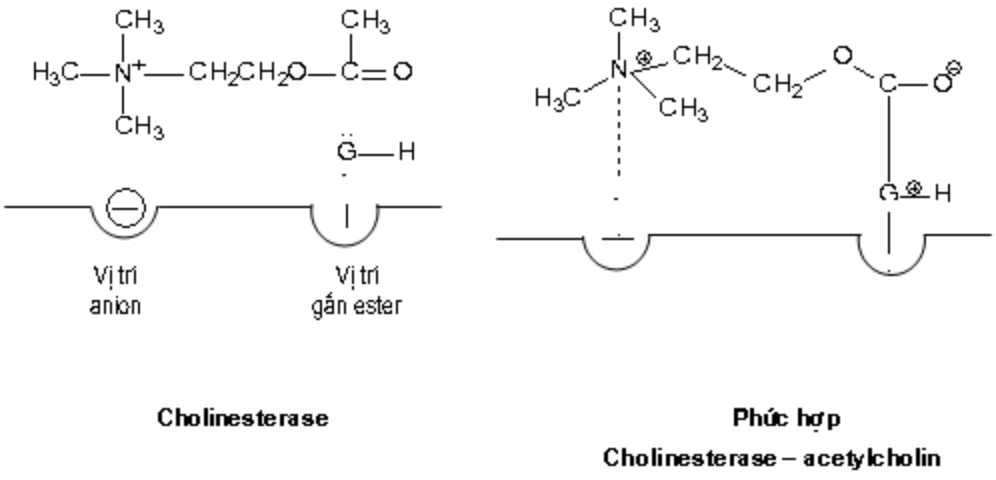
- Các thuốc mê như ether, halothan, cyclopropan.

- Các kháng sinh như neomycin, streptomycin, polimycin B, kanamycin.

- Quinin, quinidin.

5. THUỐC KHÁNG CHOLINESTERASE

Cholinesterase là enzym thuỷ phân làm mất tác dụng của acetylcholin. Một phân tử acetylcholin sẽ gắn vào hai vị trí hoạt động của enzym; vị trí anion (anionic site) sẽ gắn với cation N^+ của acetylcholin, còn vị trí gắn este (esteratic site) gồm một nhóm base và một nhóm acid proton (-G̈-H) tạo nên một liên kết hai hoá trị với nguyên tử C của nhóm carboxyl của este:



Cholinesterase **Phức hợp Cholinesterase – acetylcholin**

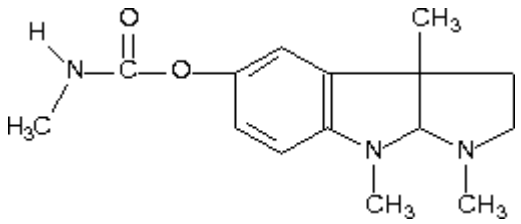
Sau đó, phần gắn với vị trí anion sẽ được tách thành cholin, còn phần gắn với vị trí este sẽ phản ứng rất nhanh với nước để thành acid acetic, enym được hoạt động trở lại.

Các thuốc kháng cholinesterase làm mất hoạt tính của enzym, nên làm vững bền acetylcholin nội sinh, gây các triệu chứng cường hệ cholinergic ngoại biên và trung ương. Các thuốc được chia làm hai loại: loại ức chế có hồi phục (được dùng trong điều trị) và loại ức chế không hồi phục hoặc rất khó hồi phục (dùng làm thuốc diệt côn trùng hoặc chất độc chiến tranh).

5.1. Loại ức chế có hồi phục

Các thuốc loại này kết hợp với cholinesterase hoặc chỉ ở một vị trí anion (như edrophonium tetraethylamoni) hoặc cả ở hai vị trí tác dụng của enzym (như physostigmin, prostigmin), nhưng không tạo thành phức hợp vững bền, cuối cùng vẫn bị thuỷ phân và enzym được hoạt hoá trở lại. Phần lớn đều chứa nhóm carbamat (– OCONR'R"). Vì là tác dụng gián tiếp làm vững bền acetylcholin nên không có tác dụng trên những cơ quan, bộ phận đã cắt bỏ thần kinh.

Carbaril là thuốc diệt sâu nhóm carbamat, dùng trong nông nghiệp và trong vườn nhà vì ít độc.



Physostigmin

5.1.1. Physostigmin (physotigminum; eserin)

Độc, bảng A

Là alcaloid của hạt cây *Physostigma venenosum.* Vì có amin bậc 3, nên dễ hấp thụ và thấm được cả vào thần kinh trung ương.

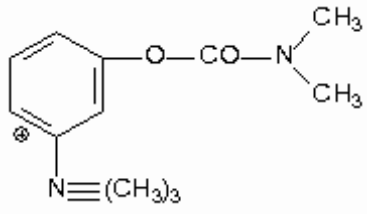
Dùng chữa tăng nhãn áp (nhỏ mắt dung dịch eserin sulfat hoặc salicylat 0,25 - 0,5%), hoặc kích thích nhu động ruột (tiêm dưới da, ống 0,1% - 1 mL, mỗi ngày 1 - 3 ống).

Khi ngộ độc, dùng atropin liều cao.

5.1.2. Prostigmin (neostigmin, proserin)

Độc, bảng A

Vì mang amin bậc 4 nên khác physostigmin là có ái lực mạnh hơn với cholinesterase, và không thấm được vào thần kinh trung ương. Tác dụng nhanh, ít tác dụng trên mắt, tim và huyết áp. Ngoài tác dụng phong toả cholinesterase, prostigmin còn kích thích trực tiếp cơ vân, tác dụng này không bị atropin đối kháng.



Prostigmin

Áp dụng:

- Chỉ định tốt trong bệnh nhược cơ bẩm sinh (myasthenia gravis) vì thiếu hụt acetylcholin ở bản vận động cơ vân. Còn được dùng trong các trường hợp teo cơ, liệt cơ.

- Liệt ruột, bí đái sau khi mổ.

- Nhỏ mắt chữa tăng nhãn áp.

- Chữa ngộ độc cura loại tranh chấp với acetylcholin.

Liều lượng, chế phẩm:

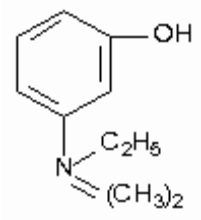
- Tiêm dưới da mỗi ngày 0,5 - 2,0 mg.

- Uống mỗi ngày 30 - 90 mg vì thuốc khó thấm qua dạ dày và dễ bị phá huỷ.

Ống 1 mL = 0,5 mg prostigmin methyl sulfat.

5.1.3. Edrophonium clorid (Tensilon)

Chất tổng hợp



Tensilon

Tác dụng mạnh trên bản vận động cơ vân, là thuốc giải độc cura loại tranh chấp với acetylcholin. Tác dụng ngắn hơn prostigmin.

Trong bệnh nhược cơ, tiêm tĩnh mạch 2 - 5 mg; giải độc cura: 5 - 20 mg

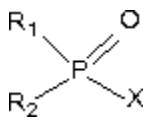
Ống 1 mL = 10 mg edrophonium clorid.

5.2. Loại ức chế không hồi phục hoặc rất khó hồi phục

5.2.1. Các hợp chất của phospho hữu cơ: các chất này kết hợp với cholinesterase chỉ ở vị trí gắn este. Enzym bị phosphoryl hoá rất vững bền, khó được thuỷ phân để hồi phục trở lại, đòi hỏi cơ thể phải tổng hợp lại cholinesterase mới. Vì vậy làm tích luỹ nhiều acetylcholin ở toàn bộ hệ cholinergic từ vài ngày tới hằng tháng.

Ức chế mạnh cả cholinesterase thật cũng như giả. Trong lâm sàng, đánh giá tình trạng nhiễm độc bằng định lượng cholinesterase giả trong huyết tương.

Các chất ức chế cholinesterase loại phospho hữu cơ có công thức chung là:



Trong đó X có thể là halogen, cyanid (CN), thiocyanat, alkoxy, thiol, pyrophosphat...

Chỉ có DFP (di- isopropyl - fluo - phosphat) được dùng nhỏ mắt chữa bệnh tăng nhãn áp (dung dịch 0,01 - 0,05%). Các dẫn xuất khác được dùng làm thuốc trừ sâu (TEPP, parathion,...), hoặc sử dụng làm hơi độc chiến tranh (tabun, sarin, soman...).

5.2.2. Dấu hiệu nhiễm độc cấp: các dấu hiệu nhiễm độc cấp phản ánh sự tràn ngập acetylcholin ở toàn bộ hệ cholinergic.

- Dấu hiệu kích thích hệ M: co đồng tử, xung huyết giác mạc, chảy nước mũi, nước bọt, dịch khí quản, co khí quản, nôn, đau bụng, tiêu chảy, tim đập chậm, hạ huyết áp.

- Dấu hiệu kích thích hệ N: mệt mỏi, giật cơ, cứng cơ, liệt và nguy hiểm hơn cả là liệt hô hấp.

- Dấu hiệu kích thích thần kinh trung ương: lú lẫn, mất đồng tác, mất phản xạ, nhịp thở Cheyne - Stokes, co giật toàn thân, hôn mê, liệt hô hấp, hạ huyết áp do trung tâm hành tuỷ bị ức chế.

Nguyên nhân dẫn tới tử vong là do suy hô hấp và tim mạch do cả ba cơ chế kích thích hệ M, N và trung ương.

5.2.3. Điều trị nhiễm độc

5.2.3.1. Thuốc huỷ hệ M: atropin sulfat liều rất cao. Tiêm tĩnh mạch liều 1 - 2 mg, cách 5 - 10 phút một lần cho đến khi hết triệu chứng kích thích hệ M, hoặc bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc atropin (giãn đồng tử). Ngày đầu có thể tiêm tới 200 mg.

5.2.3.2. Dùng thuốc hoạt hoá cholinesterase: một số chất ưa nhân (nucleophylic agents) như hydroxylamin (NH_2OH), acid hydroxamic (R-CO-NHOH) và oxim (R-CH=NOH) có khả năng giải phóng được enzym bị phospho hữu cơ phong toả và hoạt hoá trở lại. Chất thường dùng là pralidoxim (2 - PAM) tác dụng lên ChE phosphoryl hoá, tạo oximphosphonat bị thải trừ và giải phóng cholinesterase.

Pralidoxim (2 - PAM): lọ 1g kèm ống nước 20 mL. Mới đầu, tiêm tĩnh mạch 1 - 2g, sau đó truyền nhỏ giọt tĩnh mạch mỗi giờ 0,5g.

5.2.3.3. Điều trị hỗ trợ

Thay quần áo, rửa các vùng da có tiếp xúc với chất độc, rửa dạ dày nếu ngộ độc do đường uống. Hô hấp hỗ trợ, thở oxy. Chống co giật bằng diazepam (5 - 10 mg tiêm tĩnh mạch) hoặc natri thiopental (2,5% tiêm tĩnh mạch). Điều trị sốc.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày sinh chuyển hoá, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của acetylcholin.
2. Trình bày tác dụng của muscarin và điều trị ngộ độc muscarin.
3. So sánh acetylcholin và pilocarpin.
4. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của atropin
5. Phân tích cơ chế tác dụng của nicotin.
6. Phân tích cơ chế tác dụng của thuốc liệt hạch (ngừng hãm hệ N của hạch) và áp dụng lâm sàng.

7. Phân biệt hai loại cura về cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng lâm sàng.
8. Phân tích cơ chế tác dụng, tác dụng và cách điều trị ngộ độc thuốc phong toả không hồi phục cholinnesterase.

Bài 6
THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ ADRENERGIC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được chu trình chuyển hoá của catecholamin tại ngọn dây thần kinh giao cảm.

2. Phân biệt được tác dụng của adrenalin, noradrenalin và DA

3. Phân biệt được tác dụng của thuốc cường β_1 và β_2: Isoproterenol, dobutamin và salbutamol.

4. Phân tích được cơ chế tác dụng của các thuốc huỷ giao cảm.

5. Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc huỷ α giao cảm.

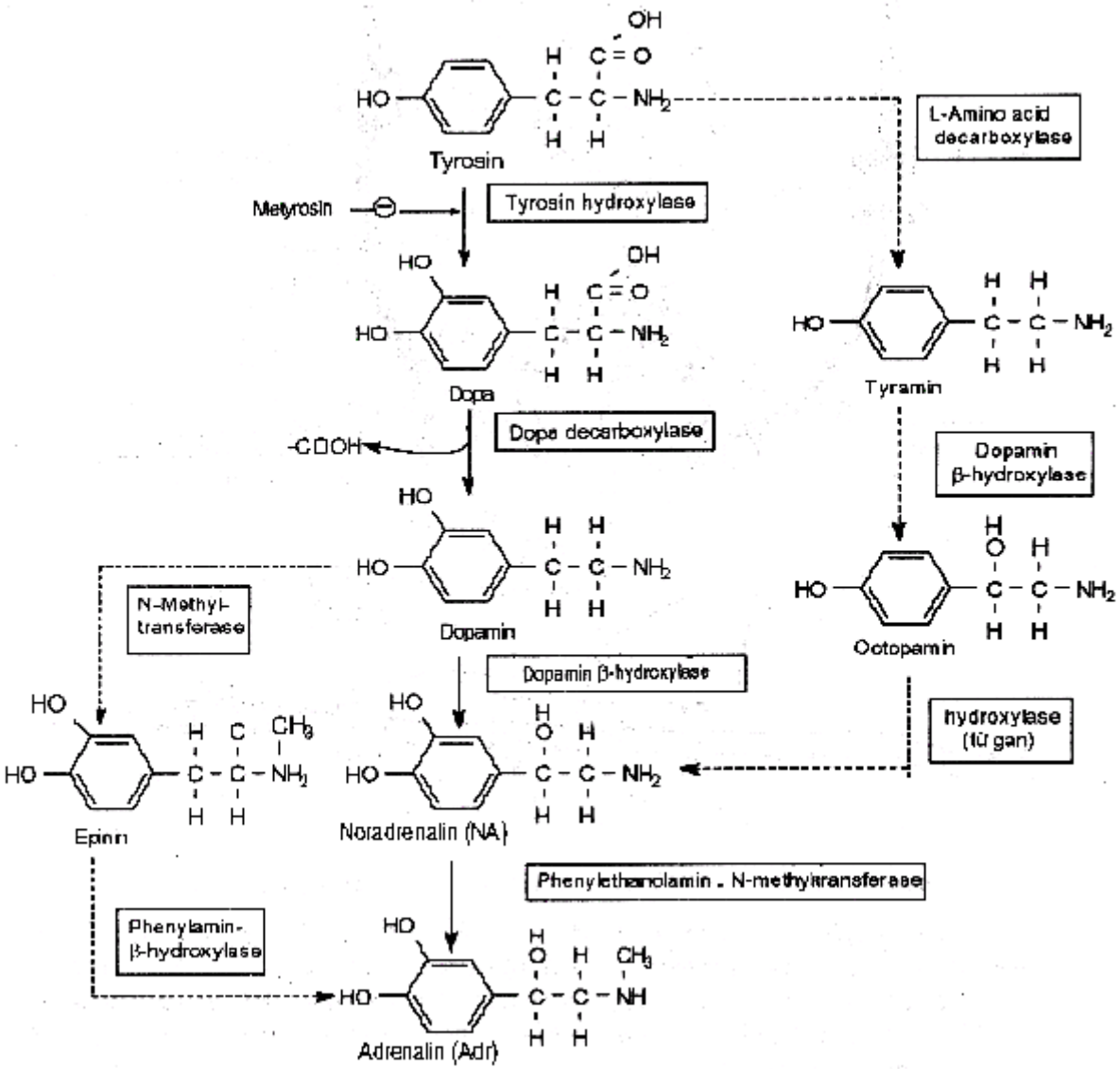
6. Phân biệt được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc huỷ β_1.

Hệ adrenergic là hệ hậu hạch giao cảm, giải phóng chất trung gian hoá học gọi chung là catecholamin, vì đều mang nhân catechol (vòng benzen có hai nhóm-OH ở vị trí ortho và một gốc amin ở chuỗi bên). Các catecholamin gồm có adrenalin (được sản xuất chủ yếu ở tuỷ thượng thận) noradrenalin (ở đầu tận cùng các sợi giao cảm) và dopamin (ở một số vùng trên thần kinh trung ương).

1. CHUYỂN HOÁ CỦA CATECHOLAMIN

Catecholamin được sinh tổng hợp từ tyrosin dưới tác dụng của một số enzym trong tế bào ưa crôm ở tuỷ thượng thận, các nơron hậu hạch giao cảm và một số nơron của thần kinh trung ương theo sơ đồ (hình 6.1).

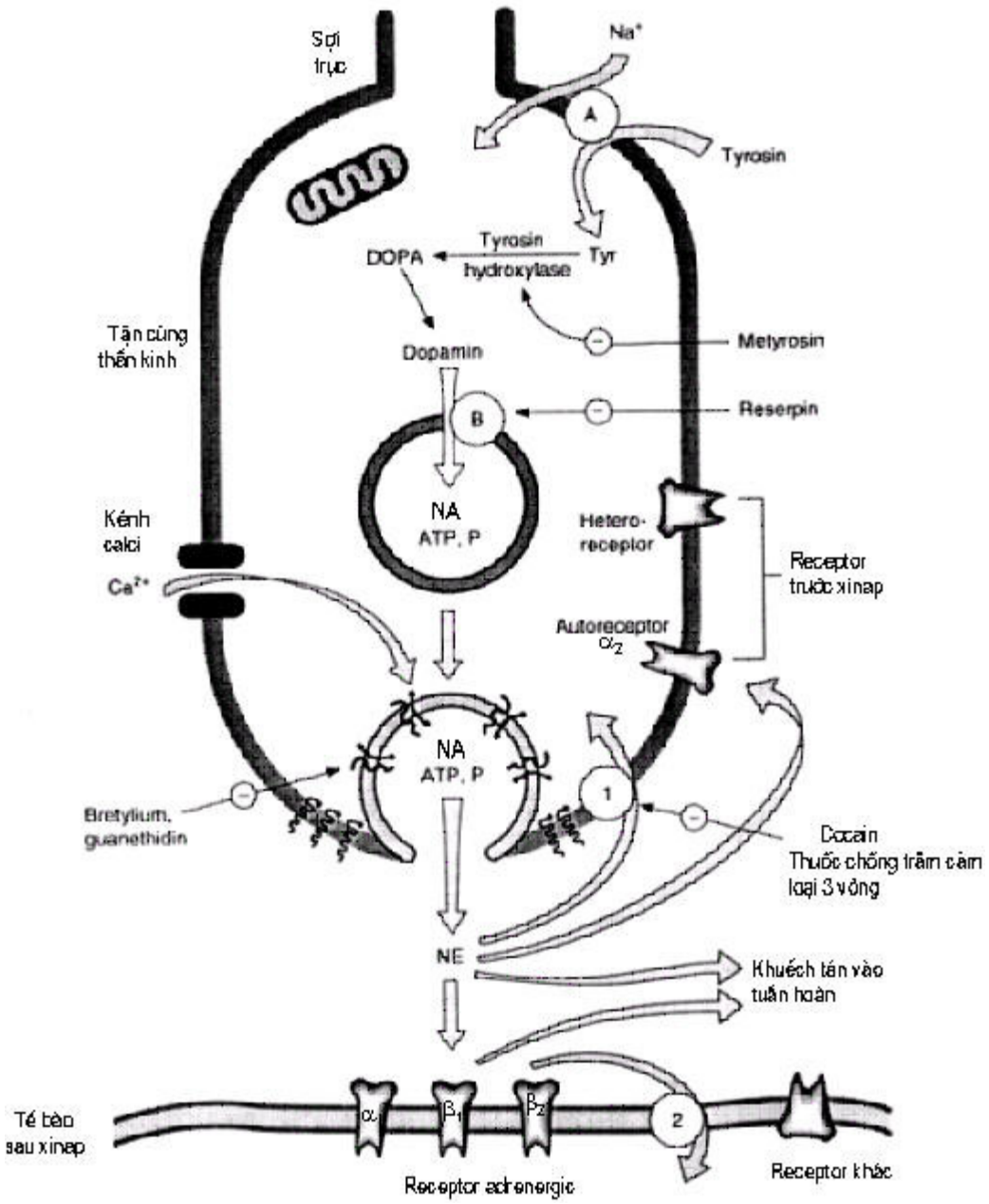
Sau khi được tổng hợp, một phần catecholamin sẽ kết hợp với ATP hoặc với một dạng protein hoà tan là chromogranin để trở thành dạng không có hoạt tính, không bị các enzym phá huỷ, lưu lại trong các "kho dự trữ" là những hạt đặc biệt nằm ở bào tương (khoảng 60%), còn một phần khác (khoảng 40%) vẫn ở dạng tự do trong bào tương, dễ di động, nằm ở ngoài hạt. Giữa hai dạng này luôn có sự thăng bằng động, khi dạng tự do giảm đi thì lại được bổ sung ngay từ các kho dự trữ. Lượng noradrenalin trong bào tương điều chỉnh hoạt tính của tyrosin hydroxylase theo cơ chế điều hoà ngược chiều: khi noradrenalin tăng thì hoạt tính của enzym giảm, và ngược lại. Mặt khác, các chất cường receptor α_2 làm giảm giải phóng noradrenalin ra khe xinap và do đó trữ lượng của noradrenalin trong bào tương sẽ tăng lên.



Hình 6.1. **Sinh tổng hợp catecholamin**

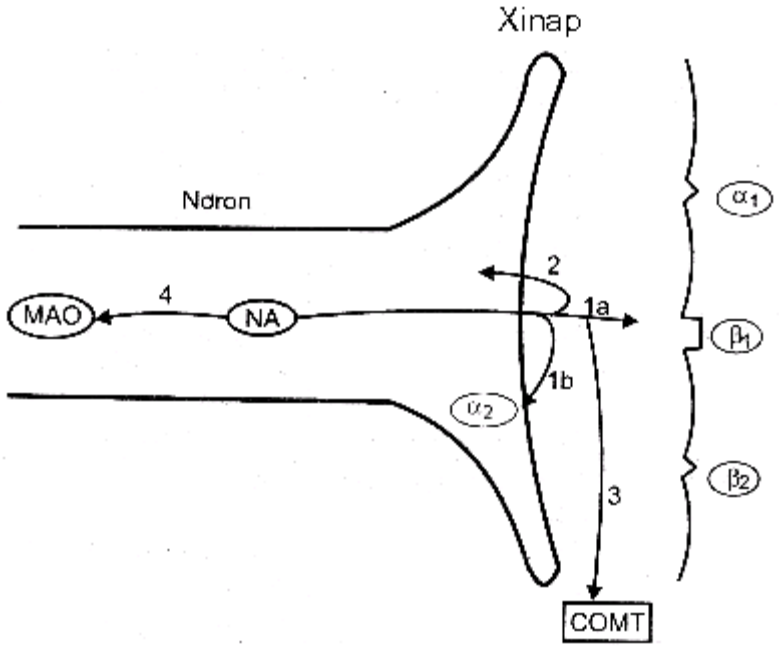
Theo giả thiết của Burn và Rand (1959 - 1962) dưới ảnh hưởng của xung tác thần kinh, ngọn dây giao cảm lúc đầu tiết ra acetylcholin, làm thay đổi tính thấm của màng tế bào, do đó Ca^{2+} từ ngoài tế bào thâm nhập được vào trong tế bào, đóng vai trò như một enzym làm vỡ liên kết ATP - catecholamin, giải phóng catecholamin ra dạng tự do.

Sau khi được giải phóng, một phần noradrenalin sẽ tác động lên các receptor (sau và trước xinap), một phần chuyển vào máu tuần hoàn để tác dụng ở xa hơn rồi bị giáng hoá, còn phần lớn (trên 80%) sẽ được thu hồi lại, phần nhỏ khác bị mất hoạt tính ngay trong bào tương.



Hình 6.2. **Chuyển vận của catecholamin tại đầu tận cùng dây giao cảm**

Tyrosin được vận chuyển vào đầu tận cùng dây giao cảm nhờ chất vận chuyển phụ thuộc Na^+ (A). Tyrosin được chuyển hoá thành dopamin (DA) rồi được chất vận chuyển (B) đưa vào các túi dự trữ (các hạt). Chất vận chuyển này cũng vận chuyển cả noradrenalin (NA) và vài amin khác. Trong túi dự trữ, DA được chuyển hoá thành NA. Điện thế hoạt động làm mở kênh calci, Ca^{2+} vào tế bào, giải phóng NA từ túi dự trữ.



Hình 6.3. **Số phận của noradrenalin khi được giải phóng**

1 . Tác dụng trên receptor sau (1a) và trước (1b) xinap
2. Thu hồi
3. Vào tuần hoàn và bị chuyển hoá bởi COMT
4. Chuyển hoá trong bào tương bởi MAO

Catecholamin bị mất hoạt tính bởi quá trình oxy hoá khử amin do hai enzym MAO (mono - amin - oxydase) và COMT (catechol - oxy - transferase) để cuối cùng thành acid 3 - methoxy - 4 hydroxy mandelic (hay vanyl mandelic acid - VMA) thải trừ qua nước tiểu.

MAO có nhiều trong ty thể (mitochondria), vì vậy nó đóng vai trò giáng hoá catecholamin ở trong tế bào hơn là ở tuần hoàn. Phong toả MAO thì làm tăng, catecholamin trong mô nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng của catecholamin ngoại lai.

COMT là enzym giáng hoá catecholamin ở ngoài tế bào, có ở màng xinap và ở nhiều nơi nhưng đậm độ cao hơn cả là ở gan và thận. Phong toả COMT thì kéo dài được thời gian tác dụng của catecholamin ngoại lai.

Receptor: adrenalin và noradrenalin sau khi được giải phóng ra sẽ tác dụng lên các receptor của hệ adrenergic. Ahlquist (1948) chia các receptor đó thành hai loại α và β do chúng có tác dụng khác nhau trên các cơ quan (bảng 6.1).

Ta thấy rằng tác dụng cường α có tính chất kích thích, làm co thắt các cơ trơn, chỉ có cơ trơn thành ruột là giãn. Ngược lại, tác dụng cường β có tính chất ức chế, làm giãn cơ, trừ cơ tim lại làm đập nhanh và đập mạnh.

Land, Arnold và Mc Auliff (1966) còn chia các receptor β thành hai nhóm β_1 (tác dụng trên tim và chuyển hoá lipid) và nhóm β_2 (làm giãn mạch, giãn khí đạo và chuyển hoá đường). Receptor β_2 trước xinap kích thích làm tăng giải phóng NA, có vai trò điều hoà ngược với α_2.

Bảng 6.1. **Các receptor adrenergic**

Receptor	*Chất chủ vận*	*Chấtđối kháng*	*Mô*	*Đáp ứng*	*Cơ chế phân tử*
α_1	Adr ≥ NA >>Iso Phenylephrin	Prazosin	- Cơ trơn thành mạch - Cơ trơn sinh dục tiết niệu - Gan - Cơ trơn ruột - Tim	Co thắt Co thắt Huỷ glycogen Tân tạo đường Ưu cực hoá và giãn Tăng co bóp, loạn nhịp	Kích thích phospholipase C để tạo IP_3 và DAG; tăng Ca^{2+} cytosol - Hoạt hoá kênh K^+ phụ thuộc vào Ca^{2+} - Ức chế dòng K^+
α_2	Adr≥ NA >> Iso Clonidin	Yohimbin	- Tế bào β của tụy - Tiểu cầu - Tận cùng sợi TK - Cơ trơn thành mạch	Giảm tiết insulin Ngưng kết Giảm tiết NA Co	- Ức chế adenylcyclase (Gi)- Hoạt hoá kênh K^+ - Ức chế kênh Ca^{2+} - Tăng luồng Ca, tăng Ca^{2+} trong cytosol
β_1	Iso>Adr = NA Dobutamin	Metoprolol	- Tim - Tế bào gần cầu thận	Tăng tần số, biên độ và tốc độ dẫn truyền A - V Tăng tiết renin	Hoạt hoá adenylcyclase và kênh Ca
β_2	Iso>Adr >> NA Terbutalin	ICI 118551	- Cơ trơn (mạch khí quản,ruột...) - Cơ vân - Gan	- Giãn - Huỷ glycogen gắn K^+ - Huỷ glycogen - Tân tạo đường	Hoạt hoá adenylcyclase
β_3	Iso = NA>Adr	ICI 118551 CGP 20712A	– Mô mỡ	Huỷ lipid	Hoạt hoá adenylcyclase

Iso*: Isoproterenol Adr: adrenalin NA: noradrenalin

Ghi chú của bảng 3:

- Mọi receptor β đều kích thích adenylcyclase thông qua protein G_S và làm tăng AMPv, ngoài ra còn làm kênh calci cảm ứng với điện thế của cơ vân và cơ tim.

- Receptor α_2, trái lại, ức chế adenylcyclase thông qua protein G_i, đồng thời hoạt hoá kênh kali, ức chế kênh calci.

- Receptor α_1 kích thích làm tăng calci nội bào thông qua 2 chất trung gian Diacylglycerol (DAG) và Inositol triphosphat (IP_3).

Theo đề xuất của Langer (1974), các receptor α được chia thành hai loại: loại α_1 là receptor sau xinap, làm co mạch tăng huyết áp, loại α_2 là receptor trước xinap, có tác dụng điều hoà, khi kích thích sẽ làm giảm giải phóng noradrenalin ra khe xinap, đồng thời làm giảm tiết renin, gây hạ huyết áp. Các receptor α_2 có nhiều ở hệ giao cảm trung ương. Hiện cũng thấy có receptor α_2 ở sau xinap của mạch máu và tế bào cơ trơn (làm co), mô mỡ và các tế bào biểu mô xuất tiết (ruột, thận, tuyến nội tiết)

Dopamin chủ yếu tác dụng ở thần kinh trung ương, ở thận và các tạng, trên các receptor đặc hiệu đối với nó gọi là các receptor dopaminergic (receptor delta - δ).

2. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ ADRENERGIC

Là những thuốc có tác dụng giống adrenalin và noradrenalin, kích thích hậu hạch giao cảm nên còn gọi là thuốc cường giao cảm. Theo cơ chế tác dụng có thể chia các thuốc này làm hai loại:

- Loại tác dụng trực tiếp trên các receptor adrenergic sau xinap như adrenalin, noradrenalin, isoproterenol, phenylephrin.

- Loại tác dụng gián tiếp do kích thích các receptor trước xinap, làm giải phóng catecholamin nội sinh như tyramin (không dùng trong điều trị), ephedrin, amphetamin và phenyl-ethyl-amin. Khi dùng reserpin làm cạn dự trữ catecholamin thì tác dụng của các thuốc đó sẽ giảm đi. Trong nhóm này, một số thuốc có tác dụng kích thích thần kinh trung ương theo cơ chế chưa hoàn toàn biết rõ (như ephedrin, amphetamin), reserpin không ảnh hưởng đến tác dụng này; hoặc ức chế mono-amin-oxydase (MAOI), làm vững bền catecholamin.

2.1. Thuốc cường receptor alpha và bêta

2.1.1. Adrenalin

Độc, bảng A

Là hormon của tuỷ thượng thận, lấy ở động vật hoặc tổng hợp. Chất tự nhiên là đồng phân tả tuyền có tác dụng mạnh nhất.

2.1.1.1. Tác dụng

Adrenalin tác dụng cả trên α và β receptor.

- Trên tim mạch:

Adrenalin làm tim đập nhanh, mạnh (tác dụng β) nên làm tăng huyết áp tối đa, tăng áp lực đột ngột ở cung động mạch chủ và xoang động mạch cảnh, từ đó phát sinh các phản xạ giảm áp qua dây thần kinh Cyon và Hering làm cường trung tâm dây X, vì vậy làm tim đập chậm dần và huyết áp giảm. Trên động vật thí nghiệm, nếu cắt dây X hoặc tiêm atropin (hoặc methylatropin) trước để cắt phản xạ này thì adrenalin chỉ làm tim đập nhanh mạnh và huyết áp tăng rất rõ.

Mặt khác, adrenalin gây co mạch ở một số vùng (mạch da, mạch tạng - receptor α) nhưng lại gây giãn mạch ở một số vùng khác (mạch cơ vân, mạch phổi - receptor β ...) do đó huyết áp tối thiểu không thay đổi hoặc có khi giảm nhẹ, huyết áp trung bình không tăng hoặc chỉ tăng nhẹ trong thời gian ngắn. Vì lẽ đó adrenalin không được dùng làm thuốc tăng huyết áp.

Tác dụng làm giãn và tăng lưu lượng mạch vành của adrenalin cũng không được dùng trong điều trị co thắt mạch vành vì tác dụng này lại kèm theo làm tăng công năng và chuyển hoá của cơ tim.

Dưới tác dụng của adrenalin, mạch máu ở một số vùng co lại sẽ đẩy máu ra những khu vực ít chịu ảnh hưởng hơn, gây giãn mạch thụ động ở những nơi đó (như mạch não, mạch phổi) do đó dễ gây các biến chứng vỡ mạch não hoặc phù phổi cấp.

- Trên phế quản:

Ít tác dụng trên người bình thường. Trên người bị co thắt phế quản do hen thì adrenalin làm giãn rất mạnh, kèm theo là co mạch niêm mạc phế quản, làm giảm phù cho nên ảnh hưởng rất tốt tới tình trạng bệnh. Song adrenalin bị mất tác dụng rất nhanh với những lần dùng sau, vì vậy không nên dùng để cắt cơn hen.

- Trên chuyển hoá:

Adrenalin làm tăng huỷ glycogen gan, làm tăng glucose máu, làm tăng acid béo tự do trong máu, tăng chuyển hoá cơ bản, tăng sử dụng oxy của mô.

Các cơ chế tác dụng của adrenalin hay catecholamin nói chung là làm tăng tổng hợp adenosin 3' - 5' - monophosphat (AMP - vòng) từ ATP do hoạt hoá adenylcyclase (xem sơ đồ).

2.1.1.2. Áp dụng điều trị

- Chống chảy máu bên ngoài (đắp tại chỗ dung dịch adrenalin hydroclorid 1% để làm co mạch).

- Tăng thời gian gây tê của thuốc tê vì adrenalin làm co mạch tại chỗ nên làm chậm hấp thu thuốc tê.

- Khi tim bị ngừng đột ngột, tiêm adrenalin trực tiếp vào tim hoặc truyền máu có adrenalin vào động mạch để hồi tỉnh.

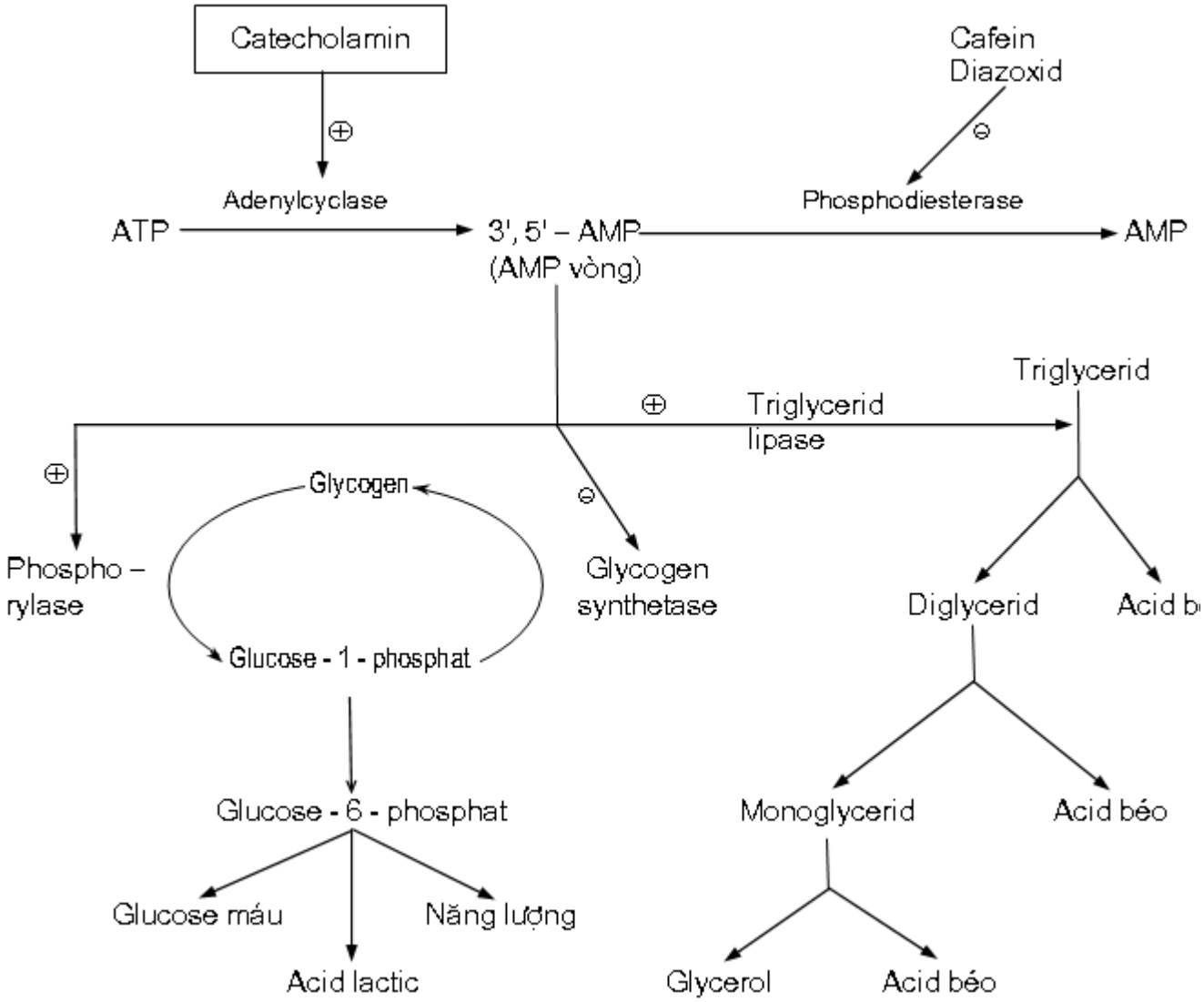
- Sốc ngất: dùng adrenalin để tăng huyết áp tạm thời bằng cách tiêm tĩnh mạch theo phương pháp tráng bơm tiêm.

Liều trung bình: tiêm dưới da 0,1 - 0,5 mL dung dịch 0,1% adrenalin hydroclorid.

Liều tối đa: mỗi lần 1 mL; 24 giờ: 5 mL.

Ống 1 mL = 0,001g adrenalin hydroclorid.

Sơ đồ tác động của catecholamin lên chuyển hoá đường và lipid



2.1.2. Noradrenalin (arterenol)

Độc, bảng A.

Là chất dẫn truyền thần kinh của các sợi hậu hạch giao cảm. Tác dụng mạnh trên các receptor α , rất yếu trên β , cho nên:

- Rất ít ảnh hưởng đến nhịp tim, vì vậy không gây phản xạ cường dây phế vị.

- Làm co mạch mạnh nên làm tăng huyết áp tối thiểu và huyết áp trung bình (mạnh hơn adrenalin 1,5 lần)

- Tác dụng trên phế quản rất yếu, vì cơ trơn phế quản có nhiều receptor β_2.

- Tác dụng trên dinh dưỡng và chuyển hoá đều kém adrenalin. Trên nhiều cơ quan, tác dụng của NA trên receptor α kém hơn adrenalin một chút. Nhưng do tỷ lệ cường độ tác dụng giữa α và β khác nhau nên tác dụng chung khác nhau rõ rệt.

Trên thần kinh trung ương, noradrenalin có nhiều ở vùng dưới đồi. Vai trò sinh lý chưa hoàn toàn biết rõ. Các chất làm giảm dự trữ catecholamin ở não như reserpin, α methyldopa đều gây tác dụng an thần. Trái lại, những thuốc ức chế MAO, làm tăng catecholamin thì đều có tác dụng kích thần.

Điều hoà thân nhiệt phụ thuộc vào sự cân bằng giữa NA, serotonin và acetylcholin ở phần trước của vùng dưới đồi.

Có thể còn tham gia vào cơ chế giảm đau: thuốc làm giảm lượng catecholamin tiêm vào não thất ức chế được tác dụng giảm đau của morphin.

Chỉ định: nâng huyết áp trong một số tình trạng sốc: sốc nhiễm độc, nhiễm khuẩn, sốc do dị ứng...

Chỉ truyền nhỏ giọt tĩnh mạch từ 1 - 4 mg pha loãng trong 250 - 500 mL dung dịch glucose đẳng trương. Không được tiêm bắp hoặc dưới da vì làm co mạch kéo dài, dễ gây hoại tử tại nơi tiêm.

Ống 1 mL = 0,001g.

2.1.3. Dopamin

Dopamin là chất tiền thân của noradrenalin và là chất trung gian hoá học của hệ dopaminergic. Có rất ít ở ngọn dây giao cảm. Trong não, tập trung ở các nhân xám trung ương và bó đen vân.

Trên hệ tim mạch, tác dụng phụ thuộc vào liều:

- Liều thấp 1 - 2 µg/kg/phút được gọi là "liều thận", tác dụng chủ yếu trên receptor dopaminergic D_1, làm giãn mạch thận, mạch tạng và mạch vành. Chỉ định tốt trong sốc do suy tim hoặc do giảm thể tích máu (cần phục hồi thể tích máu kèm theo).

- Tại thận, "liều thận" của dopamin làm tăng nước tiểu, tăng thải Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, tăng sản xuất prostaglandin E_2 nên làm giãn mạch thận giúp thận chịu đựng được thiếu oxy.

- Liều trung bình > 2 - 10 µg/kg/phút, tác dụng trên receptor β_1, làm tăng biên độ và tần số tim. Sức cản ngoại biên nói chung không thay đổi.

- Liều cao trên 10µg/kg/phút tác dụng trên receptor α_1, gây co mạch tăng huyết áp.

Trong lâm sàng, tuỳ thuộc vào từng loại sốc mà chọn liều.

Dopamin không qua được hàng rào máu não.

Chỉ định: các loại sốc, kèm theo vô niệu.

Ống 200 mg trong 5 mL. Truyền chậm tĩnh mạch 2 - 5 μg/kg/phút. Tăng giảm số giọt theo hiệu quả mong muốn.

Chống chỉ định: các bệnh mạch vành

2.2. Thuốc cường receptor α

2.2.1. Metaraminol (Aramin)

Tác dụng ưu tiên trên receptor α_1. Làm co mạch mạnh và lâu hơn adrenalin, có thể còn do kích thích giải phóng noradrenalin, không gây giãn mạch thứ phát. Làm tăng lực co bóp của cơ tim, ít làm thay đổi nhịp tim. Không kích thích thần kinh trung ương, không ảnh hưởng đến chuyển hoá.

Vì mất gốc phenol trên vòng benzen nên vững bền hơn adrenalin.

Dùng nâng huyết áp trong các trường hợp hạ huyết áp đột ngột (chấn thương, nhiễm khuẩn, sốc).

Tiêm tĩnh mạch 0,5 - 5,0 mg trong trường hợp cấp cứu. Truyền chậm tĩnh mạch dung dịch 10 mg trong 1 mL. Có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Ống 1 mL = 0,01g metaraminol bitartrat.

2.2.2. Phenylephrin (neosynephrin)

Tác dụng ưu tiên trên receptor α_1. Tác dụng co mạch tăng huyết áp kéo dài, nhưng không mạnh bằng NA. Không ảnh hưởng đến nhịp tim, không kích thích thần kinh trung ương, không làm tăng glucose huyết.

Chỉ định: như noradrenalin.

Tiêm bắp 5 - 10 mg.

Truyền chậm vào tĩnh mạch 10 - 15 mg trong 1000 mL dung dịch glucose đẳng trương.

Còn dùng để chống xung huyết và giãn đồng tử trong một số chế phẩm chuyên khoa.

2.2.3. Clonidin (Catapressan)

Clonidin (dicloro - 2, 6 phenyl - amino - imidazolin) có tác dụng cường receptor α_2 trước xinap ở trung ương vì thuốc qua được hàng rào máu - não. Tác dụng cường α_2 sau xinap ngoại biên chỉ thoáng qua nên gây tăng huyết áp ngắn. Sau đó, do tác dụng cường α_2 trung ương chiếm ưu thế, clonidin làm giảm giải phóng NA từ các nơron giao cảm ở hành não, gây giảm nhịp tim, giảm trương lực giao cảm, giảm lưu lượng máu ở não, tạng, thận và mạch vành, đưa đến hạ huyết áp.

Clonidin làm cạn bài tiết nước bọt, dịch vị, mồ hôi, làm giảm hoạt tính của renin huyết tương, giảm lợi niệu. Đồng thời có tác dụng an thần, giảm đau và gây mệt mỏi. Một số tác giả cho rằng clonidin gắn vào receptor imidazolin ở thần kinh trung ương, là loại receptor mới đang được nghiên cứu.

Tác dụng không mong muốn: ngủ gà, khô miệng.

Chỉ định: tăng huyết áp thể vừa và nặng (xem bài "Thuốc chữa tăng huyết áp").

Chống chỉ định: trạng thái trầm cảm.

Không dùng cùng với guanetidin hoặc thuốc liệt hạch vì có thể gây cơn tăng huyết áp.

Liều lượng: viên 0,15 mg. Uống liều tăng dần tới 6 viên một ngày, tác dụng xuất hiện chậm. Dùng cùng với thuốc lợi niệu, tác dụng hạ huyết áp sẽ tăng.

2.3. Thuốc cường receptor β

Có 4 tác dụng dược lý chính.

- Tác dụng giãn phế quản, dùng chữa hen: loại cường β_2.

- Tác dụng giãn mạch: loại cường β_2.

- Tác dụng kích thích β_1 làm tăng tần số, tăng lực co bóp của cơ tim, tăng tốc độ dẫn truyền trong cơ tim, tăng tưới máu cho cơ tim.

- Trên tử cung có chửa, thuốc cường β_2 làm giảm co bóp được dùng chống doạ sảy thai.

2.3.1. Isoproterenol (Isoprenalin, Isuprel, Aleudrin, Novodrin, Isopropyl noradrenalin)

Tác dụng ưu tiên trên β receptor (β_1 và β_2). Làm tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của cơ tim và cung lượng tim, gây giãn mạch, hạ huyết áp, làm giãn khí quản nhanh và mạnh (gấp 10 lần adrenalin), đồng thời làm giảm tiết dịch niêm mạc nên cắt cơn hen rất tốt.

Dùng trong các trường hợp nhịp tim chậm thường xuyên, nghẽn nhĩ thất hoàn toàn, loạn nhịp do nhồi máu cơ tim: truyền tĩnh mạch 0,5mg trong 250 - 500 mL dung dịch glucose 5%. Tác dụng tăng đường huyết kém adrenalin vì còn trực tiếp kích thích tế bào tụy tiết insulin.

Trong hen phế quản và tràn khí phế mạc mạn tính, đặt dưới lưỡi viên 10 mg, 2 - 3 lần/ngày. Không uống vì bị chuyển hoá nhanh.

Ống Novodrin 1 mL = 0,5 mg isoprenalin clohydrat.

Viên 10 - 20 mg isoprenalin sulfat.

Phun dịch 1 phần nghìn.

2.3.2. Dobutamin (Dobutrex)

Công thức gần giống dopamin: tác dụng ưu tiên trên β_1 receptor. Tác dụng phức tạp do dobutamin raxemic có hai đồng phân; đồng phân (-) dobutamin có tác dụng cường α_1 mạnh, gây tăng huyết áp; trong khi đồng phân (+) dobutamin lại có tác dụng đối lập huỷ α_1. Cả hai đồng phân đều có tác dụng cường β , nhưng đồng phân (+) 10 lần mạnh hơn đồng phân (-). Tác dụng của dobutamin raxemic là

tổng hợp của cả hai đồng phân.

Trên tim, do dobutamin làm tăng co bóp mạnh và ít làm tăng nhịp, vì vậy không làm tăng nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim. Tác dụng kém hơn isoproterenol. Ít tác dụng trên mạch nhưng làm giãn mạch vành. Tác dụng lợi niệu chủ yếu là do tăng lưu lượng tim.

Chỉ định: suy tim cấp sau mổ tim, nhồi máu cơ tim.

Vì thời gian bán thải chỉ khoảng 2 phút nên chỉ dùng bằng đường truyền chậm tĩnh mạch.

Chế phẩm: Dobutamin hydroclorid (Dobutrex) lọ 20 mL chứa 250 mg dobutamin. Khi dùng, hoà loãng trong 50 mL dung dịch dextrose 5%, truyền tĩnh mạch với liều 2,5 - 10 µg/kg/phút. Nếu nhịp tim tăng nhanh, giảm tốc độ truyền.

2.3.3. Thuốc cường ưu tiên (chọn lọc) receptor β_2

Là thuốc thường được dùng để điều trị cắt cơn hen. Tuy nhiên, liều cao cũng vẫn kích thích cả β_1, làm tăng nhịp tim. Vì vậy, hướng nghiên cứu tới vẫn là tìm cách thay đổi cấu trúc để có các thuốc tác dụng ngày càng chọn lọc trên β_1 hơn và có sinh khả dụng cao hơn. Đồng thời dùng thuốc dưới dạng khí dung để tránh hấp thu nhiều thuốc vào đường toàn thân, dễ gây tác dụng phụ (tim đập nhanh, run tay).

Các thuốc cường β_2 dùng dưới dạng khí dung, ngoài tác dụng làm giãn phế quản còn có thể ức chế giải phóng leucotrien và histamin khỏi dưỡng bào ở phổi (xem thêm bài "Thuốc điều chỉnh rối loạn hô hấp").

Chống chỉ định: bệnh mạch vành, loạn nhịp tim, cao huyết áp nặng, đái tháo đường, cường giáp. Dùng kéo dài liên tục, tác dụng có thể giảm dần do số lượng receptor β_2 ở màng tế bào sau xinap giảm ("down regulation").

2.3.3.1. Terbutalin

Do có vòng resorcinol trong cấu trúc nên không bị COMT metyl hoá. Sau khí dung, tác dụng kéo dài được 3 - 6 giờ.

2.3.3.2. Albuterol (Salbutamol - Ventolin)

Tính chất dược lý và chỉ định điều trị như terbutalin. Dùng đường uống hoặc khí dung. Sau khí dung, tác dụng tối đa vào phút thứ 15 và duy trì được 3 - 4 giờ.

- Viên giải phóng chậm (Volmax): 4 - 8 mg × 2 lần/ngày.

- Khí dung định liều (Ventolin): 100 µg/nhát bóp × 2 nhát/lần × 3 - 4 lần/ngày cách nhau 4 tiếng.

2.3.3.3. Ritodrin

Dùng làm giãn tử cung, chống đẻ non. Hấp thu nhanh qua đường uống nhưng sinh khả dụng chỉ được 30%. Thải trừ qua nước tiểu 90% dưới dạng liên hợp. Tiêm tĩnh mạch, 50% thải trừ dưới dạng nguyên chất.

2.4. Thuốc cường giao cảm gián tiếp

2.4.1. Ephedrin (ephedrinum)

Độc, bảng B.

Ephedrin là alcaloid của cây ma hoàng (*Ephedra equisetina* và *Ephedra vulgaris*). Hiện nay đã tổng hợp được. Trong y học, dùng loại tả tuyền và raxemic.

Là thuốc vừa có tác dụng gián tiếp làm giải phóng catecholamin ra khỏi nơi dự trữ, vừa có tác dụng trực tiếp trên receptor.

Trên tim mạch, so với noradrenalin, tác dụng chậm và yếu hơn 100 lần, nhưng kéo dài hơn tới 10 lần. Làm tăng huyết áp do co mạch và kích thích trực tiếp trên tim. Dùng nhiều lần liền nhau, tác dụng tăng áp sẽ giảm dần (hiện tượng quen thuốc nhanh: tachyphylaxis).

Thường dùng chống hạ huyết áp và để kích thích hô hấp trong khi gây tê tuỷ sống, trong điều trị nhiễm độc rượu, morphin, barbiturat.

Kích thích trung tâm hô hấp ở hành não và làm giãn phế quản nên dùng để cắt cơn hen, tác dụng tốt trên trẻ em.

Trên thần kinh trung ương, với liều cao, kích thích làm mất ngủ, bồn chồn, run, tăng hô hấp.

Ephedrin dễ dàng hấp thu theo mọi đường. Vững bền với MAO. Chuyển hoá ở gan, khoảng 40% thải trừ nguyên chất qua nước tiểu.

Dùng dưới thể muối clohydrat hoặc sulfat dễ hoà tan.

Uống 10 - 60 mg/ngày. Liều tối đa 24h là 150 mg.

Tiêm dưới da, bắp thịt hoặc tĩnh mạch 10 - 20 mg/ngày.

Nhỏ niêm mạc (mắt, mũi) dung dịch 0,5 - 3%.

Ống 1 mL = 0,01g ephedrin clohydrat.

Viên 0,01g ephedrin clohydrat.

Pseudoephedrin là đồng phân lập thể của ephedrin, ít gây tim nhanh, tăng huyết áp và kích thích thần kinh trung ương hơn ephedrin. Thường được dùng trong các chế phẩm nhỏ mũi chống xung huyết niêm mạc.

2.4.2. Amphetamin

Là thuốc tổng hợp, raxemic β-phenylisopropanolamin. Tác dụng dược lý theo kiểu ephedrin, gián tiếp làm giải phóng noradrenalin (và có thể còn cả dopamin và serotonin) ra khỏi nơi dự trữ. Khác ephedrin là thấm vào thần kinh trung ương nhanh, tác dụng kích thích mạnh tâm trạng và sự nhanh nhẹn do tác động lên vỏ não và hệ liên võng hoạt hoá (vì vậy, được xếp vào loại doping, cấm dùng trong thi đấu thể thao). Còn có tác dụng gây chán ăn, dùng để chống béo phì.

Một số dẫn xuất của amphetamin (methamphetamin, dimethoxyam-phetamin...) kích thích thần trung ương rất mạnh, gây loạn thần, đều xếp vào chất ma tuý.

2.4.3. Phenylpropanolamin

Ít tác dụng lên thần kinh trung ương hơn. Ở ngoại biên, tác dụng co mạch thường được dùng để chống ngạt mũi, là thuốc phối hợp trong viên thuốc chống cảm cúm (Atussin, Decolgen). Tuy nhiên, gần đây thấy nhiều tác dụng phụ trên tim mạch nên có xu hướng không dùng nữa.

3. THUỐC ĐỐI KHÁNG HỆ ADRENERGIC

Là những thuốc làm mất tác dụng của adrenalin và noradrenalin. Các thuốc này thường được dùng điều trị chứng tăng huyết áp, bệnh Raynaud, loạn nhịp tim, hội chứng cường tuyến giáp (tim nhịp nhanh, lồi mắt, giãn đồng tử, tăng hô hấp; chính là những dấu hiệu cường giao cảm). Các thuốc được chia thành hai nhóm:

- *Thuốc huỷ giao cảm* (sympatholytic): là những thuốc phong toả nơron adrenergic trước xinap, làm giảm giải phóng catecholamin, không có tác dụng trên receptor sau xinap, khi cắt các dây hậu hạch giao cảm thì thuốc mất tác dụng. Do thiếu chất dẫn truyền thần kinh nội sinh, tính cảm thụ của các receptor sau xinap với catecholamin ngoại lai sẽ tăng lên.

- *Thuốc huỷ adrenalin* (adrenolytic) là những thuốc phong toả ngay chính các receptor adrenergic sau xinap, cho nên khi cắt đứt các sợi hậu hạch giao cảm, tác dụng của thuốc không thay đổi. Catecholamin cả nội sinh ngoại lai đều bị mất tác dụng.

3.1. Thuốc huỷ giao cảm

Các thuốc có thể có tác dụng ở những khâu sau:

3.1.1. Ức chế tổng hợp catecholamin

Thuốc hay được dùng là α methyl dopa (Aldomet) phong toả dopa decarboxylase, làm dopa không chuyển thành dopamin và 5 - hydroxytryptophan không chuyển thành 5 - hydroxytryptamin (5 HT - serotonin). Do đó số lượng catecholamin và serotonin ở cả ngoại biên và thần kinh trung ương đều giảm. Mặt khác còn ngăn cản khả năng gắn catecholamin vào các hạt lưu trữ.

Ngoài ra, trong cơ thể α methyldopa còn có thể chuyển thành α methyl noradrenalin, tác dụng như một chất trung gian hoá học giả chiếm chỗ của noradrenalin (xem bài "Thuốc chữa tăng huyết áp").

Tác dụng phụ: mơ màng, ức chế tâm thần, chóng mặt, nhức đầu, khô miệng, phù.

Không dùng khi có rối loạn tuần hoàn não và mạch vành, các trạng thái trầm cảm, rối loạn gan, thận.

Liều lượng: uống viên 250 mg. Có thể dùng tới 8 viên/ngày.

Chế phẩm: Dopegyt viên 0,25 g α methyl dopa.

Carbidopa và bemerazid, ức chế dopa decarboxylase ở ngoại biên. Được dùng phối hợp với L - dopa để điều trị bệnh Parkinson.

3.1.2. Làm giảm dự trữ catecholamin trong các hạt

− Reserpin:

Làm giải phóng *từ từ* catecholamin từ các hạt lưu trữ ra ngoài bào tương để MAO phá huỷ, do đó lượng catecholamin giảm ở cả trên thần kinh trung ương (gây an thần), cả ở ngoại biên (làm hạ huyết áp). Reserpin còn cản trở quá trình gắn catecholamin (cả nội sinh lẫn ngoại sinh) vào các hạt lưu trữ.

− Guanetidin (Ismelin):

Chiếm chỗ noradrenalin trong các hạt lưu trữ và trở thành chất trung gian hoá học giả. Khác reserpin là lúc đầu guanetidin gây tăng nhẹ huyết áp do làm giải phóng nhanh noradrenalin ra dạng tự do, mặt khác guanetidin không thấm được vào thần kinh trung ương nên không có tác dụng an thần.

Tác dụng tối đa xuất hiện sau 2 - 3 ngày và mất đi 6 - 10 ngày sau khi ngừng thuốc.

Không dùng cho người bệnh có loét dạ dày, suy mạch vành, suy thận. Không dùng cùng với clonidin.

Liều lượng: lúc đầu uống 10 mg/ngày, sau đó tăng dần tới 50 - 75mg/ngày.

Chế phẩm: viên 10 và 20 mg.

3.1.3. Ngăn cản giải phóng catecholamin

− Bretylium (Darentin)

Cơ chế chưa thật rõ. Ức chế giải phóng catecholamin, nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng của adrenalin và noradrenalin ngoại lai. Có thể là bretylium đã làm cho màng các hạt lưu trữ giảm tính thấm với ion Ca^{2+} mà làm cho catecholamin không được giải phóng ra.

Có tác dụng gây tê tại chỗ.

Vì có nhiều tác dụng phụ (như xung huyết niêm mạc mũi, khó thở, ỉa lỏng, hạ huyết áp, nhược cơ) cho nên còn ít được sử dụng ở lâm sàng.

3.1.4. Thay thế catecholamin bằng các chất trung gian hoá học giả

Một số chất không có tác dụng dược lý, nhưng chiếm chỗ của catecholamin và cũng được giải phóng ra dưới xung tác kích thích dây giao cảm như một chất trung gian hoá học, được gọi là chất trung gian hoá học giả:

- α methyldopa tạo thành α methyl noradrenalin.

- Thuốc ức chế MAO: tyramin chuyển thành octopamin.

- Guanetidin.

3.2. Thuốc huỷ adrenalin

Các thuốc phong toả tác dụng trên receptor tương đối đặc hiệu hơn thuốc kích thích, nghĩa là nhiều thuốc kích thích có tác dụng cả trên hai loại receptor α và β , còn thuốc phong toả thường chỉ tác dụng trên một loại receptor mà thôi. Do đó thuốc loại này được chia thành hai nhóm: thuốc huỷ α và thuốc huỷ β adrenergic.

3.2.1. Thuốc huỷ α- adrenergic

Vì phong toả các receptor α nên làm giảm tác dụng tăng huyết áp của noradrenalin, làm đảo ngược tác dụng tăng áp của adrenalin. Không ức chế tác dụng giãn mạch và tăng nhịp tim của các thuốc cường giao cảm vì đều là tác dụng trên các receptor β. Hiện tượng đảo ngược tác dụng tăng áp của adrenalin được giải thích là các mao mạch có cả hai loại receptor α và β, adrenalin tác dụng trên cả hai loại receptor đó, nhưng bình thường, tác dụng α chiếm ưu thế nên adrenalin làm tăng huyết áp. Khi dùng thuốc phong toả α, adrenalin chỉ còn gây được tác dụng kích thích trên các receptor β nên làm giãn mạch, hạ huyết áp.

Nhóm thuốc này được chỉ định trong các cơn tăng huyết áp, chẩn đoán u tuỷ thượng thận, điều trị bệnh Raynaud. Hiện đang nghiên cứu thuốc huỷ α_{1A} để điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

Nhược điểm chung là dễ gây hạ huyết áp khi đứng, nhịp tim nhanh, xung huyết niêm mạc mũi, co đồng tử, buồn nôn, nôn và tiêu chảy do tăng nhu động dạ dày - ruột.

Các thuốc chỉ khác nhau về cường độ và thời gian tác dụng.

3.2.1.1. Nhóm haloalkylamin

Có phenoxybenzamin (dibenzylin) và dibenamin.

Về hoá học, có công thức gần giống như mù tạc nitơ (nitrogen mustard). Khi vào cơ thể, amin bậc 3 được chuyển thành etylen amoni, chất này gắn chặt vào các receptor α theo liên kết cộng hoá trị (chủ yếu là receptor α_1), gây ức chế rất mạnh và kéo dài (tới 24 giờ cho một lần dùng thuốc) theo kiểu ức chế một chiều.

Liều lượng: phenoxybenzamin, viên nang 10 mg, uống 2 - 10 viên/ngày.

3.2.1.2. Dẫn xuất imidazolin

Có tolazolin (Priscol, Divascon) và phentolamin (Regitin).

Ức chế tranh chấp với noradrenalin ở receptor α_1 và α_2 nên tác dụng yếu và ngắn hơn phenoxybenzamin nhiều.

Liều lượng: Priscol uống hoặc tiêm bắp 25 - 50 mg/ngày. Regitin uống 20 - 40 mg/ngày.

Còn dùng để chẩn đoán u tuỷ thượng thận: nghiệm pháp được coi là dương tính nếu người bệnh nghỉ ngơi, hoàn toàn yên tĩnh, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 5 mg phentolamin, sau vài phút làm huyết áp tối đa và tối thiểu hạ khoảng 4 - 5 cmHg, duy trì được 7 phút rồi trở lại huyết áp ban đầu trong 10 - 15 phút.

3.2.1.3. Prazosin (Minipress): chất điển hình phong toả α_1

Dùng điều trị tăng huyết áp, uống 1 - 20 mg một ngày (xem bài "Thuốc chữa tăng huyết áp")

3.2.1.4. Alcaloid nhân indol

Các alcaloid của nấm cựa gà (ergot de seigle; *Secale cornutum; Claviceps purpurea*), được chia thành hai nhóm: loại huỷ giao cảm và làm co bóp tử cung (gồm ergotamin, ergotoxin) và loại làm co bóp tử cung đơn thuần (ergometrin).

Với liều thấp, ergotamin có tác dụng cường giao cảm nhẹ vì ngăn cản thu hồi noradrenalin ở ngọn dây giao cảm. Liều cao, trái lại có tác dụng phong toả receptor α . Ngoài ra còn có tác dụng trực tiếp làm co cơ trơn, nên có thể làm co mạch tăng huyết áp, hoặc hoại tử đầu chi và vách mũi trong trường hợp nhiễm độc mạn tính do ăn lúa mạch ẩm mốc, làm co thắt ruột, phế quản và tử cung.

Chỉ định: cắt cơn migren, rối loạn thời kỳ mãn kinh, chảy máu tử cung sau sổ rau.

Dẫn xuất hydro hoá của các ergot (như dihydroergotamin, hydroergotoxin) có tác dụng phong toả α tăng lên trong khi tác dụng co cơ trơn giảm xuống. Ngoài tác dụng phong toả receptor α, tác dụng hạ huyết áp của ergotamin còn được giải thích là làm giảm trương lực trung tâm vận mạch và kích thích trung tâm phó giao cảm. Do đó được dùng làm thuốc giãn mạch, hạ huyết áp: uống 4 - 6 mg/ngày, hoặc tiêm dưới da 0,1 - 0,5 mg/ngày.

Chống chỉ định: có thai, rối loạn mạch vành

- Yohimbin: là alcaloid của *Corynantheyo himbe* có nhiều ở Châu Phi. Cấu trúc hoá học gần giống reserpin, tranh chấp với NA tại receptor α_2. Dễ vào thần kinh trung ương. Tác dụng yếu và ngắn, nên ít được dùng trong điều trị.

Trong lâm sàng còn dùng làm thuốc cường dương, vì ngoài tác dụng giãn mạch còn kích thích phản xạ tuỷ.

Liều lượng: Yohimbin clorhydrat 5 - 15 mg/ngày.

3.2.2. Thuốc huỷ βadrenergic

Còn gọi là thuốc "phong toả β" ("β blocking agent") hay thuốc chẹn β giao cảm, có tác dụng ức chế tranh chấp với isoproterenol ở các receptor. Chất đầu tiên được tìm ra là dicloisoproterenol (Powell và Slater, 1958). Được dùng nhiều trong lâm sàng.

3.2.2.1. Tác dụng dược lý: có 4 tác dụng dược lý chính với mức độ khác nhau giữa các thuốc

** Khả năng huỷ giao cảm β :* là tính chất chung duy nhất của tất cả các thuốc huỷ β.

- Trên tim: làm giảm nhịp tim (20 - 30%), giảm lực co bóp của cơ tim, giảm lưu lượng tim, giảm công năng và giảm sử dụng oxy của cơ tim, giảm tốc độ dẫn truyền của mô nút. Chủ yếu là do huỷ β_1.

- Trên khí quản: làm co, dễ gây hen. Chủ yếu là do huỷ β_2, gây tác dụng không mong muốn.

- Trên thận: làm giảm tiết renin, hạ huyết áp trên người có HA cao.

- Trên chuyển hoá: ức chế huỷ glycogen và huỷ lipid.

* *Tác dụng làm ổn định màng:* giống quinidin, làm giảm tính thấm của màng tế bào với sự trao đổi ion nên có tác dụng chống loạn nhịp tim.

* *Có hoạt tính nội tại kích thích receptor β :* một số thuốc phong toả β khi gắn vào các receptor đó lại có tác dụng kích thích một phần. Hiệu quả thực tế ít quan trọng, nhưng có thể hạn chế tác dụng làm giảm nhịp tim, giảm co bóp cơ tim, giảm co khí quản của chính nó.

* *Tính chọn lọc:* nhiều thuốc phong toả β đối lập với tất cả các tác dụng cường giao cảm của β (β_1: tim và β_2: mạch, khí quản). Nhưng một số thuốc lại chỉ phong toả được một trong hai loại receptor (β_1 hoặc β_2), vì thế phân biệt thành các loại phong toả chọn lọc trên giao cảm β :

- Loại tác dụng chọn lọc trên β_1 hay loại chọn lọc trên tim ("cardioselectifs"), như practolol, acebutalol, atenolol. Thường dùng metoprolol (Lopressor) và atenolol (Tenormin)

Lợi ích của loại thuốc này là:

• Do rất kém tác dụng trên β_2 của khí quản nên hạn chế được tai biến co thắt khí quản.

• Kém tác dụng trên β_2 của thành mạch sẽ có lợi cho điều trị cao huyết áp (giảm co mạch ngoại biên)

• Do rất kém tác dụng trên β_2 của thành mạch vành nên không bộc lộ tác dụng cường α - adrenergic (tác dụng co mạch vành của CA tuần hoàn trong máu). Bình thường, do có tác dụng β thì tác dụng của α bị lu mờ. Khi β bị phong toả thì tác dụng của α sẽ được bộc lộ ra.

• Do không ảnh hưởng đến các receptor trong huỷ glycogen nên không làm nặng thêm tình trạng hạ đường huyết.

- Loại có tác dụng chọn lọc trên β_2, đứng đầu là Butoxamin, ít có ý nghĩa trong lâm sàng.

3.2.2.2. Chỉ định chính

- Cơn đau thắt ngực, chủ yếu do làm giảm sử dụng oxy của cơ tim. Trong nhồi máu cơ tim, tiêm tĩnh mạch ngay từ giờ đầu sẽ làm giảm lan rộng ổ nhồi máu và cải thiện được tiên lượng bệnh.

- Loạn nhịp tim: nhịp nhanh xoang, nhịp nhanh trên thất, tim cường giáp, cuồng động nhĩ do nhiễm độc digital.

- Tăng huyết áp: do làm giảm lưu lượng tim, giảm sức cản ngoại biên, giảm tiết renin và giảm giải phóng noradrenalin (xem thêm bài "Thuốc chữa tăng huyết áp").

- Một số chỉ định khác; cường giáp, migren, glocôm góc mở (do làm giảm sản xuất thuỷ dịch), run tay không rõ nguyên nhân.

3.2.2.3. Chống chỉ định

- Suy tim là chống chỉ định chính vì nó ức chế cơ chế bù trừ của tim.

- Bloc nhĩ thất vì thuốc có tác dụng làm giảm dẫn truyền nội tại trong cơ tim.

- Hen phế quản. Loại có tác dụng chọn lọc trên receptor β_1 dùng cho người hen ít nguy hiểm hơn, nhưng với liều cao, trong điều trị tăng huyết áp thì cũng bị mất tính chọn lọc.

- Không dùng cùng với insulin và các sulfamid hạ đường huyết vì có thể gây hạ đường huyết đột ngột.

- Có thai: không chống chỉ định tuyệt đối, nhưng đã gặp ở trẻ mới đẻ bị chậm nhịp tim, hạ đường huyết, suy hô hấp, thai chậm phát triển.

3.2.2.4. Các tác dụng không mong muốn

Được chia làm hai loại:

* Loại tai biến là hậu quả của sự phong toả receptor β .

- Tim: suy tim do làm yếu co bóp của cơ tim, chậm nhịp tim, nhĩ thất phân ly.

- Mạch: hội chứng Raynaud, tím lạnh đầu chi, đi khập khiễng, (thường gặp với propranolol, do β bị phong toả thì α sẽ cường). Các thuốc chọn lọc trên β_1 và có hoạt tính kích thích nội tại thì ít tai biến này hơn.

- Phổi: các thuốc có tác dụng huỷ $\beta_2 > \beta_1$ sẽ gây co khí quản, khó thở. Không dùng cho người hen.

- Thần kinh trung ương: mệt mỏi, mất ngủ hay ngủ mê, ảo ảnh, trầm cảm, thường gặp hơn với các thuốc dễ tan trong lipid vì dễ thấm vào tế bào thần kinh (propranolol, metoprolol), loại ít tan trong lipid (atenolol, nadolol) ít tai biến hơn.

- Chuyển hoá: làm hạ đường huyết (cần thận trọng với người bị đái tháo đường), tăng triglycerid trong máu.

* Loại tai biến không liên quan đến tác dụng phong toả β

- Hội chứng mắt - da - tai: xuất hiện riêng hoặc phối hợp với các tổn thương của mắt (viêm giác mạc, viêm củng mạc), da (sẩn ngứa lòng bàn tay, bàn chân, dày da), tai (điếc và viêm tai nặng). Đã gặp với practolol, điều trị trong 1 - 2 năm.

- Viêm phúc mạc xơ cứng: đau cứng bụng, phúc mạc có những màng dày do mô xơ. Sau khi ngừng thuốc hoặc điều trị bằng corticoid sẽ khỏi. Gặp sau khi điều trị kéo dài trên 30 tháng.

- Trên thực nghiệm, đã gặp ung thư tuyến ức, ung thư vú, lymphosarcom. Do đó cần theo dõi trên người khi dùng liều cao kéo dài.

3.2.2.5. Tương tác thuốc

- Các thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hoá ở gan như phenytoin, rifampin, phenobarbital, hút thuốc lá, sẽ làm tăng chuyển hoá, giảm tác dụng của thuốc huỷ β .

- Các muối nhôm, cholestyramin làm giảm hấp thu.

- Các thuốc huỷ β có tác dụng hiệp đồng với thuốc chẹn kênh calci, các thuốc hạ huyết áp.

- Indomethacin và các thuốc chống viêm phi steroid làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc huỷ β .

3.2.2.6. Phân loại

	Không có tác dụng "chọn lọc trên tim"		*Có tác dụng "chọn lọc trên tim"*	
	Ổn định màng	*Không ổn định màng*	*Ổn định màng*	*Không ổn định màng*
Không cường nội tại β	Propranolol	Sotalol Timolol		Esmolol Atenolol
Có cường nội tại β	Alprenolol Oxprenolol	Pindolol	Acebutolol Metoprolol Practolol	

Sự phân loại này giúp cho chọn thuốc trong điều trị. Ví dụ bệnh nhân có rối loạn co thắt phế quản thì nên dùng loại có tác dụng "chọn lọc trên tim"; bệnh nhân có nhịp tim chậm thì dùng loại "có cường nội tại β"

3.2.2.7. Một số thuốc chính

* *Propranolol* (Inderal, Avlocardyl)

Là isopropyl aminonaphtyl oxypropranolol. Có tác dụng phong toả như nhau trên cả β_1 và β_2, không có hoạt tính nội tại kích thích.

Tác dụng:

- Trên tim:làm giảm tần số, giảm lực co bóp, giảm lưu lượng tim tới 30%. Ức chế tim là do tác dụng riêng của propranolol ngăn cản calci nhập vào tế bào cơ tim, giảm nồng độ calci trong túi lưới nội bào.

- Trên mạch vành: làm giảm lưu lượng 10 - 30% do ức chế giãn mạch. Làm giảm tiêu thụ oxy của cơ tim.

- Trên huyết áp: làm hạ huyết áp rõ sau 48 giờ dùng thuốc. Huyết áp tối thiểu giảm nhiều.

- Ngoài ra còn có tác dụng chống loạn nhịp tim, gây tê (do tác dụng ổn định màng) và an thần.

Chỉ định:

- Tăng huyết áp, loạn nhịp tim, nhịp nhanh xoang, cuồng động nhĩ, nhịp nhanh trên thất, bệnh cường giáp, suy mạch vành. Uống liều hằng ngày 120 - 160 mg.

Viên 40 và 160 mg.

- Dùng trong cấp cứu loạn nhịp tim do nhiễm độc digital hay do thông tim, do đặt ống nội khí quản.

Tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg. Ống 5 mg.

Chống chỉ định: ngoài chống chỉ định chung, propranolol không được dùng cho người có thai hoặc loét dạ dày đang tiến triển.

Thuốc được dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hoá do tan nhiều trong lipid. Gắn vào protein huyết tương tới 90 - 95%, đậm độ tối đa trong máu đạt được sau khi uống từ 1 - 2 giờ. Chuyển hoá thành hydroxy - 4 - propranolol và acid naphtoxyl acetic rất nhanh tại gan nên chỉ khoảng 25% liều uống vào được vòng tuần hoàn, $t_{1/2}$: 3 - 5 giờ.

Viên 40 mg. Uống trung bình 2 - 4 viên/ngày, chia làm nhiều lần.

Ống 1 mL = 1 mg. Dùng cấp cứu, tiêm tĩnh mạch rất chậm, từ 1 - 5 mg/ngày.

* *Pindolol (*Visken):

Có tác dụng cường nội tại β và không ảnh hưởng đến vận chuyển của ion Ca^{2+} nên làm tăng lực co bóp và tần số của tim. Thường dùng trong các trường hợp có loạn nhịp chậm với liều uống 5 - 30 mg/ngày. Tan vừa trong lipid, sinh khả dụng 75% và $t_{1/2}$ = 3 - 4 giờ.

* *Oxprenolol* (Trasicor): Dùng điều trị cao huyết áp, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp tim. Uống 160 - 240 mg/ngày.

* *Atenolol* (Tenormin): tác dụng chọn lọc trên β_1 - rất tan trong nước nên ít thấm vào thần kinh trung ương, sinh khả dụng 50%, $t_{1/2}$ = 5 - 8 giờ. Uống 50 - 100 mg/ngày.

* *Metoprolol* (Lopressor): có tác dụng chọn lọc trên tim (β_1) nên đỡ gây cơn hen phế quản (β_2). Uống 50 - 150 mg/ngày. Hấp thu nhanh qua đường uống, sinh khả dụng 40% và $t_{1/2}$ = 3 - 4 giờ.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày sinh chuyển hoá của catecholamin tại ngọn dây giao cảm.
2. Trình bày sự phân loại các receptor của hệ giao cảm: vị trí, đáp ứng và chất chủ vận.
3. Phân tích, so sánh tác dụng và áp dụng điều trị của adrenalin, noradrenalin và dopamin.
4. Phân biệt tác dụng của thuốc cường β_1 và β_2 giao cảm.
5. Trình bày cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng lâm sàng của isoproterenol, dobutamin và

albuterol (Salbutamol, Ventolin).

6. Phân tích cơ chế của các thuốc huỷ giao cảm.
7. Trình bày đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc huỷ α giao cảm, nêu ví dụ 2 thuốc.
8. Trình bày tác dụng dược lý và áp dụng lâm sàng của thuốc huỷ β.
9. Trình bày các tác dụng không mong muốn của thuốc huỷ β.

Chương III
THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Bài 7
THUỐC TÊ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cơ chế tác dụng và tác dụng của thuốc tê.

2. Phân tích được những tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc tê.

3. Phân biệt được đặc điểm tác dụng của cocain, procain lidocain, bupivacain và ethylclorid.

1. TÍNH CHẤT CHUNG CỦA THUỐC TÊ

1.1. Định nghĩa

Thuốc tê làm mất cảm giác (đau, nhiệt độ) của một vùng cơ thể, tại chỗ dùng thuốc, trong khi chức năng vận động không bị ảnh hưởng.

Carl Koller (1884) dùng dung dịch cocain để gây tê giác mạc, mở đầu thời kỳ của các thuốc tê. Ngày nay, vì tính chất độc và gây nghiện của thuốc, cocain đã dần dần bị bỏ. Với việc tìm ra procain (novocaine), Einhorn (1904) đã mở đầu thời kỳ thứ hai, rất quan trọng vì dùng tiêm để gây tê.

1.2. Đặc điểm của thuốc tê tốt

Nhiều thuốc có tác dụng gây tê, nhưng một thuốc tê tốt cần đạt được các tiêu chuẩn sau:

- Ngăn cản hoàn toàn và đặc hiệu sự dẫn truyền cảm giác.

- Sau tác dụng của thuốc, chức năng thần kinh được hồi phục hoàn toàn.

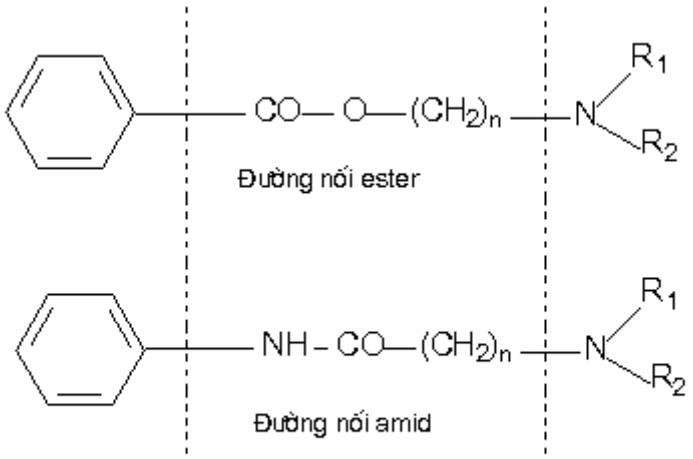
- Thời gian khởi tê ngắn, thời gian tác dụng thích hợp (thường là khoảng 60 phút).

- Không độc, không kích thích mô và không gây dị ứng.

- Tan trong nước, vững bền dưới dạng dung dịch, khử khuẩn xong vẫn còn hoạt tính.

1.3. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Các thuốc tê đều có cấu trúc gần giống nhau, tương tự lidocain, gồm ba phần chính: cực ưa lipid, cực ưa nước và chuỗi trung gian:



- Cực ưa lipid là nhân thơm, có ảnh hưởng đến sự khuếch tán và hiệu lực của tác dụng gây tê. Tính ưa lipid làm tăng ái lực của thuốc với receptor nên làm tăng cường độ tê; đồng thời làm chậm thuỷ phân của các esterase nên làm kéo dài thời gian tê. Tuy nhiên, độc tính của thuốc lại tăng.

- Cực ưa nước là nhóm amin bậc 3 (-N) hoặc bậc 2 (-NH-) quy định tính tan trong nước và sự ion hoá của thuốc. Nhóm amin là chất nhận H^+ theo phản ứng:

$$R - NH_2 + H_2O \rightarrow R - NH_3 + OH^-$$

- Chuỗi trung gian: có 4 - 6 nguyên tử (dài 6 - 9nm) ảnh hưởng đến độc tính của thuốc, chuyển hoá và thời gian tác dụng của thuốc. Ngoài giới hạn đó, tác dụng sẽ kém dần. Trong chuỗi này có thể có:

* Nhóm mang đường nối ester (- COO- , như procain) bị thuỷ phân nhanh ở gan và máu do các esterase, nên có thời gian tác dụng ngắn.

* Nhóm mang đường nối amid (- NH- CO- , như lidocain), khó bị thuỷ phân, tác dụng dài.

1.4. Cơ chế tác dụng

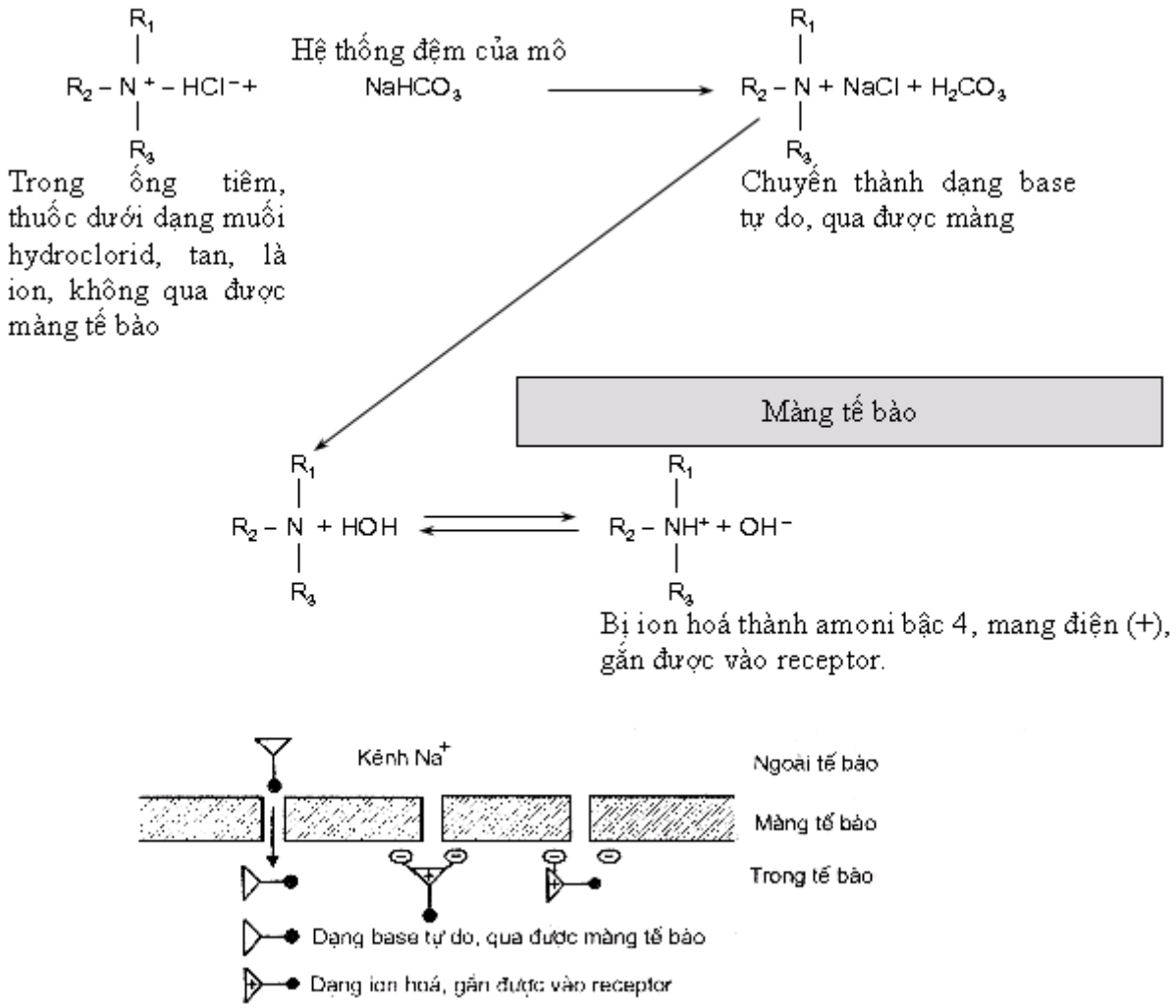
Các thuốc tê tổng hợp làm giảm tính thấm của màng tế bào với Na^+ do gắn vào receptor của kênh

Na^+ ở *mặt trong* của màng, khác với các độc tố thiên nhiên như tétrodotoxin gắn ở mặt ngoài của kênh. Như vậy, thuốc tê có tác dụng làm "ổn định màng", ngăn cản Na^+ đi vào tế bào, làm tế bào không khử cực được.

Ngoài ra, thuốc tê còn làm giảm tần số phóng xung tác của các sợi cảm giác.

Hầu hết các thuốc tê đều có pKa là 8,0 - 9,0, vì vậy, ở pH của dịch cơ thể phần lớn đều ở dạng cation, là dạng có hoạt tính gắn vào được receptor, nhưng lại không qua được màng tế bào nên không có tác dụng, vì receptor của thuốc tê nằm ở mặt trong màng tế bào.

Quá trình thâm nhập qua màng tế bào để tới được receptor diễn biến theo sơ đồ:



Hình 7.1. **Quá trình thâm nhập của thuốc tê qua màng tế bào để gắn vào receptor**

Thuốc tê ít có hiệu quả ở mô nhiễm khuẩn vì ở đó pH thấp nên chỉ có tỷ lệ rất thấp thuốc tê qua được màng.

Muốn làm tê nhanh thì cần tăng nồng độ của thuốc. Nhưng khi đó sẽ có hại cho mô và dễ dẫn tới nhiễm độc toàn thân, cho nên trong thực hành, cần chọn nồng độ tối ưu.

1.5. Tác dụng dược lý

1.5.1. Tác dụng tại chỗ

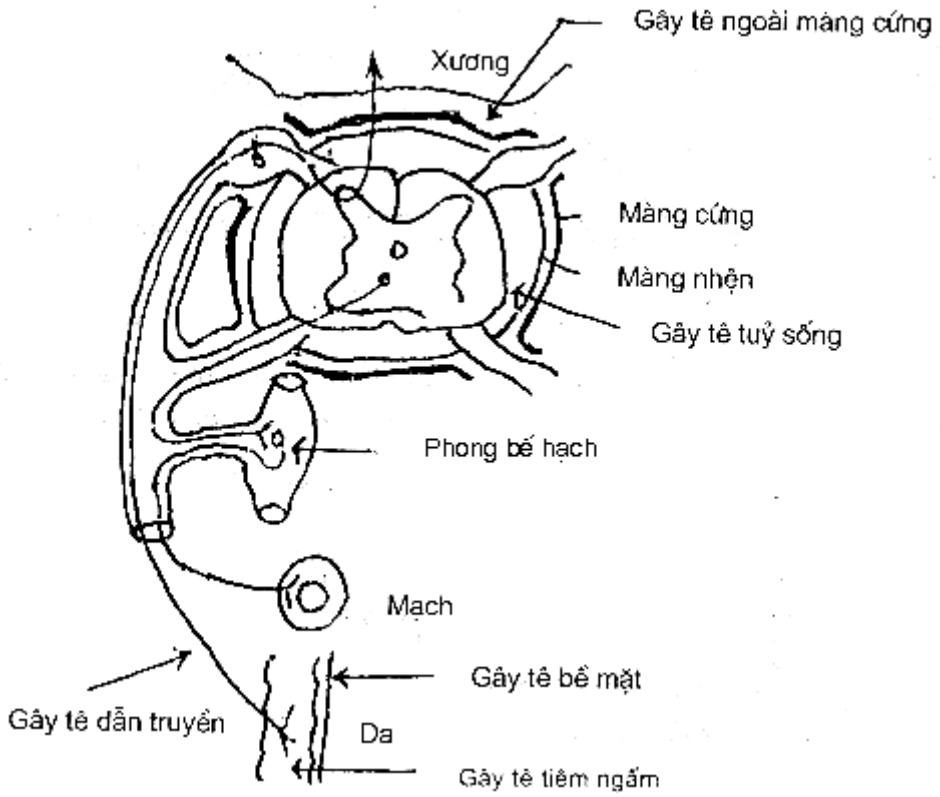
Thuốc tê tác dụng trên tất cả các sợi thần kinh trung ương (cảm giác, vận động) và thần kinh thực vật, lần lượt từ sợi bé đến sợi to tuỳ theo nồng độ của thuốc. Thứ tự mất cảm giác là đau, lạnh, nóng, xúc giác nông, rồi đến xúc giác sâu. Khi hết thuốc, tác dụng hồi phục theo chiều ngược lại.

Tuỳ theo mục đích lâm sàng mà sử dụng các đường đưa thuốc khác nhau:

- Gây tê bề mặt: bôi hoặc thấm thuốc tại chỗ (0,4 - 4%).

- Gây tê thâm nhiễm bằng cách tiêm dưới da để thuốc ngấm được vào tận cùng thần kinh (dung dịch 0,1 - 1%).

- Gây tê dẫn truyền: tiêm thuốc vào cạnh đường dẫn truyền của thần kinh (gây tê thân thần kinh, phong toả hạch, gây tê ngoài màng cứng, gây tê tuỷ sống (xem sơ đồ hình 7.2).



Hình 7.2. **Sơ đồ các cách gây tê**

1.5.2. Tác dụng toàn thân

Chỉ xuất hiện khi thuốc tê thấm được vào vòng tuần hoàn với nồng độ hiệu dụng:

- Tác dụng ức chế thần kinh trung ương xuất hiện sớm nhất với trung tâm ức chế nên gây các dấu hiệu kích thích: bồn chồn, lo âu, run cơ, cơn co giật (điều trị bằng diazepam), mất định hướng.

- Ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ gây nhược cơ, liệt hô hấp.

- Làm giãn cơ trơn do tác dụng liệt hạch và tác dụng trực tiếp trên cơ trơn.

- Trên tim mạch: do tác dụng làm "ổn định màng", thuốc tê làm giảm tính kích thích, giảm dẫn truyền và giảm lực co bóp của cơ tim. Có thể gây loạn nhịp, thậm chí rung tâm thất.

Trên mạch, hầu hết gây giãn mạch, hạ huyết áp (trừ cocain).

- Trên máu: liều cao (trên 10 mg/kg) prilocain tích tụ chất chuyển hoá O - toluidin gây oxy hoá, biến Hb thành metHb.

1.6. Tác dụng không mong muốn và độc tính

– Loại tác dụng do thuốc ngấm vào vòng tuần hoàn với nồng độ cao, gây những biểu hiện thần kinh (buồn nôn, nôn, mất định hướng, động tác giật rung, liệt hô hấp), hoặc tim mạch (rối loạn dẫn truyền, bloc nhĩ thất...).

– Loại tác dụng đặc hiệu, liên quan đến kỹ thuật gây tê: hạ huyết áp, ngừng hô hấp do gây tê tuỷ sống, tổn thương thần kinh do kim tiêm đâm phải hoặc do thuốc chèn ép.

– Loại phản ứng quá mẫn hay dị ứng phụ thuộc vào từng cá thể. Thường gặp với các dẫn xuất có thay thế ở vị trí para của nhân thơm (ester của acid para aminobenzoic), loại đường nối ester (procain). Rất ít gặp với loại có đường nối amid (lidocain).

1.7. Dược động học

Các thuốc tê đều là base yếu, ít tan trong nước, nhưng khi kết hợp với acid (như HCl) sẽ cho các muối rất tan và hoàn toàn ổn định (dung dịch có pH acid).

Không thấm qua da lành. Các thuốc tê tổng hợp khó thấm qua niêm mạc. Giáng hoá và thải trừ phụ thuộc chủ yếu vào cấu trúc. Các thuốc tê có chức amid (như lidocain) bị chuyển hoá ở gan bởi cyt P_{450}. Tốc độ chuyển hoá từ nhanh đến chậm là prilocain > etidocain > lidocain > mepivacain > bupivacain. Ở người bình thường, $t_{1/2}$ của lidocain là 1,8 giờ; ở người suy gan nặng có thể tới > 6giờ. Các thuốc tê có chức ester (procain) bị thuỷ phân bởi các esterase của cả gan và huyết tương, nên giáng hoá và mất tác dụng nhanh, $t_{1/2}$ với procain chỉ khoảng 1 phút.

Loại ester bị chuyển hoá thành para amino benzoic acid (PABA) nên dễ gây dị ứng. Còn loại amid không bị chuyển thành PABA nên rất hiếm gây dị ứng.

1.8. Tương tác thuốc

- Để khắc phục tác dụng gây giãn mạch của thuốc tê (trừ cocain gây co mạch), thường phối hợp với adrenalin, nhất là khi gây tê thâm nhiễm. Adrenalin làm co mạch, có tác dụng ngăn cản sự ngấm thuốc tê vào tuần hoàn chung và kéo dài được thời gian gây tê.

- Các thuốc làm tăng tác dụng của thuốc tê: các thuốc giảm đau loại morphin, các thuốc an thần kinh (clopromazin).

- Các thuốc dễ làm tăng độc tính của thuốc tê: quinidin, thuốc phong toả β adrenergic (làm rối loạn dẫn truyền cơ tim).

- Thuốc tê hiệp đồng với tác dụng của cura. Sulfamid đối kháng hai chiều với các thuốc tê dẫn xuất từ acid para amino benzoic (như procain).

1.9. Áp dụng lâm sàng

1.9.1. Chỉ định

- Gây tê bề mặt: viêm miệng, viêm họng, chuẩn bị nội soi, sử dụng trong nhãn khoa.

- Gây tê dẫn truyền: một số chứng đau, phẫu thuật chi trên, trong sản phụ khoa (gây tê ngoài màng cứng).

- Các chỉ định khác: loạn nhịp tim (xem bài thuốc chữa loạn nhịp tim).

1.9.2. Chống chỉ định

- Rối loạn dẫn truyền cơ tim.

- Có dị ứng (tìm nhóm thuốc khác).

1.9.3. Thận trọng khi dùng thuốc

- Dùng đúng tổng liều và chọn đúng nồng độ tối ưu. Không dùng thuốc quá loãng và không vượt quá 1% nếu tiêm tuỷ sống.

- Tiêm đúng vùng cần gây tê. Không tiêm vào mạch hoặc trực tiếp vào thần kinh.

- Ngừng ngay thuốc nếu có bất kỳ một biểu hiện bất thường nào.

2. CÁC LOẠI THUỐC TÊ THƯỜNG DÙNG

2.1. Cocain

Độc, bảng A: gây nghiện. Vì vậy ngày càng ít dùng.

Là thuốc tê duy nhất có nguồn gốc thực vật (lá cây *Erythroxylon coca*) có nhiều ở Nam Mỹ.

2.1.1. Tác dụng

- Gây tê: thấm qua được niêm mạc, dùng trong tai mũi họng (dung dịch 10 - 20%) hoặc khoa mắt (dung dịch 1 - 2%).

- Trên thần kinh trung ương: gây kích thích, sảng khoái, ảo giác, giảm mệt mỏi (dễ gây nghiện). Liều cao gây run chi và co giật.

- Trên thần kinh thực vật: cường giao cảm gián tiếp do ngăn cản tái thu hồi noradrenalin ở ngọn dây

giao cảm, làm tim đập nhanh, co mạch, tăng huyết áp.

2.1.2. Độc tính

- Cấp: co mạch mạnh (tím tái, hồi hộp, lo sợ, dễ bị ngất), kích thích thần kinh trung ương (ảo giác, co giật).

- Mạn: dễ gây quen thuốc và nghiện, mặt nhợt nhạt, đồng tử giãn, hoại tử vách mũi.

2.2. Procain (novocaine)

Độc, bảng B. Thuốc tổng hợp (1905).

- Là thuốc tê mang đường nối este, tan trong nước.

- Tác dụng gây tê kém cocain 4 lần, ít độc hơn 3 lần.

- Không thấm qua niêm mạc, không làm co mạch, ngược lại, do có tác dụng phong toả hạch lại làm giãn mạch, hạ huyết áp. Khi gây tê nên phối hợp với adrenalin để làm co mạch, tăng thời gian gây tê.

- Dùng làm thuốc gây tê dẫn truyền, dung dịch 1% - 2% không quá 3mg/kg cân nặng.

- Độc tính: dị ứng, co giật rồi ức chế thần kinh trung ương.

- Hiện có nhiều thuốc tốt hơn nên ngày càng ít dùng.

2.3. Lidocain (xylocain)

Thuốc tổng hợp (1948). Hiện dùng rất rộng rãi.

- Là thuốc tê mang đường nối amid, tan trong nước.

- Là thuốc gây tê bề mặt và gây tê dẫn truyền tốt. Tác dụng mạnh hơn procain ba lần, nhưng độc hơn hai lần.

- Tác dụng nhanh và kéo dài do bị chuyển hoá chậm. Hai chất chuyển hoá trung gian là monoethylglycin xylidid và glycin xylidid vẫn còn tác dụng gây tê. Vì không gây co mạch nên nếu dùng cùng với adrenalin, thời gian tác dụng sẽ lâu mà độc tính lại giảm.

- Độc tính:

+ Trên thần kinh trung ương: lo âu, vật vã, buồn nôn, nhức đầu, run, co giật và trầm cảm, ức chế thần kinh trung ương.

+ Trên hô hấp: thở nhanh, rồi khó thở, ngừng hô hấp.

+ Trên tim mạch: tim đập nhanh, tăng huyết áp, tiếp theo là các dấu hiệu ức chế: tim đập chậm, hạ huyết áp, do tác dụng ức chế trung ương.

2.4. Bupivacain (Marcain)

Là nhóm thuốc tê có đường nối amid như lidocain. Dùng từ 1963.

- Đặc điểm gây tê: thời gian khởi tê chậm, tác dụng gây tê lâu, cường độ mạnh gấp 16 lần procain, nồng độ cao phong toả cơn động kinh vận động.

- Dùng để gây tê từng vùng, gây tê thân thần kinh, đám rối thần kinh và gây tê tuỷ sống. Dung dịch gây tê tuỷ sống có tỷ trọng 1,020 ở 37^{o}C (ống 4mL = 20mg bupivacain clohydrat): tiêm tuỷ sống 3mL ở tư thế ngồi, tác dụng tê và mềm cơ (cơ bụng, cơ chi dưới kéo dài 2 - 2,5 giờ).

- Dễ tan trong lipid, gắn vào protein huyết tương 95%, hoàn toàn chuyển hoá ở gan do Cyt.P_{450} và thải trừ qua thận.

- Độc tính: độc tính trên tim mạnh hơn lidocain: gây loạn nhịp thất nặng và ức chế cơ tim, do bupivacain gắn mạnh vào kênh Na của cơ tim và ức chế cả trên trung tâm vận mạch.

- Gây tê từng vùng, tuỳ thuộc mục đích, tuỳ thuộc tuổi của người bệnh, dùng dung dịch 0,25 - 0,50% (có thể kèm theo adrenalin để gây co mạch), tiêm từ vài mL tới 20 mL. Tổng liều cho 1 lần gây tê không vượt quá 150mg.

2.5. Ethyl clorid (Kélène) C_2H_5Cl

Là dung dịch không màu, sôi ở nhiệt độ 12^{0}C. Có tác dụng gây mê nhưng ức chế mạnh hô hấp, tuần hoàn nên không dùng. Do bốc hơi ở nhiệt độ thấp, nên có tác dụng làm lạnh rất nhanh vùng da được phun thuốc, gây tác dụng tê mạnh, nhưng rất ngắn.

- Chỉ định: Chích áp xe, mụn nhọt, chấn thương thể thao.

- Thuốc đựng trong lọ thuỷ tinh, có van kim loại, để tiện sử dụng khi phun vào nơi cần gây tê.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế tác dụng và tác dụng dược lý của thuốc tê.
2. Trình bày dược động học và tác dụng không mong muốn của thuốc tê.
3. Phân biệt đặc điểm tác dụng và áp dụng lâm sàng của cocain, procain, lidocain, bupivacain và ethyl clorid.

Bài 8
THUỐC NGỦ VÀ RƯỢU

MỤC TIÊU

1. Nêu được mối liên quan giữa cấu trúc hoá học và tác dụng của barbiturat.

2. Trình bày được các tác dụng dược lý của barbiturat.

3. Nêu được triệu chứng ngộ độc cấp và cách xử trí ngộ độc của thuốc ngủ barbiturat (phenobarbital).

4. Trình bày được tác dụng, ngộ độc cấp và mạn, điều trị ngộ độc rượu ethylic.

1. ĐẠI CƯƠNG

Giấc ngủ là nhu cầu rất cần thiết cho cơ thể. Ở những động vật bậc cao, để cho quá trình sống có thể diễn ra bình thường phải có sự luân phiên của hai trạng thái thức và ngủ.

Do ức chế thần kinh trung ương, thuốc ngủ tạo một giấc ngủ gần giấc ngủ sinh lý. Khi dùng liều thấp, thuốc gây tác dụng an thần, với liều cao có thể gây mê. Thuốc có thể gây ngộ độc và chết khi dùng ở liều rất cao.

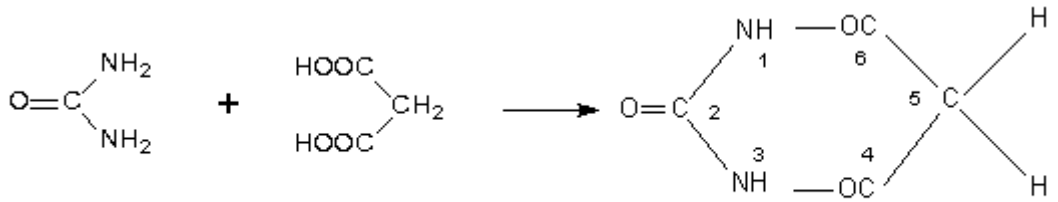
Để chống mất ngủ, làm giảm trạng thái căng thẳng thần kinh... trước đây thường dùng barbiturat và một số thuốc ngủ khác như dẫn xuất piperidindion, carbamat, rượu, paraldehyd, dẫn xuất benzodiazepin. Ngày nay, hay dùng thuốc an thần - gây ngủ loại benzodiazepin vì ít gây quen thuốc và ít tác dụng không mong muốn.

2. BARBITURAT

Các barbiturat đều là thuốc độc bảng B, hiện nay ít dùng.

2.1. Cấu trúc

Acid barbituric (2, 4, 6 - trioxohexahydropyrimidin) được tạo thành từ acid malonic và urê.



Urê **acid malonic** **acid barbituric**

Vì là acid mạnh, dễ bị phân ly nên acid barbituric chưa khuếch tán được qua màng sinh học và chưa có tác dụng. Khi thay H ở C_5 bằng các gốc R_1 và R_2, được các barbiturat (là acid yếu, ít phân ly) có tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

2.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Khi thay đổi cấu trúc, sẽ ảnh hưởng đến độ ion hoá và khả năng tan trong lipid của thuốc, do đó mức

độ khuếch tán của thuốc vào não và ái lực của thuốc đối với lipid của cơ thể cũng bị thay đổi, nên cường độ tác dụng cũng thay đổi.

Tác dụng sẽ rất yếu khi chỉ thay thế một H ở C_5.

Nếu thay hai H ở C_5 bằng các chuỗi R_1 và R_2 sẽ tăng tác dụng gây ngủ.

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương sẽ mạnh hơn khi R_1 và R_2 là chuỗi nhánh hoặc gốc carbua hydro vòng hoặc chưa no.

Khi một H ở C_5 được thay bằng một gốc phenyl, sẽ được phenobarbital có tác dụng chống co giật.

Thay O ở C_2 bằng S, được thiobarbiturat (thiopental) gây mê nhanh và ngắn.

Khi thay H ở N_1 hoặc N_3 bằng gốc methyl ta có barbiturat ức chế thần kinh trung ương mạnh và ngắn (hexobarbital).

2.3. Tác dụng dược lý

2.3.1. Trên thần kinh

Barbiturat ức chế thần kinh trung ương. Tuỳ vào liều dùng, cách dùng, tuỳ trạng thái người bệnh và tuỳ loại barbiturat mà được tác dụng an thần, gây ngủ hoặc gây mê.

Barbiturat tạo ra giấc ngủ gần giống giấc ngủ sinh lý, làm cho giấc ngủ đến nhanh, giảm lượng toàn thể của giấc ngủ nghịch thường (pha ngủ nhanh, điện não đồ có sóng nhanh, ngủ rất say nhưng có hiện tượng vận động nhãn cầu nhanh nên pha này còn được gọi là pha ngủ có vận động nhãn cầu nhanh), giảm tỷ lệ của giấc ngủ nghịch thường so với giấc ngủ sinh lý.

Với liều gây mê, barbiturat ức chế tuỷ sống, làm giảm phản xạ đa synap và có thể làm giảm áp lực dịch não tuỷ khi dùng ở liều cao.

Barbiturat (ví dụ: phenobarbital) còn chống được co giật, chống động kinh, do làm giảm tính bị kích thích của vỏ não. Barbiturat đối lập với cơn co giật do strychnin, picrotoxin, cardiazol, độc tố uốn ván...

Cơ chế tác dụng:

Giữa hành não và củ não sinh tư có hệ lưới của não giữa gồm phần trước (phần đi lên) hoạt hoá và phần sau (phần đi xuống) có tính ức chế. Barbiturat tác động bằng cách ức chế chức năng của hệ lưới mà vai trò là dẫn dắt, chọn lọc những thông tin từ ngoại biên vào vỏ não. Thuốc có thể ngăn cản xung tác thần kinh qua các trục hệ lưới - vỏ não, ngoại biên - đồi não - vỏ não, hệ lưới - cá ngựa, vỏ não - đồi não...

Barbiturat tác dụng gián tiếp thông qua GABA, làm tăng thời lượng mở kênh Cl^-. Với liều cao, barbiturat tác dụng trực tiếp trên kênh Cl^-, giúp mở kênh, Cl^- tiến ào ạt vào trong tế bào thần kinh, gây ưu cực hoá. Picrotoxin đối lập với barbiturat ở kênh Cl^-, ức chế vận chuyển Cl^-, gây co giật.

Barbiturat có khả năng tăng cường hoặc bắt chước tác dụng ức chế synap của GABA, tuy nhiên tính

chọn lọc kém các benzodiazepin.

2.3.2. Trên hệ thống hô hấp

Do ức chế trực tiếp trung tâm hô hấp ở hành não nên barbiturat làm giảm biên độ và tần số các nhịp thở. Liều cao, thuốc huỷ hoại trung tâm hô hấp, làm giảm đáp ứng với CO_2, có thể gây nhịp thở Cheyne - Stockes.

Ho, hắt hơi, nấc và co thắt thanh quản là những dấu hiệu có thể gặp khi dùng barbiturat gây mê. Các barbiturat làm giảm sử dụng oxy ở não trong lúc gây mê (do ức chế hoạt động của neuron).

2.3.3. Trên hệ thống tuần hoàn

Với liều gây ngủ barbiturat ít ảnh hưởng đến tuần hoàn. Liều gây mê, thuốc làm giảm lưu lượng tim và hạ huyết áp. Barbiturat ức chế tim ở liều độc.

2.4. Độc tính

Trong bài này chúng tôi chỉ đề cập đến độc tính của phenobarbital, một barbiturat còn được dùng nhiều trên lâm sàng.

2.4.1. Tác dụng không mong muốn

Khi dùng phenobarbital, tỷ lệ người gặp các phản ứng có hại chiếm khoảng 1%.

- Toàn thân: buồn ngủ.

- Máu: có hồng cầu khổng lồ trong máu ngoại vi.

- Thần kinh: rung giật nhãn cầu, mất điều hoà động tác, bị kích thích, lo sợ, lú lẫn (hay gặp ở người bệnh cao tuổi).

- Da: nổi mẩn do dị ứng (hay gặp ở người bệnh trẻ tuổi). Hiếm gặp hội chứng đau khớp, rối loạn chuyển hoá porphyrin do phenobarbital.

2.4.2. Ngộ độc cấp

Ngộ độc cấp phenobarbital phần lớn do người bệnh uống thuốc với mục đích tự tử. Với liều gấp 5 - 10 lần liều ngủ, thuốc có thể gây nguy hiểm đến tính mạng. Tử vong thường xảy ra khi nồng độ phenobarbital trong máu cao hơn 80 microgam/mL.

2.4.2.1. Triệu chứng nhiễm độc

- Người bệnh buồn ngủ, mất dần phản xạ. Nếu ngộ độc nặng có thể mất hết phản xạ gân xương, kể cả phản xạ giác mạc.

- Đồng tử giãn, nhưng vẫn còn phản xạ với ánh sáng (chỉ mất nếu người bệnh ngạt thở do tụt lưỡi hoặc suy hô hấp).

- Giãn mạch da và có thể hạ thân nhiệt (vì thuốc làm giảm chuyển hoá chung nên gây giảm sinh nhiệt).

- Rối loạn hô hấp, nhịp thở chậm và nông, giảm lưu lượng hô hấp, giảm thông khí phế nang.

- Rối loạn tuần hoàn: giảm huyết áp, trụy tim mạch. Cuối cùng, người bệnh bị hôn mê và chết do liệt hô hấp, phù não, suy thận cấp.

2.4.2.2. Xử trí

Xử trí cấp cứu phụ thuộc vào mức độ nặng khi bệnh nhân vào viện: loại bỏ chất độc trước hay hồi sức trước.

- Đảm bảo thông khí: đặt ống nội khí quản, hút đờm, hô hấp nhân tạo, mở khí quản nếu có phù thiệt hầu, thanh môn.

- Hạn chế ngộ độc:

+ Rửa dạ dày bằng dung dịch NaCl 0,9% hoặc $KMnO_4$ 0,1%, ngay cả khi đã ngộ độc từ lâu vì khi ngộ độc barbiturat, nhu động dạ dày bị giảm nên thuốc ở lại lâu trong dạ dày.

Lấy dịch rửa dạ dày ở lần đầu để xét nghiệm độc chất.

+ Uống than hoạt để hấp phụ chất độc.

- Tăng đào thải:

+ Gây bài niệu cưỡng bức: truyền dung dịch mặn đẳng trương hoặc dung dịch glucose 5% (4 - 6 lít/ngày).

Dùng thuốc lợi niệu thẩm thấu (truyền tĩnh mạch chậm dung dịch manitol 100 g/lít) để tăng thải barbiturat.

+ Base hoá huyết tương: truyền tĩnh mạch dung dịch base natribicarbonat 0,14% (0,5 - 1 lít).

+ Lọc ngoài thận: là biện pháp thải trừ chất độc rất có hiệu quả nhưng không phải ở tuyến nào cũng có thể làm được, giá thành cao.

+ Khi bệnh nhân ngộ độc nặng, nồng độ barbiturat trong máu cao nên chạy thận nhân tạo (phải đảm bảo huyết áp bằng truyền dịch, dopamin hay noradrenalin).

+ Ở những bệnh nhân có tụt huyết áp, suy vành hoặc suy tim, lọc màng bụng sẽ có hiệu quả hơn thận nhân tạo.

- Đảm bảo tuần hoàn:

+ Hồi phục nước điện giải, thăng bằng acid base.

+ Nếu trụy mạch: chống sốc, truyền noradrenalin, plasma, máu.

- Chống bội nhiễm, chú ý tới công tác hộ lý và chăm sóc đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân bị hôn mê.

2.4.3. Ngộ độc mạn tính

Ngộ độc mạn tính barbiturat thường gặp ở các bệnh nhân lạm dụng thuốc dẫn đến nghiện thuốc. Biểu hiện của ngộ độc gồm các triệu chứng: co giật, hoảng loạn tinh thần, mê sảng...

2.5. Tương tác thuốc

- Barbiturat gây cảm ứng mạnh microsom gan, do đó sẽ làm giảm tác dụng của những thuốc được chuyển hoá qua microsom gan khi dùng phối hợp, ví dụ như dùng phenobarbital cùng với sulfamid chống đái tháo đường, thuốc chống thụ thai, estrogen, griseofulvin, cortison, corticoid tổng hợp, diphenylhydantoin, dẫn xuất cumarin, aminazin, diazepam, doxycyclin, lidocain, vitamin D, digitalin...

- Có một số thuốc có thể làm thay đổi tác dụng của barbiturat như rượu ethylic, reserpin, aminazin, haloperidol, thuốc chống đái tháo đường, thuốc ức chế microsom gan (cimetidin, cloramphenicol...) làm tăng giấc ngủ barbiturat.

3. DẪN XUẤT BENZODIAZEPIN

Được tổng hợp từ 1956, ngày nay được dùng nhiều hơn barbiturat vì ít độc, ít tương tác với thuốc khác. Benzodiazepin có tác dụng an thần, giải lo, làm dễ ngủ, giãn cơ và chống co giật. Thường dùng để chữa mất ngủ hoặc khó đi vào giấc ngủ do ưu tư lo lắng (xem bài "Thuốc bình thần").

4. RƯỢU

4.1. Rượu ethylic (ethanol)

4.1.1. Tác dụng

- Thần kinh trung ương: rượu ức chế thần kinh trung ương. Tác dụng của rượu trên thần kinh trung ương phụ thuộc vào nồng độ rượu trong máu: ở nồng độ thấp, rượu có tác dụng an thần, làm giảm lo âu, ở nồng độ cao hơn, rượu gây rối loạn tâm thần, mất điều hoà, không tự chủ được hành động và có thể bị hôn mê, ức chế hô hấp, nguy hiểm đến tính mạng khi nồng độ rượu trong máu quá cao.

Cơ chế tác dụng: trước đây người ta cho rằng tác dụng ức chế thần kinh trung ương là do rượu làm tan rã lớp lipid của màng, nên ảnh hưởng đến hoạt động của các kênh ion và các protein tác động trên các kênh.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy rượu làm tăng khả năng gắn của GABA trên receptor $GABA_A$. Rượu còn tác động trên receptor NMDA glutamat (N -methyl - D - aspartat), ức chế khả năng mở kênh Ca^{2+} của glutamat.

- Tại chỗ: khi bôi ngoài da rượu có tác dụng sát khuẩn, tốt nhất là rượu 70^0. Rượu 90^0 làm đông protein ở da, làm hẹp các lỗ tiết mồ hôi, do đó rượu không thấm sâu vào trong da được.

- Tim mạch: rượu nhẹ ít ảnh hưởng đến tim mạch. Dùng rượu mạnh trong thời gian dài có thể gây giãn cơ tim, phì đại tâm thất và xơ hoá.

- Tiêu hoá: rượu nhẹ (dưới 10^0) làm tăng tiết dịch vị, dịch vị có nhiều acid và ít pepsin, tăng nhu động ruột, tăng khả năng hấp thu thức ăn ở niêm mạc ruột. Vì vậy, dùng rượu nhẹ có điều độ sẽ làm tăng thể trọng.

Ngược lại, rượu 20^0 ức chế sự bài tiết dịch vị. Rượu mạnh (40^0) gây viêm niêm mạc dạ dày (do ảnh hưởng tới lớp chất nhầy ở dạ dày), nôn, co thắt vùng hạ vị, làm giảm sự hấp thu của một số thuốc qua ruột.

- Cơ trơn: do ức chế trung tâm vận mạch nên rượu gây giãn mạch. Tác dụng giãn mạch của rượu còn do khả năng làm giãn cơ trơn của acetaldehyd (chất chuyển hoá của rượu). Do đó, người ngộ độc rượu dễ bị hạ thân nhiệt và khi gặp lạnh dễ bị chết cóng.

Rượu còn làm giãn cơ tử cung.

4.1.2. Dược động học

Rượu hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 30 phút, rượu đạt nồng độ tối đa trong máu. Thức ăn làm giảm hấp thu rượu.

Sau khi hấp thu, rượu được phân phối nhanh vào các mô và dịch của cơ thể (qua được nhau thai). Nồng độ rượu trong mô tương đương với nồng độ trong máu.

Trên 90% rượu được oxy hoá ở gan, phần còn lại được thải trừ nguyên vẹn qua phổi và thận. Có hai con đường để chuyển hoá rượu thành acetaldehyd.

- Chuyển hoá qua alcool dehydrogenase (ADH): (là con đường chính). ADH là một enzym chứa kẽm, có nhiều ở gan. Người ta còn tìm thấy ADH ở não và dạ dày. ADH chuyển rượu thành acetaldehyd với sự tham gia của NAD^+ (nicotinamid adenin dinucleotid). Ngay sau đó, acetaldehyd sẽ được chuyển hoá tiếp nhờ aldehyd oxydase để cuối cùng thành CO_2 và H_2O.

- Chuyển hoá qua hệ microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) khi nồng độ rượu trong máu trên 100 mg/dL (22 mmol/L), rượu được chuyển hoá qua hệ MEOS. Ở những người nghiện rượu, hoạt tính của các enzym tăng lên, làm tăng chuyển hoá của chính rượu và một số thuốc được chuyển hoá qua hệ này như phenobarbital, meprobamat, carbamazepin, diphenylhydantoin...

4.1.3. Ứng dụng của rượu

- Ngoài da: dùng để sát khuẩn.

- Giảm đau: có thể tiêm rượu vào dây thần kinh bị viêm để giảm đau.

4.1.4. Ngộ độc mạn

Ở những người dùng rượu lâu dài, một số cơ quan như gan, thần kinh, dạ dày, tim mạch... sẽ bị tổn thương.

- Gan dễ bị viêm, nhiễm mỡ gan, xơ gan. Phụ nữ dễ nhạy cảm với độc tính của rượu hơn nam giới.

- Rượu làm tăng sự bài tiết dịch vị, dịch tụy, ảnh hưởng tới lớp chất nhầy ở niêm mạc dẫn tới viêm dạ dày.

Người nghiện rượu hay bị tiêu chảy (rượu gây thương tổn ruột non), chán ăn, gầy yếu và thiếu máu.

- Viêm dây thần kinh, rối loạn tâm thần, co giật, giảm khả năng làm việc trí óc, mê sảng... thường gặp ở người nghiện rượu nặng.

- Uống rượu mạnh và kéo dài, cơ tim dễ bị tổn thương và xơ hoá. 5% người nghiện rượu bị tăng huyết áp.

- Rượu có ảnh hưởng tới hệ thống miễn dịch (thay đổi sự hoá ứng động bạch cầu, số lượng tế bào limpho T, hoạt tính của NK (natural killer cell) do đó người nghiện rượu dễ mắc các bệnh nhiễm khuẩn như viêm phổi, lao...

Khả năng bị ung thư miệng, thực quản, thanh quản và gan ở người nghiện rượu thường cao hơn người bình thường.

4.1.5. Điều trị ngộ độc

4.1.5.1. Ngộ độc cấp

- Rửa dạ dày nếu bệnh nhân mới bị ngộ độc.

- Đảm bảo thông khí để tránh suy hô hấp.

- Giải quyết tình trạng hạ đường máu, tăng ceton máu bằng truyền glucose.

- Bệnh nhân nôn nhiều, có thể dùng thêm kali (nếu chức năng thận bình thường).

- Vitamin B_1 và một số vitamin khác như acid folic, vitamin B_6 có thể làm giảm bớt các thương tổn thần kinh do rượu gây ra.

4.1.5.2. Ngộ độc mạn tính

Dùng disulfiram để chữa nghiện rượu.

Disulfiram (tetraethylthiuram) ức chế aldehyd oxydase, làm tăng nồng độ acetaldehyd (gấp 5 đến 10 lần) nên gây độc.

Sau khi uống, khoảng 80% disulfiram được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá nhưng nồng độ thuốc trong máu thấp vì disulfiram bị chuyển hoá thành diethyldithiocarbamate (chất chuyển hoá còn tác dụng).

Liều thường dùng: 250 mg/ngày (tối đa 500 mg/ngày) trong 1 - 2 tuần, sau đó chuyển sang liều duy trì 125 mg/ngày (tuỳ thuộc vào mức độ nhạy cảm của bệnh nhân).

Sau khi dùng disulfiram 1 giờ, người nghiện uống rượu sẽ bị đỏ bừng mặt, nhức đầu dữ dội, buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, tụt huyết áp và bối rối. Các dấu hiệu này có thể kéo dài từ 30 phút đến vài giờ, sau đó bệnh nhân ngủ thiếp đi.

Một số thuốc như metronidazol, cephalosporin, sulfamid chống đái tháo đường, khi phối hợp với

rượu ethylic cũng gây những phản ứng như ở disulfiram.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy có thể phối hợp Naltrexon (chất đối kháng trên receptor opioid) với disulfiram để chữa nghiện rượu. Sự phối hợp này sẽ làm giảm được độc tính của thuốc đối với gan. Naltrexon được dùng 50 mg/lần/ngày.

4.1.6. Tương tác thuốc

- Các thuốc an thần, thuốc ngủ, chống co giật, thuốc ức chế tâm thần, thuốc giảm đau loại opioid làm tăng tác dụng của rượu trên thần kinh trung ương.

- Rượu làm tăng tác dụng phụ trên đường tiêu hoá như viêm, loét, chảy máu của các thuốc chống viêm phi steroid (aspirin...), uống rượu cùng với paracetamol làm tăng nguy cơ viêm gan.

- Khi uống kéo dài, rượu gây cảm ứng một số enzym chuyển hoá thuốc ở microsom gan, làm tăng chuyển hoá và giảm hiệu quả điều trị của một số thuốc: sulfamid hạ đường huyết, thuốc chống đông máu loại cumarin, meprobamat, diphenylhydantoin, carbamazepin...

- Do tác dụng giãn mạch ngoại vi của rượu, nếu uống đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp, có thể có nguy cơ gây tụt huyết áp đột ngột quá mức cần thiết.

- Các thuốc hạ đường huyết nhóm biguanid có thể gây tăng acid lactic máu nếu uống nhiều rượu trong thời gian điều trị.

4.2. Methanol (rượu methylic)

Loại rượu này dùng trong công nghiệp, không dùng trong y tế vì độc. Trong cơ thể, dưới sự xúc tác của alcool dehydrogenase, methanol được oxy hoá thành formaldehyd rất độc (gây đau đầu, buồn nôn, nôn, da lạnh, hemoglobin niệu và có thể dẫn đến mù nếu không được điều trị kịp thời).

4.3. Ethylen glycol (CH_2OHCH_2OH)

Được sử dụng nhiều trong công nghiệp, trong máy điều khí của xe ô tô... Không dùng trong y tế. Khi ngộ độc, ethylenglycol có thể gây acid chuyển hoá và suy thận (do lắng đọng các tinh thể oxalat ở ống thận).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân tích cấu trúc hoá học và các đặc tính lý hoá của các barbiturat.
2. Phân tích mối liên quan giữa cấu trúc hoá học và tác dụng dược lý của barbiturat.
3. Trình bày các tác dụng dược lý của thuốc ngủ barbiturat.
4. Trình bày các tác dụng không mong muốn của phenobarbital.
5. Trình bày triệu chứng ngộ độc cấp và cách xử trí ngộ độc phenobarbital.
6. Trình bày các tác dụng dược lý của rượu ethylic.
7. Trình bày triệu chứng ngộ độc và cách xử trí ngộ độc rượu ethylic.
8. Trình bày các tương tác của rượu ethylic với các thuốc khác.

Bài 9
THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI MORPHIN

MỤC TIÊU

1. Nêu được mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của morphin.

2. Phân tích được các tác dụng của morphin, từ đó nêu được áp dụng điều trị của morphin.

3. Trình bày được triệu chứng và cách điều trị ngộ độc cấp và mạn của morphin.

4. Nêu được đặc điểm tác dụng của một số opioid tổng hợp: pethidin, pentazoxin, methadon, fentanyl.

1. ĐẠI CƯƠNG

Đau là một cơ chế bảo vệ cơ thể. Đau là do các ngọn dây thần kinh cảm giác bị kích thích quá độ bởi tác nhân vật lý hay hoá học (nhiệt, cơ, điện, các acid hay base...). Dưới ảnh hưởng của các kích thích đau, cơ thể giải phóng ra một hoặc nhiều chất gây đau như histamin, chất P, các chất chuyển hoá acid, các kinin huyết tương (bradykinin, kallidin...).

Thuốc giảm đau được chia làm 3 loại:

- Thuốc giảm đau loại morphin.

- Thuốc giảm đau không phải loại morphin: paracetamol và thuốc chống viêm không steroid.

- Thuốc giảm đau hỗ trợ: là những thuốc có tác dụng làm tăng hiệu quả giảm đau hoặc giảm nhẹ tác dụng không mong muốn của các thuốc trên.

2. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI MORPHIN

Thuốc giảm đau loại morphin có chung một đặc tính là gây nghiện, vì vậy đều thuộc "bảng A, gây nghiện", không kê đơn quá 7 ngày.

Nhóm thuốc này bao gồm:

- Opiat: là các dẫn xuất của thuốc phiện (opium), có tính chất giống như morphin.

- Opioid: là các chất tổng hợp, bán tổng hợp, có tác dụng giống morphin hoặc gắn được vào các receptor của morphin.

Nhựa khô của quả cây thuốc phiện có chứa khoảng 25 alcaloid, trong đó morphin chiếm 10%,

codein gần 0,5%, papaverin 0,8%...

Dựa vào cấu trúc hoá học, các alcaloid của thuốc phiện được chia làm 2 loại:

- Nhân piperidin - phenanthren: morphin, codein..., tác dụng ưu tiên trên thần kinh trung ương.

- Nhân benzyl - isoquinolein: papaverin.

Papaverin không gây ngủ, tác dụng chủ yếu là làm giãn cơ trơn (mạch vành, tiểu động mạch của tim, phổi, não, sợi cơ trơn của phế quản, ruột, đường mật và niệu quản).

2.1. Morphin

Trong lâm sàng dùng muối morphin clohydrat dễ tan trong nước, chứa 75% morphin.

2.1.1. Tác dụng

Morphin có tác dụng chọn lọc với tế bào thần kinh trung ương, đặc biệt là vỏ não. Một số trung tâm bị ức chế (trung tâm đau, trung tâm hô hấp, trung tâm ho), trong khi có trung tâm lại bị kích thích gây co đồng tử, nôn, chậm nhịp tim. Tác dụng của thuốc thay đổi theo loài, gây hưng phấn ở mèo, chuột nhắt, loài nhai lại, cá... nhưng ức chế rõ ở người, chó, thỏ, chuột lang.

2.1.1.1. Receptor của morphin (và các opioid)

Receptor đặc hiệu của morphin được tìm thấy từ cuối 1973, có ba loại chính và mỗi loại lại có các phân loại nhỏ. Gần đây, một receptor mới được phát hiện, có tên là N/OFQ receptor. Các receptor này có rất nhiều ở sừng sau tuỷ sống của động vật có xương sống, ở nhiều vùng trong thần kinh trung ương: đồi thị, chất xám quanh cầu não, não giữa. Các receptor của morphin còn tìm thấy ở trong vùng chi phối hành vi (hạnh nhân, hồi hải mã, nhân lục, vỏ não), vùng điều hoà hệ thần kinh thực vật (hành não) và chức năng nội tiết (lồi giữa). Ở ngoại biên, các receptor có ở tuỷ thượng thận, tuyến ngoại tiết dạ dày, đám rối thần kinh tạng. Về mặt điều trị, mỗi receptor được coi như có chức năng riêng.

Tác dụng của các receptor

Tác dụng	*Loại receptor*	*Tác dụng của chất đồng vận*	*Tác dụng của chất đối kháng*
Giảm đau			
Trên tuỷ sống	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$	Giảm đau	Không
Tuỷ sống	$\mu_2, \kappa_2, \delta_2$	Giảm đau	Không
Hô hấp	μ_2	Giảm	Không
Nhu động ruột	μ_2, κ	Giảm	Không
Tâm thần	κ	Tăng hoạt động	Không

2.1.1.2. Tác dụng trên thần kinh trung ương

– Tác dụng giảm đau:

Morphin là thuốc giảm đau mạnh do làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau, thuốc còn làm giảm các

đáp ứng phản xạ với đau. Tác dụng giảm đau của morphin là do thuốc kích thích trên receptor muy và kappa.

Morphin ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương như tuỷ sống, hành tuỷ, đồi thị và vỏ não. Như vậy, vị trí tác dụng của morphin và các opioid chủ yếu nằm trong hệ thần kinh trung ương. Khi dùng morphin, các trung tâm ở vỏ não vẫn hoạt động bình thường, nhưng cảm giác đau đã mất, chứng tỏ tác dụng giảm đau của morphin là chọn lọc. Khác với thuốc ngủ, khi tất cả các trung tâm ở vỏ não bị ức chế, bệnh nhân mới hết đau.

Tác dụng giảm đau của morphin được tăng cường khi dùng cùng thuốc an thần kinh. Morphin làm tăng tác dụng của thuốc tê.

– Gây ngủ:

Morphin làm giảm hoạt động tinh thần và gây ngủ. Với liều cao có thể gây mê và làm mất tri giác.

– Gây sảng khoái:

Cùng với tác dụng giảm đau, morphin làm mất mọi lo lắng, bồn chồn, căng thẳng do đau gây ra nên người bệnh cảm thấy thanh thản, thư giãn và dễ dẫn tới sảng khoái.

Morphin làm thay đổi tư thế, làm tăng trí tưởng tượng, người bệnh luôn ở trạng thái lạc quan và mất cảm giác đói.

– Trên hô hấp:

Morphin tác dụng trên receptor μ_2 và ảnh hưởng trực tiếp đến trung tâm hô hấp. Morphin ức chế trung tâm hô hấp ở hành tuỷ, làm trung tâm này giảm nhạy cảm với CO_2 nên cả tần số và biên độ hô hấp đều giảm. Khi nhiễm độc, nếu chỉ cho thở O_2 ở nồng độ cao, có thể gây ngừng thở.

Ở trẻ mới đẻ và trẻ còn bú, trung tâm hô hấp rất nhạy cảm với morphin và các dẫn xuất của morphin. Morphin qua được hàng rào nhau thai, hàng rào máu não. Vì vậy, cấm dùng morphin và các opioid cho người có thai hoặc trẻ em.

Morphin còn ức chế trung tâm ho nhưng tác dụng này không mạnh bằng codein, pholcodin, dextromethorphan...

– Tác dụng trên vùng dưới đồi:

Morphin làm mất thăng bằng cơ chế điều nhiệt làm thân nhiệt giảm nhẹ. Tuy nhiên, khi dùng liều cao kéo dài, thuốc có thể gây tăng nhiệt độ cơ thể.

– Tác dụng nội tiết:

Morphin tác động ngay tại vùng dưới đồi, ức chế giải phóng GnRH (Go nadotropin - releasing hormone) và CRF (corticotropin - releasing factor) do đó làm giảm LH, FSH, ACTH, TSH và bêta endorphin.

Các opioid kích thích receptor muy, làm tăng tiết ADH (hormon kháng niệu), trong khi chất chủ vận

của receptor kappa lại làm giảm tiết ADH, gây lợi niệu.

– Co đồng tử:

Do kích thích các receptor muy và kappa trên trung tâm thần kinh III, morphin và opioid có tác dụng gây co đồng tử. Khi ngộ độc morphin, đồng tử co rất mạnh, chỉ còn nhỏ như đầu đanh ghim.

– Tác dụng gây buồn nôn và nôn:

Morphin kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sàn não thất IV, gây cảm giác buồn nôn và nôn. Khi dùng liều cao thuốc có thể ức chế trung tâm này.

2.1.1.3. Tác dụng ngoại biên

– Trên tim mạch: ở liều điều trị morphin ít tác dụng trên tim mạch. Liều cao làm hạ huyết áp do ức chế trung tâm vận mạch.

– Trên cơ trơn:

+ Cơ trơn của ruột: trên thành ruột và đám rối thần kinh có nhiều receptor với morphin nội sinh. Morphin làm giảm nhu động ruột, làm giảm tiết mật, dịch tụy, dịch ruột và làm tăng hấp thu nước, điện giải qua thành ruột, do đó gây táo bón. Làm co cơ vòng (môn vị, hậu môn....) co thắt cơ oddi ở chỗ nối ruột tá - ống
mật chủ

+ Trên các cơ trơn khác: morphin làm tăng trương lực, tặng co bóp nên có thể gây bí đái (do co thắt cơ vòng bàng quang), làm xuất hiện cơn hen trên người có tiền sử bị hen (do co khí quản).

– Trên da: với liều điều trị morphin gây giãn mạch da và ngứa, mặt, cổ, nửa thân trên người bệnh bị đỏ.

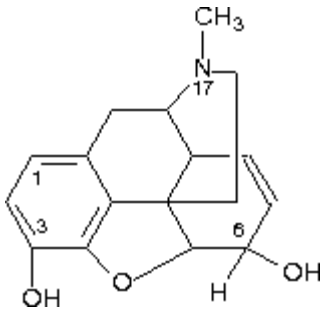
– Trên chuyển hoá: làm giảm oxy hoá, giảm dự trữ base, gây tích luỹ acid trong máu. Vì vậy, người nghiện mặt bị phù, móng tay và môi thâm tím.

2.1.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Hai nhóm ảnh hưởng nhiều đến tác dụng của morphin là:

- Nhóm phenol ở vị trí 3: tác dụng giảm đau gây nghiện sẽ giảm đi khi alkyl hoá nhóm này, ví dụ codein (methyl morphin). Ngược lại, tác dụng của morphin sẽ được tăng cường nếu nhóm phenol ở vị trí 3 bị ester hoá, như acetyl morphin (acetyl hoá).

Công thức:



- Nhóm rượu ở vị trí 6: tác dụng giảm đau và độc tính sẽ tăng lên nhưng thời gian tác dụng lại giảm đi khi nhóm này bị khử H để cho nhóm ceton (hydro morphin) hay bị ester hoá.

Tác dụng giảm đau và gây nghiện sẽ tăng mạnh khi cả hai nhóm phenol và rượu đều bị acetyl hoá, ví dụ heroin (diacetyl morphin).

2.1.3. Dược động học

2.1.3.1. Hấp thu

Morphin dễ hấp thu qua đường tiêu hoá, chủ yếu ở tá tràng, hấp thu qua niêm mạc trực tràng, song vì phải qua chuyển hoá ban đầu ở gan nên sinh khả dụng của morphin dùng đường uống thấp hơn đường tiêm (chỉ khoảng 25%). Morphin hấp thu nhanh sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp và có thể thâm nhập tốt vào tuỷ sống sau khi tiêm ngoài màng cứng hoặc trong màng cứng (trong ống sống).

2.1.3.2. Phân phối

Trong huyết tương, khoảng 1/3 morphin gắn với protein. Morphin không ở lâu trong các mô. Mặc dù vị trí tác dụng chủ yếu của morphin là ở hệ thần kinh trung ương, nhưng chỉ có một lượng nhỏ qua được hàng rào máu não vì morphin ít tan trong lipid hơn các opioid khác, như codein, heroin và methadon.

2.1.3.3. Chuyển hoá

Con đường chính chuyển hoá morphin là liên hợp với acid glucuronic ở vị trí gắn OH (3 và 6), cho morphin-3-glucuronid không có tác dụng dược lý và morphin-6-glucuronid (chất chuyển hoá chính của morphin) có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin. Khi dùng lâu, morphin-6-glucuronid cũng được tích luỹ.

Thời gian bán thải của morphin khoảng 2 - 3 giờ; morphin-6-glucuronic có thời gian bán thải dài hơn.

2.1.3.4. Thải trừ

Morphin thải trừ dưới dạng nguyên chất rất ít. Trên 90% liều dùng được thải trừ qua thận trong 24 giờ đầu dưới dạng morphin-3-glucuronid. Morphin có chu kỳ gan - ruột, vì thế nhiều ngày sau vẫn còn thấy chất chuyển hoá trong phân và nước tiểu.

2.1.4. Tác dụng không mong muốn

Khi dùng morphin có thể gặp một số tác dụng không mong muốn:

– Thường gặp: buồn nôn và nôn (khoảng 20%), táo bón, ức chế thần kinh, co đồng tử, bí đái...

– Ít gặp: ức chế hô hấp, ngứa, toát mồ hôi, lú lẫn, ác mộng, ảo giác, co thắt túi mật, co thắt phế quản...

Morphin tiêm ngoài màng cứng ít gây buồn nôn, nôn, co thắt đường mật hoặc đường niệu hơn khi dùng qua các đường khác.

2.1.5. Áp dụng điều trị

2.1.5.1. Chỉ định

- Giảm đau: dùng trong những cơn đau dữ dội cấp tính hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác (đau sau chấn thương, đau sau phẫu thuật, đau ở thời kỳ cuối của bệnh, đau do ung thư...). Để giảm đau ở những bệnh không chữa khỏi được (như ung thư thời kỳ cuối), có thể dùng morphin quá 7 ngày.

- Phối hợp khi gây mê và tiền mê.

2.1.5.2. Chống chỉ định

- Trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

- Triệu chứng đau bụng cấp chưa rõ nguyên nhân.

- Suy hô hấp.

- Suy gan nặng.

- Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ.

- Hen phế quản (morphin gây co thắt cơ trơn phế quản).

- Ngộ độc rượu cấp.

- Đang dùng các chất ức chế monoaminoxidase.

2.1.5.3. Thận trọng

Cần chú ý khi dùng morphin ở người cao tuổi, suy gan, suy thận, thiểu năng tuyến giáp, suy thượng thận, người có rối loạn tiết niệu do phì đại tuyến tiền liệt (nguy cơ bí đái), bệnh nhược cơ.

- Thuốc làm giảm sự tỉnh táo, vì vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng morphin.

- Không nên dùng morphin trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

2.1.6. Tương tác thuốc

- Cấm phối hợp với thuốc ức chế monoaminoxidase vì có thể gây trụy tim mạch, tăng thân nhiệt, hôn mê và tử vong. Morphin chỉ được dùng sau khi đã ngừng thuốc MAOI ít nhất 15 ngày.

- Các chất vừa chủ vận vừa đối kháng morphin như buprenorphin, nalbuphin, pentazocin làm giảm tác dụng giảm đau của morphin (do ức chế cạnh tranh trên receptor).

- Các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, kháng histamin H_1 loại cổ điển, các barbiturat, benzodiazepin, rượu, clonidin làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của morphin.

2.1.7. Độc tính

2.1.7.1. Độc tính cấp

– Triệu chứng ngộ độc:

Các biểu hiện của ngộ độc cấp morphin xuất hiện rất nhanh: người bệnh thấy nặng đầu, chóng mặt, miệng khô, mạch nhanh và mạnh, nôn. Sau đó ngủ ngày càng sâu, đồng tử co nhỏ như đầu đanh ghim và không phản ứng với ánh sáng. Thở chậm (2 - 4 nhịp/phút), nhịp thở Cheyne - Stokes, có thể chết nhanh trong vài phút sau tiêm hoặc 1 - 4 giờ sau uống trong trạng thái ngừng thở, mặt tím xanh, thân nhiệt hạ, đồng tử giãn và trụy mạch.

Nếu hôn mê kéo dài có thể chết vì viêm phổi.

Hôn mê, đồng tử co nhỏ như đầu đanh ghim và suy giảm hô hấp là 3 triệu chứng thường gặp khi ngộ độc các opioid.

– Xử trí:

Cấp cứu bệnh nhân ngộ độc cấp morphin phải dựa vào tình trạng bệnh nhân lúc được đưa vào bệnh viện. Đầu tiên phải đảm bảo thông khí cho bệnh nhân bằng thở oxy, hô hấp nhân tạo... Truyền dịch để giữ vững huyết áp, nếu bệnh nhân hôn mê phải cho thở máy.

Giải độc bằng naloxon (thuốc đối kháng với morphin). Tiêm tĩnh mạch naloxon 1 mL = 0,4 mg cho cả người lớn và trẻ em, có thể cho liều ban đầu 2 mg nếu ngộ độc nặng. Hai - ba phút sau bệnh nhân không tỉnh, dùng thêm 0,4 mg (có thể tới 4 liều), sau đó dùng naloxon qua đường tiêm bắp. Tổng liều naloxon có thể tới 10 - 20 mg/24 giờ.

Trong xử trí ngộ độc cấp morphin nên dùng naloxon qua đường truyền tĩnh mạch liên tục để dự phòng suy hô hấp trở lại vì naloxon có thời gian bán thải ngắn.

2.1.7.2. Độc tính mạn

– Quen thuốc:

Quen thuốc phụ thuộc vào liều dùng và sự dùng lặp lại. Người quen thuốc có thể dùng morphin với liều gấp 10 - 20 lần liều ban đầu và cao hơn nhiều so với người bình thường.

Từ khi tìm ra morphin nội sinh, người ta đã cắt nghĩa được hiện tượng quen thuốc: ở trạng thái bình thường chất chủ vận nội sinh của receptor morphinic là enkephalin bị giáng hoá quá nhanh, nên không

gây quen. Enkephalin (và cả morphin) kích thích receptor, ức chế giải phóng một số chất trung gian hoá học, ức chế adenylcyclase, làm giảm sản xuất AMP vòng. Khi dùng morphin lặp đi lặp lại, cơ thể phản ứng bằng tăng tổng hợp AMP vòng, vì vậy liều morphin sau đòi hỏi phải cao hơn liều trước để receptor đáp ứng mạnh như cũ, đó là hiện tượng
quen thuốc.

** Nghiện thuốc*

Một số tác giả cho rằng khi dùng morphin ngoại sinh lâu sẽ dẫn tới 2 hậu quả:

- Receptor giảm đáp ứng với morphin.

- Cơ thể giảm sản xuất morphin nội sinh.

Sự thiếu hụt morphin nội sinh làm người dùng phải lệ thuộc vào morphin ngoại lai, đó là nghiện thuốc.

Người nghiện morphin thường có rối loạn về tâm lý, nói điêu, lười biếng, ít chú ý vệ sinh thân thể. Hay bị táo bón, co đồng tử, mất ngủ, chán ăn nên sút cân, thiếu máu, run... Khả năng đề kháng kém, vì vậy họ dễ bị chết vì các bệnh truyền nhiễm.

Người nghiện luôn "đói morphin", khi thôi thuốc đột ngột, morphin nội sinh không đủ, các receptor của morphin đang trong tình trạng chống lại sự tác động thường xuyên của morphin bị rơi vào trạng thái "mất thăng bằng"; tỷ lệ GMPv/AMPv bị đảo ngược, dẫn đến một số rối loạn lâm sàng: vật vã, đau cơ, đau quặn bụng, vã mồ hôi, nôn, ỉa lỏng, chảy nước mũi, run, sởn gai ốc, dị cảm, tăng nhịp tim, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, giãn đồng tử, mất nước, sút cân. Ngoài ra, còn gặp một số dấu hiệu về thần kinh như: thao thức, bồn chồn, chán ăn, ngáp vặt, u sầu. Các biểu hiện này nặng nhất là 36 - 72 giờ sau khi dùng liều thuốc cuối cùng và mất dần sau 2 - 5 tuần.

– Cai nghiện morphin

Người nghiện cần được cách ly, kết hợp giữa lao động chân tay với tâm lý liệu pháp và dùng thuốc. Trong thực tế, dù đã cai được cũng dễ bị nghiện lại.

- Dùng thuốc loại morphin

Phương pháp cổ điển để cai nghiện morphin là dùng methadon, một opioid có tác dụng kéo dài. Methadon có tác dụng làm nhẹ cơn đói ma túy, phong toả tác dụng gây khoái cảm của các chất dạng thuốc phiện do đó làm các triệu chứng của hội chứng cai xảy ra êm đềm hơn, nhẹ nhàng hơn và không thôi thúc tìm ma túy cấp bách ở người nghiện.

Việc điều trị bằng methadon được chia làm hai giai đoạn:

+ Điều trị tấn công: liều thường dùng từ 10 - 40 mg/ngày (không quá 120 mg/ngày), kéo dài 3 - 5 ngày, sau đó bắt đầu giảm liều từng đợt, mỗi đợt giảm 5 mg.

+ Điều trị duy trì: kéo dài từ 9 - 12 tháng, sau đó giảm dần liều rồi ngừng hẳn.

Hiện nay, đang dùng thử levomethadyl acetat (L - α - acetylmethadon) trong cai nghiện heroin vì thuốc có thời gian tác dụng rất dài, 3 ngày mới cần uống 1 lần.

- Không dùng thuốc loại morphin:

+ Điều trị triệu chứng: chống bồn chồn, vật vã bằng benzodiazepin hay thuốc an thần kinh. Chống đau bằng các thuốc giảm đau phi steroid (aspirin, paracetamol). Dùng loperamid (là opioid ít tác dụng trên thần kinh trung ương) để chống tiêu chảy. Chống nôn, chống mất ngủ...

+ Điều trị bằng clonidin: tại vùng nhân lục (locus ceruleus) có nhiều nơron của noradrenalin, các nơron này bình thường bị các opioid tác động trên các receptor muy ức chế. Khi cai thuốc, các nơron noradrenalin được thoát ức chế, gây nên các triệu chứng cường giao cảm, vì thế sẽ rất hiệu quả nếu dùng clonidin, thuốc cường α_2 adrenergic trước synap, có tác dụng làm giảm tiết noradrenalin. Clonidin thường được dùng 0,1 mg/lần, mỗi ngày 2 lần (tối đa 0,4 mg/ngày), trong 3 - 4 tuần.

Ngoài ra có thể dùng các thuốc đối kháng với morphin như naloxon, naltrexon.

2.2. Dẫn xuất của morphin

Một số dẫn xuất của morphin như thebain, dionin, dicodid, eucodal... có tác dụng giảm đau, gây sảng khoái, gây nghiện như morphin. Người nghiện morphin có thể dùng những dẫn xuất này để thay thế. Đặc biệt có heroin gây nghiện mạnh hơn hẳn những dẫn xuất khác nên không dùng làm thuốc.

2.3. Các opioid thường dùng

2.3.1. Pethidin (Meperidin, Dolosal, Dolargan)

2.3.1.1. Tác dụng

- Sau khi uống 15 phút, pethidin đã có tác dụng giảm đau mặc dù không mạnh bằng morphin (kém 7 - 10 lần). Ít gây nôn, không gây táo bón. Không giảm ho, pethidin cũng gây an thần, làm dịu, ức chế hô hấp như morphin.

- Pethidin làm giảm huyết áp, nhất là ở tư thế đứng, do làm giảm sức cản ngoại vi và làm giảm hoạt động của hệ giao cảm.

Khi dùng qua đường tĩnh mạch, pethidin làm tăng lưu lượng tim, làm tim đập nhanh, do đó có thể nguy hiểm cho người bị bệnh tim.

- Ở đường mật, thuốc làm co thắt cơ oddi, vì vậy khi đau đường mật phải dùng thêm atropin.

2.3.1.2. Dược động học

Hấp thu dễ qua các đường dùng. Sau khi uống, khoảng 50% pethidin phải qua chuyển hoá ban đầu ở gan. Thời gian bán thải là 3 giờ.

Gắn với protein huyết tương khoảng 60%.

Pethidin ít tan trong lipid, nên có ái lực với thần kinh trung ương yếu hơn morphin.

2.3.1.3. Tác dụng không mong muốn

Pethidin ít độc hơn morphin.

Thường gặp: buồn nôn, nôn, khô miệng.

Hiếm gặp các tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương như buồn ngủ, suy giảm hô hấp, ngất.

2.3.1.4. Áp dụng điều trị

- Chỉ định: giảm đau, tiền mê.

- Chống chỉ định như morphin.

- Liều lượng: uống hoặc đặt hậu môn 0,05g mỗi lần, ngày dùng 2 - 3 lần

Tiêm bắp 1 mL dung dịch 1%, liều tối đa: 0,05 g mỗi lần, 0,15g trong 24 giờ.

2.3.1.5. Tương tác thuốc

- Dùng pethidin cùng MAOI gây nguy hiểm: ức chế mạnh hô hấp, hôn mê, sốt cao, hạ huyết áp, co giật....

- Clopromazin làm tăng tác dụng ức chế hô hấp của pethidin

- Scopolamin, barbiturat và rượu làm tăng độc tính của pethidin, do đó phải giảm liều pethidin khi dùng đồng thời.

2.3.2. Methadon (Dolophin, Amidon, Phenadon)

Là thuốc tổng hợp, tác dụng chủ yếu trên receptor muy.

2.3.2.1. Tác dụng

Methadon có tác dụng tương tự morphin nhưng nhanh hơn và kéo dài hơn, ít gây táo bón. Gây giảm đau mạnh hơn pethidin. Dễ gây buồn nôn và nôn.

2.3.2.2. Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, 90% gắn với protein huyết tương. Nhờ có nhóm ceton và amin trong cấu trúc nên methadon có liên kết đồng hoá trị bền với protein não. Thuốc có thể tích luỹ nếu dùng liên tiếp. Chuyển hoá qua gan với phản ứng N - khử methyl. Thải trừ qua nước tiểu và mật. Thời gian bán thải khoảng 15 - 40 giờ.

2.3.2.3. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn và độc tính giống như morphin. Khi dùng kéo dài, methadon có thể làm ra nhiều mồ hôi, tăng bạch cầu lympho, tăng nồng độ prolactin, albumin và globulin trong máu.

2.3.2.4. Áp dụng điều trị

Trên lâm sàng, methadon được dùng để giảm đau và cai nghiện morphin, heroin.

Liều lượng: uống mỗi lần 2,5 mg, ngày 2 - 3 lần, tuỳ thuộc mức độ đau và phản ứng của bệnh nhân.

2.3.3. Fentanyl (Sublimaze, Fentanest, Leptanal)

Thuốc tổng hợp, tác dụng chủ yếu trên receptor muy.

2.3.3.1. Tác dụng

Fentanyl giảm đau mạnh gấp 100 lần morphin, tác dụng nhanh (khoảng 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch) và kéo dài 1 - 2 giờ.

2.3.3.2. Dược động học

Thuốc chỉ dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. 80% fentanyl gắn với protein huyết tương; phân bố một phần trong dịch não tuỷ, nhau thai và sữa.

Fentanyl bị chuyển hoá ở gan và mất hoạt tính. Thải trừ qua nước tiểu (khoảng10% dưới dạng chưa chuyển hoá).

2.3.3.3. Tác dụng không mong muốn

Khoảng 45% trường hợp điều trị với fentanyl có thể xuất hiện tác dụng không mong muốn.

- Toàn thân: chóng mặt, ngủ lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, ra mồ hôi, đỏ bừng mặt, sảng khoái.

- Tiêu hoá: buồn nôn, nôn, táo bón, co thắt túi mật, khô miệng.

- Tuần hoàn: chậm nhịp tim, hạ huyết áp thoáng qua, đánh trống ngực, loạn nhịp.

- Hô hấp: thở nhanh, suy hô hấp, ngạt thở.

- Cơ xương: co cứng cơ bao gồm cơ lồng ngực, giật rung.

- Mắt: co đồng tử.

2.3.3.4. Áp dụng điều trị

** Chỉ định*

- Giảm đau trong phẫu thuật.

- Phối hợp với droperidol để giảm đau, an thần.

- Phối hợp trong gây mê.

** Chống chỉ định*

- Các trường hợp đau nhẹ (có thể dùng các thuốc giảm đau khác như acetaminophen).

- Nhược cơ.

- Thận trọng trong các trường hợp: bệnh phổi mạn tính, chấn thương sọ não và tăng áp lực sọ não, bệnh tim, trầm cảm, phụ nữ có thai.

Fentanyl được chỉ định đối với phụ nữ cho con bú, mặc dù thuốc có mặt ở trong sữa mẹ nhưng với liều điều trị fentanyl không ảnh hưởng đến trẻ đang bú.

** Liều lượng*

- Dùng cho tiền mê: 50 - 100 µg, có thể tiêm bắp 30 - 60 phút trước khi gây mê.

- Giảm đau trong phẫu thuật: 0,07 - 1,4 µg/kg thể trọng, có thể nhắc lại trong 1 - 2 giờ nếu cần.

2.3.3.5. Tương tác thuốc

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương như rượu, thuốc ngủ, thuốc mê, phenothiazin... làm tăng tác dụng giảm đau của fentanyl.

- Fentanyl làm giảm hấp thu của một số thuốc như metoclopamid, mexiletin... khi dùng phối hợp.

- Huyết áp giảm mạnh khi phối hợp fentanyl với thuốc ức chế β - adrenergic và thuốc chẹn kênh calci.

2.3.3.6. Chế phẩm

Sulfentanyl (Sufenta)

- Tác dụng và chỉ định tương tự fentanyl. Mạnh hơn fentanyl 10 lần, cũng gây cứng cơ.

- Gắn với protein huyết tương trên 90%, thời gian bán thải 2 - 3 giờ.

- Thường tiêm tĩnh mạch 8 µg/kg.

Alfentanil (Alfenta)

Tác dụng nhanh và ngắn hơn sufentanyl nên còn dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Thường được dùng để khởi mê và giảm đau, phối hợp với thuốc mê loại barbiturat, nitơoxyd.

2.3.4. Propoxyphen

2.3.4.1. Tác dụng

Propoxyphen có công thức gần giống methadon, tác động chủ yếu trên receptor muy. Tác dụng giảm đau kém, chỉ bằng 1/2 đến 2/3 codein: 90 - 120 mg propoxyphen hydroclorid theo đường uống, có tác dụng giảm đau tương tự 60 mg codein hoặc 60 mg aspirin.

2.3.4.2. Dược động học

Sau khi uống 1 - 2 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu. Chuyển hoá chủ yếu qua gan, nhờ phản ứng N - khử methyl. Thời gian bán thải từ 6 - 12 giờ. Chất chuyển hoá là norpropoxyphen có thời gian bán thải dài hơn (khoảng 30 giờ).

2.3.4.3. Tác dụng không mong muốn

Propoxyphen có thể gây ức chế hô hấp, co giật, hoang tưởng, ảo giác, độc với tim...

2.3.4.4. Áp dụng điều trị

Dùng để giảm đau nhẹ và trung bình. Propoxyphen thường được phối hợp với aspirin hoặc acetaminophen.

2.3.5. Các opioid có tác dụng hỗn hợp: vừa hiệp đồng - vừa đối lập, hoặc hiệp đồng một phần (Agonist - antagonist; partial agonist).

Có nhiều thuốc gắn trên receptor muy, tranh chấp với morphin và các opioid khác nhưng không gây tác dụng gì, được gọi là thuốc đối lập tranh chấp, ví dụ naloxon, cyclazocin... Ngược lại, một số thuốc sau khi tranh chấp được receptor còn có thể gây ra một số tác dụng dược lý hoặc trên receptor muy, hoặc trên các receptor khác như delta và kappa. Các thuốc đó được gọi là thuốc có tác dụng hỗn hợp hoặc hiệp đồng một phần, ví dụ: pentazocin, nalbuphin...

2.3.5.1. Pentazocin

Pentazocin là một dẫn xuất benzomorphan, cấu trúc có nhiều điểm giống morphin.

** Tác dụng:*

– Thuốc có tác dụng đối kháng tại receptor muy nhưng lại có tác dụng hiệp đồng tại receptor kappa$_1$, gây an thần, giảm đau và ức chế hô hấp.

– Tác dụng giảm đau như morphin nhưng không gây sảng khoái.

– Khi dùng liều cao, pentazocin làm tăng huyết áp và nhịp tim.

** Dược động học:*

Hấp thu dễ qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 1 - 3 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu. Thời gian bán thải khoảng 4 - 5 giờ. Vì phải qua chuyển hoá lần đầu ở gan nên chỉ 20% pentazocin vào được vòng tuần hoàn. Thuốc qua được hàng rào nhau thai.

** Tác dụng không mong muốn:*

Pentazocin có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn: an thần, vã mồ hôi, chóng mặt, buồn nôn và nôn... Thuốc ức chế hô hấp khi dùng ở liều cao.

** Áp dụng điều trị:*

Thuốc được chỉ định trong những cơn đau nặng, mạn tính hoặc khi người bệnh không dùng được các thuốc giảm đau khác.

Thường dùng dung dịch pentazocin lactat chứa 30 mg pentazocin base/1 mL. Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 30 mg mỗi lần, sau 4 giờ có thể tiêm lại.

Hiện nay có những chế phẩm phối hợp giữa pentazocin với aspirin hay acetaminophen.

2.3.5.2. Buprenorphin

Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của thebain. Buprenorphin hiệp đồng một phần trên receptor muy, có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin từ 25 - 50 lần.

Hấp thu dễ qua các đường dùng: uống, dưới lưỡi, tiêm bắp... Gắn với protein huyết tương khoảng 96%, thời gian bán thải 3 giờ.

Được dùng để giảm đau trên lâm sàng. Thường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,3 mg mỗi lần, ngày dùng 3 - 4 lần.

2.4. Thuốc đối kháng với opioid

Thay đổi công thức hoá học của morphin, đặc biệt ở vị trí 17 mang nhóm N-methyl, nhóm đặc hiệu kích thích receptor muy, sẽ được các chất đối kháng.

Ví dụ:

Morphin → nalorphin

Levorphanol → levallorphan

Oxymorphon → naloxon, naltrexon

Các chất này đối lập được các tác dụng do morphin gây ra, chủ yếu là những dấu hiệu ức chế như giảm đau, ức chế hô hấp, an thần, sảng khoái. Thời gian tác dụng nói chung ngắn hơn morphin.

Nalorphin không được dùng trên lâm sàng vì ức chế hô hấp, làm chậm nhịp tim, co đồng tử, sảng khoái.

2.4.1. Naloxon (Narcan, Narcanti)

2.4.1.1. Tác dụng

Khác với levallorphan hoặc nalorphin, naloxon ít hoặc không có hoạt tính chủ vận. Ở người đã dùng liều lớn opioid, naloxon đối kháng phần lớn những tác dụng không mong muốn của opioid như ức chế hô hấp, an thần, gây ngủ...

Khi dùng, naloxon có thể gây ra hội chứng thiếu thuốc sớm ở người nghiện opioid, tuy vậy dùng liều cao sẽ ngăn chặn được triệu chứng suy hô hấp trong hội chứng này.

2.4.1.2. Dược động học

Mặc dù được hấp thu dễ qua đường tiêu hoá nhưng naloxon bị chuyển hoá ở gan trước khi vào vòng tuần hoàn nên liều uống phải lớn hơn nhiều so với liều tiêm. Thuốc có tác dụng nhanh (1 - 2 phút sau khi tiêm tĩnh mạch) thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều và đường dùng.

Sau khi tiêm, naloxon phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể. Thời gian bán thải là 60 - 90 phút.

2.4.1.3. Tác dụng không mong muốn

- Tim mạch: tăng huyết áp (có khi giảm huyết áp), nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất.

- Thần kinh trung ương: mất ngủ, kích thích, lo âu.

- Tiêu hoá: buồn nôn, nôn.

- Nhìn mờ, ban đỏ ngoài da.

2.4.1.4. Áp dụng điều trị

Naloxon được dùng để điều trị ngộ độc cấp các opiat và opioid, cai nghiện opioid.

Phải hết sức thận trọng khi dùng naloxon cho người có bệnh tim mạch, phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều lượng cho người lớn: 0,4 - 2 mg, tiêm tĩnh mạch, 2 - 3 phút tiêm nhắc lại nếu cần. Tổng liều 10 mg.

Vì thời gian tác dụng của naloxon rất ngắn (60 - 90 phút) nên cần truyền liên tục naloxon khi bệnh nhân ngộ độc opium nặng.

2.4.2. Naltrexon

Đối kháng với opioid mạnh hơn naloxon, thường dùng đường uống. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 1 - 2 giờ. Thời gian bán thải là 3 giờ.

Naltrexon được chuyển hoá thành 6 - naltrexon (có hoạt tính sinh học yếu hơn nhưng thời gian bán thải dài hơn, khoảng 13 giờ).

Naltrexon được dùng để cai nghiện opioid (uống 100 mg/ngày), cai nghiện rượu (phối hợp với disulfiram).

2.5. Morphin nội sinh

Hai năm sau khi tìm ra receptor của opiat, một số công trình nghiên cứu cho thấy receptor của morphin còn có ái lực rất mạnh với một số peptid đặc hiệu sẵn có trong cơ thể động vật, những peptid này gây ra những tác dụng giống morphin.

Các morphin nội sinh được chia thành 3 họ:

- Enkephalin (Met-enkephalin và leu-enkephalin).

- Endorphin.

- Dynorphin.

Mỗi loại có chất tiền thân khác nhau và phân bố ở những vị trí khác nhau trên thần kinh trung ương.

Các morphin nội sinh hoạt động như một chất dẫn truyền thần kinh hoặc chất điều biến của dẫn truyền hoặc là hormon thần kinh. Vì thế, chúng tham gia vào các cơ chế giảm đau, các cảm giác thèm muốn (ăn uống, tình dục), các quá trình cảm xúc, tâm thần, trí nhớ.

Ở tuỷ sống, morphin nội sinh ức chế giải phóng chất P, là một decapeptid (10 acid amin) được giải phóng tại ngọn dây thần kinh cảm giác ở sừng sau tuỷ sống. Chất P có vai trò kiểm tra đường cảm giác truyền vào và kích thích các nơron vận động của sừng trước để gây phản xạ tự vệ.

Các enkephalin là pentapeptid có tác dụng giảm đau rất ngắn vì bị giáng hoá nhanh trong cơ thể nhờ các enzym: dipeptidyl amino peptidase, aminopeptidase và enkephalinase. Các endorphin có 4 loại, nhưng chỉ có beta endorphin có tác dụng giảm đau mạnh và lâu (3 - 4 giờ) vì tương đối vững bền.

3. THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG PHẢI LOẠI MORPHIN (xem bài "Thuốc hạ sốt – giảm đau – chống viêm")

4. THUỐC GIẢM ĐAU HỖ TRỢ

Thuốc giảm đau hỗ trợ có tác dụng hiệp đồng, làm tăng tác dụng giảm đau của các opioid và thuốc giảm đau chống viêm không steroid. Các thuốc này đặc biệt hiệu quả đối với đau do nguyên nhân thần kinh.

4.1. Thuốc chống trầm cảm

Tác dụng giảm đau không phụ thuộc vào tác dụng chống trầm cảm. Thường dùng trong các trường hợp đau kéo dài, có liên quan đến bệnh lý thần kinh.

Nhóm thuốc có tác dụng tốt nhất là thuốc chống trầm cảm loại ba vòng (xem bài "Thuốc chống trầm cảm").

4.2. Thuốc chống động kinh

Để giảm đau trong bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau sau zona, đau dây thần kinh, dự phòng cơn đau nửa đầu (migraine) có thể dùng các thuốc: phenytoin, carbamazepin và valproat (xem bài "Thuốc chữa động kinh").

5. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU

5.1. Chọn thuốc

Thuốc giảm đau chỉ điều trị triệu chứng, thuốc có thể che lấp các dấu hiệu của bệnh trong khi bệnh vẫn tiến triển nên phải hết sức cân nhắc khi sử dụng thuốc giảm đau. Khi lựa chọn thuốc cần chú ý đến cường độ và bản chất của đau. Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo nên uống thuốc theo bậc thang giảm

đau:

- Bậc 1 (đau nhẹ): dùng thuốc giảm đau không phải opioid như paracetamol, thuốc chống viêm không steroid.

- Bậc 2 (đau vừa): phối hợp thuốc loại opioid yếu (codein, oxycodon) với paracetamol, thuốc viêm không steroid hoặc thuốc giảm đau hỗ trợ.

- Bậc 3 (đau nặng): dùng thuốc giảm đau loại opioid mạnh: morphin, hydromorphon, methadon... phối hợp với thuốc chống viêm không steroid.

5.2. Đường dùng thuốc

Thông thường nên dùng đường uống. Tuy nhiên, trong các cơn đau nặng, cấp tính hoặc sau phẫu thuật lớn... phải dùng ngay các thuốc giảm đau mạnh loại opioid qua đường tiêm để tránh sốc và ảnh hưởng xấu của đau đến tiến triển của bệnh.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các tác dụng của morphin trên thần kinh trung ương.
2. Trình bày các tác dụng ngoại biên của morphin.
3. Phân tích mối liên quan giữa cấu trúc hoá học và tác dụng dược lý của các thuốc loại morphin.
4. Trình bày các chỉ định và chống chỉ định khi sử dụng morphin.
5. Trình bày các tác dụng không mong muốn và thận trọng khi dùng morphin.
6. Trình bày triệu chứng và cách xử trí ngộ độc cấp morphin.
7. Trình bày triệu chứng ngộ độc mạn tính và cách cai nghiện morphin.
8. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của pethidin.
9. Trình bày tác dụng và áp dụng điều trị của loperamid.
10. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của methadon.
11. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của pentazoxin.
12. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của fentanyl.

Bài 10
THUỐC HẠ SỐT - GIẢM ĐAU - CHỐNG VIÊM

MỤC TIÊU

1. Phân tích được những tác dụng chính và cơ chế tác dụng của thuốc chống viêm phi steroid (CVKS).

2. Trình bày được đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc: aspirin, indomethacin, diclofenac.

3. Trình bày được đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc: dẫn xuất Oxicam, dẫn xuất acid propionic, paracetamol và thuốc ức chế COX-2.

4. Nêu được 7 nguyên tắc khi sử dụng thuốc CVKS.

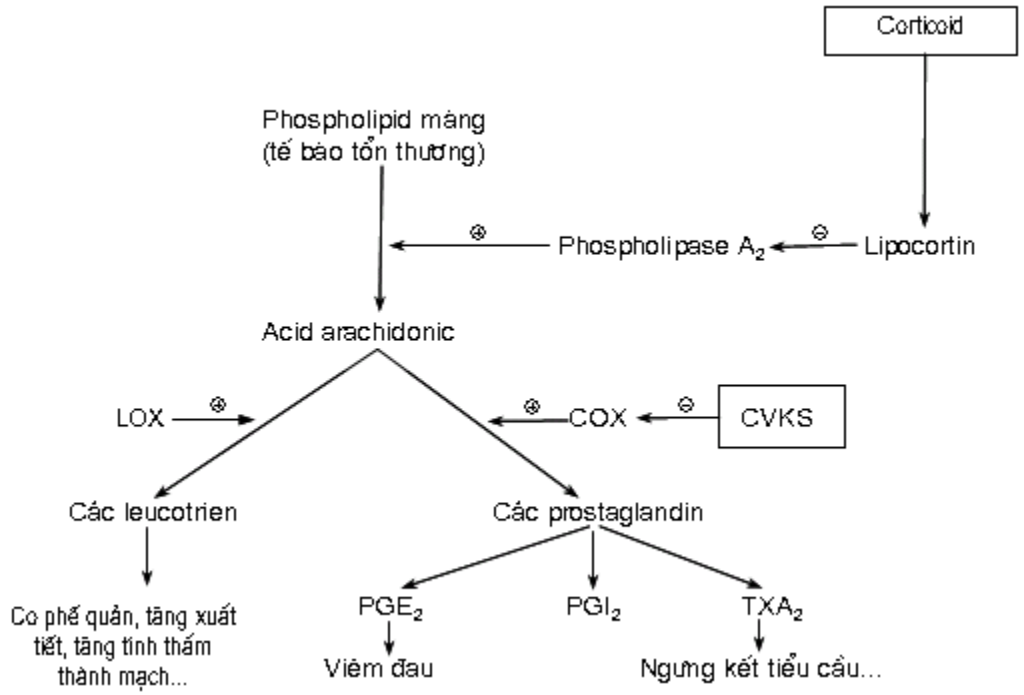
Các thuốc trong nhóm này rất khác nhau về cấu trúc hoá học, gồm các dẫn xuất của salicylat, pyrazolon, anilin, indol và một số thuốc khác. Tất cả các thuốc, ở mức độ khác nhau, đều có tác dụng hạ sốt, giảm đau, và - trừ dẫn xuất anilin - còn có tác dụng chống viêm, chống thấp khớp, chống đông vón tiểu cầu. Vì vậy còn được gọi chung là thuốc chống viêm không (mang nhân) steroid (CVKS) để phân biệt với các glucocorticoid, mang nhân sterol, được gọi là thuốc chống viêm steroid.

1. TÁC DỤNG CHÍNH VÀ CƠ CHẾ

Cơ chế chung của thuốc CVKS: ức chế sinh tổng hợp prostagladin

Vane 1971 cho rằng cơ chế tác dụng chính của các thuốc CVKS là ức chế enzym cyclooxygenase, làm giảm tổng hợp các prostaglandin là những chất trung gian hoá học có vai trò quan trọng trong việc làm tăng và kéo dài đáp ứng viêm ở mô sau tổn thương.

Khi tổn thương, màng tế bào giải phóng phospholipid màng. Dưới tác dụng của phospholipase A_2 (là enzym bị corticoid ức chế), chất này chuyển thành acid arachidonic. Sau đó, một mặt, dưới tác dụng của lipooxygenase (LOX), acid arachidonic cho các leucotrien có tác dụng co khí quản; mặt khác, dưới tác dụng của cyclooxygenase, acid arachidonic cho PGE_2 (gây viêm, đau), prostacyclin (PGI_2) và thromboxan A_2 (TXA_2) tác động đến sự ngưng kết tiểu cầu. Các CVKS ức chế COX nên ức chế được các phản ứng viêm (xem sơ đồ hình 10.1).



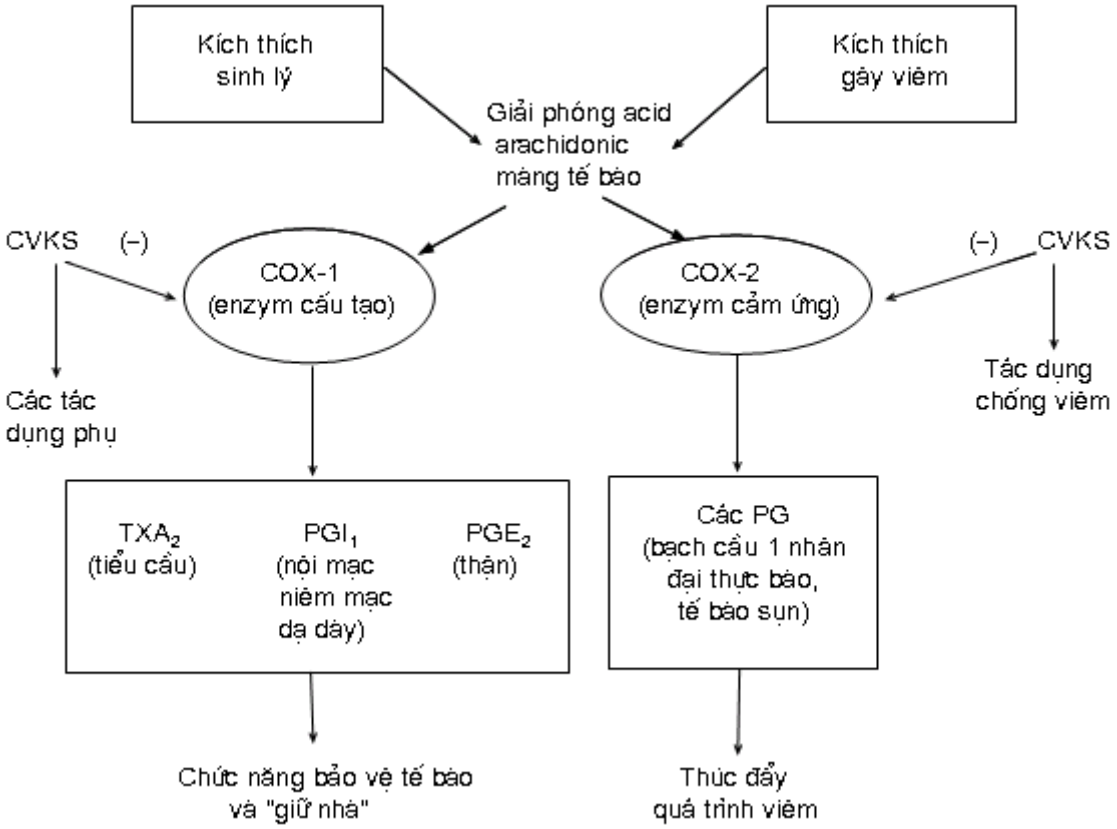
Hình 10.1. **Vị trí tác dụng của CVKS và corticoid trong tổng hợp PG**

Tuy nhiên, cơ chế trên chưa giải thích được đầy đủ những nhận xét lâm sàng trong quá trình sử dụng CVKS, như:

- Hiệu quả và tính an toàn của các thuốc CVKS không giống nhau.

- Hiệu quả ức chế tổng hợp PG và TX của các thuốc rất thay đổi. Nhiều thuốc ức chế mạnh tổng hợp PG hơn TX và ngược lại. Aspirin ức chế mạnh và không hồi phục sự ngưng kết tiểu cầu với liều thấp, nhưng phải liều rất cao mới có tác dụng chống viêm.

Từ mươi năm gần đây, các nghiên cứu đã cho thấy có 2 loại COX, được gọi là COX - 1 và COX - 2 có chức năng khác nhau và các thuốc chống viêm tác dụng với mức độ khác nhau trên COX - 1 và COX - 2 (sơ đồ hình 10.2).



Hình 10.2. **Vai trò sinh lý của COX-1 và COX-2**

- COX-1: hay PGG/H synthetase-1: có tác dụng duy trì các hoạt động sinh lý bình thường của tế bào, là một *"enzym cấu tạo"*. Enzym có mặt ở hầu hết các mô, thận, dạ dày, nội mạc mạch, tiểu cầu, tử cung, tinh hoàn... Tham gia trong quá trình sản xuất các PG có tác dụng bảo vệ, do đó còn gọi là "*enzym giữ nhà*" ("house keeping enzyme"):

+ Thromboxan A_2 của tiểu cầu.

+ Prostacyclin (PGI_2) trong nội mạc mạch, niêm mạc dạ dày.

+ Prostaglandin E_2 tại dạ dày bảo vệ niêm mạc.

+ Prostaglandin E_2 tại thận, đảm bảo chức năng sinh lý.

- COX-2 hay PGG/H synthetase-2 có chức năng thúc đẩy quá trình viêm. Thấy ở hầu hết các mô với nồng độ rất thấp, ở các tế bào tham gia vào phản ứng viêm (bạch cầu 1 nhân, đại thực bào, bao hoạt dịch khớp, tế bào sụn). Trong các mô viêm, nồng độ COX - 2 có thể tăng cao tới 80 lần do các kích thích viêm gây cảm ứng và hoạt hoá mạnh COX-2. Vì vậy COX-2 còn được gọi là "*enzym cảm ứng*".

Như vậy, thuốc ức chế COX-1 nhiều sẽ gây nhiều tác dụng không mong muốn, thuốc ức chế COX-2 mạnh sẽ có tác dụng chống viêm mạnh mà ít gây tác dụng phụ.

Ngoài tác dụng ức chế tổng hợp PG, các CVKS còn có thể có nhiều cơ chế khác. Các CVKS là các phân tử ưa lipid, dễ thâm nhập vào màng tế bào hoặc màng ty thể, nhất là vào các bạch cầu đa nhân, nên đã:

+ Ức chế tiết các enzym của các thể tiêu bào.

+ Ức chế sản xuất các gốc tự do.

+ Ức chế ngưng kết và kết dính các bạch cầu đa nhân trung tính.

+ Ức chế các chức năng màng của đại thực bào như ức chế NADPH, oxydase, phospholipasse C, protein G và sự vận chuyển của các anion qua màng.

1.1. Tác dụng chống viêm

Các CVKS có tác dụng trên hầu hết các loại viêm không kể đến nguyên nhân, theo các cơ chế sau:

- Ức chế sinh tổng hợp prostaglandin (PG) do ức chế có hồi phục cyclooxygenase (COX), làm giảm PGE_2 và $F_{1\alpha}$ là những trung gian hoá học của phản ứng viêm (Vane và cs. 1971).

- Làm vững bền màng lysosom (thể tiêu bào): ở ổ viêm, trong quá trình thực bào, các đại thực bào làm giải phóng các enzym của lysosom (hydrolase, aldolase, phosphatase acid, colagenase, elastase...), làm tăng thêm quá trình viêm. Do làm vững bền màng lysosom, các CVKS làm ngăn cản giải phóng các enzym phân giải, ức chế quá trình viêm.

- Ngoài ra có thể còn có thêm một số cơ chế khác như đối kháng với các chất trung gian hoá học của viêm do tranh chấp với cơ chất của enzym, ức chế di chuyển bạch cầu, ức chế phản ứng kháng nguyên - kháng thể.

Tuy các CVKS đều có tác dụng giảm đau - chống viêm, song lại khác nhau giữa tỷ lệ liều chống viêm/liều giảm đau. Tỷ lệ ấy lớn hơn hoặc bằng 2 với hầu hết các CVKS, kể cả aspirin (nghĩa là liều có tác dụng chống viêm cần phải gấp đôi liều có tác dụng giảm đau) nhưng lại chỉ gần bằng 1 với indometacin, phenylbutazon và piroxicam.

1.2. Tác dụng giảm đau

Chỉ có tác dụng với các chứng đau nhẹ, khu trú. Tác dụng tốt với các chứng đau do viêm (đau khớp,

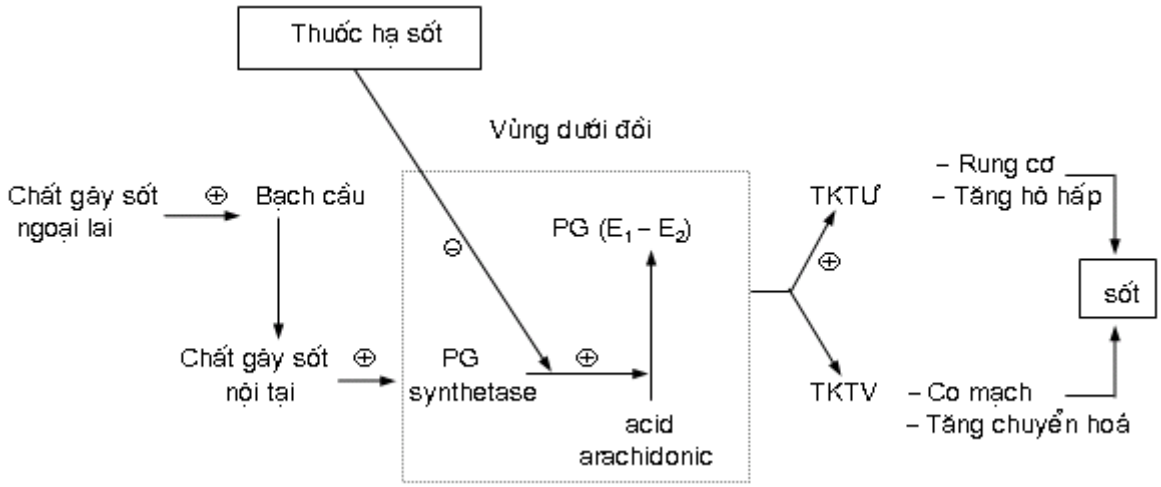
viêm cơ, viêm dây thần kinh, đau răng, đau sau mổ). Khác với morphin, các thuốc này không có tác dụng với đau nội tạng, không gây ngủ, không gây khoan khoái và không gây nghiện. Theo Moncada và Vane (1978), do làm giảm tổng hợp $PGF_{2\alpha}$ nên các CVKS làm giảm tính cảm thụ của các ngọn dây thần kinh cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotinin.

Đối với một số chứng đau sau mổ, CVKS có thể có tác dụng giảm đau mạnh hơn cả morphin vì mổ đã gây ra viêm.

Trong đau do chèn ép cơ học hoặc tác dụng trực tiếp của các tác nhân hoá học, kể cả tiêm trực tiếp prostaglandin, các CVKS có tác dụng giảm đau kém hơn, càng chứng tỏ cơ chế quan trọng của giảm đau do CVKS là do ức chế tổng hợp PG. Ngoài ra có thể còn những cơ chế khác.

1.3. Tác dụng hạ sốt

Với liều điều trị, CVKS chỉ làm hạ nhiệt trên những người sốt do bất kỳ nguyên nhân gì, không có tác dụng trên người thường. Khi vi khuẩn, độc tố, nấm... (gọi chung là các chất gây sốt ngoại lai) xâm nhập vào cơ thể sẽ kích thích bạch cầu sản xuất các chất gây sốt nội tại (các cytokin, interferon, TNFα ...). Chất này hoạt hoá prostaglandin synthetase, làm tăng tổng hợp PG (đặc biệt là PGE_1, E_2) từ acid arachidonic của vùng dưới đồi, gây sốt do làm tăng quá trình tạo nhiệt (rung cơ, tăng hô hấp, tăng chuyển hoá) và giảm quá trình mất nhiệt (co mạch da). Thuốc CVKS do ức chế prostaglandin synthetase, làm giảm tổng hợp PG, có tác dụng hạ sốt do làm tăng quá trình thải nhiệt (giãn mạch ngoại biên, ra mồ hôi), lập lại thăng bằng cho trung tâm điều nhiệt ở vùng dưới đồi. Các CVKS không ức chế được sốt do tiêm trực tiếp PG vào vùng dưới đồi. Vì không có tác dụng đến nguyên nhân gây sốt nên thuốc hạ sốt chỉ có tác dụng chữa triệu chứng, sau khi thuốc bị thải trừ, sốt sẽ trở lại.

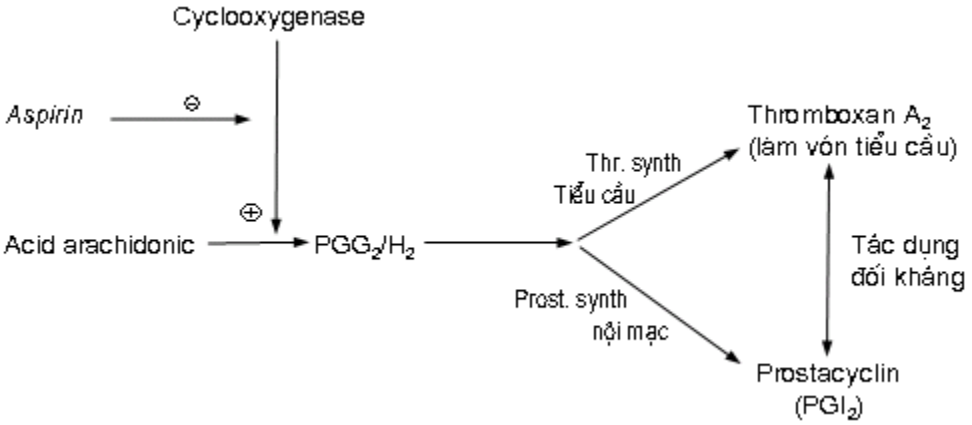


Hình 10.3. **Cơ chế gây sốt và tác dụng của thuốc hạ sốt**

1.4. Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu

Trong màng tiểu cầu có chứa nhiều thromboxan synthetase là enzym chuyển endoperoxyd của PGG_2/H_2 thành thromboxan A_2 (chỉ tồn tại 1 phút) có tác dụng làm đông vón tiểu cầu. Nhưng nội mạc mạch cũng rất giàu prostacyclin synthetase, là enzym tổng hợp PGI_2 có tác dụng đối lập với thromboxan A_2. Vì vậy tiểu cầu chảy trong mạch bình thường không bị đông vón. Khi nội mạch bị tổn thương, PGI_2 giảm; mặt khác, khi tiểu cầu tiếp xúc với thành mạch bị tổn thương, ngoài việc giải phóng ra

thromboxan A_2 còn phóng ra các "giả túc" làm dính các tiểu cầu với nhau và với thành mạch, dẫn tới hiện tượng ngưng kết tiểu cầu. Các CVKS ức chế thromboxan synthetase, làm giảm tổng hợp thromboxan A_2 của tiểu cầu nên có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu (hình 10.4).



***Hình 10.4.* Cơ chế ức chế đông vón tiểu cầu**

Tiểu cầu không có khả năng tổng hợp protein nên không tái tạo được cyclooxyganase. Vì thế, một liều nhỏ của aspirin (40 - 100 mg/ngày) đã có thể ức chế *không hồi phục* cyclooxyganase suốt cuộc sống của tiểu cầu (8 - 11 ngày)

2. CÁC DẪN XUẤT

Phân loại hoá học các thuốc CVKS

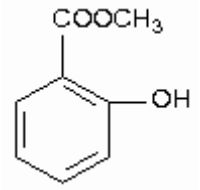
Loại ức chế COX không chọn lọc
Nhóm acid salicylic
– Aspirin
Nhóm pirazolon
– Phenylbutazon
Nhóm indol
– Indometacin, sulindac
– Etodolac (riêng thuốc này lại ức chế chọn lọc COX-2)
Nhóm acid enolic
– Oxicam (piroxicam, meloxicam)
Nhóm acid propionic
– Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, fenoprofen

Nhóm dẫn xuất acid phenylacetic – Diclofenac *Nhóm dẫn xuất acid heteroarylacetic* – Tolmetin, ketorolac
Loại ức chế chọn lọc COX-2 *Nhóm furanon có nhóm thế diaryl* – Rofecoxib *Nhóm pyrazol có nhóm thế diaryl* – Celecoxib *Nhóm acid indol acetic* – Etodolac *Nhóm sulfonanilid* – Nimesulid

2.1. Dẫn xuất acid salicylic

2.1.1. Acid salicylic (acidum salicylicum)

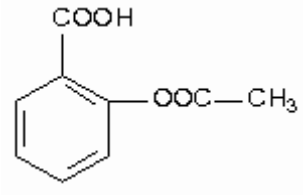
Tinh thể hình kim, không màu, nhẹ, óng ánh, không mùi, vị chua và hơi ngọt, khó tan trong nước. Do kích ứng mạnh niêm mạc nên không dùng để uống. Dùng ngoài da, dung dịch 10% để chữa chai chân, hột cơm, nấm da...



Acid salicylic

2.1.2. Acid acetylsalicylic (aspirin)

Kết tinh hình kim trắng, hơi chua, khó tan trong nước, dễ tan hơn trong rượu và các dung dịch base. Là sản phẩm acetyl hoá của acid salicylic giảm tính kích ứng nên uống được.



Acid acetyl salicylic

2.1.2.1. Đặc điểm tác dụng

- Tác dụng hạ sốt và giảm đau trong vòng 1 - 4 giờ với liều 500 mg/lần. Không gây hạ thân nhiệt.

- Tác dụng chống viêm: chỉ có tác dụng khi dùng liều cao, trên 3g/ngày. Liều thấp chủ yếu là hạ sốt và giảm đau.

- Tác dụng thải trừ acid uric: liều thấp (1 - 2g/ngày) làm giảm thải trừ acid uric qua nước tiểu do làm giảm bài xuất chất này ở ống lượn xa. Liều cao (2 - 5g/ngày) làm đái nhiều urat do ức chế tái hấp thu acid uric ở ống lượn gần.

- Tác dụng trên tiểu cầu và đông máu:

Aspirin với liều thấp (40 - 325mg/ngày) đã ức chế mạnh cyclooxygenase của tiểu cầu, làm giảm tổng hợp thromboxan A_2 (chất làm ngưng kết tiểu cầu) nên làm giảm ngưng kết tiểu cầu. Liều cao hơn, ức chế cyclooxygenase của thành mạch, làm giảm tổng hợp PGI_2 (prostacyclin) là chất chống kết dính và lắng đọng tiểu cầu, gây tác dụng ngược lại. Nhưng tác dụng trên tiểu cầu mạnh hơn nhiều.

Liều cao aspirin cũng làm giảm tổng hợp prothrombin, có thể là do đối kháng với vitamin K. Vì vậy, aspirin có tác dụng chống đông máu.

- Tác dụng trên ống tiêu hoá:

Niêm mạc dạ dày - ruột sản xuất ra PG, đặc biệt là PGE_2, có tác dụng làm tăng tạo chất nhầy và có thể là cả kích thích phân bào để thay thế các tế bào niêm mạc bị phá huỷ. Như vậy, vai trò của PGE là để bảo vệ niêm mạc đường tiêu hoá. Aspirin và các thuốc chống viêm phi steroid nói chung, với mức độ khác nhau, ức chế cyclooxygenase, làm giảm PG, tạo điều kiện cho HCl và pepsin của dịch vị gây tổn thương cho niêm mạc sau khi "hàng rào" bảo vệ bị suy yếu. Vì vậy, không được dùng thuốc cho những người có tiền sử loét dạ dày và phải uống thuốc sau bữa ăn.

2.1.2.2. Dược động học

Ở pH của dạ dày, các dẫn xuất salicylic ít bị ion hoá cho nên dễ khuếch tán qua màng, được hấp thụ tương đối nhanh vào máu rồi bị thuỷ phân thành acid salicylic, khoảng 50 - 80% gắn với protein huyết tương, bị chuyển hoá ở gan, thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thải trừ qua nước tiểu 50% trong 24 giờ dưới dạng tự do, glycuro - hợp, acid salicylic và acid gentisic. Nếu pH của nước tiểu base, thải trừ salicylic tăng.

2.1.2.3. Độc tính

- Mặc dầu các dẫn xuất salicylic đều ít độc, dễ uống, nhưng dùng lâu có thể gây "hội chứng

salicyle" ("salicylisme"): buồn nôn, ù tai, điếc, nhức đầu, lú lẫn.

- Dị ứng: phù, mày đay, mẩn, phù Quincke, hen.

- Xuất huyết dạ dày thể ẩn (có hồng cầu trong phân) hoặc thể nặng (loét, nôn ra máu).

- Nhiễm độc với liều trên 10 g. Do aspirin kích thích trung tâm hô hấp, làm thở nhanh và sâu (nên gây nhiễm alcali hô hấp), sau đó vì áp lực riêng phần của CO_2 giảm, mô giải phóng nhiều acid lactic, đưa đến hậu quả nhiễm acid do chuyển hoá (hay gặp ở trẻ em vì cơ chế điều hoà chưa ổn định).

Liều chết đối với người lớn khoảng 20g.

2.1.2.4. Liều lượng và chế phẩm

- Uống 1 - 6 g/ngày, chia làm nhiều lần. Dùng để hạ sốt, giảm đau và chống viêm (thấp khớp cấp, thấp khớp mạn, viêm đa khớp, viêm thần kinh...)

Viên nén aspirin 0,5g (biệt dược: Acesal, Aspro, Polopyrin).

- Lysin acetyl salicylat (Aspégic): là dạng muối hoà tan, mỗi lọ tương đương với 0,5g aspirin.

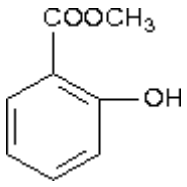
Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 - 4 lọ/ngày.

- Aspirin pH8: viên nén chứa 0,5 g aspirin, được bao bằng chất kháng với dịch vị, nhưng tan trong dịch ruột, ở đoạn 2 của tá tràng, từ đó thuốc được hấp thu vào máu và bị thuỷ phân thành acid salicylic. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 7 giờ, thời gian bán thải dài hơn aspirin bình thường, do đó giảm được số lần uống thuốc trong ngày, rất tiện lợi cho các trường hợp điều trị kéo dài.

2.1.3. Methyl salicylat

Dung dịch không màu, mùi hắc lâu, chỉ dùng xoa bóp giảm đau tại chỗ. Ngấm qua da cho nên khi xoa bóp, thấy metyl salicylat trong nước tiểu.

2.2. Dẫn xuất pyrazolon



Methyl salicylac

Hiện chỉ còn dùng một cách hạn chế phenylbutazon. Các dẫn xuất khác như phenazon (antipyrin), aminophenazon (pyramidon), metamizol (analgin), không còn dùng nữa vì có nhiều độc tính với máu (giảm bạch cầu, suy tuỷ), với thận (đái albumin, viêm ống thận cấp, vô niệu).

Chỉ dùng phenylbutazon cho viêm cứng khớp và viêm đa khớp mạn tính tiến triển khi các thuốc CVKS khác không còn tác dụng và phải theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Liều lượng và chế phẩm:

Ngày đầu uống 200 mg chia làm 2 lần uống trong hoặc sau bữa ăn, tăng dần liều tới 600 mg/ngày. Tuỳ theo tình trạng bệnh và sức chịu đựng của người bệnh, có thể giữ liều đó trong 4 - 5 ngày, sau đó giảm xuống liều duy trì 100 - 200 mg. Nói chung, một đợt thuốc không quá 15 ngày, sau đó nghỉ 4 - 5 ngày mới dùng.

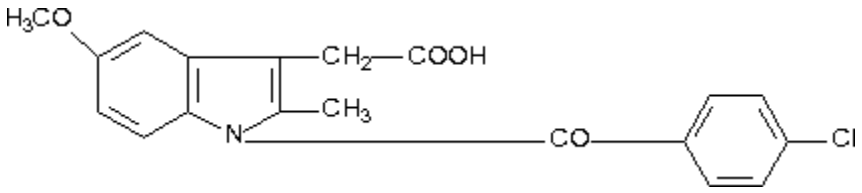
Phenylbutazon viên 50 và 100 mg.

Oxyphenbutazon (Tandery) viên 100 mg.

Trong tương lai gần sẽ không dùng loại thuốc này.

2.3. Dẫn xuất indol

2.3.1. Indometacin



Indometacin

2.3.1.1. Đặc điểm tác dụng

- Tác dụng giảm viêm mạnh hơn phenylbutazon 20 - 80 lần và mạnh hơn hydrocortison 2 - 4 lần. Đối kháng rõ với PG. Tác dụng cả trên giai đoạn đầu và giai đoạn muộn (mạn tính) của viêm.

- Tác dụng giảm đau liên quan mật thiết với tác dụng chống viêm (liều chống viêm/liều giảm đau = 1).

- Có tác dụng hạ sốt, nhưng không dùng để chữa sốt đơn thuần vì có nhiều độc tính và đã có thuốc hạ sốt khác thay thế (paracetamol, aspirin).

- Sinh khả dụng gần bằng 100%. Gắn protein huyết tương 99%, thấm được vào dịch ổ khớp (bằng khoảng 20% nồng độ huyết tương).

2.3.1.2. Độc tính

Xảy ra cho khoảng 20 - 50% người dùng thuốc.

Có thể gây chóng mặt, nhức đầu (vì công thức của indomatacin tương tự như serotonin), rối loạn tiêu hoá, loét dạ dày. Vì thế không được dùng cho người có tiền sử dạ dày.

2.3.1.3. Chỉ định

- Viêm xương khớp, hư khớp, thấp khớp cột sống, viêm nhiều khớp mạn tính tiến triển, đau lưng,

viêm dây thần kinh...

- Chế phẩm và liều lượng: Indometacin (Indocid; Indocin): viên nén hoặc viên nang 25 mg. Thuốc đạn 50 - 100 mg. Mỗi ngày uống 50 - 150 mg chia làm nhiều lần.

2.3.2. Sulindac

Sulindac là tiền chất (prodrug): bản thân nó không có hoạt tính, vào cơ thể được chuyển hoá thành dẫn chất sulfat có hoạt tính sinh học mạnh, ức chế cyclooxygenase 500 lần mạnh hơn sulindac. Về cấu trúc hoá học, sulindac là indometacin đã được thay methoxy bằng fluor và thay Cl bằng gốc methylsulfinyl (CH_3SO-).

- Trong thực nghiệm, tác dụng dược lý của sulindac bằng 1/2 indometacin; trong thực tế lâm sàng, tác dụng chống viêm và giảm đau của sulindac tương tự aspirin.

- Tỷ lệ và mức độ độc tính kém indometacin.

- Chế phẩm: Arthrocin, Artribid, Clinoril viên 150 và 200 mg; mỗi ngày uống 1 - 2 viên, liều tối đa 400mg/ngày, là liều tương đương với 4g aspirin hoặc 125 mg indometacin.

2.3.3. Etodolac

Là thuốc có tác dụng ức chế ưu tiên COX-2, hấp thu nhanh qua tiêu hoá, 99% gắn vào protein huyết tương, có chu kỳ gan ruột. Thời gian bán thải là 7 giờ.

Liều uống 200 - 400 mg.

2.4. Dẫn xuất enolic acid: oxicam (piroxicam, meloxicam và tenoxicam)

Là nhóm thuốc giảm viêm mới, có nhiều ưu điểm:

- Tác dụng chống viêm mạnh vì ngoài tác dụng ức chế COX còn ức chế proteoglycanase và collagenase của mô sụn, liều điều trị chỉ bằng 1/6 so với các thuốc thế hệ trước. Tác dụng giảm đau xuất hiện nhanh, nửa giờ sau khi uống.

- Thời gian bán thải dài (2 - 3 ngày) cho phép dùng liều duy nhất trong 24 giờ. Gắn vào protein huyết tương tới 99%. Vì thời gian bán thải quá dài, dễ có nguy cơ tích luỹ thuốc.

- Ít tan trong lipid so với các CVKS khác, cho nên dễ thấm vào mô bao khớp bị viêm, ít thấm vào các mô khác và vào thần kinh, giảm được nhiều tai biến.

- Các tai biến thường nhẹ và tỷ lệ thấp hơn so với các CVKS khác, ngay cả khi dùng thuốc kéo dài tới 6 tháng.

- Thường chỉ định trong các viêm mạn tính vì tác dụng dài.

- Chế phẩm và liều lượng:

+ Piroxicam (Feldene) 10 - 40 mg/ngày. Viên nang 10 mg, 20 mg; ống tiêm 20 mg/mL.

Từ 2002 do thấy tai biến trên tiêu hoá cao nên nhiều nước đã bỏ.

+ Tenoxicam (Tilcotil) 20mg/ngày.Viên nén 20 mg, ống tiêm 20 mg/mL.

+ Meloxicam (Mobic). Viên nén 7,5 mg và 15 mg. Liều bình thường 7,5 mg/ngày, tối đa 15 mg/ngày; $t_{1/2}$ = 20 giờ. Lúc đầu, dựa vào kết quả thử *in vitro,* meloxicam được coi như thuốc ức chế chọn lọc COX-2 (1999), nhưng trên lâm sàng *in vivo*, tác dụng ức chế COX-2 chỉ mạnh hơn COX-1 có 10 lần nên không còn được xếp vào nhóm thuốc này nữa.

2.5. Dẫn xuất acid propionic

- Liều thấp có tác dụng giảm đau; liều cao hơn, chống viêm.

- So với aspirin, indometacin và pyrazolon có ít tác dụng phụ hơn, nhất là trên tiêu hoá, vì vậy *được dùng nhiều trong các viêm khớp mạn tính*.

- *Chế phẩm và liều lượng:*

Ibuprofen:

- Tác dụng chống viêm và giảm đau tương tự aspirin, nhưng tác dụng phụ trên tiêu hoá thì thấp hơn nhiều, dễ được dung nạp hơn.

- Được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, nồng độ tối đa đạt được trong huyết tương sau 1 - 2 giờ. Thuốc bị chuyển hoá nhanh và thải trừ qua thận, thời gian bán thải là 1,8 - 2 giờ.

- Chỉ định chính trong viêm khớp dạng thấp, viêm cứng khớp, điều trị các chứng đau nhẹ và vừa (nhức đầu, đau răng, đau do kinh nguyệt).

- Tác dụng không mong muốn: ngoài các tác dụng không mong muốn chung của nhóm thuốc CVKS, còn thấy nhìn mờ, giảm thị lực, thay đổi nhận cảm màu sắc. Cần ngừng dùng thuốc và khám chuyên khoa mắt.

- Liều lượng và cách dùng:

+ Viên nén 100, 150, 200, 300 và 400 mg.

+ Viên nang 200 mg.

+ Đạn trực tràng 500 mg.

Viêm khớp: thường dùng 1,2 - 1,8 g/ngày, chia làm 4 lần. Có thể tăng liều nhưng không vượt quá 3,2g/ngày. Sau 1 - 2 tuần cần giảm xuống liều thấp nhất có tác dụng (0,6 - 1,2g/ngày).

Giảm đau: uống 400 mg/lần, cách 4 - 6 giờ/lần.

Naproxen:

Viên 250mg. Uống 250 mg × 2 lần/ngày. Thời gian bán thải là 14 giờ.

Dễ dung nạp nên thường được dùng như ibuprofen

2.6. Nhóm dẫn xuất của acid phenylacetic

Đại diện duy nhất là *diclofenac* (Voltaren)

- Tác dụng ức chế COX mạnh hơn indometain, naproxen và nhiều thuốc khác. Ngoài ra có thể còn làm giảm nồng độ acid arachidonic tự do trong bạch cầu do ngăn cản giải phóng hoặc thu hồi acid béo.

- Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hoá, nhưng chỉ 50% vào được tuần hoàn vì bị chuyển hoá trong quá trình hấp thu. Thời gian bán thải = 1 - 2 h, nhưng tích luỹ ở dịch bao khớp nên tác dụng vẫn giữ được lâu.

- Chỉ định trong viêm khớp mạn tính. Còn dùng giảm đau trong viêm cơ, đau sau mổ và đau do kinh nguyệt.

- Tác dụng phụ ít, chỉ khoảng 20%, có thể làm tăng enzym aminotransferase ở gan gấp 3 lần, nhưng hồi phục được.

- Chế phẩm và liều lượng: viên 50 - 100 mg uống 100 - 150 mg/ngày.

2.7. Nhóm dẫn xuất acid heteroarylacetic

** Tolmetin:*

– Tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt tương tự aspirin nhưng dễ dung nạp hơn. Thuốc được giữ lại trong bao hoạt dịch tới 8 giờ sau 1 liều duy nhất.

– Tác dụng phụ: 25 - 40%.

– Tác dụng chống viêm, giảm đau ở liều 0,8 - 1,6g/ngày, tương đương với aspirin 4 - 4,5g/ngày hoặc indometacin 100 - 150 mg/ngày. Liều tối đa là 2g/ngày chia làm 3 - 4 lần.

** Ketorolac:*

– Là thuốc có tác dụng giảm đau mạnh hơn chống viêm. Khác opioid, tác dụng giảm đau của ketorolac không gây quen thuốc và dấu hiệu cai thuốc, không ức chế trung tâm hô hấp. Có tác dụng chống viêm tại chỗ, dùng nhỏ mắt.

– Là một trong số ít thuốc CVKS có thể dùng đường tiêm.

– Tác dụng phụ gấp hai lần placebo, thường là ngủ gà, chóng mặt, nhức đầu, chậm tiêu, nôn, đau chỗ tiêm.

Thường dùng cho giảm đau sau mổ, đau cấp tính.

Liều uống 5 - 30 mg/ngày; tiêm bắp 30 - 60 mg/ngày;

Tiêm tĩnh mạch 15 – 30 mg/ngày, không dùng quá 5 ngày.

– Không dùng cho đau trong sản khoa. Không dùng cho đau nhẹ và đau mạn tính.

2.8. Thuốc CVKS loại ức chế chọn lọc COX - 2

Các thuốc loại này, có những đặc điểm sau:

- Ức chế chọn lọc trên COX-2 nên tác dụng chống viêm mạnh, vì ức chế COX-1 yếu nên các tác dụng phụ về tiêu hoá, máu, thận, cơn hen... giảm đi rất rõ rệt, chỉ còn từ 0,1 - 1%.

- Thời gian bán thải dài, khoảng 20 giờ cho nên chỉ cần uống mỗi ngày 1 lần.

- Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hoá, dễ thấm vào các mô và dịch bao khớp nên có nồng độ cao trong mô viêm, chỉ định tốt cho viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp

Vì kết tụ tiểu cầu phụ thuộc duy nhất vào COX-1, nên các thuốc nhóm này không dùng để dự phòng được nhồi máu cơ tim. Vẫn cần dùng aspirin.

2.8.1. Nhóm coxib

Ngoài những ưu điểm trên, sau 5 năm sử dụng các nghiên cứu đa trung tâm trên thế giới đã cho thấy các coxib làm giảm tạo thành PGI_2 của tế bào nội mạc mạch mạnh hơn làm giảm TXA_2 của tiểu cầu rất nhiều, do đó có thể làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch, gây tai biến đột quỵ. Bình thường, PGE_2 và PGI_2 gây giãn mạch thận, khi bị giảm tổng hợp, mạch thận co, gây tiết renin, làm huyết áp tăng. Thuốc ức chế COX-2 dễ gây tăng huyết áp hơn thuốc CVKS. Vì thế, đã có một số thuốc bị rút khỏi thị trường tuỳ theo quyết định của từng nước, như rofecoxib (Vioxx), valdecoxib (Bextra), lumiracoxib, parecoxib (Dynastat).

– Celecoxib (Celebrex)

Thuốc ức chế COX-2 mạnh hơn COX-1 từ 100 đến 400 lần, được dùng từ 1998. Hấp thu qua tiêu hoá, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 – 4 giờ. Gắn mạnh vào protein huyết tương. Phần lớn bị chuyển hoá ở gan. Thời gian bán thải là 11 giờ. Liều thường dùng là 100 mg × 2 lần/ngày. Trong thấp khớp có thể tăng liều tới 200 mg × 2 lần/ngày.

– Etoricoxib (Arcoxia)

Etoricoxib không được hấp thu hoàn toàn (chỉ 83%), thời gian bán thải dài khoảng 20 – 26 giờ. Hiện đang được đánh giá lâm sàng.

Liều thường dùng: Uống 60 – 90 hoặc 120 mg/ngày.

2.8.2. Nhóm acid indol acetic

– Etodolac: (xem 2.3.3)

2.8.3. Nhóm sulfonanilid

– Nimesulid: Ngoài tác dụng ức chế COX-2 còn ức chế hoạt hoá bạch cầu trung tính, làm giảm sản xuất cytokin và có tác dụng chống oxy hoá.

Liều dùng: viên nén 100mg, mỗi ngày uống 1 – 2 viên.

Mới đây, TCYTTG đã cảnh báo và Cục Quản lý Dược Việt Nam (ngày 14/8/2007) cũng thông báo về shock phản vệ, ngứa phát ban, khó thở của thuốc này. Một số nước đã ngừng đăng ký thuốc này.

2.9. Dẫn xuất para aminophenol: Acetaminophen, paracetamol

2.9.1. Đặc điểm tác dụng

Paracetamol có cường độ và thời gian tác dụng tương tự như aspirin về giảm đau và hạ sốt. Không có tác dụng chống viêm nên nhiều tác giả không xếp vào nhóm thuốc CVKS. Thực ra, trên mô hình thực nghiệm, paracetamol vẫn có tác dụng chống viêm, nhưng phải dùng liều cao hơn liều giảm đau, vì trong ổ viêm có nồng độ cao các peroxid, làm mất tác dụng ức chế COX của paracetamol (Marshall và cộng sự 1987) và mặt khác, paracetamol không ức chế sự hoạt hoá bạch cầu trung tính như các CVKS khác (Abramson và cộng sự, 1989).

Trong thực hành, paracetamol được dùng để hạ sốt, giảm đau. Chỉ định tốt cho những người không dùng được aspirin (loét tiêu hoá, rối loạn đông máu).

2.9.2. Dược động học

Hấp thu nhanh qua tiêu hoá, sinh khả dụng là 80 - 90%, thời gian bán thải là 2 giờ, hầu như không gắn vào protein huyết tương. Chuyển hoá phần lớn ở gan và một phần nhỏ ở thận, cho các dẫn xuất glucuro và sulfo-hợp, thải trừ qua thận.

2.9.3. Độc tính

Với liều điều trị thông thường, hầu như không có tác dụng phụ, không gây tổn thương đường tiêu hoá, không gây mất thăng bằng acid-base, không gây rối loạn đông máu.

Tuy nhiên, khi dùng liều cao (> 10g), sau thời gian tiềm tàng 24 giờ, xuất hiện hoại tử tế bào gan có thể tiến triển tới chết sau 5 - 6 ngày. Nguyên nhân là paracetamol bị oxy hoá ở gan cho N - acetyl parabenzoquinonimin. Bình thường, chất chuyển hoá này bị khử độc ngay bằng liên hợp với glutathion của gan. Nhưng khi dùng liều cao, N - acetyl parabenzoquinonimin quá thừa sẽ gắn vào protein của tế bào gan và gây ra hoại tử tế bào. Biểu hiện bằng đau hạ sườn phải, gan to, vàng da, hôn mê gan (do tăng amoniac), acid máu. Về sinh hoá, AST, ALT, LDH đều tăng. Bệnh nhân thường chết sau 6 - 7 ngày. Nếu điều trị sớm bằng N - acetyl - cystein (NAC- , Mucomyst, Mucosol), là chất tiền thân của glutathion, bệnh nhân có thể qua khỏi. Sau 36 giờ, gan đã bị tổn thương, kết quả sẽ kém. Sau ngộ độc dưới 10 giờ, dùng NAC có hiệu quả hơn: uống dung dịch 5% - 140mg/kg, sau đó, cách từng 4 giờ, uống 70mg/kg × 17 liều. NAC cũng có tác dụng phụ: ban đỏ, mày đay, nôn, tiêu chảy, nhưng không cần ngừng thuốc.

2.9.4. Chế phẩm và liều lượng

- Paracetamol (Efferalgan; Dafalgan): viên 0,5 g; gói bột 0,08 g; viên đạn 80, 150, 300 mg.

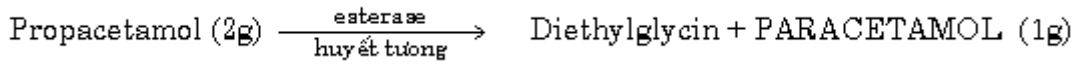
+ Người lớn: 0,5 - 1,0g × 1 - 3 lần/ngày. Không được dùng quá 4 g/ngày.

+ Trẻ em 13 - 15 tuổi: 0,5g × 1 - 3 lần/ngày.

+ Trẻ em 7 - 13 tuổi: 0,25g × 1 - 3 lần/ngày.

- Propacetamol clohydrat (Pro - Dafalgan) (thế hệ 1):

Vì paracetamol khó tan trong nước nên đã tổng hợp tiền chất của paracetamol tan được trong nước, vào cơ thể dưới tác dụng của esterase huyết tương sẽ giải phóng paracetamol:



Trình bày: lọ thuốc bột + dung môi. Pha ngay trước khi dùng, không để quá 30 phút. Tiêm bắp sâu hay tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 2 phút. Có thể truyền tĩnh mạch trong vòng 15 phút (pha trong 100 mL NaCl 0,9% hoặc glucose 5%). Liều dùng 1 - 2g/lần, cách 4 - 6 giờ. Không dùng quá 8g/ngày. Không dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi và người suy thận.

- Perfalgan (thế hệ 2):

Là paracetamol được làm tan hoàn toàn trong nước (1g/100 mL). Perfalgan 1g có tương đương sinh học với propacetamol 2g và có tác dụng giảm đau tương đương với diclofenac 75 mg tiêm bắp, hoặc morphin 10 mg tiêm bắp.

- Rất nhiều chế phẩm khác có chứa paracetamol kết hợp với cafein, ephedrin, codein, phenylpropanolamin (PPA)...

3. NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG

3.1. Dược động học chung

- Mọi CVKS đang dùng đều là các acid yếu, có pKa từ 2 đến 5.

- Hấp thu dễ qua tiêu hoá do ít bị ion hoá ở dạ dày.

- Gắn rất mạnh vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin, có thuốc tới 99,7% (nhóm oxicam, diclofenac), do đó dễ đẩy các thuốc khác ra dạng tự do, làm tăng độc tính của thuốc đó (sulfamid hạ đường huyết, thuốc kháng vitamin K...).

Các thuốc CVKS dễ dàng thâm nhập vào các mô viêm. Nồng độ thuốc trong bao hoạt dịch bằng khoảng 30 - 80% nồng độ huyết tương. Khi dùng lâu, sẽ vượt quá nồng độ huyết tương. Do đó tác dụng viêm khớp được duy trì.

- Bị giáng hoá ở gan (trừ acid salicylic), thải qua thận dưới dạng còn hoạt tính khi dùng với liều chống viêm và liều độc.

- Các thuốc khác nhau về độ thải trừ, thời gian bán thải huyết tương thay đổi từ 1 - 2 giờ (aspirin, nhóm propionic) đến vài ngày (pyrazol, oxicam).

- Nhóm salicylic dùng cho đau nhẹ (răng) hoặc các viêm cấp. Các CVKS có $t_{1/2}$ dài được dùng cho

viêm mạn tính với liều 1 lần/ngày.

Dựa theo thời gian bán thải của thuốc, có thể chia các CVKS làm 3 nhóm (bảng 10).

Bảng 10. **Phân loại thuốc theo thời gian bán thải ($t_{1/2}$)**

Loại thuốc	*Tên thuốc*	*$t_{1/2}$ (h)*	*Số lần dùng/ngày*
$t_{1/2}$ ngắn	Aspirin	0,25	3 - 4
	Diclofenac	1,1	2 - 4
	Ketoprofen	1,8	2 - 4
	Salicylat	2,0 - 15	3 - 4
	Ibuprofen	2,1	3 - 4
	Indomethacin	4,6	3 - 4
$t_{1/2}$ trung bình	Naproxen	14	2
	Sulindac	14	2
	Meloxicam	20	1
	Tenidap	20 - 30	1
$t_{1/2}$ dài	Piroxicam	40 - 45	1
	Tenoxicam	60 - 75	1
	Phenylbutazon	68	1

3.2. Các tác dụng không mong muốn

Thường liên quan đến tác dụng ức chế tổng hợp PG.

- Loét dạ dày - ruột: niêm mạc dạ dày ruột sản xuất PG, đặc biệt là PGE_2 có tác dụng làm tăng chất nhầy và có thể là cả kích thích phân bào để thường xuyên thay thế các tế bào niêm mạc bị phá huỷ. Thuốc CVKS ức chế tổng hợp PG, tạo điều kiện cho HCl của dịch vị gây tổn thương cho niêm mạc sau khi "hàng rào" bảo vệ bị suy yếu.

- Làm kéo dài thời gian chảy máu do ức chế ngưng kết tiểu cầu.

- Với thận, PG có vai trò quan trọng trong tuần hoàn thận. Ức chế tổng hợp PG gây hoại tử gan và sau là viêm thận kẽ mạn tính, giảm chức năng cầu thận, dễ dẫn đến tăng huyết áp.

- Với phụ nữ có thai:

+ Trong 3 tháng đầu, CVKS dễ gây quái thai.

+ Trong 3 tháng cuối, CVKS dễ gây các rối loạn ở phổi, liên quan đến việc đóng sớm ống động mạch của bào thai trong tử cung. Mặt khác, do làm giảm PGE và F, CVKS có thể kéo dài thời gian mang thai, làm chậm chuyển dạ vì PGE, PGF làm tăng co bóp tử cung, trước khi đẻ vài giờ, sự tổng hợp các PG này tăng rất mạnh.

- Mọi CVKS đều có khả năng gây cơn hen giả (pseudo asthma) và tỷ lệ những người hen không chịu thuốc là cao vì có thể là CVKS ức chế cyclooxygenase nên làm tăng các chất chuyển hoá theo đường lipooxygenase (tăng leucotrien).

3.3. Tương tác thuốc

Không dùng CVKS với:

- Thuốc chống đông máu, nhất là với loại kháng vitamin K.

- Thuốc lợi niệu và hạ huyết áp, vì CVKS ức chế tổng hợp cả các PG gây giãn mạch.

- Lithium: CVKS làm giảm thải trừ lithium qua thận, gây tích luỹ.

- CVKS làm tăng tác dụng của phenytoin và sulfamid hạ đường huyết do đẩy chúng ra khỏi protein huyết tương, làm tăng nồng độ thuốc tự do trong máu.

3.4. Chỉ định

3.4.1. Giảm đau và hạ sốt thông thường: aspirin, paracetamol

Giảm đau sau mổ: cho thuốc trước khi rạch dao, loại có thời gian bán thải trung bình hoặc dài.

3.4.2. Các bệnh thấp cấp và mạn

- Vì tỷ lệ độc tính tiêu hoá/hiệu quả chống viêm giống nhau cho mọi loại CVKS, cho nên tiêu chuẩn chọn thuốc cần dựa trên:

+ Đáp ứng của từng người bệnh.

+ Sự thuận tiện trong sử dụng.

+ Tác dụng nhanh.

- Ví dụ:

+ Viêm đa khớp dạng thấp: dẫn xuất propionic, diclofenac (Voltaren).

+ Viêm khớp mạn của người trẻ: aspirin.

+ Viêm cứng khớp: indometacin.

+ Thoái hoá khớp: loại có tác dụng giảm đau với liều thấp và khi tăng liều sẽ đạt được tác dụng chống viêm: aspirin, dẫn xuất propionic. Hoặc một thuốc giảm đau đơn thuần paracetamol.

3.4.3. Các chỉ định khác

Các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 đang được thử dùng để dự phòng và điều trị bệnh Alzheimer, polyp đại tràng, ung thư ruột kết - trực tràng, tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, do phải dùng dài (≥ 18 tháng), đã thấy nguy cơ tim mạch tăng.

3.5. Nguyên tắc chung khi sử dụng CVKS

- Việc chọn thuốc tuỳ thuộc vào cá thể. Có người chịu đựng được thuốc này nhưng không chịu đựng được thuốc khác.

- Uống trong hoặc sau bữa ăn để tránh kích ứng dạ dày.

- Không chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày. Trong trường hợp thật cần thiết, phải dùng cùng với các chất bảo vệ niêm mạc dạ dày. Song, những tai biến tiêu hoá không phải chỉ do tác dụng kích thích trực tiếp của thuốc lên niêm mạc mà còn do tác dụng chung của thuốc.

CVKS gây loét dạ dày do ức chế tổng hợp PGE_2, PGI_2 ở niêm mạc dạ dày. Các PG này có vai trò ức chế bài tiết HCl, và kích thích bài tiết dịch nhầy cùng bicarbonat ở dạ dày, vì thế có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày. Hiện đã tổng hợp được một loại tương tự PGE_1 là Misoprostol (Cytotec), tức 15 - deoxy - 16 hydroxy - 16 metyl - PGE_1 có tác dụng chống loét dạ dày tương tự thuốc kháng H_2. Đặc biệt được dùng cho những người phải điều trị kéo dài bằng CVKS.

Tác dụng phụ: tiêu chảy (30%), đau quặn bụng, sảy thai.

Liều lượng: viên 200 µg × 4 lần/ngày.

Đang nghiên cứu tổng hợp thuốc tương tự PGE_2 (Arboprostol, Enprostil, Trimoprostil).

- Chỉ định thận trọng đối với bệnh nhân viêm thận, suy gan, có cơ địa dị ứng, cao huyết áp.

- Khi điều trị kéo dài, cần kiểm tra có định kỳ (2 tuần một lần) công thức máu, chức năng thận.

- Nếu dùng liều cao để tấn công, chỉ nên kéo dài 5 - 7 ngày.

Nhanh chóng tìm được liều thấp nhất có tác dụng điều trị để tránh được tai biến.

- Chú ý khi dùng phối hợp thuốc:

+ Không dùng phối hợp với các CVKS với nhau vì làm tăng độc tính của nhau.

+ Không dùng CVKS cùng với thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K (dicumarol, warfarin), sulfamid hạ đường huyết, diphenylhydantoin, vì CVKS sẽ đẩy các thuốc này ra khỏi nơi dự trữ (protein huyết tương), làm tăng độc. Nếu vẫn cần phối hợp thì giảm liều các thuốc đó.

+ Các CVKS có thể làm giảm tác dụng một số thuốc do làm tăng giáng hoá hoặc đối kháng tại nơi

tác dụng, như meprobamat, androgen, lợi niệu furosemid.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế tác dụng chung của thuốc CVKS - Phân biệt thuốc ức chế COX-1 và ức chế COX-2.
2. Trình bày cơ chế tác dụng chống viêm của thuốc CVKS.
3. Trình bày cơ chế tác dụng giảm đau của thuốc CVKS.
4. Trình bày cơ chế tác dụng hạ sốt của thuốc CVKS.
5. Trình bày cơ chế chống ngưng kết tiểu cầu của aspirin.
6. Phân tích so sánh đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của aspirin, dẫn xuất indol (indometacin), dẫn xuất phenylacetic (diclofenac, voltaren).
7. Trình bày đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc CVKS loại ức chế chọn lọc COX-2.
8. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, độc tính, và áp dụng điều trị của paracetamol.
9. Trình bày các tác dụng không mong muốn và nguyên tắc chung khi sử dụng thuốc CVKS.

Bài 11
THUỐC CHỮA GÚT

MỤC TIÊU

Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định của các thuốc colchicin, probenecid, allopurinol.

Gút là một bệnh do tăng acid uric-máu, trong dịch bao khớp có nhiều tinh thể urat là sản phẩm chuyển hoá cuối cùng của purin. Bệnh có thể nguyên phát do rối loạn chuyển hoá acid uric di truyền, hoặc thứ phát do bệnh thận, do dùng các thuốc phong toả thải trừ urat hoặc do sản xuất quá nhiều urat (metabolic overproduction).

Acid uric máu bình thường là 2 - 5mg/100mL, trong bệnh gút có thể tăng tới 8,8mg/100mL.

Điều trị gút nhằm giải quyết cơn cấp tính và ngăn ngừa sự tái nhiễm, dựa trên sinh bệnh học của bệnh này. Các tinh thể urat lúc đầu bị thực bào bởi các tế bào màng hoạt dịch (synoviocytes). Trong quá trình thực bào, các tế bào này giải phóng ra các prostaglandin, các enzym tiêu thể và interleukin - 1. Các chất trung gian hoá học này lại "gọi" các bạch cầu hạt tới ổ khớp và làm nặng thêm quá trình viêm: số lượng bạch cầu hạt, đại thực bào tăng, lượng chất hoá học trung gian gây viêm tăng.

Các thuốc điều trị cơn gút cấp tính sẽ ức chế các giai đoạn hoạt hoá bạch cầu. Đặc hiệu nhất là colchicin. Ngoài ra còn dùng thuốc CVKS phenylbutazon, indometacin, loại ức chế COX-2, hoặc

corticoid.

Điều trị gút mạn tính, dùng thuốc làm giảm acid uric trong cơ thể bằng các thuốc làm đái ra acid uric như probenecid, sunfinpyrazol và allopurinol.

1. COLCHICIN

Colchicin là alcaloid của cây *colchicum antumnal.* Bột vô định hình, vàng nhạt, không mùi. Được dùng từ thế kỷ XVIII.

Tác dụng điều trị đặc hiệu cơn gút cấp tính, làm giảm đau và giảm viêm trong vòng 12 - 24 giờ đầu dùng thuốc, vì thế còn được dùng làm test chẩn đoán. Colchicin không có tác dụng giảm đau và chống viêm khớp khác.

1.1. Cơ chế tác dụng

Trong bệnh gút, colchicin không ảnh hưởng đến bài xuất acid uric ở thận và không làm giảm acid uric máu. Colchicin gắn vào protein của tiểu quản (protein tubulin) trong tế bào bạch cầu và các tế bào di chuyển khác, vì thế, ngăn cản sự trùng hợp của những protein này trong vi tiểu quản (microtubulin), dẫn đến ức chế sự di chuyển của bạch cầu và giảm hoạt tính thực bào của bạch cầu hạt, làm giảm giải phóng acid lactic và các enzym gây viêm trong quá trình thực bào. Trong quá trình "tiêu hoá" các tinh thể urat, bạch cầu hạt sản xuất glycoprotein, chất này có thể là nguyên nhân gây ra cơn gút cấp tính. Colchicin ngăn cản sản xuất glycoprotein của bạch cầu hạt nên chống được cơn gút.

Colchicin còn ngăn cản sự phân bào của các tế bào động, thực vật ở giai đoạn trung kỳ và do làm giảm sự hình thành các thoi phân bào.

1.2. Độc tính

Phần lớn liên quan đến tác dụng ức chế sự trùng hợp của tubulin và ức chế phân bào: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng (tổn thương tế bào biểu mô niêm mạc tiêu hoá), ức chế tuỷ xương, rụng tóc, viêm thần kinh, độc với thận...

1.3. Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường uống, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 0,5 - 2 giờ. Chuyển hoá ở gan, phần lớn thải trừ qua phân (có chu kỳ ruột - gan), chỉ 10 - 20% thải qua thận.

1.4. Chỉ định

- Điều trị cơn gút cấp tính: tiêm tĩnh mạch 2 mg hoà trong 10 - 20 mL dung dịch NaCl 0,9%. Tổng liều không vượt quá 4mg. Không tiêm nhắc lại trong vòng 7 ngày. Nếu không chịu được thuốc, có thể thay bằng indometacin.

- Dự phòng: uống 0,5mg mỗi tuần 2 - 4 lần.

Viên 0,5 mg, 1 mg. Ống tiêm 2mL = 1mg

2. PROBENECID (BENNEMID)

Probenecid là dẫn xuất của acid benzoic, tan nhiều trong lipid. Bột tinh thể trắng, không mùi.

Acid uric được lọc qua cầu thận và bài xuất qua ống thận, song phần lớn lại được tái hấp thu ở đoạn giữa của ống lượn gần. Probenecid với liều thấp do cạnh tranh với quá trình thải trừ acid uric nên làm lưu acid uric trong cơ thể (Demartini và cộng sự, 1962), nhưng với liều cao lại ức chế tái hấp thu acid uric ở ống thận nên làm tăng thải trừ acid qua nước tiểu.

Probenecid còn ức chế có tranh chấp quá trình thải trừ chủ động tại ống lượn gần của một số acid yếu như penicilin, para aminosalicylat, salicylat, clorothiazid, indometacin, sunfinpyrazon...

Probenecid không có tác dụng giảm đau. Khi cần giảm đau, có thể dùng cùng với paracetamol. Không dùng cùng với salicylat, vì probenecid sẽ mất tác dụng.

Dùng thuốc lợi niệu loại thiazid kéo dài như trong điều trị cao huyết áp thường làm ứ urat vì những thuốc này ức chế bài xuất urat ở ống thận. Probenecid đối kháng được tác dụng này mà không ảnh hưởng đến tác dụng lợi niệu của thuốc. Tuy nhiên, lại ức chế tác dụng đái natri của furosemid.

Probenecid được hấp thu nhanh qua ruột, vào máu, hơn 70% kết hợp với albumin huyết tương, thải trừ qua thận phần lớn dưới dạng glucuro - hợp. Thời gian nửa thải trừ khoảng 6 - 12 giờ.

Tác dụng phụ rất ít (2 - 8%): buồn nôn, nôn, mảng đỏ ở da, sốt. Khi làm đái nhiều acid uric, có thể gây cặn sỏi urat với cơn quặn thận (khi đó cần base hoá nước tiểu).

Liều lượng: viên 0,5 g. Tuần đầu uống 250 mg × 2 lần/ngày. Tăng dần từng tuần. Tối đa 2 g/ngày, chia làm 4 lần. Uống nhiều nước để tránh sỏi acid uric ở thận.

Dùng hằng năm. Có thể dùng với allopurinol, sunfinpyrazon.

3. SUNFINPYRAZON (ANTURANT)

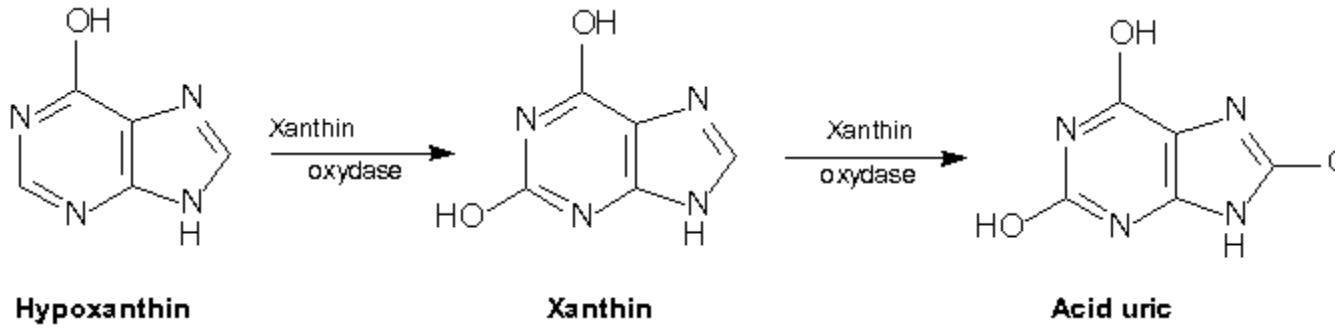
Công thức gần giống phenylbutazon. Gây đái ra acid uric mạnh do ngăn cản tái hấp thu ở ống thận, giống cơ chế của probenecid. Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Gây tai biến máu như phenylbutazon, rối loạn tiêu hoá khoảng 10%.

Salicylat làm mất tác dụng của sunfinpyrazon do tranh chấp với sunfinpyrazon khi vận chuyển qua ống thận và cả khi gắn vào protein huyết tương.

Liều lượng: viên 50 mg × 4 lần/ngày, tăng dần tới 400 mg hoặc 800 mg một ngày. Chia làm 2 - 4 lần, uống vào bữa ăn để tránh kích ứng dạ dày. Uống nhiều nước trong ngày.

4. ALLOPURINOL (ZYLOPRIM)

Allopurinol là chất đồng phân của hypoxanthin.



Hypoxanthin **Xanthin** **Acid uric**

4.1. Cơ chế tác dụng

Acid uric là sản phẩm chuyển hoá của purin. Các purin được chuyển thành hypoxanthin và xanthin rồi bị oxyhoá nhờ xúc tác của xanthin oxydase thành acid uric. Allopurinol là chất ức chế mạnh xanthin oxydase nên làm giảm sinh tổng hợp acid uric, giảm nồng độ acid uric máu và nước tiểu, làm tăng nồng độ trong máu và nước tiểu các chất tiền thân hypoxanthin và xanthin. Như vậy, allopurinol còn ngăn ngừa được sự tạo sỏi acid uric trong thận.

4.2. Độc tính

Ít độc. Phản ứng quá mẫn khoảng 3% (mẩn da, sốt, giảm bạch cầu, gan to, đau cơ).

Trong những tháng đầu điều trị, có thể có các cơn gút cấp tính do sự huy động acid uric từ các mô dự trữ. Khi đó, cần phối hợp điều trị bằng colchicin.

4.3. Dược động học

Hấp thu qua đường uống khoảng 80%, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 30 - 60 phút. Allopurinol cùng bị chuyển hoá bởi xanthin oxydase thành aloxanthin, vẫn còn hoạt tính, vì thế tác dụng kéo dài, chỉ cần uống thuốc mỗi ngày 1 lần.

4.4. Chỉ định, liều lượng

- Gút mạn tính, sỏi urat ở thận.

- Tăng acid uric máu thứ phát do ung thư, do điều trị bằng các thuốc chống ung thư, thuốc lợi tiểu loại thiazid...

- Tăng acid uric máu mà không thể dùng được probenecid hoặc sunfinpyrazon do có phản ứng không chịu thuốc.

Mục tiêu của điều trị là làm giảm nồng độ acid uric máu xuống 6mg/dl (360 µM).

Liều lượng: Allopurinol (Zyloprim) viên 100 - 300 mg. Liều đầu 100mg, tăng dần tới 300 mg/ngày tuỳ theo nồng độ acid uric máu.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Phân tích so sánh cơ chế tác dụng và chỉ định điều trị của colchicin, probenecid và allopurinol.

Bài 12
THUỐC AN THẦN KINH VÀ THUỐC BÌNH THẦN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được 3 đặc điểm cơ bản của thuốc an thần kinh và 6 đặc điểm của thuốc bình thần.

2. Trình bày được cơ chế tác dụng và tác dụng dược lý, tác dụng không mong muốn, áp dụng lâm sàng của thuốc an thần kinh: clopromazin, haloperidol.

3. Phân tích được cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng lâm sàng của benzodiazepin.

1. THUỐC AN THẦN KINH (THUỐC AN THẦN CHỦ YẾU)

Các thuốc loại này có ba đặc điểm cơ bản:

- Gây trạng thái thờ ơ, lãnh đạm, cải thiện được các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt.

- Có thêm tác dụng ức chế thần kinh thực vật, gây hạ huyết áp, giảm thân nhiệt.

- Có thể gây ra hội chứng ngoài bó tháp (hội chứng Parkinson).

Khác với thuốc ngủ, các thuốc loại này dù dùng với liều cao cũng không gây ngủ, chỉ có tác dụng gây mơ màng, làm dễ ngủ.

1.1. Dẫn xuất phenothiazin và thioxanthen: clopromazin

Clorpromazin (Largactil, Plegomazin, Aminazin): thuốc độc bảng B.

Bột trắng xám, rất tan trong nước, rượu, cloroform.

Được tìm ra từ năm 1952 trong khi nghiên cứu các thuốc kháng histamin tổng hợp dẫn xuất của vòng phenothiazin. Là thuốc mở đầu cho lĩnh vực dược lý tâm thần.

1.1.1. Tác dụng dược lý

1.1.1.1. Trên hệ thần kinh trung ương

- Clopromazin gây trạng thái đặc biệt thờ ơ về tâm thần vận động: thuốc không có tác dụng gây ngủ, trừ với liều gần độc, nhưng nó làm giảm các hoạt động vận động và các sự bận tâm, ưu tư mà vẫn giữ được tương đối các hoạt động về trí tuệ và sự cảnh giác. Liều rất cao cũng không gây hôn mê.

Người dùng thuốc tỏ ra không quan tâm đến môi trường xung quanh, không biểu lộ xúc cảm, trong

khi phản xạ tuỷ và phản xạ không điều kiện với kích thích đau vẫn giữ được.

- Thuốc làm giảm được ảo giác, thao cuồng, vật vã. Do đó, thuốc có tác dụng với bệnh tâm thần phân liệt.

- Cloprozamin gây hội chứng ngoài bó tháp, giống bệnh Parkinson biểu hiện bằng động tác cứng đờ, tăng trương lực.

- Hạ thân nhiệt do ức chế trung tâm điều nhiệt ở hạ khâu não.

- Chống nôn do ức chế trung tâm nôn ở sàn não thất 4.

- Ức chế trung tâm trương lực giao cảm điều hoà vận mạch.

- Trên vận động, liều cao gây trạng thái giữ nguyên thể (catalepsia).

1.1.1.2. Trên hệ thống thần kinh thực vật

Vừa có tác dụng huỷ phó giao cảm vừa có tác dụng phong toả receptor α_1 adrenergic ngoại biên.

Tác dụng huỷ phó giao cảm thể hiện bằng nhìn mờ (đồng tử giãn), táo bón, giảm tiết dịch vị, giảm tiết nước bọt, mồ hôi. Tác dụng này rất ít xảy ra với các dẫn xuất có nhân piperazin.

Tác dụng huỷ α_1 - adrenergic tương đối có ý nghĩa, có thể phong toả tác dụng tăng áp của noradrenalin. Vì loại piperazin có tác dụng an tâm thần với liều thấp nên tác dụng huỷ giao cảm rất yếu.

1.1.1.3. Trên hệ nội tiết

- Làm tăng tiết prolactin, gây chảy sữa và chứng vú to ở đàn ông.

- Làm giảm tiết FSH và LH, có thể gây ức chế phóng noãn và mất kinh.

1.1.1.4. Có tác dụng kháng histamin H_1, nhưng yếu

1.1.2. Tương tác thuốc

- Clopromazin làm tăng tác dụng của thuốc ngủ, thuốc mê, thuốc tê, thuốc giảm đau loại morphin, thuốc hạ huyết áp (nhất là guanethidin, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin), rượu.

- Clopromazin đối kháng tác dụng với các thuốc kích thích thần kinh tâm thần, đặc biệt với amphetamin và các chất gây ảo giác.

- Giữa các thuốc an thần kinh, không có tác dụng hiệp đồng tăng mức, nhưng về mặt điều trị các triệu chứng của bệnh tâm thần, có thể dùng phối hợp trong thời gian ngắn.

1.1.3. Cơ chế tác dụng

Sinh lý học của hoạt động thần kinh trung ương và sinh bệnh học của rối loạn tâm thần (bệnh tâm thần phân liệt) còn chưa được biết rõ. Tuy nhiên, người ta nhận thấy rằng sự cân bằng giữa hệ

dopaminergic trung ương và hệ serotoninergic trung ương có vai trò quyết định đến các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt.

– Hệ dopaminergic (DA) trung ương:

Các thuốc cường hệ DA (amphetamin, cocain, DOPA) đều làm tăng triệu chứng bệnh.

Các thuốc huỷ hệ DA, đặc biệt là các receptor thuộc nhóm D_2 (gồm D_2, D_3, D_4) như thuốc an thần kinh đều làm giảm các biểu hiện của bệnh tâm thần.

– Hệ serotoninergic (5HT) trung ương:

Có tới 15 loại receptor 5HT, những với bệnh tâm thần thì receptor $5HT_2$ (đặc biệt là 5 HT_{2A}) có vai trò quan trọng hơn cả. Trong não, nhân tổng hợp 5HT nhiều nhất (có thể là duy nhất) là các nhân Raphe (Raphe nuclei). Các nhân này kiểm soát sự tổng hợp DA ở cả thân tế bào và sự giải phóng DA ở trước xinap của các nơron hệ DA. Nhìn chung, 5HT ức chế giải phóng DA.

Giả thuyết sinh hoá về bệnh tâm thần phân liệt cho rằng các triệu chứng dương tính (hoang tưởng, ảo giác, kích động, đa nghi, ý tưởng tự cao) là do *tăng hoạt* hệ DA ở hệ viền và mất cơ chế điều hoà ngược trung ương. Còn các triệu chứng âm tính (cảm xúc cùn mòn, quan hệ kém, vô cảm, tư duy trừu tượng khó khăn) là do rối loạn chức năng vùng trán trước, *giảm hoạt* hệ DA não giữa - vỏ não do tăng hoạt hệ $5HT_2$.

Các thuốc an thần kinh cổ điển (clorpromazin, haloperidol) ức chế mạnh D_2 hơn 5HT nhiều nên tác dụng trên triệu chứng dương tính mạnh, ít tác dụng trên triệu chứng âm tính, mặt khác, gây tác dụng phụ ngoài bó tháp.

Các thuốc an thần mới (được nghiên cứu nhiều từ thập kỷ 80 của thế kỷ XX trở lại đây) đều có cả hai tác dụng phong toả D_2 và $5HT_{2A}$ và ức chế $5HT_{2A}$ mạnh hơn D_2 (risperidon) do đó cải thiện được cả triệu chứng âm tính và ít gây triệu chứng ngoài bó tháp, còn với triệu chứng dương tính thì tác dụng như thuốc cổ điển. Hiện có olanzapin, risperidon...

1.1.4. Dược động học

- Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Nồng độ cao hơn 400mg/mL máu thường là độc.

- Thuốc rất ưa lipid, gắn nhiều vào protein huyết tương, tập trung ở não và mô mỡ, qua nhau thai dễ dàng. Thời gian bán thải 20 - 40 giờ. Hiệu lực sinh học của liều một lần thường tồn tại ít nhất là 24 giờ nên chỉ cần dùng liều 1 lần mỗi ngày.

- Chuyển hoá chủ yếu ở gan qua quá trình oxy hoá, tạo các chất chuyển hoá hoàn toàn mất hoặc chỉ còn một phần hoạt tính.

- Thải trừ: chủ yếu qua nước tiểu (dạng tan trong nước, không có hoạt tính), phần khác qua mật (có chu kỳ gan - ruột) và ra phân. Thuốc tồn tại lâu trong cơ thể, sau khi ngừng thuốc 6 - 12 tháng vẫn còn tìm thấy vết trong chất thải.

1.1.5. Tác dụng không mong muốn

1.1.5.1. Loại thường gặp, liên quan đến tính chất dược lý của thuốc

- Rối loạn tâm lý: chóng mệt mỏi, suy nghĩ chậm chạp, trạng thái trầm cảm, lú lẫn (nhất là người có tuổi).

- Tụt huyết áp khi đứng và nhịp tim nhanh, nhất là khi tiêm.

- Khô miệng, nuốt khó, bí đái, rối loạn điều tiết thị lực, cơn tăng nhãn áp cấp, táo bón... là những dấu hiệu huỷ phó giao cảm.

- Rối loạn điều tiết và sinh dục: ức chế phóng noãn, vô kinh, chảy sữa, giảm tình dục, tăng cân.

- Hội chứng ngoài bó tháp: thay đổi tuỳ thuộc vào thời gian điều trị, vào liều lượng, vào thuốc phối hợp, vào tuổi, giới tính...

1.1.5.2. Loại không phụ thuộc vào tác dụng dược lý

- Giảm bạch cầu.

- Vàng da, tắc mật, xuất hiện giữa tuần thứ 2 đến thứ 4. Giảm dần khi ngừng thuốc. Có thể do phù nề các đường dẫn mật do phản ứng quá mẫn vì không phụ thuộc vào liều.

- Phản ứng ngoài da: dị ứng, mẫn cảm với ánh nắng, đọng sắc tố trong tiền phòng của mắt.

- Loạn nhịp tim: nhịp nhanh xoang (điều trị bằng propranolol), nhĩ thất phân ly.

- Hội chứng sốt cao ác tính: sốt cao, da tái nhợt, mồ hôi nhễ nhại, trạng thái sốc. Phải điều trị hồi sức cấp cứu để giữ thăng bằng nước và điện giải.

- Tai biến chết đột ngột, thường xuất hiện sau khi tiêm. Chưa rõ nguyên nhân. Có thể liên quan đến huyết khối, viêm tắc mạch.

1.1.6. Áp dụng lâm sàng

Do có nhiều tác dụng đa dạng, clopromazin được dùng ở nhiều khoa:

- Khoa tâm thần: loạn thần kinh, tâm thần phân lập, thao cuồng, hoang tưởng, ảo giác.

- Khoa sản: sản giật (chú ý thuốc qua được nhau thai)

- Khoa gây mê: tiền mê, gây mê hạ thân nhiệt, hạ huyết áp.

- Khoa nội: chống nôn, chống đau, an thần, chống rung tim.

- Khoa da liễu: chống ngứa.

- Uống 10 - 25 mg/lần × 2 - 4 lần/ngày. Tiêm bắp 25 - 50 mg/lần × 2 - 3 lần/ngày.

1.2. Dẫn xuất butyrophenon: Haloperidol

Haloperidol (Haldol) là tiêu biểu cho nhóm an thần kinh đa năng (polyvalent neuroleptics) hay an thần kinh "chống triệu chứng dương tính" ("antiproductive"), chống thao cuồng.

Về cấu trúc hoá học, haloperidol gần giống với acid gamma - amin - butyric (GABA) là chất trung gian hoá học của các quá trình ức chế trong thần kinh trung ương. Tác dụng an tâm thần mạnh là do ức chế receptor dopaminergic trung ương và cũng vì vậy tác dụng không mong muốn, hội chứng Parkinson cũng rõ.

1.2.1. Chỉ định

- Các trạng thái thao cuồng, hoang tưởng.

- Các trạng thái hoảng loạn tâm thần cấp và mạn, tâm thần phân lập, paranoid (hoang tưởng có hệ thống).

- Chống nôn. Nôn do dùng thuốc chống ung thư, sau chiếu xạ.

1.2.2. Cần thận trọng

- Không dùng chung với thuốc cường hệ dopaminergic (levodopa) vì các receptor của hệ dopaminergic đã bị haloperidol phong toả. Nếu khi đang điều trị bằng haloperidol mà có dấu hiệu ngoài bó tháp thì dùng thuốc huỷ phó giao cảm trung ương.

- Dùng cùng với thuốc hạ huyết áp có thể gây tụt huyết áp khi đứng.

- Thận trọng với người lái xe, đứng máy, vì lúc đầu điều trị có thể gây ngủ gà.

1.2.3. Tác dụng không mong muốn

Giống như với clopromazin, hay gặp ngủ gà, hội chứng ngoài bó tháp, rối loạn nội tiết.

1.2.4. Liều lượng

Ống 5mg/mL × 1 - 4 ống/ngày. Tiêm bắp. Viên 5mg × 1 - 8 viên/ngày.

1.3. Dẫn xuất benzamid: Sulpirid (Dogmatil)

1.3.1. Tác dụng

Sulpirid là đại diện cho nhóm benzamid, là thuốc an tâm thần có tác dụng lưỡng cực (bipolar):

- Liều ≤ 600mg có tác dụng giải ức chế chống triệu chứng âm tính, kích thích receptor *sau xinap* của hệ dopaminergic trung ương.

- Liều > 600mg có tác dụng chống triệu chứng dương tính (antiproductive), chống hoang tưởng vì thuốc kích thích receptor *trước xinap* của hệ dopaminergic, làm giảm giải phóng dopamin.

Vì vậy, liều thấp là cường và liều cao là huỷ hệ dopaminergic (trên các receptor D_4 trung ương).

1.3.2. Chỉ định

- Liều thấp (dưới 600mg): tình trạng mất nghị lực, loạn thần.

- Liều cao (liều trên 600mg): các rối loạn tâm thần cấp tính: tâm thần phân liệt, thao cuồng, ảo giác.

1.3.3. Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn nội tiết và chuyển hoá: tăng tiết sữa, tăng cân.

- Thần kinh:

+ Loạn vận động: vẹo cổ, cứng hàm, xoay mắt (oculogyre).

+ Hội chứng ngoài bó tháp.

+ Ngủ gà.

- Tim mạch: tụt huyết áp khi đứng.

1.3.4. Chế phẩm và liều lượng

Dogmatil viên 200mg, ống 2mL = 100mg

- Chống suy sụp, triệu chứng âm tính: 1 - 3 viên/ngày.

- Chống triệu chứng dương tính: 4 - 8 viên/ngày.

- Trong loạn thần cấp và mạn tính, tiêm bắp 200 - 800mg một ngày, trong 2 tuần liền.

1.4. Nhóm benzisoxasol: Risperidon

Đặc điểm tác dụng:

Đối kháng với 5 HT_2 ở vùng trán trước của vỏ não nên có hiệu quả điều trị các triệu chứng âm tính của tâm thần phân lập. Đồng thời có tác dụng đối kháng D_2 ở vùng não giữa - hệ viền nên có hiệu quả điều trị các triệu chứng dương tính. Risperidon gắn vào $5HT_{2A}$ mạnh hơn khoảng 20 lần vào D_2.

Với liều điều trị (4 - 6 mg/ngày) rất ít gây triệu chứng ngoài bó tháp.

2. THUỐC BÌNH THẦN (thuốc an thần thứ yếu)

Có nhiều tên gọi: minor tranquillizers, anxiolytics, sedatives... hoặc thuốc an thần thứ yếu, thuốc bình thần.

Nhóm thuốc quan trọng hàng đầu là benzodiazepin.

Đặc điểm chung là ức chế đặc biệt trên hệ thống lưới hoạt hoá đồi thị hệ viền và các nơron kết hợp của tuỷ sống. Do đó:

- Có tác dụng an dịu (sedative), làm giảm cảnh giác, làm chậm các hoạt động vận động và làm dịu sự bồn chồn.

- Có tác dụng an thần giải lo (anxiolytic effects): làm giảm các phản ứng xúc cảm thái quá và giảm căng thẳng tâm thần.

- Chỉ có tác dụng gây ngủ khi mất ngủ có liên quan đến sự lo âu, bồn chồn.

- Ít ảnh hưởng đến hệ thần kinh thực vật như nhóm thuốc an thần chủ yếu (loại clopromazin).

- Chống co giật.

- Giãn cơ làm giảm trương lực cơ do tác dụng trung ương.

Benzodiazepin (BZD) là thuốc đại diện cho nhóm này và rất thường dùng.

2.1. Tác dụng dược lý

2.1.1. Trên thần kinh trung ương có 4 tác dụng chính

- An thần, giải lo, giảm hung hãn.

- Làm dễ ngủ: giảm thời gian tiềm tàng và tăng thời gian giấc ngủ nghịch thường. Khác với barbiturat là phần lớn BZD không có tác dụng gây mê khi dùng liều cao.

- Chống co giật: clonazepam, nitrazepam, lorazepam, diazepam: do tính cảm thụ khác nhau của các vùng, các cấu trúc thần kinh và sự cảm thụ khác nhau của các loài với các dẫn xuất mà tác dụng có khác nhau: có dẫn xuất còn làm tăng vận động ở chuột nhắt, chuột cống, khỉ. Riêng flurazepam lại gây co giật, nhưng chỉ trên mèo.

- Làm giãn cơ vân.

Ngoài ra còn:

– Làm suy yếu ký ức cũ (retrograde amnesia) và làm trở ngại ký ức mới (anterograde amnesia).

– Gây mê: một số ít BZD có tác dụng gây mê như diazepam, midazolam (tiêm tĩnh mạch)

– Liều cao, ức chế trung tâm hô hấp và vận mạch.

2.1.2. Tác dụng ngoại biên

- Giãn mạch vành khi tiêm tĩnh mạch.

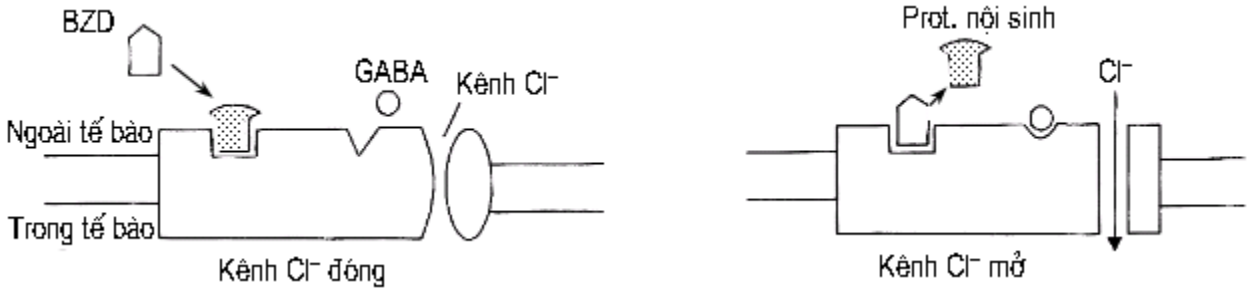
- Với liều cao, phong toả thần kinh - cơ.

2.2. Cơ chế tác dụng

BZD gắn trên các receptor đặc hiệu với nó trên thần kinh trung ương. Bình thường, khi không có

BZD, các receptor của BZD bị một protein nội sinh chiếm giữ, làm cho GABA (trung gian hoá học có tác dụng ức chế trên thần kinh trung ương) không gắn vào được receptor của hệ GABA - ergic, làm cho kênh Cl^- của nơron khép lại. Khi có mặt BZD, do có ái lực mạnh hơn protein nội sinh, BZD đẩy protein nội sinh và chiếm lại receptor, do đó GABA mới gắn được vào receptor của nó và làm mở kênh Cl^-, Cl^- đi từ ngoài vào trong tế bào gây hiện tượng ưu cực hoá (hình 12.1).

Các receptor của BZD có liên quan về giải phẫu và chức năng với receptor của GABA.



Hình 12.1. **Cơ chế tác dụng của Benzodiazepin (BZD)**

Các receptor của BZD có nhiều trên thần kinh trung ương: vỏ não, vùng cá ngựa, thể vân, hạ khâu não, hành não, nhưng đặc biệt là ở hệ thống lưới, hệ viền và cả ở tuỷ sống.

BZD tác dụng gián tiếp là làm tăng hiệu quả của GABA, tăng *tần số* mở kênh Cl^-.

2.3. Các tác dụng không mong muốn

Khi nồng độ trong máu cao hơn liều an thần, đạt tới liều gây ngủ, có thể gặp: uể oải, động tác không chính xác, lú lẫn, miệng khô đắng, giảm trí nhớ.

Độc tính trên thần kinh tăng theo tuổi.

Về tâm thần, đôi khi gây tác dụng ngược: ác mộng, bồn chồn, lo lắng, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, sảng khoái, ảo giác, hoang tưởng, muốn tự tử. Quen thuốc có thể là do cơ chế tăng chuyển hoá hoặc điều hoà giảm số lượng các receptor của BZD trong não.

Ít gây phụ thuộc và lạm dụng thuốc, nhưng sau một đợt dùng BZD kéo dài, có thể gây mất ngủ trở lại, lo lắng, bồn chồn hoặc co giật. Mặc dầu vậy BZD vẫn là một thuốc an thần tương đối an toàn và đang có xu hướng thay thế dần thuốc ngủ loại barbiturat. Thuốc có thời gian bán thải càng ngắn (triazolam thời gian bán thải = 3 giờ), càng dễ gây nghiện.

2.4. Dược động học

Hấp thu hầu như hoàn toàn qua tiêu hoá, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 30 phút đến 8 giờ. Gắn vào protein huyết tương từ 70% (alprazolam) đến 99% (diazepam). Nồng độ trong dịch não tuỷ gần tương đương nồng độ dạng tự do trong máu. Thuốc qua được nhau thai và sữa.

Được chuyển hoá bởi nhiều hệ enzym trong gan, thành các chất chuyển hoá vẫn còn tác dụng rồi lại bị chuyển hoá tiếp, nhưng tốc độ chậm hơn cho nên tác dụng ít liên quan đến thời gian bán thải. Ví dụ flurazepam có thời gian bán thải trong huyết tương là 2 - 3giờ, nhưng chất chuyển hoá còn tác dụng là N

- desalkyl flurazepam còn tồn tại trên 50 giờ.

Dựa theo thời gian bán thải, các Bzd được chia làm 4 loại:

- Loại tác dụng cực ngắn, thời gian bán thải < 3 giờ có midazolam,triazolam.

- Loại tác dụng ngắn, thời gian bán thải từ 3 - 6 giờ có zolpidem (non -benzodiazepin) và zopiclon.

- Loại tác dụng trung bình, thời gian bán thải từ 6 - 24 giờ có estazolam và temazepam.

- Loại tác dụng dài, thời gian bán thải >24 giờ có flurazepam, quazepam, diazepam.

2.5. Áp dụng

2.5.1. An thần: liều trung bình 24 giờ:

Diazepam (Valium): 0,005 - 0,01g. Uống.

2.5.2. Chống co giật

Diazepam (Valium): 0,010 - 0,020g. Tiêm bắp, tĩnh mạch.

Clorazepam (Tranxene): 0,010 - 0,020g. Uống.

2.5.3. Gây ngủ, tiền mê

Triazolam (Halcion): 0,125 - 0,250g. Uống: mất ngủ đầu giấc.

Midazolam (Versed): 0,025 - 0,050. Tiêm bắp, tĩnh mạch - tiền mê.

2.5.4. Giãn cơ, giảm đau do co thắt: thấp khớp, rối loạn tiêu hoá

Diazepam (Valium): 0,010 - 0,020 g. Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.

Tetrazepam (Myolastan): 0,050 - 0,150 g. Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.

– Nguyên tắc chung khi dùng thuốc:

+ Liều lượng tuỳ thuộc từng người.

+ Chia liều trong ngày cho phù hợp.

+ Dùng giới hạn từng thời gian ngắn (1 tuần - 3 tháng) để tránh phụ thuộc vào thuốc.

+ Tránh dùng cùng với các thuốc ức chế thần kinh trung ương, rượu, thuốc ngủ, kháng histamin.

2.6. Chống chỉ định

- Suy hô hấp, nhược cơ: do tác dụng ức chế thần kinh và giãn cơ.

- Suy gan: do thuốc chuyển hoá tạo các chất có tác dụng kéo dài, có thể tăng độc tính hoặc gây độc cho gan đã bị suy.

- Những người lái ô tô, làm việc trên cao, đứng máy chuyển động.

2.7. Nhóm thuốc mới

Do BZD còn một số tác dụng phụ nên đang nghiên cứu một nhóm thuốc an thần mới không tác dụng qua hệ GABA: buspiron, zolpidem (nhóm imidazopiridin).

Buspiron

Đại diện cho một nhóm thuốc an thần mới:

- Đặc điểm dược lý:

+ Làm mất lo âu nhưng không gây an dịu, ngủ gà hoặc mất trí nhớ.

+ Không đối kháng hoặc hiệp đồng với các thuốc an thần hoặc barbiturat khác.

+ Dùng liều cao cũng không gây ức chế thần kinh trung ương rõ.

+ Tác dụng mạnh trên các triệu chứng tâm lý như lo âu, kém tập trung tư tưởng. Còn diazepam lại có tác dụng làm giãn cơ và chống mất ngủ tốt hơn.

+ Nhược điểm: khởi phát tác dụng chậm, kém tác dụng trên cơn hoảng sợ.

- Cơ chế tác dụng:

Là chất đồng vận với receptor $5HT_{1A}$ có nhiều ở hệ viền, hồi hải mã, não giữa, đồi thị, hành - cầu não, thể vân, hạ khâu não và tiểu não. Cơ chế còn đang nghiên cứu, nhưng không tác dụng trên kênh Cl^- qua GABA như BZD.

- Tác dụng không mong muốn:

Chóng mặt, mất ngủ, buồn nôn, nhức đầu, đau ngực, ù tai, lo âu. Cần điều chỉnh liều. Vì là thuốc mới, cần theo dõi thêm.

- Động học:

Hấp thu nhanh qua đường uống nhưng có chuyển hoá qua gan lần thứ nhất do hydroxy hoá và mất alkyl, tuy nhiên lại tạo ra nhiều chất chuyển hoá còn hoạt tính vào được thần kinh trung ương, có chất có tác dụng phong toả cả receptor α_2. Thời gian bán thải là 2 - 4 giờ.

Liều lượng: viên 5 - 10 mg (Buspar), dùng từ liều thấp, 3 lần/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân tích 3 đặc điểm cơ bản của thuốc an thần kinh (thuốc an thần chủ yếu).
2. Phân tích cơ chế tác dụng của clorpromazin.
3. Trình bày các áp dụng lâm sàng và tác dụng không mong muốn của clopromazin.
4. Trình bày tác dụng và cơ chế tác dụng của benzodiazepin.

Bài 13
THUỐC CHỮA ĐỘNG KINH

MỤC TIÊU

1. Phân loại được thuốc điều trị động kinh theo cơn và các cách tác dụng của thuốc chữa động kinh.

2. Trình bày được cơ chế tác dụng, tác dụng dược lý và áp dụng điều trị của các thuốc diphenylhydantoin, phenobarbital, carbamazepin và acid valproic.

3. Trình bày được nguyên tắc dùng thuốc chữa động kinh.

1. ĐẠI CƯƠNG

Thuốc chữa động kinh là những thuốc có khả năng loại trừ hoặc làm giảm tần số, mức độ trầm trọng của các cơn động kinh hoặc các triệu chứng tâm thần kèm theo bệnh động kinh, mà không gây ngủ. Thuốc mê và thuốc ngủ cũng có tác dụng chống co giật, nhưng tác dụng này chỉ xuất hiện sau khi người bệnh đã ngủ.

Thuốc chống động kinh không cùng nghĩa với thuốc chống co giật.

1.1. Phân loại cơn động kinh

Các cơn động kinh luôn xuất phát từ vỏ não và được phân loại thành:

- Cơn động kinh cục bộ: bắt đầu từ một ổ trên vỏ não và tuỳ theo vùng chức năng mà thể hiện ra triệu chứng. Ví dụ, vị trí tổn thương ở vùng vỏ não vận động, sẽ có triệu chứng giật rung ở phần cơ thể do vùng vỏ não ấy kiểm tra. Trong loại này còn phân ra:

+ Cơn cục bộ đơn giản, bệnh nhân vẫn còn ý thức, kéo dài khoảng 30 - 60 giây.

+ Cơn cục bộ phức hợp, có kèm theo mất ý thức, kéo dài khoảng 30 giây đến 2 phút.

- Cơn động kinh toàn thể: ngay từ đầu đã lan rộng toàn bộ hai bán cầu đại não. Có thể gặp:

+ Không có cơn co giật: bất chợt mất ý thức khoảng 30 giây trong lúc đang làm việc (động kinh cơn nhỏ - petit mal).

+ Cơn giật rung cơ: co thắt bất ngờ, ngắn (khoảng 30 giây) có thể giới hạn ở một chi, một vùng, hoặc toàn thể.

+ Cơn co cứng - giật rung toàn cơ thể (động kinh cơn lớn - grand mal).

1.2. Phân loại thuốc điều trị theo cơn

Loại động kinh	*Thuốc thông thường*	*Thuốc mới*
Động kinh cục bộ:		
– Cục bộ đơn giản	Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon, valproat	Gabapentin Lamotrigin
– Cục bộ phức hợp	Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon, valproat	Gabapentin Lamotrigin
Động kinh toàn thể:		
– Không cơn co giật	Clonazepam, ethosuximid, valproat	Lamotrigin
– Cơn giật rung	valproat	Lamotrigin
– Cơn co cứng - giật rung	Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon, valproat	Lamotrigin

1.3. Cách tác dụng của thuốc chữa động kinh

Các thuốc chữa động kinh có thể tác động theo một trong ba cơ chế sau:

- Làm tăng dẫn truyền ức chế của hệ GABA-ergic.

- Làm giảm dẫn truyền kích thích, thường là hệ glutamatergic.

- Làm thay đổi sự dẫn truyền ion qua màng nơron do tác động trên kênh Na^+ phụ thuộc điện thế hoặc kênh Ca^{2+} typ T.

Vì cơ chế bệnh sinh của động kinh chưa được hoàn toàn biết rõ cho nên các thuốc chữa động kinh chỉ ức chế được các triệu chứng của bệnh chứ không dự phòng và điều trị được bệnh. Thuốc phải được sử dụng lâu dài, dễ có nhiều tác dụng không mong muốn. Do đó cần được giám sát nghiêm ngặt.

2. CÁC THUỐC CHÍNH

Sau đây chỉ trình bày những thuốc có trong danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam lần thứ 5 (2005).

2.1. Dẫn xuất hydantoin: Diphenylhydantoin (Phenytoin, Dilantin)

Diphenylhydantoin là một trong những thuốc có tác dụng tốt chữa mọi thể động kinh, trừ động kinh thể không có cơn co giật.

2.1.1. Tác dụng và cơ chế

Phenytoin có tác dụng chống cơn động kinh nhưng không gây ức chế toàn bộ hệ thần kinh trung ương. Liều độc còn gây kích thích. Tác dụng trên cơn co giật động kinh cũng giống phenobarbital, nhưng không gây an thần và ngủ.

Phenytoin có tác dụng ổn định màng tế bào thần kinh và cơ tim, làm giảm luồng Na^+ trong hiệu thế hoạt động trong khử cực do các chất hoá học (ức chế kênh Na^+ cảm ứng với điện thế).

2.1.2. Dược động học

Phenytoin là acid yếu, có pKa = 8,3, tan trong nước kém.

Hấp thu qua đường tiêu hoá chậm và đôi khi không hoàn toàn. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau khi uống là từ 3 - 12 giờ. Gắn vào protein huyết tương 90%. Nồng độ trong thần kinh trung ương tương đương nồng độ trong huyết tương. Phần lớn chuyển hoá ở gan và thải trừ qua thận dưới dạng liên hợp, chỉ 5% dưới dạng không chuyển hoá. Thời gian bán thải từ 6 - 24 giờ.

2.1.3. Tác dụng không mong muốn

- Da và niêm mạc: viêm lợi quá sản, mẩn da, lupus ban đỏ.

- Máu: thiếu máu hồng cầu to do thiếu acid folic (do thuốc phong toả sự hấp thu acid folic tại ruột), giảm bạch cầu...

- Tiêu hoá: nôn, cơn đau bụng cấp.

- Thần kinh - tâm thần: liên quan đến nồng độ thuốc trong máu:

  ≤ 20 µg/mL có tác dụng điều trị.

  = 30 µg/mL làm rung giật nhãn cầu.

  = 40 µg/mL gây mất phối hợp động tác.

  > 40 µg/mL gây rối loạn tâm thần.

- Xương: còi xương hoặc mềm xương, có thể là do rối loạn chuyển hoá vitamin D, nhất là khi phối hợp với phenobarbital.

2.1.4. Tương tác thuốc

Cloramphenicol, dicumarol, isoniazid, cimetidin có thể làm tăng nồng độ của phenytoin trong huyết tương do làm giảm chuyển hoá. Trái lại, carbamazepin làm tăng chuyển hoá nên làm giảm nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Salicylat, tolbutamid, sulfisoxazol tranh chấp với phenytoin ở vị trí gắn vào protein huyết tương.

2.1.5. Áp dụng điều trị

Phenytoin (Dihydan, Dilantin): viên nén 30 - 100 mg; ống tiêm 50 mg/mL. Liều đầu 3 - 5 mg/kg (300 mg/ngày). Theo dõi nồng độ thuốc trong máu, khi đạt được nồng độ có tác dụng, nghỉ 1 tuần. Liều cao 300mg/ngày thì khoảng cách nghỉ giữa các đợt điều trị là 2 tuần. Có thể dùng liều 1 lần/ngày.

Phenytoin tiêm tĩnh mạch không vượt quá 50 mg/phút, pha loãng trong NaCl 0,9% vì thuốc có pH base, kích thích. Không tiêm bắp, gây tổn thương mô.

2.2. Phenobarbital (Gardenal, Luminal)

Phenobarbital thuộc nhóm barbiturat (xem bài "thuốc ngủ"), là thuốc đầu tiên dùng điều trị động kinh (1912). Khác với barbiturat khác, phenobarbital có tác dụng chống các cơn co giật của động kinh ngay cả với những liều chưa gây an thần hoặc ngủ. Thuốc giới hạn được sự lan truyền của cơn co giật và nâng được ngưỡng kích thích gây co giật.

Phenobarbital và cả pentobarbital tác dụng trên receptor GABA - A làm tăng quá trình ức chế. Ngoài ra còn chẹn kênh Ca^{2+} trước xinap nên làm giảm giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh, đặc biệt là glutamat nên làm giảm mạnh các quá trình kích thích trên thần kinh trung ương.

Vì ít độc và giá rẻ nên tương đối được dùng rộng rãi, nhưng có nhược điểm là gây an thần, ngủ gà và có xu hướng làm rối loạn hành vi của trẻ em nên cần thận trọng.

Liều lượng: uống 0,1 - 0,3 g/ngày (1 - 5 mg/kg). Không ngừng thuốc đột ngột để tránh trạng thái động kinh liên tục.

2.3. Dẫn xuất Iminostilben: Carbamazepin

2.3.1. Tác dụng và cơ chế

Tuy trên động vật thực nghiệm và người, carbamazepin có nhiều điểm giống như phenytoin, nhưng:

- Tác dụng chống cơn co giật gây ra bởi pentylentretazol lại mạnh hơn.

- Có tác dụng điều trị bệnh nhân bị hưng trầm cảm, kể cả những trường hợp lithium không còn tác dụng.

- Có tác dụng chống bài niệu do làm giảm nồng độ ADH huyết tương.

Các cơ chế này đều chưa rõ. Các dẫn xuất iminostilben cũng ức chế kênh Na^+ như phenytoin.

2.3.2. Dược động học

Carbamazepin được hấp thu chậm qua đường tiêu hoá, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 4 - 8 giờ và giữ được tới 24 giờ. Gắn vào protein huyết tương 75% và phân phối vào mọi mô. Nồng độ trong dịch não tuỷ tương đương với dạng tự do trong huyết tương.

Bị chuyển hoá ở gan, cho 10 - 11 epoxid vẫn còn hoạt tính. Dưới 3% thải qua thận dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải từ 10 đến 20 giờ. Dùng cùng với phenobarbital hoặc phenytoin, thời gian bán thải giảm còn 9 - 10 giờ.

2.3.3. Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp: ngủ gà, chóng mặt, nhìn loá, mất đồng tác, buồn nôn, nôn.

- Ngoài ra, có thể gặp: rối loạn tạo máu, tổn thương nặng ngoài da, viêm gan ứ mật, suy thận cấp, suy tim. Vì vậy, trong quá trình điều trị cần kiểm tra các chức năng trên.

- Phản ứng dị ứng.

2.3.4. Áp dụng lâm sàng

- Chỉ định:

+ Cơn động kinh thể tâm thần vận động.

+ Cơn co giật cứng hoặc giật rung cục bộ hoặc toàn thân.

+ Tác dụng giảm đau đặc hiệu trong viêm dây thần kinh tam thoa.

- Chế phẩm:

Carbamazepin (Tegretol) viên nén 100 - 200 mg.

Liều đầu 200 mg × 2 lần/ngày. Tăng dần liều tới 600 - 1200 mg. Trẻ em 20 - 30 mg/kg. Nên chia liều hằng ngày làm 3 – 4 lần để giữ được nồng độ hằng định trong máu.

2.4. Acid valproic

2.4.1. Tác dụng dược lý và cơ chế

- Tác dụng trên *mọi loại* động kinh.

- Rất ít tác dụng an thần và tác dụng phụ.

- Các giả thiết hiện nay đều cho rằng valproat ức chế kênh Na^+ nhạy cảm với điện thế (Mac Donald, 1988) và làm tăng tích luỹ GABA (Löscher, 1985). Những tác dụng đó giống với tác dụng của phenytoin và carbamazepin. Ngoài ra còn làm giảm dòng Ca^{2+} qua kênh.

2.4.2. Dược động học

Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua tiêu hoá. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 1 - 4 giờ. Gắn vào protein huyết tương 90%. Nồng độ trong dịch não tuỷ tương đương trong huyết tương. Hầu như hoàn toàn bị chuyển hoá ở gan, trong đó có một chất chuyển hoá 2 - propyl - 2 - pentanoic acid vẫn còn hoạt tính như chất mẹ. Thời gian bán thải là 15 giờ.

2.4.3. Tác dụng không mong muốn

- Khoảng 16% có các triệu chứng chán ăn, buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị.

- Khi dùng liều cao 7 - 30 mg/kg có thể gặp viêm gan cấp, viêm tuỵ, an thần, run, hói, giảm prothrombin.

2.4.4. Áp dụng lâm sàng

- Chỉ định: động kinh các loại, đặc biệt là thể không có cơn co giật.

- Chế phẩm: acid valproic (Depakin): viên bọc đường 250 mg; sirô 5 mL có 250 mg hoạt chất. Liều đầu 15 mg/kg, tăng dần hàng tuần 5 - 10 mg/kg cho tới 60 mg/kg. Nồng độ điều trị trong máu từ 30 đến 100 µg/mL.

3. NHỮNG VẤN ĐỀ TRONG SỬ DỤNG THUỐC

3.1. Nguyên tắc dùng thuốc

- Chỉ dùng thuốc khi đã có chẩn đoán lâm sàng chắc chắn.

- Lúc đầu chỉ dùng một thuốc.

- Cho liều từ thấp tăng dần, thích ứng với các cơn.

- Không ngừng thuốc đột ngột.

- Phải đảm bảo cho bệnh nhân uống đều hằng ngày, không quên.

- Cấm uống rượu trong quá trình dùng thuốc.

- Chờ đợi đủ thời hạn để đánh giá hiệu quả của điều trị:

+ Vài ngày với ethosuximid, benzodiazepin

+ Hai ba tuần với phenobarbital, phenytoin

+ Vài tuần với acid valproic.

- Hiểu rõ các tác dụng phụ, tác dụng không mong muốn của từng thuốc để theo dõi kịp thời.

- Nếu có thể, kiểm tra nồng độ của thuốc trong máu khi cần.

3.2. Điều trị động kinh và thai nghén

Tỷ lệ thai nhi có dị dạng hoặc tử vong ở người mẹ có động kinh được điều trị cao hơn người bình thường 2 - 3 lần. Các cơn động kinh cũng thường tăng lên khi có thai, có thể do nồng độ thuốc trong huyết tương giảm.

Khi có thai vẫn không được ngừng thuốc, tuy nhiên, tuỳ theo từng trường hợp, có thể giảm liều, nhất là trong 3 tháng đầu.

Trẻ mới đẻ ở những người mẹ điều trị bằng phenobarbital, primidon hoặc phenytoin có thể gặp tai biến chảy máu do thiếu vitamin K, cần bổ sung dự phòng trước bằng vitamin K.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân loại các thuốc điều trị động kinh theo cơn và trình bày các cách tác dụng của thuốc chữa động kinh nói chung.
2. Trình bày tác dụng và áp dụng điều trị của dẫn xuất hydantoin (Phenytoin) và phenobarbital trong điều trị động kinh.
3. Phân tích tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của carbamazepin và acid valproic.

Chương IV
HOÁ HỌC TRỊ LIỆU

Bài 14
THUỐC KHÁNG SINH KHÁNG KHUẨN

MỤC TIÊU

1. Phát biểu được định nghĩa kháng sinh, tác dụng kìm khuẩn và diệt khuẩn.

2. Trình bày được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị và phân loại của nhóm β lactam.

3. Nêu được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị và độc tính của nhóm aminoglycosid.

4. Trình bày được cơ chế tác dụng, độc tính và áp dụng điều trị của kháng sinh nhóm cloramphenicol, tetracyclin, lincosamid và macrolid, quinolon - 5 - nitro imidazol, dẫn xuất nitrofuran và sulfamid.

5. Trình bày được những nguyên tắc sử dụng kháng sinh an toàn và hợp lý.

6. Phân tích được những nguyên nhân gây thất bại trong việc dùng kháng sinh và cách khắc phục.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Kỷ nguyên hiện đại của hoá trị liệu kháng khuẩn được bắt đầu từ việc tìm ra sulfonamid (Domagk, 1936). "Thời kỳ vàng son" của kháng sinh bắt đầu từ khi sản xuất penicilin để dùng trong lâm sàng (1941). Khi đó, "kháng sinh được coi là những chất do vi sinh vật tiết ra (vi khuẩn, vi nấm), có khả năng kìm hãm sự phát triển của vi sinh vật khác".

Về sau, với sự phát triển của khoa học, người ta đã:

- Có thể tổng hợp, bán tổng hợp các kháng sinh tự nhiên (cloramphenicol).

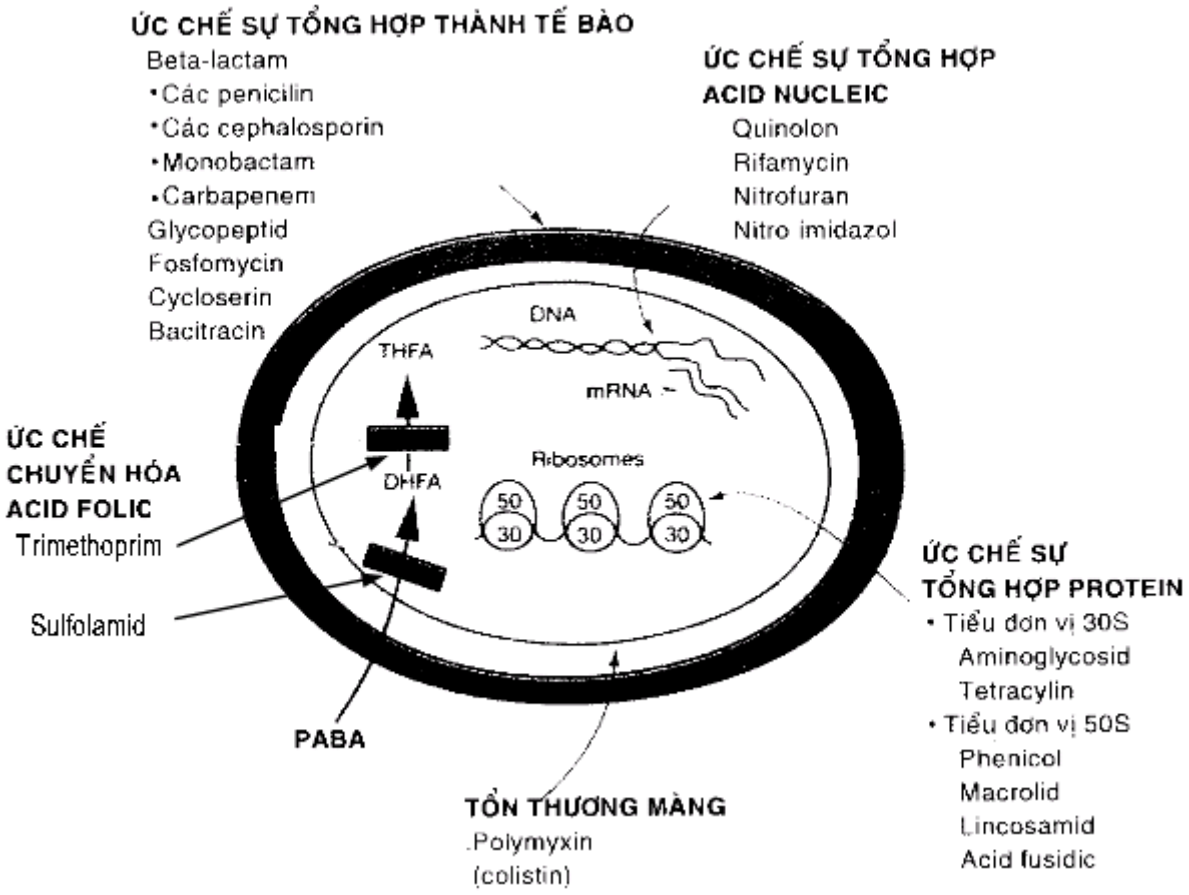
- Tổng hợp nhân tạo các chất có tính kháng sinh: sulfamid, quinolon.

- Chiết xuất từ vi sinh vật những chất diệt được tế bào ung thư (actinomycin).

Vì thế định nghĩa kháng sinh đã được thay đổi: *"Kháng sinh là những chất do vi sinh vật tiết ra hoặc những chất hoá học bán tổng hợp, tổng hợp, với nồng độ rất thấp, có khả năng đặc hiệu kìm hãm sự phát triển hoặc diệt được vi khuẩn"*

1.2. Cơ chế tác dụng của kháng sinh

Sơ đồ dưới đây chỉ rõ vị trí và cơ chế tác dụng chính của các kháng sinh trên vi khuẩn:



Hình 14.1. **Sơ đồ cơ chế tác động của các họ kháng sinh chính**

1.3. Phổ kháng khuẩn

Do kháng sinh có tác dụng theo cơ chế đặc hiệu nên mỗi kháng sinh chỉ có tác dụng trên một số chủng vi khuẩn nhất định, gọi là phổ kháng khuẩn của kháng sinh.

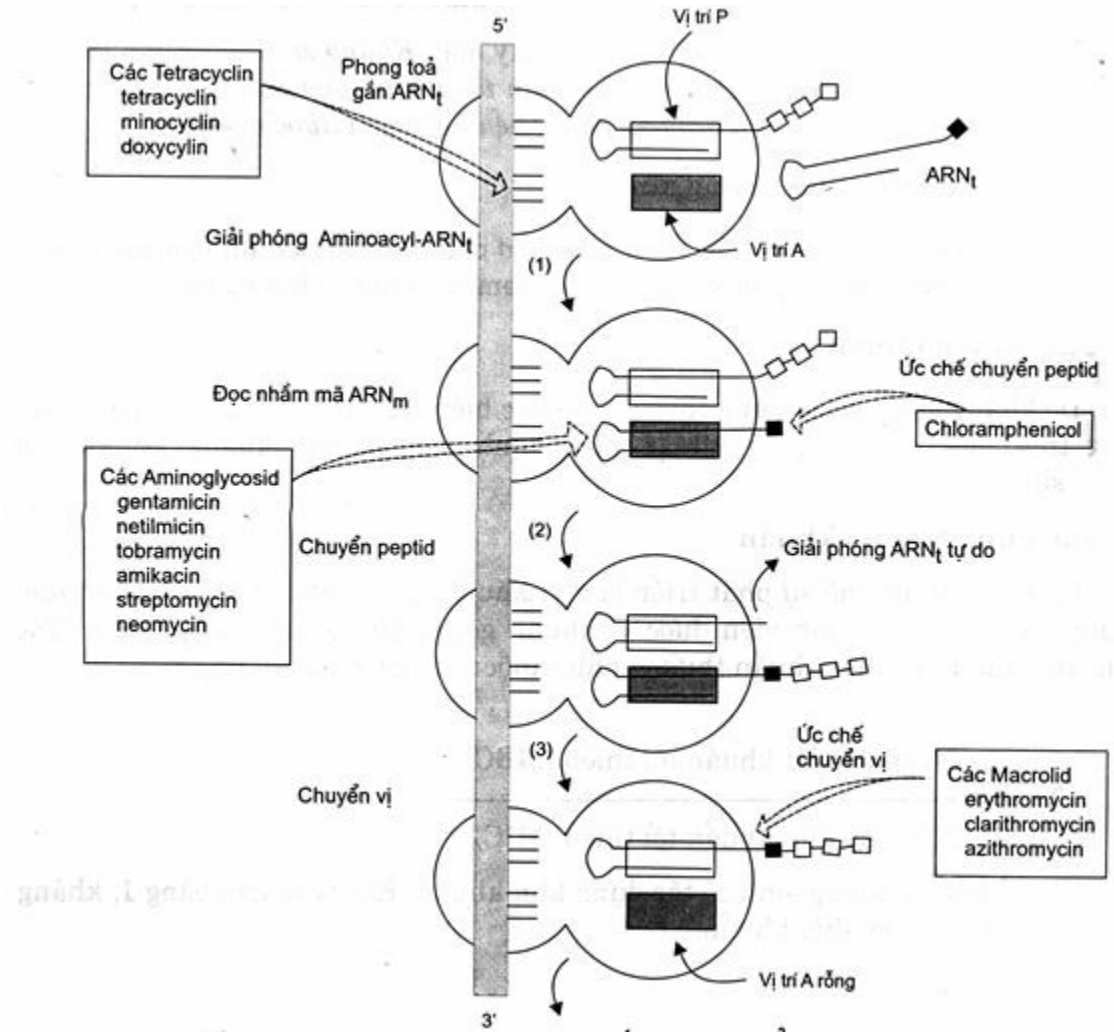
1.4. Tác dụng trên vi khuẩn

Kháng sinh ức chế sự phát triển của vi khuẩn, gọi là *kháng sinh kìm khuẩn*; kháng sinh huỷ hoại

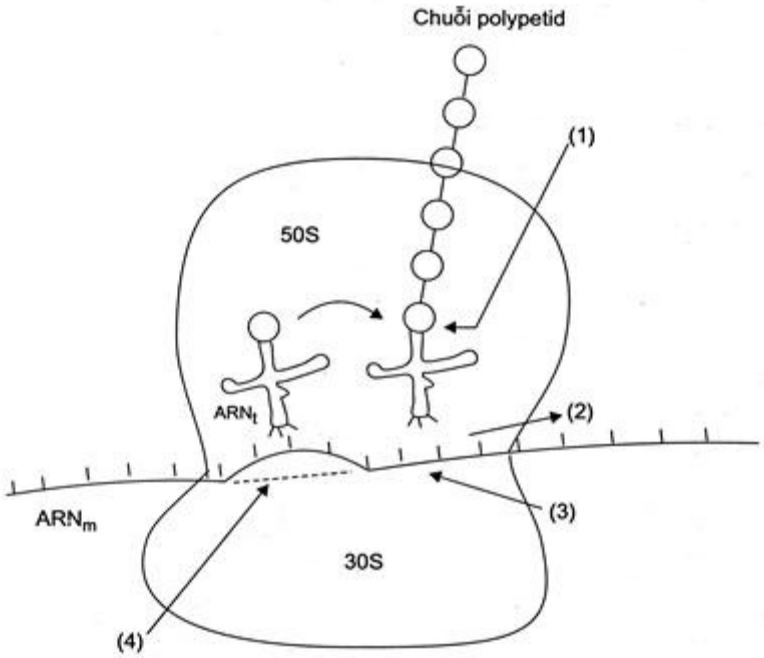
vĩnh viễn được vi khuẩn gọi là *kháng sinh diệt khuẩn*. Tác dụng kìm khuẩn và diệt khuẩn thường phụ thuộc vào nồng độ

$$\text{Tỷ lệ} = \frac{\text{Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC)}}{\text{Nồng độ kìm khuẩn tối thiểu (MIC)}}$$

Khi tỷ lệ > 4, kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn. Khỉ tỷ lệ gần bằng1, kháng sinh được xếp vào loại diệt khuẩn.



Hình 14.2. **Các kháng sinh ức chế quá trình tổng hợp protein**



Hình 14.3. **Vị trí tác dụng của kháng sinh ức chế tổng hợp protein**

1. Ức chế tạo cầu peptid (Cloramphenicol)
2. Ngăn cản chuyển động chuyển đoạn của ribosom theo mARN (Erythromycin)
3. Ngăn cản sự gắn kết của tARN vào phức hợp ribosom mARN (Tetracyclin)
4. Làm thay đổi hình dạng 30S mã hoá trên mARN nên đọc nhầm (Streptomycin)

1.5. Phân loại

Các kháng sinh được phân loại theo cấu trúc hoá học, từ đó chúng có chung một cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn tương tự. Mặt khác, trong cùng một họ kháng sinh, tính chất dược động học và sự dung nạp thường khác nhau và đặc điểm về phổ kháng khuẩn cũng không hoàn toàn giống nhau, vì vậy cũng cần phân biệt các kháng sinh trong cùng một họ.

Một số họ (hoặc nhóm) kháng sinh chính:

- Nhóm β lactam (các penicilin và các cephalosporin)

- Nhóm aminosid hay aminoglycosid

- Nhóm cloramphenicol

- Nhóm tetracyclin

- Nhóm macrolid và lincosamid

- Nhóm quinolon

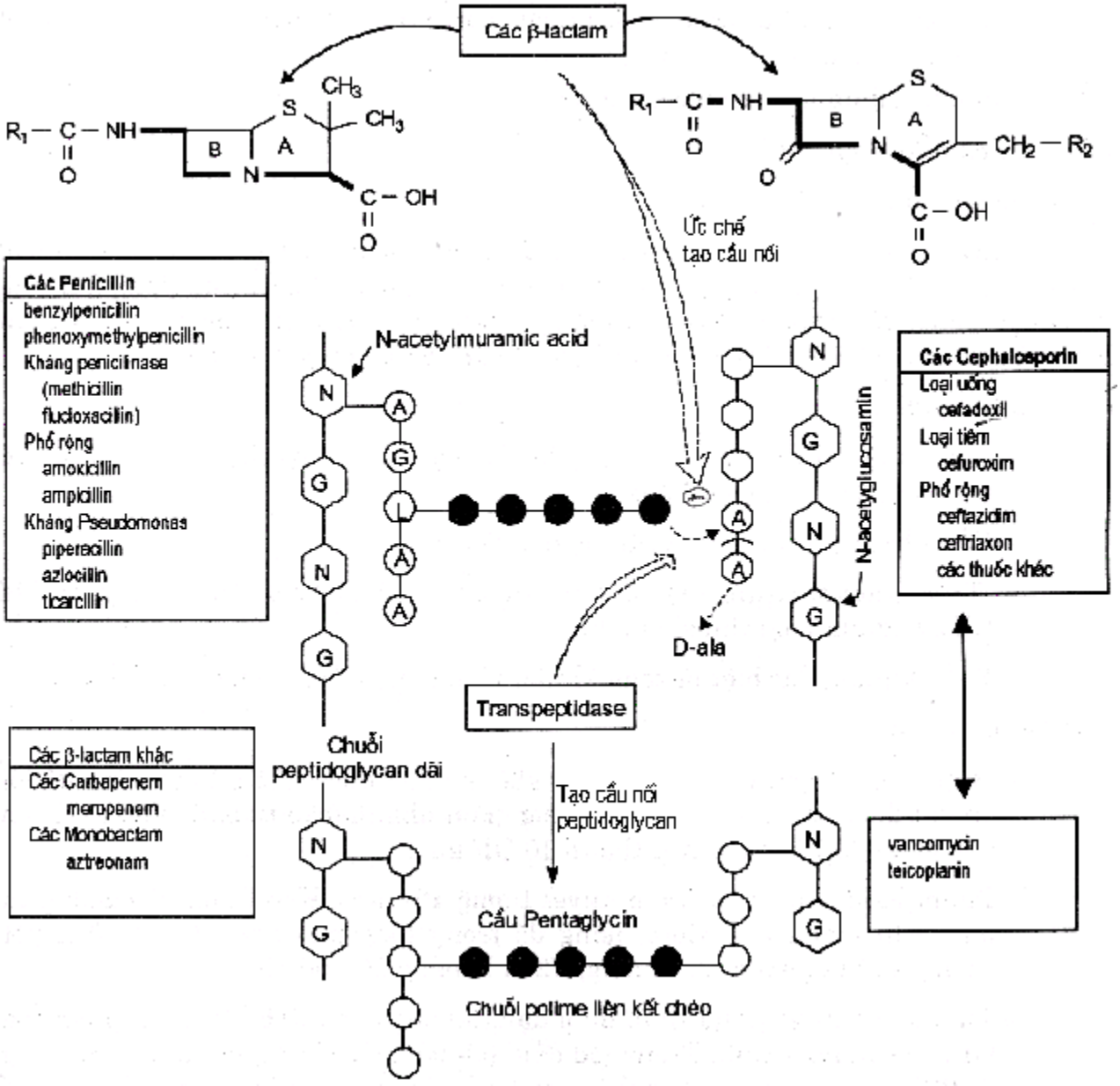
- Nhóm 5 - nitro - imidazol

- Nhóm sulfonamid

2. CÁC KHÁNG SINH CHÍNH

2.1. Nhóm β lactam

Về cấu trúc đều có vòng β lactam (hình 14.4).



Hình 14.4. **Các kháng sinh ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn**

Về cơ chế đều gắn với transpeptidase (hay PBP: Penicilin Binding Protein), enzym xúc tác cho sự nối peptidoglycan để tạo vách vi khuẩn. Vách vi khuẩn là bộ phận rất quan trọng để đảm bảo sự tồn tại và phát triển. Thành phần đảm bảo cho tính bền vững cơ học của vách là mạng lưới peptidoglycan, gồm các chuỗi glycan nối chéo với nhau bằng chuỗi peptid. Khoảng 30 enzym của vi khuẩn tham gia tổng hợp peptidoglycan, trong đó có transpeptidase (hay PBP). Các β lactam và kháng sinh loại glycopeptid (như vancomycin) tạo phức hợp bền vững với transpeptidase, ức chế tạo vách vi khuẩn, làm ly giải hoặc

biến dạng vi khuẩn. Vách vi khuẩn Gram (+) có mạng lưới peptidoglycan dày từ 50 - 100 phân tử, lại ở ngay bề mặt tế bào nên dễ bị tấn công. Còn ở vi khuẩn Gram (-) vách chỉ dầy 1 - 2 phân tử nhưng lại được che phủ ở lớp ngoài cùng một vỏ bọc lipopolysaccharid như một hàng rào không thấm kháng sinh, muốn có tác dụng, kháng sinh phải khuếch tán được qua ống dẫn (pores) của màng ngoài như amoxicilin và một số cephalosporin.

Do vách tế bào của động vật đa bào có cấu trúc khác vách vi khuẩn nên không chịu tác động của β lactam (thuốc hầu như không độc). Tuy nhiên vòng β lactam rất dễ gây dị ứng.

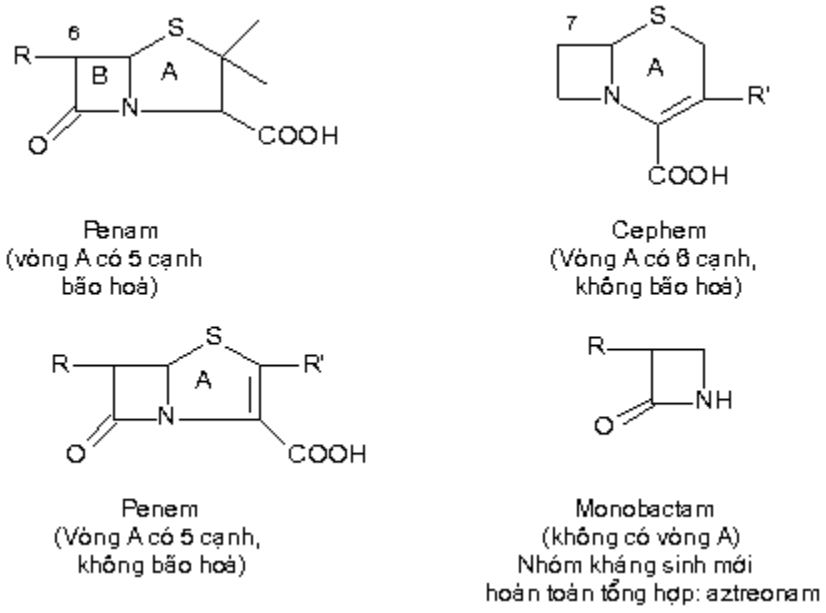
Các kháng sinh β lactam được chia thành 4 nhóm dựa theo cấu trúc hoá học

- Các penam: vòng A có 5 cạnh bão hoà, gồm các penicilin và các chất phong toả β lactamase.

- Các cephem: vòng A có 6 cạnh không bão hoà, gồm các cephalosporin.

- Các penem: vòng A có 5 cạnh không bão hoà, gồm các imipenem, ertapenem.

- Các monobactam: không có vòng A, là kháng sinh có thể tổng hợp như aztreonam.



Hình 14.5. **Cấu trúc cơ bản của 4 nhóm β lactam (B: vòng β lactam)**

2.1.1. Các penicilin

Được Fleming tìm ra đầu tiên năm 1928, từ nấm *Penicillium notatum* hay *P. chrysogenum.* Sau nghiên cứu của Florey và Chain, được dùng vào điều trị từ 1941, mở ra kỷ nguyên kháng sinh với penicilin G. Có 4 nhóm penicilin.

2.1.1.1. Penicilin G

Là nhóm thuốc tiêu biểu, được tìm ra đầu tiên.

* Nguồn gốc và đặc tính lý hoá

Trong sản xuất công nghiệp, lấy từ *Penicillium notatum*, 1 mL môi trường nuối cấy cho 300 UI; 1 đơn vị quốc tế (UI) = 0,6 μg Na benzylpenicilin hay 1.000.000 UI = 0,6g. Penicilin G là dạng bột trắng, vững bền ở nhiệt độ thường, nhưng ở dung dịch nước, phải bảo quản lạnh và chỉ vững bền ở pH = 6 - 6,5, mất tác dụng nhanh ở pH < 5 và > 7,5

* Phổ kháng khuẩn

- Cầu khuẩn Gr (+); liên cầu (nhất là loại β tan huyết), phế cầu và tụ cầu không sản xuất penicilinase.

- Cầu khuẩn Gr (-): lậu cầu, màng não cầu.

- Trực khuẩn Gr (+) ái khí (than, subtilis, bạch cầu) và yếm khí (clostridium hoại thư sinh hơi).

- Xoắn khuẩn, đặc biệt là xoắn khuẩn giang mai (treponema pallidum).

* Dược động học

- Hấp thu: bị dịch vị phá huỷ nên không uống được. Tiêm bắp, nồng độ tối đa đạt được sau 15 - 30 phút, nhưng giảm nhanh (cần tiêm 4h/lần). Tiêm bắp 500.000 UI, pic huyết thanh 10 UI/mL.

- Phân phối: gắn vào protein huyết tương 40 - 60%. Khó thấm vào xương và não. Khi màng não viêm, nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 1/10 huyết tương. Trên người bình thường, $t_{1/2}$ là khoảng 30 - 60 phút.

- Thải trừ: chủ yếu qua thận dưới dạng không hoạt tính 60 - 70%, phần còn lại vẫn còn hoạt tính. Trong giờ đầu, 60 - 90% thải trừ qua nước tiểu, trong đó 90% qua bài xuất ở ống thận (một số acid hữu cơ như probenecid ức chế quá trình này, làm chậm thải trừ penicilin).

* Độc tính

Penicilin rất ít độc, nhưng so với thuốc khác, tỷ lệ gây dị ứng khá cao (1 - 10%), từ phản ứng rất nhẹ đến tử vong do choáng phản vệ. Có dị ứng chéo với mọi β lactam và cephalosporin.

* Chế phẩm, liều lượng

- *Penicilin G* lọ bột, pha ra dùng ngay. Liều lượng tuỳ theo tình trạng nhiễm khuẩn, từ 1 triệu đến 50 triệu UI/24h chia 4 lần, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch (pH dịch truyền 6 - 7). Trẻ em trung bình cho 100.000 UI/kg/24 h

- Penicilin có phổ G, tác dụng kéo dài: kết hợp với các muối ít tan và chậm hấp thu sẽ kéo dài được tác dụng của penicilin G:

+ *Bipenicilin* (natri benzylpenicilinat + procain benzylpenicilinat): mỗi ngày tiêm 1 lần, không dùng cho trẻ em.

+ *Extencilin* (benzathin penicilin): tiêm bắp 1 lần, tác dụng kéo dài 3 - 4 tuần. Dùng điều trị lậu,

giang mai và dự phòng thấp khớp cấp tái nhiễm - lọ 600.000, 1.000.000 và 2.400.000 UI.

- Penicilin có phổ G, uống được.

Penicilin V (Oracilin, Ospen): không bị dịch vị phá huỷ, hấp thu ở tá tràng, nhưng phải dùng liều gấp đôi penicilin G mới đạt được nồng độ huyết thanh tương tự. Cách 6h/lần.

2.1.1.2. Penicilin kháng penicilinase: Methicilin

Là penicilin bán tổng hợp

Phổ kháng khuẩn và thời gian tác dụng tương tự penicilin G, nhưng cường độ tác dụng thì yếu hơn. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 2 - 8 g/24h chia làm 4 lần. Không uống được.

Một số thuốc khác vững bền với dịch vị, uống được: *oxacilin* (Bristopen), *cloxacilin* (Orbenin): uống 2 - 8g một ngày chia làm 4 lần.

Chỉ định tốt trong nhiễm tụ cầu sản xuất penicilinase (tụ cầu vàng).

Có thể gặp viêm thận kẽ, ức chế tuỷ xương ở liều cao.

2.1.1.3. Penicilin có phổ rộng

Ampicilin, amoxicilin là penicilin bán tổng hợp, amino - benzyl penicilin có một số đặc điểm:

- Trên các khuẩn Gr (+) tác dụng như penicilin G, nhưng có thêm tác dụng trên một số loại vi khuẩn Gram (-): *E. coli*, *Salmonella, Shigella, Proteus, Hemophilus influenzae*

- Bị penicilinase phá huỷ.

- Không bị dịch vị phá huỷ, uống được nhưng hấp thu không hoàn toàn (khoảng 40%). Hiện có nhiều thuốc trong nhóm này có tỷ lệ hấp thu qua đường uống cao (như amoxicilin tới 90%) nên nhiều nước đã không còn dùng ampicilin dạng viên uống nữa.

- Liều lượng: Amoxicilin (Clamoxyl, Oramox).

Uống: 2 - 4 g/ngày. Trẻ em 50 mg/kg/ngày. Chia 4 lần.

- Chỉ định chính: viêm màng não mủ, thương hàn, nhiễm khuẩn đường mật, tiết niệu, nhiễm khuẩn sơ sinh.

2.1.1.4. Các penicilin kháng trực khuẩn mủ xanh: Carboxypenicilin và ureidopenicilin

Là nhóm kháng sinh quan trọng được dùng điều trị các nhiễm khuẩn nặng do trực khuẩn Gram (-) như trực khuẩn mủ xanh, *Proteus, Enterobacter*, vi khuẩn kháng penicilin và ampicilin. Thường là nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện, nhiễm khuẩn sau bỏng, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi.

Các kháng sinh này đều là bán tổng hợp và vẫn bị men penicilinase phá huỷ.

- Carbenicilin, Ticarcilin: uống 2 - 20g/ngày.

- Ureidopenicilin:

+ Mezlocilin: 5 - 15g/ngày. Tiêm bắp, truyền tĩnh mạch.

+ Piperacilin: 4 - 18g/ngày. Tiêm bắp, truyền tĩnh mạch.

2.1.2. Các cephalosporin

Được chiết xuất từ nấm cephalosporin hoặc bán tổng hợp, đều là dẫn xuất của acid amino - 7 - cephalosporanic, có mang vòng β lactam. Tuỳ theo tác dụng kháng khuẩn, chia thành 4 "thế hệ":

2.1.2.1. Cephalosporin thế hệ 1

Có phổ kháng khuẩn gần với meticilin và penicilin A. Tác dụng tốt trên cầu khuẩn và trực khuẩn Gram (+), kháng được penicilinase của tụ cầu.

Có tác dụng trên một số trực khuẩn Gram (-), trong đó có các trực khuẩn đường ruột như *Salmonella, Shigella.*

Bị cephalosporinase (β lactamase) phá huỷ.

Chỉ định chính: sốc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu, nhiễm khuẩn kháng penicilin.

Các chế phẩm dùng theo đường tiêm (bắp hoặc tĩnh mạch) có: *cefalotin* (Kezlin), *cefazolin* (Kefzol), liều 2 - 8 g/ngày,

Theo đường uống có *cefalexin* (Keforal), *cefaclor* (Alfatil), liều 2 g/ngày.

Để khắc phục 2 nhược điểm: ít tác dụng trên vi khuẩn Gram (-) và vẫn còn bị cephalosporinase phá, các thế hệ cephalosporin tiếp theo đã và đang được nghiên cứu sản xuất.

2.1.2.2. Cephalosporin thế hệ 2

Hoạt tính kháng khuẩn trên Gram (-) đã tăng, nhưng còn kém thế hệ 3. Kháng được cephalosporinase. Sự dung nạp thuốc cũng tốt hơn.

Chế phẩm tiêm: cefamandole (Kefandol), cefuroxim (Curoxim) liều 3 - 6 g/ngày.

Chế phẩm uống: *cefuroxim acetyl* (Zinnat) 250 mg × 2 lần/ngày.

2.1.2.3. Cephalosporin thế hệ 3

Tác dụng trên cầu khuẩn Gram (+) kém thế hệ 1, nhưng tác dụng trên các khuẩn Gram (-), nhất là trực khuẩn đường ruột, kể cả chủng tiết β lactamase thì mạnh hơn nhiều.

Cho tới nay, các thuốc nhóm này hầu hết đều là dạng tiêm:

Cefotaxim (Claforan), *ceftizoxim* (Cefizox), *ceftriaxon* (Rocephin), liều từ 1 đến 6g/ngày, chia 3 - 4 lần tiêm.

2.1.2.4. Cephalosporin thế hệ 4.

Phổ kháng khuẩn rộng và vững bền với β lactamase hơn thế hệ 3, đặc biệt dùng chỉ định trong nhiễm trực khuẩn Gram (-) hiếu khí đã kháng với thế hệ 3.

Chế phẩm: *cefepim*, tiêm tĩnh mạch 2g × 2 lần/ngày.

2.1.3. Các chất ức chế βlactamase (cấu trúc Penam)

Là những chất có tác dụng kháng sinh yếu, nhưng gắn không hồi phục với β lactamase và có ái lực với β lactam, cho nên khi phối hợp với kháng sinh nhóm β lactam sẽ làm vững bền và tăng cường hoạt tính kháng khuẩn của kháng sinh này. Hiện có các chế phẩm sau:

Chất (-) β lactamase	*Kháng sinh phối hợp*	*Biệt dược*
Acid clavulinic	Amoxicilin Ticarcilin	- Augmentin: viên nén 250, 500 mg, lọ 500 mg, 1g tiêm tĩnh mạch - Timentin
Sulbactam	Ampicilin	Unasyn: viên nén 220 mg ống tiêm 500 - 1000 mg
Tazobactam	Piperacilin	Zosyn

2.1.4. Các penem

– Imipenem:

Thuộc nhóm carbapenem, trong công thức vòng A thay S bằng C.

Phổ kháng khuẩn rất rộng, gồm các khuẩn ái khí và kỵ khí: liên cầu, tụ cầu (kể cả chủng tiết penicilinase), cầu khuẩn ruột (enterococci), pseudomonas.

Được dùng trong nhiễm khuẩn sinh dục - tiết niệu, đường hô hấp dưới, mô mềm, xương - khớp, nhiễm khuẩn bệnh viện.

Không hấp thu qua đường uống. Chỉ tiêm tĩnh mạch liều 1 - 2g/ngày.

– Ertapenem:

Phổ kháng khuẩn như imipenem, nhưng mạnh hơn trên Gram (-). Tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch 1g/ngày.

2.1.5. Monobactam: Aztreonam

Kém tác dụng trên khuẩn Gram (+) và vi khuẩn kỵ khí. Trái lại, tác dụng mạnh trên vi khuẩn Gram (-), tương tự cephalosporin thế hệ 3 hoặc aminoglycosid. Kháng β lactamase.

Không tác dụng theo đường uống. Dung nạp tốt, có thể dùng cho bệnh nhân dị ứng với penicilin hoặc cephalosporin.

Tiêm bắp 1 - 4 g/ngày. Trường hợp nặng, tiêm tĩnh mạch 2g, cách 6 - 8 giờ/lần.

2.1.6. Thuốc khác cũng ức chế tổng hợp vách vi khuẩn: Vancomycin

Kháng sinh có nguồn gốc từ *Streptococcus orientalis.*

– *Cơ chế tác dụng*: ức chế transglycosylase nên ngăn cản kéo dài và tạo lưới peptidoglycan. Vi khuẩn không tạo được vách nên bị ly giải. Vancomycin là kháng sinh diệt khuẩn.

– *Tác dụng*: chỉ diệt khuẩn Gram (+): phần lớn các tụ cầu gây bệnh, kể cả tụ cầu tiết β lactamase và kháng methicilin. Hiệp đồng với gentamycin và streptomycin trên enterococcus.

– *Động học*: được hấp thu rất ít qua đường tiêu hoá nên chỉ được dùng điều trị viêm ruột kết giả mạc cùng với tetracyclin, clindamycin. Tiêm truyền tĩnh mạch, gắn với protein huyết tương khoảng 55%, thấm vào dịch não tuỷ 7 - 30% nếu có viêm màng não, trên 90% thải qua lọc cầu thận (khi có viêm thận phải giảm liều). Thời gian bán thải khoảng 6 h.

– *Chỉ định chính*: viêm màng trong tim do tụ cầu kháng methicilin, cho bệnh nhân có dị ứng penicilin. Liều lượng 1g × 2 lần/ngày.

– *Tác dụng không mong muốn:* chỉ khoảng 10% và nhẹ. Thường gặp là kích ứng viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm truyền, rét run, sốt, độc với dây VIII. Nồng độ truyền nên giữ từ 5 - 15 μg/mL (dưới 60 μg/mL) thì tránh được tác dụng phụ.

– *Chế phẩm:* Vancomycin (Vancocin, Vancoled): lọ bột đông khô để pha dịch tiêm truyền 500 mg và 1,0g.

2.2. Nhóm aminosid hay aminoglycosid

Đều lấy từ nấm, cấu trúc hoá học đều mang đường (ose) và có chức amin nên có tên aminosid. Một số là bán tổng hợp.

Có 4 đặc tính chung cho cả nhóm:

- Hầu như không hấp thu qua đường tiêu hoá vì có P_M cao.

- Cùng một cơ chế tác dụng.

- Phổ kháng khuẩn rộng. Dùng chủ yếu để chống vi khuẩn hiếu khí Gram (-).

- Độc tính chọn lọc với dây thần kinh VIII và với thận (tăng creatinin máu, protein - niệu. Thường phục hồi).

Thuốc tiêu biểu trong nhóm này là streptomycin. Ngoài ra còn: Neomycin, kanamycin, amikacin, gentamycin, tobramycin.

2.2.1. Streptomycin

2.2.1.1. Nguồn gốc và đặc tính

Lấy từ nấm *streptomyces griseus* (1944). Thường dùng dưới dạng muối dễ tan, vững bền ở nhiệt độ dưới 25^0C và pH = 3 - 7.

2.2.1.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Sau khi nhập vào vi khuẩn, streptomycin gắn vào tiểu phần 30 S của ribosom, làm vi khuẩn đọc sai mã thông tin mARN, tổng hợp protein bị gián đoạn. Có tác dụng diệt khuẩn trên các vi khuẩn phân chia nhanh, ở ngoài tế bào hơn là trên vi khuẩn phân chia chậm. pH tối ưu là 7,8 (cho nên cần alcali (kiềm) hoá nước tiểu nếu điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu).

Phổ kháng khuẩn rộng, gồm:

- Khuẩn Gram (+): tụ cầu, phế cầu, liên cầu (có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh nhóm β lactam).

- Khuẩn Gram (-): *Salmonella, Shigella, Haemophilus, Brucella*.

- Xoắn khuẩn giang mai.

- Là kháng sinh hàng đầu chống trực khuẩn lao (BK).

Vi khuẩn kháng streptomycin: khuẩn kỵ khí, trực khuẩn mủ xanh và một số nấm bệnh.

2.2.1.3. Dược động học

- Hấp thu: uống, bị thải trừ hoàn toàn theo phân. Tiêm bắp, hấp thu chậm hơn penicilin, nhưng giữ được lâu hơn nên chỉ cần tiêm mỗi ngày 1 lần. Gắn vào protein huyết tương 30 - 40%.

- Phân phối: do tan nhiều trong nước và bị ion hoá ở pH huyết tương, streptomycin khó thấm ra ngoài mạch. Gắn nhiều hơn vào thận, cơ, phổi, gan. Nồng độ trong máu thai nhi bằng 1/2 nồng độ huyết tương. Ít thấm vào trong tế bào (không diệt được BK trong đại thực bào như isoniazid). Không qua được hàng rào máu não.

- Thải trừ: khoảng 85 - 90% liều tiêm bị thải trừ qua lọc cầu thận trong 24h.

2.2.1.4. Độc tính

- Dây thần kinh số VIII rất dễ bị tổn thương, nhất là khi điều trị kéo dài và có suy thận. Độc tính ở đoạn tiền đình thường nhẹ và ngừng thuốc sẽ khỏi, còn độc ở đoạn ốc tai có thể gây điếc vĩnh viễn kể cả ngừng thuốc. Dihydrostreptomycin có tỷ lệ độc cho ốc tai cao hơn nên không còn được dùng nữa.

- Độc với thận và phản ứng quá mẫn ít gặp. Có thể thấy viêm da do tiếp xúc ở y tá (người tiêm thuốc).

- Có tác dụng mềm cơ kiểu cura nên có thể gây ngừng hô hấp do liệt cơ hô hấp vì dùng streptomycin sau phẫu thuật có gây mê.

Không dùng cho người nhược cơ và phụ nữ có thai.

2.2.1.5. Cách dùng

Do độc tính nên chỉ giới hạn dành cho các nhiễm khuẩn sau:

- Lao: phối hợp với 1 hoặc 2 kháng sinh khác (xem bài "Thuốc chống lao").

- Một số nhiễm khuẩn tiết niệu, dịch hạch, brucellose: phối hợp với tetracyclin

- Nhiễm khuẩn huyết nặng do liên cầu: phối hợp với penicilin G.

Lọ sulfat streptomycin 1g. Liều thông thường tiêm bắp 1g/ngày. Trong điều trị lao, tổng liều không quá 80 - 100g.

2.2.2. Các aminosid khác

- *Kanamycin*:

Tác dụng, dược động học và độc tính tương tự như streptomycin. Thường dùng phối hợp (thuốc hàng 2) trong điều trị lao. Liều 1g/ngày (xem bài "Thuốc chống lao").

- *Gentamycin*:

Phổ kháng khuẩn rất rộng. Là thuốc được chọn lựa cho nhiễm khuẩn bệnh viện do *Enterococcus* và *Pseudomonas aeruginosa.* Dùng phối hợp với penicilin trong sốt giảm bạch cầu và nhiễm trực khuẩn Gram (-) như viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn huyết, viêm tai ngoài ác tính.

Gentamycin sulfat đóng trong ống 160, 80, 40 và 10 mg. Liều hằng ngày là 3 - 5 mg/kg, chia 2 - 3 lần/ngày, tiêm bắp.

- Amikacin:

Là thuốc có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong nhóm và kháng được các enzym làm mất hoạt aminoglycosid nên có vai trò đặc biệt trong nhiễm khuẩn bệnh viện Gram (-) đã kháng với gentamycin và tobramycin.

Liều lượng một ngày 15 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1 lần, hoặc chia làm 2 lần. Ống 500 mg.

- Neomycin:

Thường dùng dưới dạng thuốc bôi để điều trị nhiễm khuẩn da - niêm mạc trong bỏng, vết thương, vết loét và các bệnh ngoài da bội nhiễm. Dùng neomycin đơn độc hoặc phối hợp với polymyxin, bacitracin, kháng sinh khác hoặc corticoid.

2.3. Cloramphenicol và dẫn xuất

2.3.1. Nguồn gốc và tính chất lý hoá

Phân lập từ nấm *Streptomyces venezualae* (1947) và ngay sau đó đã tổng hợp được. Là bột trắng, rất

đắng, ít tan trong nước, vững bền ở nhiệt độ thường và pH từ 2 - 9, vì thế có thể uống được.

2.3.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Cloramphenicol có tác dụng kìm khuẩn, gắn vào tiểu phần 50 S của ribosom nên ngăn cản mARN gắn vào ribosom, đồng thời ức chế transferase nên acid amin được mã hoá không gắn được vào polypeptid.

Cloramphenicol cũng ức chế tổng hợp protein của ty thể ở tế bào động vật có vú (vì ribosom của ty thể cũng là loại 70 S như vi khuẩn), hồng cầu động vật có vú đặc biệt nhạy cảm với cloramphenicol.

Phổ kháng khuẩn rất rộng: phần lớn các vi khuẩn Gram (+) và Gram (-), xoắn khuẩn, tác dụng đặc hiệu trên vi khuẩn thương hàn và phó thương hàn.

2.3.3. Dược động học

- Hấp thu: sau khi uống, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2 giờ, thời gian bán thải từ 1,5 - 3 giờ, khoảng 60% gắn vào protein huyết tương.

- Phân phối: thấm dễ dàng vào các mô, nhất là các hạch mạc treo, nồng độ đạt được cao hơn trong máu (rất tốt cho điều trị thương hàn). Thấm tốt vào dịch não tuỷ nhất là khi màng não bị viêm, có thể bằng nồng độ trong máu. Qua được nhau thai.

- Chuyển hoá: phần lớn bị mất hoạt tính do quá trình glycuro - hợp ở gan hoặc quá trình khử.

- Thải trừ: chủ yếu qua thận, 90% dưới dạng chuyển hoá.

2.3.4. Độc tính

Hai độc tính rất nguy hiểm:

- Suy tủy:

+ Loại phụ thuộc vào liều: khi liều cao quá 25 µg/mL có thể thấy sau 5 - 7 ngày xuất hiện thiếu máu nặng, giảm mạnh hồng cầu lưới, bạch cầu, hồng cầu non. Liều uống 0,5g sẽ có pic huyết thanh 6 - 10 µg/mL.

+ Loại không phụ thuộc liều, thường do đặc ứng: giảm huyết cầu toàn thể do suy tuỷ thực sự, tỷ lệ tử vong từ 50 - 80% và tần xuất mắc từ 1: 150.000 đến 1 : 6000.

- Hội chứng xám (grey baby syndrome) gặp ở nhũ nhi sau khi dùng liều cao theo đường tiêm: nôn, đau bụng, tím tái, mất nước, người mềm nhũn, trụy tim mạch và chết. Đó là do gan chưa trưởng thành, thuốc không được khử độc bằng quá trình glycuro - hợp và thận không thải trừ kịp cloramphenicol.

- Ngoài ra, ở bệnh nhân thương hàn nặng, dùng ngay liều cao cloramphenicol, vi khuẩn chết giải phóng quá nhiều nội độc tố có thể gây trụy tim mạch và tử vong. Vì vậy, duy nhất trong trường hợp thương hàn nặng phải dùng từ liều thấp.

2.3.5. Tương tác thuốc

Cloramphenicol ức chế các enzym chuyển hoá thuốc ở gan nên kéo dài thời gian bán thải và làm tăng nồng độ huyết tương của phenytoin, tolbutamid, warfarin...

2.3.6. Chế phẩm và cách dùng

Vì có độc tính nặng nên phải cân nhắc trước khi dùng cloramphenicol. Chỉ dùng cloramphenicol khi không có thuốc tác dụng tương đương, kém độc hơn thay thế.

- Thương hàn và nhiễm salmonella toàn thân trước đây là chỉ định tốt của cloramphenicol. Nay không dùng nữa và được thay bằng cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon) hoặc fluoroquinolon.

- Viêm màng não do trực khuẩn Gram (-) (*H. influenzae*) là chỉ định tốt vì cloramphenicol dễ thấm qua màng não. Cũng có thể thay bằng cephalosporin thế hệ 3.

- Bệnh do xoắn khuẩn *Rickettsia:* Tetracyclin là chỉ định tốt nhất. Nhưng khi tetracyclin có chống chỉ định thì thay bằng cloramphenicol.

Liều lượng: uống từ 25 - 50 mg/kg/24h. Chia làm 4 - 6 lần. Không dùng cho người suy gan nặng.

- Thiophenicol (thiamphenicol): chế phẩm tổng hợp, nhóm NO_2 trong cloramphenicol được thay bằng CH_3 - SO_2 -. Độc tính ít hơn, dễ dung nạp, nhưng tác dụng cũng kém hơn, vì vậy liều dùng gấp 2 lần cloramphenicol. Không dùng cho người suy thận nặng.

2.4. Nhóm tetracyclin

2.4.1. Nguồn gốc và tính chất lý hoá

Đều là kháng sinh có 4 vòng 6 cạnh, lấy từ *Streptomyces aureofaciens* (clotetracyclin, 1947), hoặc bán tổng hợp. Là bột vàng, ít tan trong nước, tan trong base hoặc acid.

2.4.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Các tetracyclin đều là kháng sinh kìm khuẩn, có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong các kháng sinh hiện có. Các tetracyclin đều có phổ tương tự, trừ minocyclin: một số chủng đã kháng với tetracyclin khác có thể vẫn còn nhạy cảm với minocyclin.

Tác dụng kìm khuẩn là do gắn trên tiểu phần 30 S của ribosom vi khuẩn, ngăn cản tRNA chuyển acid amin vào vị trí A trên phức hợp mARN - riboxom để tạo chuỗi polypeptid. Tác dụng trên:

– Cầu khuẩn Gram (+) và Gram (-): nhưng kém penicilin.

– Trực khuẩn Gram (+) ái khí và yếm khí.

– Trực khuẩn Gram (-), nhưng Proteus và trực khuẩn mủ xanh rất ít nhạy cảm.

– Xoắn khuẩn (kém penicilin), *rickettsia*, amip, *trichomonas...*

2.4.3. Chỉ định

Do phổ kháng khuẩn rộng, tetracyclin được dùng bừa bãi, dễ gây kháng thuốc. Vì vậy chỉ nên dùng cho các bệnh gây ra do vi khuẩn trong tế bào vì tetracyclin rất dễ thấm vào đại thực bào.

- Nhiễm *Rickettsia.*

- Nhiễm *mycoplasma pneumoniae.*

- Nhiễm *chlamidia*: bệnh Nicolas - Favre, viêm phổi, phế quản, viêm xoang, *psittacosis*, bệnh mắt hột.

- Bệnh lây truyền qua đường tình dục

- Nhiễm trực khuẩn: *brucella, tularemia*, bệnh tả, ly, *E.coli.*

- Trứng cá: do tác dụng trên vi khuẩn *propionibacteria* khu trú trong nang tuyến bã và chuyển hoá lipid thành acid béo tự do gây kích ứng viêm. Dùng liều thấp 250 mg × 2 lần/ngày.

2.4.4. Dược động học

- Các tetracyclin khác nhau về tính chất dược động học, các dẫn xuất mới có đặc điểm hấp thu tốt hơn, thải trừ chậm hơn và do đó có thể giảm được liều dùng hoặc uống ít lần hơn.

- Hấp thu qua tiêu hoá 60 - 70%. Dễ tạo phức với sắt, calci, magnesi và casein trong thức ăn và giảm hấp thu. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2 - 4 giờ.

- Phân phối: gắn vào protein huyết tương từ 30% (oxytetracyclin) đến 50% (tetracyclin) hoặc trên 90% (doxycyclin). Thấm được vào dịch não tuỷ, nhau thai, sữa nhưng ít. Đặc biệt là thấm được vào trong tế bào nên có tác dụng tốt trong điều trị các bệnh do *brucella*. Gắn mạnh vào hệ lưới nội mô của gan, lách, xương, răng. Nồng độ ở ruột cao gấp 5 - 10 lần nồng độ trong máu.

- Thải trừ: qua gan (có chu kỳ gan - ruột) và thận, phần lớn dưới dạng còn hoạt tính. Thời gian bán thải là từ 8h (tetracyclin) đến 20h (doxycyclin)

Bảng 14.1. **Các tetracyclin thường dùng**

Tên thuốc	*Hấp thu theo đường uống (%)*	*Độ thanh thải của thận (mL/phút)*	*Thời gian bán thải*	*Phân loại tác dụng*
Chlortetracyclin	30	35	6 - 8h	Tác dụng ngắn
Oxytetracyclin	60 - 70	90	-	-
Tetracyclin	-	65	-	
Demeclocyclin	-	35	12h	Tác dụng
Methacyclin	-	31	-	Trung bình
Doxycyclin	90 - 100	16	16 - 18h	Tác dụng dài
Minocyclin	-	10	-	

2.4.5. Độc tính

- Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, do thuốc kích ứng niêm mạc, nhưng thường là do loạn khuẩn.

- Vàng răng trẻ em: tetracyclin lắng đọng vào răng trong thời kỳ đầu của sự vôi hoá (trong tử cung nếu người mẹ dùng thuốc sau 5 tháng có thai hoặc trẻ em dưới 8 tuổi)

- Độc với gan thận: khi dùng liều cao, nhất là trên người có suy gan, thận, phụ nữ có thai có thể gặp vàng da gây thoái hoá lipid, urê máu cao dẫn đến tử vong.

- Các rối loạn ít gặp hơn: dị ứng, xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng áp lực nội sọ ở trẻ đang bú, nhức đầu, phù gai thị...

Vì vậy, phải thận trọng theo dõi khi sử dụng và tránh dùng:

+ Cho phụ nữ có thai.

+ Cho trẻ em dưới 8 tuổi.

2.4.6. Chế phẩm, cách dùng

Dù sao, tetracyclin vẫn là kháng sinh có phổ rộng, ít gây dị ứng, ít độc, đặc biệt là thấm được vào trong tế bào nên được dành cho điều trị bệnh do *brucella,* nhiễm khuẩn đường mật, mũi - họng, phổi.

Một số dẫn xuất chính:

- *Tetracyclin:* uống 1 - 2 g/ngày, chia 3 - 4 lần. Viên 250 - 500 mg; dịch treo 125 mg/5mL.

- *Clotetracyclin* (Aureomycin): uống, tiêm TM 1 - 2 g.

- *Oxytetracyclin* (Terramycin): uống 1 - 2 g; tiêm bắp, TM 200 mg - 1g.

- *Minocyclin* (Mynocin): uống 100 mg × 2 lần; tiêm bắp hoặc TM 100 mg. Viên 50 - 100 mg; dịch treo 50 mg/5 mL.

- *Doxycyclin* (Vibramycin): uống liều duy nhất 100 - 200 mg. Viên 50 - 100 mg; dịch treo 25 - 50 mg/mL.

2.5. Nhóm macrolid và lincosamid

Hai nhóm này tuy công thức khác nhau nhưng có nhiều điểm chung về cơ chế tác dụng, phổ kháng khuẩn và đặc điểm sử dụng lâm sàng.

2.5.1. Nguồn gốc và tính chất

Nhóm macrolid phần lớn đều lấy từ *streptomyces*, công thức rất cồng kềnh, đại diện là erythromycin (1952), ngoài ra còn clarithromycin và azithromycin.

Các lincosamid cũng lấy từ *streptomyces*, công thức đơn giản hơn nhiều, đại diện là lincomycin (1962), clindamycin.

Hai nhóm này có đặc tính:

- Tác dụng trên các chủng đã kháng penicilin và tetracyclin, đặc biệt là *staphylococus.*

- Giữa chúng có kháng chéo do cơ chế tương tự.

- Thải trừ chủ yếu qua đường mật.

- Ít độc và dung nạp tốt.

2.5.2. Cơ chế tác dụngvà phổ kháng khuẩn

Gắn vào tiểu phần 50 S của ribosom vi khuẩn, cản trở tạo chuỗi đa peptid (ngăn cản chuyển vị của tARN) của vi khuẩn.

Phổ tác dụng tương tự penicilin G: cầu khuẩn và rickettsia. Hoàn toàn không tác dụng trên trực khuẩn đường ruột và *pseudomonas*.

Tác dụng kìm khuẩn mạnh, có tác dụng diệt khuẩn, nhưng yếu.

2.5.3. Dược động học

Bị dịch vị phá huỷ một phần, nếu dùng dạng bào chế thích hợp, có thể uống được tốt. Nồng độ tối đa đạt được trong máu sau 1 - 4h và giữ không quá 6 tiếng nên phải uống 4 lần mỗi ngày. Gắn vào protein huyết tương khoảng 70% (lincomycin) đến 90% (erythromycin), $t_{1/2}$ từ 1h30' đến 3 h.

Thấm mạnh vào các mô, đặc biệt là phổi, gan, lách, xương, tuyến tiền liệt. Nồng độ trong đại thực bào và bạch cầu đa nhân gấp 10 - 25 lần trong huyết tương do có vận chuyển tích cực. Rất ít thấm qua màng não.

Thải trừ chủ yếu qua mật dưới dạng còn hoạt tính (nồng độ trong mật gấp 5 lần trong huyết tương).

2.5.4. Chỉ định

Là thuốc được chọn lựa chỉ định cho nhiễm *corynebacteria* (bạch hầu, nhiễm nấm *corynebacterium minutissimum - erythrasma*); nhiễm *clamidia* đường hô hấp, sinh dục, mắt, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng; thay thế penicilin cho bệnh nhân bị dị ứng với penicilin khi nhiễm tụ cầu, liên cầu hoặc phế cầu; dự phòng viêm nội tâm mạc trong phẫu thuật răng miệng cho những bệnh nhân có bệnh van tim.

2.5.5. Độc tính

Nói chung ít độc và dung nạp tốt chỉ gặp các rối loạn tiêu hoá nhẹ (buồn nôn, nôn, tiêu chảy) và dị ứng ngoài da.

Tuy nhiên, lincomycin và clindamycin có thể gây viêm ruột kết giả mạc, đôi khi nặng, dẫn đến tử vong; erythromycin và Tri Acetyl Oleandomycin (TAO) có thể gây viêm da ứ mật, vàng da.

2.5.6. Chế phẩm, cách dùng

2.5.6.1. Nhóm macrolid

- *Erythromycin* (Erythromycin, Erythrocin): uống 1 - 2g/ngày, chia làm 4 lần

- *Spiramycin* (Rovamycin): uống 1 - 3g/ngày, truyền chậm tĩnh mạch 1,5 triệu UI × 3 lần/ngày.

- *Azithromycin*: thấm rất nhiều vào mô (trừ dịch não tuỷ), đạt nồng độ cao hơn huyết tương tới 10 - 100 lần, sau đó được giải phóng ra từ từ nên thời gian bán thải khoảng 3 ngày. Vì thế cho phép dùng liều 1 lần/ngày và thời gian điều trị ngắn. Ví dụ với viêm phổi cộng đồng, ngày đầu cho 500 mg uống 1 lần; 3 ngày sau uống 250 mg/lần/ngày chỉ dùng trong 4 ngày.

Viên nang 250 mg.

2.5.6.2. Nhóm lincosamid

- *Lincomycin* (Lincocin): uống 2g/ngày. Chia làm 4 lần. Viên nang 500 mg. Tiêm bắp, TM: 0,6 - 1,8g/ngày

- *Clindamycin* (Dalacin): uống 0,6 - 1,2g/ngày, chia làm 4 lần (0,15 - 0,3g/lần)

Kháng sinh 2 nhóm này thường dùng cho nhiễm cầu khuẩn Gram (+), nhất là trong tai mũi họng, viêm phổi, nhiễm khuẩn đường hô hấp.

Nhóm lincosamid do thấm mạnh được vào xương nên còn được chỉ định tốt cho các viêm xương tuỷ.

2.6. Nhóm Quinolon

2.6.1. Nguồn gốc và tính chất lý hoá

Là kháng sinh hoàn toàn tổng hợp. Loại kinh điển có acid nalidixic (1963) là tiêu biểu. Loại mới, do gắn thêm fluor vào vị trí 6, gọi là 6 - fluoroquinolon (pefloxacin 1985) có phổ kháng khuẩn rộng hơn, uống được. Tất cả đều là các acid yếu, cần tránh ánh sáng.

2.6.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Các quinolon đều ức chế ADN gyrase, là enzym mở vòng xoắn ADN, giúp cho sự sao chép và phiên mã, vì vậy ngăn cản sự tổng hợp ADN của vi khuẩn. Ngoài ra còn tác dụng cả trên mARN nên ức chế tổng hợp protein vi khuẩn. Các quinolon đều là thuốc diệt khuẩn.

Acid nalidixic (còn gọi là quinolon thế hệ 1) chỉ ức chế ADN gyrase nên chỉ có tác dụng diệt khuẩn Gram (-) đường tiết niệu và đường tiêu hoá. Không tác dụng trên trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*).

Các fluoroquinolon có tác dụng lên 2 enzym đích là ADN gyrase và topoisomerase IV của vi khuẩn (Drlica, 1997) nên phổ kháng khuẩn rộng hơn, hoạt tính kháng khuẩn cũng mạnh hơn từ 10 - 30 lần. Các fluoroquinolon thế hệ đầu, còn gọi là quinolon thế hệ 2 (pefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin... 1987 - 1997) có khác nhau tương đối về tác động trên gyrase và topoisomerase IV: trên

vi khuẩn Gram (-), hiệu lực kháng gyrase mạnh hơn; còn trên vi khuẩn Gram (+), lại có hiệu lực kháng topoisomerrase IV mạnh hơn. Các fluoroquinolon thế hệ mới còn gọi là quinolon thế hệ 3 (levofloxacin, trovafloxacin, từ 1999) có tác động cân bằng trên cả 2 enzym, vì vậy phổ kháng khuẩn mở rộng trên Gram (+), nhất là các nhiễm khuẩn đường hô hấp, và vi khuẩn khó kháng thuốc hơn vì phải đột biến 2 lần trên 2 enzym đích.

Phổ kháng khuẩn của fluoroquinolon gồm: *E.coli, Salmonella, Shigella, Enterobacter, Neisseria, P.aeruginosa, Enterococci,* phế cầu, tụ cầu (kể cả loại kháng methicilin). Các vi khuẩn trong tế bào cũng bị ức chế với nồng độ fluoroquinolon huyết tương như *Chlamidia, Mycoplasma, Brucella, Mycobacterium...*

2.6.3. Dược động học

Acid nalidixic dễ hấp thu qua đường tiêu hoá và thải trừ nhanh qua thận, vì vậy được dùng làm kháng sinh đường tiết niệu, nhưng phần lớn bị chuyển hoá ở gan, chỉ 1/4 qua thận dưới dạng còn hoạt tính.

Các fluorquinolon có sinh khả dụng cao, tới 90% (pefloxacin), hoặc trên 95% (gatifloxacin và nhiều thuốc khác), ít gắn vào protein huyết tương (10% với ofloxacin, 30% với pefloxacin). Rất dễ thấm vào mô và vào trong tế bào, kể cả dịch não tuỷ. Bị chuyển hoá ở gan chỉ một phần. Pefloxacin bị chuyển hoá thành norfloxacin vẫn còn hoạt tính và chính nó bị thải trừ qua thận 70%. Thời gian bán thải từ 4h (ciprofloxacin) đến 12h (pefloxacin). Nồng độ thuốc trong tuyến tiền liệt, thận, đại thực bào, bạch cầu hạt cao hơn trong huyết tương.

2.6.4. Chỉ định

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu và viêm tuyến tiền liệt, acid nalixilic, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, tác dụng giống nhau, tương tự như trimethoprim - sulfamethoxazol.

- Bệnh lây theo đường tình dục:

+ Bệnh lậu: uống liều duy nhất ofloxacin hoặc ciprofloxacin.

+ Nhuyễn hạ cam: 3 ngày ciprofloxacin.

+ Các viêm nhiễm vùng chậu hông: ofloxacin phối hợp với kháng sinh chống vi khuẩn kỵ khí (clindamycin, metronidazol)

- Nhiễm khuẩn đường tiêu hoá: do *E. coli, S.typhi*, viêm phúc mạc trên bệnh nhân phải làm thẩm phân nhiều lần.

- Viêm đường hô hấp trên và dưới, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, viêm xoang: các fluoroquinolon mới như levofloxacin, trovafloxacin, gatifloxacin.

- Nhiễm khuẩn xương - khớp và mô mềm: thường do trực khuẩn Gram (-) và tụ cầu vàng, liều lượng phải cao hơn cho nhiễm khuẩn tiết niệu (500 - 750 mg × 2 lần/ngày) và thường phải kéo dài (7 - 14 ngày, có khi phải tới 4 - 6 tuần).

2.6.5. Độc tính

Khoảng 10%, từ nhẹ đến nặng: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, dị ứng ngoài da, tăng áp lực nội sọ (chóng mặt, nhức đầu, lú lẫn, co giật, ảo giác). Trên trẻ nhỏ, có acid chuyển hoá, đau và sưng khớp, đau cơ.

Thực nghiệm trên súc vật còn non, thấy mô sụn bị huỷ hoại cho nên không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi, phụ nữ có thai và đang nuôi con bú. Không dùng cho người thiếu men G_6PD.

2.6.6. Chế phẩm và cách dùng

2.6.6.1. Loại quinolon kinh điển, acid nalidixic (Negram): nhiễm khuẩn tiết niệu do trực khuẩn Gram (-), trừ *Pseudomonas aeruginosa*. Uống 2 g/ngày, chia 2 lần. Đường tiêm tĩnh mạch chỉ được dùng trong bệnh viện khi thật cần thiết.

2.6.6.2. Loại fluorquinolon: dùng cho các nhiễm khuẩn bệnh viện do các chủng đa kháng kháng sinh như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, màng tim, nhiễm khuẩn xương cần điều trị kéo dài.

Một số chế phẩm đang dùng:

Pefloxacin (Peflacin) : uống 800 mg/24h chia 2 lần.

*Norfloxacin (*Noroxin): uống 800 mg/24h chia 2 lần.

Ofloxacin (Oflocet) : uống 400 - 800 mg/24h chia 2 lần.

Ciprofloxacin (Ciflox): uống 0,5 - 1,5g/24 h chia 2 lần.

Levofloxacin (Levaquin): uống 500 mg.

Gatifloxacin (Tequin): uống liều duy nhất 400 mg/24h.

Hiện nay fluoroquinolon là thuốc kháng sinh được dùng rộng rãi vì:

- Phổ rộng.

- Hấp thu qua đường tiêu hoá tốt, đạt nồng độ huyết tương gần với truyền tĩnh mạch.

- Phân phối rộng, cả các mô ngoài mạch.

- Thời gian bán thải dài, không cần dùng nhiều lần.

- Dễ dùng nên có thể điều trị ngoại trú.

- Rẻ hơn so với điều trị bằng kháng sinh tiêm truyền khác.

- Tương đối ít tác dụng không mong muốn.

Vì vậy đã sinh ra lạm dụng thuốc. Nên tránh dùng cho các nhiễm khuẩn thông thường. Hãy giành cho các nhiễm khuẩn nặng, khó trị như: *Pseudomonas aeruginosa*, tụ cầu vàng kháng methicilin, *E. coli* và khuẩn Gram (-) kháng trimethoprim - sulfamethoxazol.

2.7. Nhóm 5 - nitro - imidazol

2.7.1. Nguồn gốc và tính chất

Là dẫn xuất tổng hợp, ít tan trong nước, không ion hoá ở pH sinh lý, khuếch tán nhanh qua màng sinh học. Đầu tiên năm (1960) dùng chống đơn bào (*trichomonas, amip*) (xem bài "Thuốc chữa amip"), sau đó (1970) thấy có tác dụng kháng khuẩn kỵ khí.

2.7.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Nitroimidazol có độc tính chọn lọc trên các vi khuẩn kỵ khí và cả các tế bào trong tình trạng thiếu oxy. Trong các vi khuẩn này, nhóm nitro của thuốc bị khử bởi các protein vận chuyển electron đặc biệt của vi khuẩn, tạo ra các sản phẩm độc, diệt được vi khuẩn, làm thay đổi cấu trúc của ADN.

Phổ kháng khuẩn: mọi cầu khuẩn kỵ khí, trực khuẩn kỵ khí Gram (-), trực khuẩn kỵ khí Gram (+) tạo được bào tử. Loại trực khuẩn kỵ khí Gram (+) không tạo được bào tử thường kháng được thuốc (*Propionibacterium*).

2.7.3. Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, ít gắn vào protein huyết tương, thấm được vào mọi mô, kể cả màng não, thời gian bán thải từ 9h (metronidazol) đến 14h (ornidazol). Thải trừ qua nước tiểu phần lớn dưới dạng còn hoạt tính, làm nước tiểu có thể bị sẫm màu.

2.7.4. Độc tính

Buồn nôn, sần da, rối loạn thần kinh, giảm bạch cầu, hạ huyết áp.

2.7.5. Chế phẩm, cách dùng

Thường được dùng trong viêm màng trong tim, áp xe não, dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật vùng bụng - hố chậu...

Có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh nhóm β lactam và aminosid.

Metronidazol (Flagyl), ornidazol (Tiberal): uống 1,5g hoặc 30 - 40 mg/kg/24h.

(xem thêm bài "Thuốc chống amíp").

2.8. Sulfamid

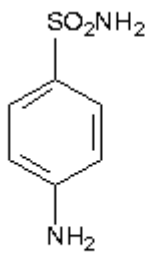
Năm 1935 Domagk đã phát hiện ra tính kháng khuẩn của một phẩm nhuộm là sulfamidochrysoidin (Prontosil), từ đó mở ra kỷ nguyên của các thuốc chống nhiễm khuẩn trước khi có penicilin.

2.8.1. Nguồn gốc và tính chất

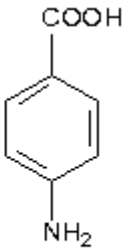
Sulfamid đều là các chất tổng hợp, dẫn xuất của sulfanilamid do thay thế nhóm - NH_2 hoặc nhóm - SO_2NH_2. Là bột trắng, rất ít tan trong nước, dễ tan hơn trong huyết thanh và mật.

2.8.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

PABA (para amino benzoic acid) là nguồn nguyên liệu cần thiết cho vi khuẩn tổng hợp acid folic để phát triển. Do có cấu trúc hoá học gần giống với PABA nên sulfamid đã tranh chấp với PABA ngăn cản quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn.



Sulfanilamid



BABA

Ngoài ra, sulfamid còn ức chế dihydrofolat synthetase, một enzym tham gia tổng hợp acid folic (xem sơ đồ hình 14.6). Vì vậy sulfamid là chất kìm khuẩn. Tế bào động vật có vú và vi khuẩn nào có thể sử dụng trực tiếp acid folic từ môi trường thì đều không chịu ảnh hưởng của sulfamid.

Về mặt lý thuyết, phổ kháng khuẩn của sulfamid rất rộng, gồm hầu hết các cầu khuẩn, trực khuẩn Gram (+) và (-). Nhưng hiện nay, tỷ lệ kháng thuốc và kháng chéo giữa các sulfamid đang rất cao nên đã hạn chế việc sử dụng sulfamid rất nhiều. Vi khuẩn kháng thuốc bằng cách tăng tổng hợp PABA hoặc giảm tính thấm với sulfamid.

2.8.3. Dược động học

- Các sulfamid được hấp thu nhanh qua dạ dày và ruột (trừ loại sulfaguanidin), 70 - 80% liều uống vào được máu, gắn với protein huyết tương 40 - 80%, nồng độ tối đa đạt được sau 2 - 4h.

- Từ máu, sulfamid khuếch tán rất dễ dàng vào các mô, vào dịch não tuỷ (bằng 1/2 hoặc tương đương với nồng độ trong máu), qua nhau thai, gây độc.

- Các quá trình chuyển hoá chủ yếu ở gan của sulfamid gồm:

+ Acetyl hoá, từ 10 - 50% tuỳ loại. Các sản phẩm acetyl hoá rất ít tan, dễ gây tai biến khi thải trừ qua thận. Các sulfamid mới có tỷ lệ acetyl hoá thấp (6 - 16%) và sản phẩm acetyl hoá lại dễ tan.

+ Hợp với acid glucuronic (sulfadimethoxin), rất dễ tan.

+ Oxy hoá.

Thải trừ: chủ yếu qua thận (lọc qua cầu thận và bài xuất qua ống thận). Dẫn xuất acetyl hoá (25 - 60% trong nước tiểu) không tan, tạo tinh thể có thể gây đái máu hoặc vô niệu. Vì vậy, cần uống nhiều nước (1g/0,5 lít).

* *Phân loại sulfamid*: vì tác dụng của sulfamid đều giống nhau, việc điều trị dựa vào dược động học của thuốc cho nên người ta chia các sulfamid làm 4 loại:

- Loại hấp thu nhanh, thải trừ nhanh: nồng độ tối đa trong máu sau uống là 2 - 4h. Thời gian bán thải từ 6 - 8 h, thải trừ 95% trong 24 h. Gồm sulfadiazin, sulfisoxazol (Gantrisin), sulfamethoxazol (Gantazol). Dùng điều trị nhiễm khuẩn theo đường máu.

- Loại hấp thu rất ít: dùng chữa viêm ruột, viêm loét đại tràng. Gồm sufaguanidin (Ganidan), salazosulfapyridin (Salazopyrin).

- Loại thải trừ chậm: duy trì được nồng độ điều trị trong máu lâu, thời gian bán thải có thể tới 7 - 9 ngày nên chỉ cần uống 1 lần ngày. Hiện dùng sulfadoxin (Fanasil), phối hợp với pyrimethamin trong Fansidar để dự phòng và điều trị sốt rét kháng cloroquin.

- Loại để dùng tại chỗ: ít hoặc khó tan trong nước. Dùng điều trị các vết thương tại chỗ (mắt, vết bỏng) dưới dạng dung dịch hoặc kem. Có sulfacetamid, silver sulfadiazin, mafenid.

2.8.4. Độc tính

- Tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

- Thận: do sulfamid ít tan và các dẫn xuất acetyl hoá kết tủa trong ống thận gây cơn đau bụng thận, đái máu, vô niệu (điều trị, dự phòng bằng uống nhiều nước và base hoá nước tiểu). Viêm ống kẽ thận do dị ứng.

- Ngoài da: các biểu hiện dị ứng từ nhẹ đến rất nặng như hội chứng Stevens - Johnson, hội chứng Lyell. Thường gặp với loại sulfamid chậm.

- Máu: thiếu máu tan máu (do thiếu G_6PD), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tuỷ.

- Gan: tranh chấp với bilirubin để gắn vào protein huyết tương, dễ gây vàng da, độc. Không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em mới đẻ.

Không dùng cho người suy gan, suy thận, thiếu G_6PD, địa tạng dị ứng.

2.8.5. Chế phẩm cách dùng

Do có nhiều độc tính và đã có kháng sinh thay thế, sulfamid ngày càng ít dùng một mình. Thường phối hợp sulfamethoxazol với trimethoprim (xem phần sau). Hiện còn được *chỉ định* trong các trường hợp sau:

- Viêm đường tiết niệu:

+ Sulfadiazin: viên nén 0,5g.

+ Sulfamethoxazol (Gantanol): viên nén 0,5g.

Ngày đầu uống 2g × 4 lần; những ngày sau 1g × 4 lần. Uống từ 5 - 10 ngày.

- Nhiễm khuẩn tiêu hoá:

+ Sulfaguanidin (Ganidan): viên nén 0,5 g uống 3 - 4 g/ngày.

+ Sulfasalazin (Azalin): viên nén 0,5 g uống 3 - 4 g/ngày.

- Dùng bôi tại chỗ:

Bạc sulfadiazin (Silvaden): 10mg/g kem bôi

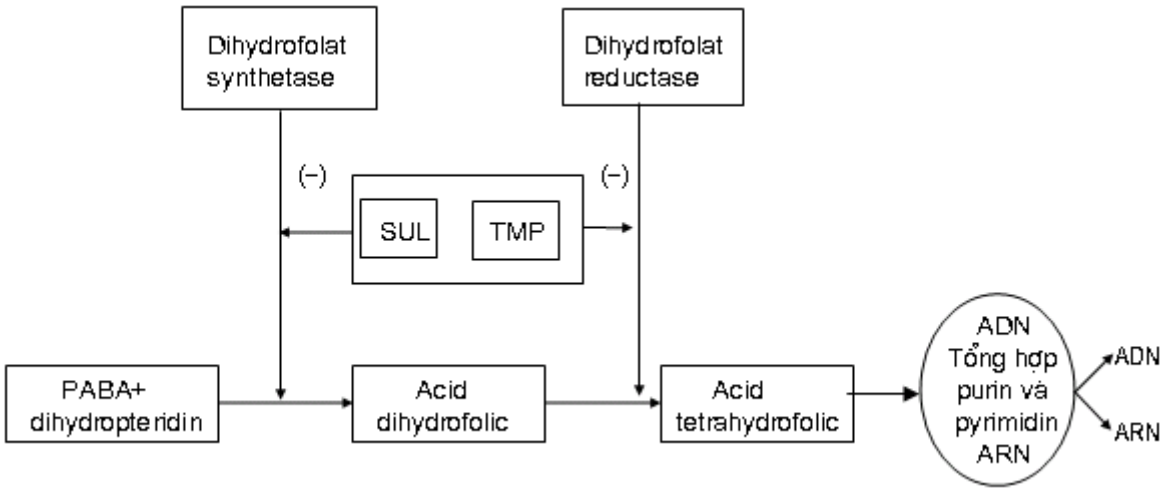
2.9. Phối hợp sulfamid và trimethoprim

2.9.1. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Sơ đồ dưới đây cho thấy vị trí tác dụng của sulfamid và trimethoprim trong quá trình tổng hợp acid folic. Hai thuốc ức chế tranh chấp với 2 enzym của vi khuẩn ở 2 khâu của quá trình tổng hợp nên có tác dụng hiệp đồng mạnh hơn 20 - 100 lần so với dùng sulfamid một mình.

Trimethoprim là một chất hoá học tổng hợp có tác dụng ức chế dihydrofolat reductase của vi khuẩn 50.000 - 100.000 lần mạnh hơn trên người và ức chế trên enzym của ký sinh trùng sốt rét 2.000 lần mạnh hơn người.

Phổ kháng khuẩn rộng và chủng kháng lại ít hơn so với sulfamid. Có tác dụng diệt khuẩn trên một số chủng. Không tác dụng trên *Pseudomonas, S.perfringens,* xoắn khuẩn.



Hình 14.5. **Vị trí tác dụng của sulfamid và trimethoprim trong quá trình tổng hợp acid folic**

2.9.2. Dược động học

Tỷ lệ lý tưởng cho hiệp đồng tác dụng của nồng độ thuốc trong máu của sulfamethoxazol (SMZ): trimethoprim (TMP) là 20 : 1. Vì TMP hấp thu nhanh hơn SMZ (pic huyết thanh là 2 và 4h) và thời gian bán huỷ xấp xỉ 10h, cho nên nếu tỷ lệ SMZ : TMP trong viên thuốc là 5 : 1 (800 mg sulfamethoxazol + 160 mg trimethoprim), sau khi uống, nồng độ trong máu sẽ đạt được tỷ lệ 20 : 1(40 µg/mL huyết tương sulfamethoxazol và 2 µg/mL trimethoprim).

Cả hai thuốc được hấp thu qua đường uống, phân phối tốt vào các mô (dịch não tuỷ, mật, tuyến tiền liệt). Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu với nồng độ còn hoạt tính.

2.9.3. Độc tính và chống chỉ định

Thuốc phối hợp này có tất cả các độc tính của sulfamid. Ngoài ra, trên những người thiếu folat, TMP có thể gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, tỷ lệ bị ban cũng cao hơn.

Không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em mới đẻ (nhất là đẻ non).

2.9.4. Chế phẩm và cách dùng

Thuốc kết hợp được chỉ định chính trong nhiễm khuẩn tiết niệu, tai - mũi - họng, đường hô hấp, đường tiêu hoá (thương hàn, tả), bệnh hoa liễu (*clamydia*).

- Phối hợp trimethoprim + sulfamethoxazol:

+ Viên Bactrim, Cotrimoxazol, gồm trimethoprim (80 hoặc 160 mg) và sulfamethoxazol (400 hoặc 800 mg). Liều thường dùng là 4 - 6 viên (loại 80 mg TMP + 400 mg SMZ), uống trong 10 ngày.

+ Dịch treo: trong 5 mL có 400 mg TMP + 200 mg SMZ. Dùng cho trẻ em.

+ Dịch tiêm truyền: TMP 80 mg + SMZ 400 mg trong ống 5 mL. Hoà trong 125 mL dextrose 5% truyền tĩnh mạch trong 60 - 90 phút.

3. MỘT SỐ VẤN ĐỀ VỀ SỬ DỤNG KHÁNG SINH

3.1. Nguyên tắc dùng kháng sinh

1. Chỉ dùng kháng sinh cho nhiễm khuẩn. Không dùng cho nhiễm virus (có loại riêng). Dùng càng sớm càng tốt.

2. Chỉ định theo phổ tác dụng. Nếu nhiễm khuẩn đã xác định, dùng kháng sinh phổ hẹp.

3. Dùng đủ liều để đạt được nồng độ đủ và ổn định. Không dùng liều tăng dần.

4. Dùng đủ thời gian: trên cơ thể nhiễm khuẩn, vi khuẩn ở nhiều giai đoạn khác nhau với kháng sinh. Nếu sau 2 ngày dùng kháng sinh, sốt không giảm, cần thay hoặc phối hợp kháng sinh. Khi điều trị đã hết sốt, vẫn cần cho thêm kháng sinh 2 - 3 ngày nữa.

Nói chung, các nhiễm khuẩn cấp, dùng kháng sinh 5 - 7 ngày. Các nhiễm khuẩn đặc biệt, dùng lâu hơn, như: viêm nội tâm mạc Osler, nhiễm khuẩn tiết niệu (viêm bể thận): 2 - 4 tuần; viêm tuyến tiền liệt: 2 tháng; nhiễm khuẩn khớp háng: 3 - 6 tháng; nhiễm lao: 9 tháng...

5. Chọn thuốc theo dược động học (hấp thu, phân phối, chuyển hoá, thải trừ) phụ thuộc vào nơi nhiễm khuẩn và tình trạng bệnh nhân.

6. Cần phối hợp với biện pháp điều trị khác: khi nhiễm khuẩn có ổ mủ, hoại tử mô, vật lạ (sỏi) thì cho kháng sinh phải kèm theo thông mủ, phẫu thuật.

3.2. Những nguyên nhân thất bại trong việc dùng kháng sinh

1. Chọn kháng sinh không đúng phổ tác dụng.

2. Kháng sinh không đạt được tới ngưỡng tác dụng tại ổ nhiễm khuẩn, do liều lượng không hợp lý, do dược động học không thích hợp, do tương tác thuốc làm giảm tác dụng của kháng sinh

3. Do vi khuẩn đã kháng thuốc. Cần thay kháng sinh khác hoặc phối hợp kháng sinh.

3.3. Vi khuẩn kháng kháng sinh

3.3.1. Kháng tự nhiên: vi khuẩn đã có tính kháng từ trước khi tiếp xúc với kháng sinh, như sản xuất β lactamase, cấu trúc của thành vi khuẩn không thấm với kháng sinh.

3.3.2. Kháng mắc phải: vi khuẩn đang nhạy cảm với kháng sinh, sau một thời gian tiếp xúc, trở thành không nhậy cảm nữa, do:

** Đột biến hoặc kháng qua nhiễm sắc thể.*

Mọi vi khuẩn đều có "protein đích" để gắn với kháng sinh cụ thể tại ribosom, DNA gyrase, RNA polymerase... Do đột biến, các "protein đích" đã thay đổi, không gắn kháng sinh nữa.

**Kháng qua plasmid:* có nhiều dạng. Thường là sản xuất các enzym làm bất hoạt kháng sinh, hoặc giảm ái lực của kháng sinh với "protein đích" hoặc thay đổi đường chuyển hoá.

Vi khuẩn kháng kháng sinh có thể phát triển sự kháng chéo với kháng sinh trong cùng họ. Qua plasmid có thể kháng nhiều loại kháng sinh một lúc. Người lần đầu nếu nhiễm vi khuẩn đã kháng kháng sinh, mặc dầu chưa dùng kháng sinh bao giờ đã có kháng kháng sinh ngay.

Loại kháng mắc phải thường là do dùng kháng sinh không đúng liều hoặc lạm dụng thuốc, đang gây một trở ngại rất lớn cho việc điều trị.

3.4. Phối hợp kháng sinh

3.4.1. Chỉ định phối hợp kháng sinh

1. Nhiễm hai hoặc nhiều vi khuẩn một lúc.

2. Nhiễm khuẩn nặng mà nguyên nhân chưa rõ.

3. Sử dụng tác dụng hiệp đồng làm tăng hoạt tính kháng sinh trong một số nhiễm khuẩn đặc biệt:

− Viêm nội tâm mạc: penicilin + streptomycin

− Trimethoprim + sulfamethoxazol

− Kháng sinh β lactam + chất ức chế lactamase

4. Phòng ngừa xuất hiện vi khuẩn kháng kháng sinh

Chỉ phối hợp kháng sinh cho một số ít các trường hợp nhiễm khuẩn trong bệnh viện như cầu khuẩn ruột, một số trực khuẩn Gram (-) (trực khuẩn mủ xanh, trực khuẩn một loại Serratia, Enterobacter, Citrobacter...).

3.4.2. Nhược điểm của phối hợp kháng sinh

Khi thầy thuốc không hiểu rõ và phối hợp không đúng sẽ:

– Dễ gây kháng do sự chọn lựa của vi khuẩn.

– Tăng độc tính của kháng sinh.

– Hiệp đồng đối kháng.

– Giá thành điều trị cao.

Nói chung, nên hạn chế phối hợp vì đã có kháng sinh phổ rộng

3.4.3. Một số nhiễm khuẩn thường gặp và cách chọn kháng sinh

Bảng giới thiệu một số cách lựa chọn kháng sinh.

Bảng 14.2. **Lựa chọn kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn**

Vi khuẩn	*Bệnh*	*Thuốc được chọn*		
		Thứ nhất	*Thứ hai*	*Thứ ba*
Cầu khuẩn Gr (+) Tụ cầu vàng	Áp xe Nhiễm khuẩn huyết Viêm nội tâm mạc Viêm phổi Viêm xương - tuỷ	Oxacillin Nafcillin	Cephalosporin I Vancomycin	Clindamycin Erythromycin Trim+ sulfamethoxazol Ciprofloxacin + rifampin
Liên cầu sinh mủ (nhóm A)	Viêm họng Viêm tai giữa, xoang Viêm phổi Nhiễm khuẩn huyết	Penicilin Amoxicilin	Cephalosporin I Vancomycin	Erythromycin Clindamycin
Streptococcus viridans	Viêm nội tâm mạc Nhiễm khuẩn huyết	Penicilin G Gentamycin	Ceptriaxon (III)	Vancomycin
Phế cầu	Viêm phổi Viêm khớp Viêm xoang	Penicilin Amoxicilin	Cephalosporin I TMP - SMZ	Chloramphenicol Macrolid Clindamycin

	Viêm tai			
Cầu khuẩn Gr(-) Moraxella catarrhalis	Viêm tai Viêm xoang Viêm phổi	Amox+ clavulinat Ampi+ sulbactam TMP + SMZ	Cephalosporin II - III	Ciprofloxacin Tetracyclin Erythromycin
Neisseria meningitis		Pen. G - Rifampin	Ceft. Cefot. Minocyclin	Ciprofloxacin
Trựckhuẩn Gr (+) Corynebacterium diphteriae	Viêm họng Viêm phổi Viêm thanh phế quản	Erythromycin	Clindamycin	Cephalosporin I Rifampin
Corynebacterium species, ái khí	Viêm nội tâm mạc Nhiễm khuẩn huyết	Penicilin G + aminoglycosid Vancomycin	Rifampicin + penicilin G Ampicilin + sulbactam	
Trực khuẩn Gr(-) Escheria coli	Nhiễm khuẩn tiết niệu	TMP - SMZ Ciprofloxacin Ampi+ Aminogl	Pen + ức chế penicilinase Aminoglycosid	Aztreonam Nitrofurantoin Doxycycline
Proteus	Nhiễm khuẩn tiết niệu	Ampi/Amox	Cephalosporin Aminoglycosid	Ciprofloxacin hoặc Ofloxacin
Pseudomonas aeruginosa	Nhiễm khuẩn tiết niệu Viêm phổi Nhiễm khuẩn huyết	Pen. phổ rộng Ceftazidim Ciprofloxacin Pen.phổ rộng Aminoglycosid	Aminoglycosid Aztreonam Ceftazidim + Aminogl Ciprofloxacin	Imipenem Imipenem + aminogl Aztreonam + aminoglycosid
Salmonella	Thương hàn Phó thương hàn Nhiễm khuẩn huyết	Ciprofloxacin Ceftriaxon TMP + SMZ	Ampicilin	Chloramphenicol

Shigella	Viêm ruột cấp	Ciprofloxacin	TMP + SMZ	Amoxicilin
Hemophilus influeuzae	Viêm tai giữa Viêm xoang Viêm phổi	TMP + SMZ Amoxicilin + clavulinat	Cefuroxim Amox/Ampi	Ciprofloxacin Azithromycin
Vibrio cholerae	Tả	Doxycyclin Ciprofloxacin	TMP + SMZ	Chloramphenicol

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trong các thuốc dưới đây, thuốc nào là kháng sinh? Kháng sinh diệt khuẩn? Kháng sinh kìm khuẩn?
   Penicilin, streptomycin, sulfonamid, iod, tetracyclin, erythromycin, Thuốc tím ($KMnO_4$), Quinolon, Phenol.
2. Hãy phân loại nhóm β lactam theo cấu trúc hoá học và nêu đặc điểm.
3. Hãy phân tích cơ chế tác dụng và tác dụng của Penicilin và Cephalosporin.
4. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của aminoglycosid.
5. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của:

   – Nhóm cloramphenicol

   – Nhóm tetracyclin

   – Nhóm macrolid

   – Nhóm quinolon

   – Thuốc phối hợp sulfamid - trimethoprim

   – Nhóm 5 - nitro imidazol.
6. Hãy phân biệt độc tính của các nhóm kháng sinh β - lactam, aminoglycosid, cloramphenicol, tetracyclin và quinolon.
7. Trình bày 6 nguyên tắc sử dụng kháng sinh an toàn và hợp lý.
8. Phân tích các nguyên nhân thất bại trong việc dùng kháng sinh và cách khắc phục.

Bài 15
THUỐC KHÁNG VIRUS
(Nhóm kháng virus sao chép ngược)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các giai đoạn phát triển của virus sao chép ngược và vị trí có thể tác động của thuốc.

2. Trình bày được cơ chế tác dụng và độc tính của zidovudin, nevirapin và indinavir.

Virus gồm có một hoặc hai chuỗi ADN hoặc ARN được bọc trong một vỏ protein gọi là *capsid*. Một số virus có cả vỏ lipoprotein, và giống như capsid, vỏ này có thể chứa các protein kháng nguyên. Virus bắt buộc phải sống ký sinh trong tế bào vật chủ, sự sao chép của chúng phụ thuộc chủ yếu vào các quá trình tổng hợp của tế bào vật chủ.

- Loại ADN virus như poxvirus (gây bệnh đậu mùa), herpesvirus (gây thuỷ đậu, herpes, zona), adenovirus (viêm kết mạc, viêm họng), hepa ADN virus (viêm gan B) và papillomavirus (hột cơm). Sau khi thâm nhập được vào nhân tế bào vật chủ, ADN virus được sao mã sớm vào mARN bởi mARN polymerase của tế bào vật chủ, mARN được dịch mã theo cách thông thường của tế bào vật chủ để thành các protein đặc hiệu của virus. Riêng virus đậu mùa, do có ARN polymerase riêng nên có thể sao chép ngay trong bào tương của tế bào vật chủ.

- Loại ARN virus gồm rubellavirus (gây bệnh sởi Đức [German measles], rubeon), rhabdovirus (bệnh dại), picoARNvirus (bệnh bại liệt, viêm màng não, cảm lạnh), arenavirus (viêm màng não, sốt Lassa), arbovirus (sốt vàng), orthomyxovirus (cúm), paramyxovirus (sởi, quai bị).

Với ARN virus, việc sao chép trong tế bào vật chủ sẽ dựa vào hoặc là các enzym trong virion (hạt virus) để tổng hợp mARN cho nó, hoặc là ARN virus được dùng như chính mARN của nó. mARN được dịch mã thành các protein virus, kể cả ARN polymerase, enzym chi phối sự tổng hợp nhiều mARN virus.

Một nhóm ARN virus trong loại này là retrovirus có chứa enzym reverse transcriptase (enzym sao mã ngược), tạo ADN từ ARN virus. Sau đó, bản sao ADN tích hợp vào genom (bộ gen) của vật chủ (lúc đó được coi như provirus) và được sao mã thành cả ARN genom và mARN để dịch mã thành các protein virus (HIV).

Trong nhiều bệnh nhiễm virus, đỉnh điểm của sự sao chép của virus là vào ngay trước lúc triệu chứng lâm sàng xuất hiện. Vì vậy, hiệu quả điều trị lâm sàng tối ưu là phải bắt đầu điều trị sớm. Các thuốc kháng virus cần phải: ngăn cản sự xâm nhập của virus vào tế bào và phải có hoạt tính với virus trong tế bào, nghĩa là phải có tính đặc hiệu.

Dựa vào các bước trong quá trình sao chép, nhân đôi của virus mà nghiên cứu các thuốc kháng

virus, theo bảng 15.1.

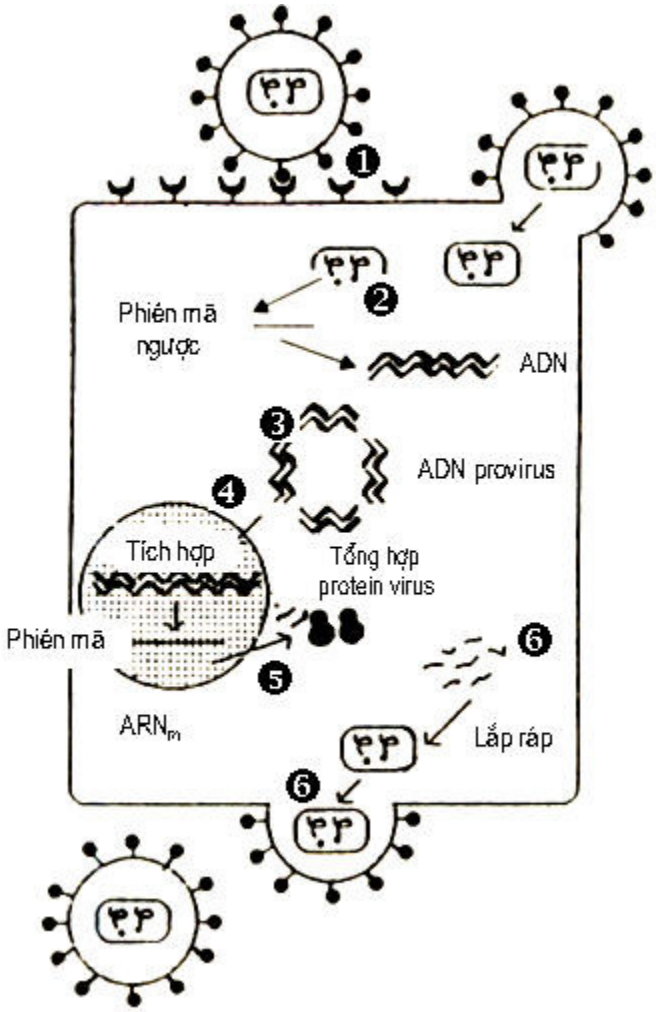
Bảng 15.1. **Các giai đoạn sao chép của virus và mục tiêu tác động của thuốc chống virus**

Giai đoạn sao chép	*Các nhóm thuốc*
- Bám dính và xâm nhập Bám dính Xâm nhập	- Bẫy receptor hoà tan, kháng receptor kháng thể ức chế protein kết hợp.
- Tháo vỏ Giải phóng genom của virus	- Chẹn kênh ion, chất làm vững bền màng capsid
- Sao mã của genom virus	Ức chế các enzym của virus: ADN polymerase, ARN polymerase, reverse transcriptase, helicase, primase hoặc integrase.
- Dịch mã của protein virus	- Interferon, antisense oligonucleotid ribozym.
Các protein điều hoà (sớm)	- Các chất ức chế protein điều hoà
Các protein cấu trúc (muộn) - Thay đổi sau dịch mã	- Các chất ức chế protease
- Tập hợp các thành phần của virion	- Interferon, các chất ức chế protein tập hợp
- Thoát khỏi tế bào vật chủ	Chất ức chế neuraminidase, kháng thể kháng virus.

THUỐC KHÁNG VIRUS SAO CHÉP NGƯỢC (ANTIRETROVIRAL AGENTS): THUỐC CHỐNG HIV.

HIV (human immunodeficiency virus) là virus sao chép ngược. ARN tấn công vào các tế bào lympho CD_4, đại thực bào và tế bào thần kinh sợi nhánh (dendritic cells). Nghiên cứu vòng đời của HIV trong tế bào chính là tìm mục tiêu tác động của thuốc.

Hình 15.1 dưới đây trình bày các giai đoạn phát triển của HIV và mục tiêu có thể tác động của thuốc.



Hình 15.1. **Quá trình phát triển của HIV trong tế bào vật chủ**

1) Virus gắn vào các receptor CD_4
2) Hoà màng và thoát vỏ của virus
3) Sao chép ngược từ ARN → ADN
4) Tích hợp của ADN virus vào ADN vật chủ
5) Sao mã muộn hay sự tổng hợp protein của virus
6) Lắp ráp hay tổ hợp lại của virus và nảy chồi; φ : ARN virus;
φ . ARN và enzym reverse transcriptase.

Qua hình trên, về lý thuyết, có thể nghiên cứu các thuốc tác động vào các khâu sau:

- Ngăn cản virus gắn vào các receptor tế bào (1)

- Ngăn cản sự hoà màng và thoát vỏ của virus (2)

- Kìm hãm sự sao chép ngược từ ARN (3)

- Ngăn cản sự tích hợp của ADN virus vào ADN của tế bào vật chủ (4).

- Ngăn cản sự sao mã muộn hay sự tổng hợp protein của virus (5)

- Kìm hãm sự lắp ráp hay sự tổ hợp lại của virus và sự nẩy chồi (6).

Ở mỗi giai đoạn trên đều có những cơ chế đặc hiệu và những enzym đặc hiệu riêng cho HIV, và như vậy có thể tìm ra các thuốc ức chế thích hợp cho từng giai đoạn. Tuy nhiên, do nhiều khó khăn, các nghiên cứu hiện nay phần lớn tập trung vào các loại thuốc ức chế enzym sao chép ngược (reverse transcriptase - RT), protease và integrase.

RT là enzym có tác dụng chuyển mạch đơn ARN của HIV thành mạch kép ADN (giai đoạn 3 trên sơ đồ) trước khi xâm nhập vào nhiễm sắc thể của tế bào vật chủ. Thuốc ức chế RT có 2 loại:

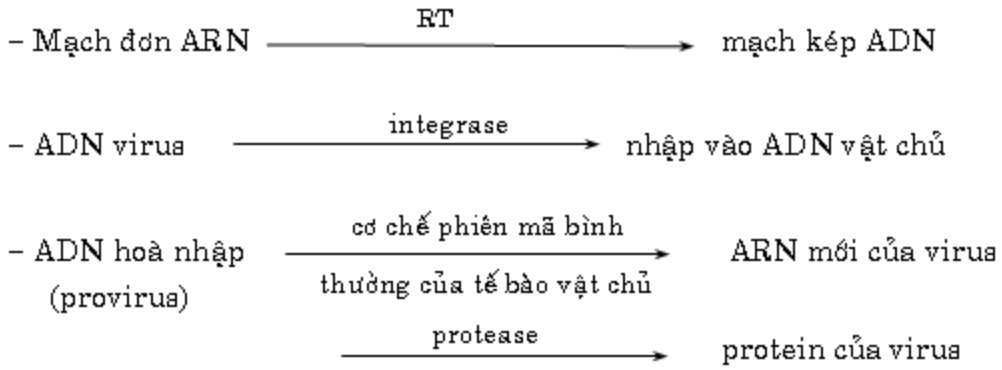
- Thuốc ức chế nucleosid reverse transcriptase (NRTI): tác dụng rất sớm ở giai đoạn sao chép của HIV, ngăn cản nhiễm khuẩn cấp tính của tế bào, rất ít tác dụng trên tế bào đã nhiễm HIV. Các thuốc này đều là "tiền thuốc", có cấu trúc tương tự như một thành phần cấu tạo của ADN nhưng phải được enzym ở bào tương của tế bào vật chủ phosphoryl hoá mới trở nên có hoạt tính. Là nhóm thuốc quan trọng nhất trong công thức phối hợp thuốc để điều trị HIV.

- Thuốc ức chế non - nucleosid reverse transcriptase (NNRTI): thuốc ức chế enzym sao chép ngược không phải nucleosid là thuốc tổng hợp có khả năng gắn vào cạnh vị trí tác động của RT, làm thay đổi hình dáng của vị trí này nên enzym bị mất hoạt tính. Thuốc không cần qua giai đoạn phosphoryl hoá như NRTI và chỉ có tác động trên HIV - 1. Tất cả đều chuyển hoá ở gan qua Cyt. P_{450}, gây cảm ứng enzym nên làm tăng chuyển hoá của chính nó (phải tăng liều khi dùng kéo dài) và một số thuốc dùng cùng.

Integrase là enzym có tác dụng găm ADN của provirus vào nhiễm sắc thể của tế bào vật chủ. Nếu ức chế được enzym này sẽ làm HIV không nhân lên được trong tế bào ký sinh và sẽ bị tiêu diệt. Hiện còn là bước nghiên cứu ở phòng thí nghiệm.

Các protease là các enzym tham gia trong quá trình tổng hợp nhiều protein cấu trúc của lõi virus và các enzym chủ yếu, trong đó có cả RT và chính bản thân protease. Ức chế protease thì HIV chỉ là các virion (hạt virus) không trưởng thành và không gây bệnh được. Vì vậy, hướng nghiên cứu này rất hấp dẫn.

Trong vòng đời của HIV, các enzym tác động như sau:



Các thuốc chống HIV đang được dùng (bảng 15.2) hiện còn rất đắt và nhiều thuốc còn đang ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng.

Bảng 15.2. **Các thuốc chống HIV**

Tên gốc	*Tên thương mại*	*Hiệu quả kháng HIV*
Ức chế nucleosid reverse transcriptase(NRT)		
Zidovudin	AZT, Retrovir, Videx EC	+ +
Didanosin	ddI, Videx	+ +
Stavudin	D4T, Zerit	+ +
Zalcitabin	ddC, Hivid	+
Lamivudin	3 TC, Epivir	+ +
Ức chế nonnucleosid reverse transcriptase (NNRT)		
Nevirapin	Viramune	+ + +
Efavirenz	Sustiva	+ + +
Ức chế protease		
Saquinavir	Invirase, Fortovase	+ +
Indinavir	Crixivan	+ + +
Ritonavir	Norvir	+ + +
Nelfinavir	Viracept	+ + +
Amprenavir	Agenerase	+ + +
Lopinavir	Kaletra	+ + +

Các thuốc này phần lớn còn đang được nghiên cứu và đánh giá trên lâm sàng. Dưới đây là một số thuốc đại diện, hiện có ở Việt Nam.

1. THUỐC ỨC CHẾ NRT

1.1. Zidovudin (azidothymidin, AZT)

Zidovudin là chất tổng hợp tương tự thymidin, lúc đầu để chống ung thư (Horwitz - 1964), sau thấy có tác dụng chống virus (Ostertag, 1974) và đến 1985 thì Mitsuya lần đầu tiên thấy có tác dụng ức chế được HIV-1 *in vitro*.

1.1.1. Cơ chế tác dụng

Sau khi nhập vào tế bào, zidovudin cũng phải được phosphoryl hoá 3 lần để thành zidovudin 5 - triphosphat mới có hoạt tính. Trong tế bào, dạng hoạt tính có $t_{1/2}$ khoảng 3 giờ. Zidovudin 5 - triphosphat ức chế tranh chấp với deoxythymidin triphosphat của RT. Ngoài ra còn tranh chấp với thymidin triphosphat để tích hợp vào ADN provirus, làm kết thúc sớm chuỗi ADN, tạo ra ADN provirus không hoàn chỉnh. *In vitro*, zidovudin chống được HIV-1, HIV-2 và các virus hướng lympho T (T cell lymphotropic viruses) của người.

1.1.2. Dược động học

Hấp thu nhanh qua tiêu hoá và phân bố vào mọi mô, nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 60% trong huyết tương. Sinh khả dụng khoảng 65%; thời gian bán thải huyết tương là 1,1 giờ, nhưng dạng hoạt tính trong tế bào có thời gian bán thải khoảng 3 giờ. Thải trừ 90% qua thận dưới dạng chuyển hoá và không chuyển hoá.

1.1.3. Tác dụng không mong muốn

- Độc tính chính là thiếu máu thường xảy ra trong 4 tuần đầu (7%), giảm bạch cầu (37%), giảm tiểu cầu.

- Các tác dụng không mong muốn khác là nhức đầu, mất ngủ, chán ăn, buồn nôn, mệt mỏi, đau cơ xảy ra trong vài tuần đầu. Dùng thuốc chữa triệu chứng.

- Tác dụng phụ xuất hiện chậm hơn, sau 6 - 17 tháng là tụ sắc tố ở các móng, cơn co giật, hội chứng giống viêm nhiều cơ.

- Các thuốc ức chế phản ứng glucuronyl transferase ở gan (phản ứng giáng hoá AZT) như acetaminophen, aspirin, indometacin, probenecid sẽ làm tăng tai biến độc tính về máu của AZT nên cần tránh dùng chung.

1.1.4. Chỉ định và liều lượng

Uống 200 mg, cách 8 giờ/lần; hoặc 100 mg × 5 lần/ngày. Dùng liên tục. Có thể phối hợp với thuốc ức chế RT khác hoặc thuốc ức chế protease.

Chế phẩm: AZT, Retrovir viên nang 100 mg; lọ 200 mg/20 mL.

1.2. Didanosin (ddI)

Didanosin (2', 3' dideoxy inosin - ddI) là chất tương tự nucleosid purin, được nghiên cứu từ 1989 và dùng điều trị từ cuối năm 1991. Tác dụng cả trên HIV-1 và HIV - 2.

1.2.1. Cơ chế tác dụng

Sau khi thâm nhập vào tế bào, dưới tác dụng của enzym chuyển hoá nội bào, didanosin được 3 lần phosphoryl hoá để thành dạng có hoạt tính là dideoxyadenosin triphosphat (dd ATP), tranh chấp với dATP (deoxyadenosin triphosphat) ức chế RT của virus, đồng thời ngăn cản kéo dài chuỗi ADN, ngăn cản tổng hợp ADN provirus.

1.2.2. Dược động học

Didanosin bị phá huỷ nhanh ở môi trường acid, vì vậy mọi chế phẩm uống đều chứa chất trung hoà pH của dịch vị. Cần uống lúc đói. Uống sau bữa ăn, làm giảm hấp thu tới 50%. Nồng độ đỉnh huyết tương của liều uống 300 mg là 1 µ g/mL. Nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 20% nồng độ huyết tương. Thời gian bán thải là 0,6 - 1,5 giờ, nhưng thời gian bán thải trong tế bào của ddATP là 8 - 24 giờ nên chỉ cần uống 2 lần/ngày. Thải trừ qua thận.

1.2.3. Tác dụng không mong muốn

- Viêm tụy và viêm thần kinh ngoại biên thường gặp nhất, liên quan đến liều dùng, nhất là khi liều > 12,5 mg/kg. Tỷ lệ thường gặp là 6 - 28%.

- Tiêu chảy: 17%, gần 2% là trường hợp nặng.

- Các rối loạn khác: khoảng 2% gồm buồn nôn, nôn, sốt, rét run, nhức đầu, đau cơ, đái acid uric...

- Một số rối loạn sinh hoá - huyết học giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, tăng transaminase. Không liên quan đến liều điều trị.

1.2.4. Chỉ định, liều lượng

Dùng cho trẻ em trên 6 tháng tuổi và người lớn bị nhiễm HIV không dung nạp với AZT hoặc dùng AZT ≥ 4 tháng nhưng bệnh ít thuyên giảm.

Người lớn: 200 mg × 2 lần/ngày. Giảm liều nếu nhẹ cân.

Trẻ em, dựa theo diện tích cơ thể:

0,8 - 1,2 m^2: 75 mg × 2 lần/ngày

0,5 - 0,7 m^2: 50 mg × 2 lần/ngày

Phải uống lúc đói, trước bữa ăn 1 giờ. Nhai nát viên thuốc hoặc hoà vào nước cho thật tan rồi uống ngay.

Didanosin (Videx) viên nén 25, 50, 100, 150 mg; bột hoà tan dùng cho trẻ em: 100, 200 mg.

2. THUỐC ỨC CHẾ NNRT

Nevirapin

2.1. Cơ chế tác dụng

Nevirapin khuếch tán vào trong tế bào, gắn vào RT, làm thay đổi hình dáng và bất hoạt enzym. Tác động mạnh trên HIV-1, kể cả các virion ngoài tế bào.

2.2. Dược động học

Dễ hấp thu qua đường tiêu hoá, thấm được qua nhau thai và sữa. Nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 45% nồng độ huyết tương. Thời gian bán thải là 25 - 30 giờ. Chuyển hoá ở gan qua cytocrom P_{450}.

2.3. Tác dụng không mong muốn

Phát ban, sốt, nhức đầu ngủ gà và tăng transaminase.

2.4. Liều lượng

Nevirapin (Viramune) viên 200 mg × 1 - 2 viên/ngày.

3. THUỐC ỨC CHẾ PROTEASE

3.1. Indinavir

Ức chế đặc hiệu HIV-1 protease

Dùng kết hợp với một thuốc ức chế RT để làm chậm kháng thuốc. Uống 800 mg, cách 8 giờ uống 1 lần; để được hấp thu tốt, nên uống cách bữa ăn 2 giờ. Viên 200, 400 mg.

Tác dụng không mong muốn: tăng bilirubin máu, sỏi thận (nên uống nhiều nước), buồn nôn, tiêu chảy, giảm tiểu cầu. Indinavir ức chế mạnh cytochrom P_{450} nên có tương tác với nhiều thuốc chuyển hoá qua cytochrom này.

3.2. Ritonavir

Ức chế đặc hiệu HIV-1 protease.

Sinh khả dụng 60 - 80%. Uống liều 600 mg × 12 giờ/lần.

Tác dụng không mong muốn: rối loạn tiêu hoá, tê bì, tăng transaminase, tăng triglycerid máu.

Cũng ức chế mạnh cytochrom P_{450} như indinavir nên có tương tác với nhiều thuốc.

Ritonavir (Norvir): viên nang 100 mg, dung dịch uống 80 mg/mL.

Nguyên tắc sử dụng thuốc chống HIV

Sau nhiều năm theo dõi điều trị, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã đưa ra một số khuyến cáo sau:

- Các liệu pháp điều trị phải theo hướng dẫn toàn quốc. Liệu pháp hàng đầu có thể là:

  AZT + 3 TC + Nevirapin

  AZT + 3 TC + Nelfinavir

  AZT + 3 TC + Lopinavir/indinavir/Saquinavir

- Sử dụng 2 thuốc không còn được coi là thích hợp.

- Sự tuân thủ có ý nghĩa quan trọng hơn sự lựa chọn thuốc.

- Phụ nữ mang thai và trẻ nhỏ cũng phải được điều trị phối hợp thuốc tối ưu.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các giai đoạn phát triển trong tế bào vật chủ của virus sao chép ngược (HIV) và các vị trí có thể tác động của thuốc.
2. So sánh cơ chế tác động và độc tính của zidovudin, nevirapin và indinavir.

Bài 16
THUỐC KHÁNG NẤM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cơ chế tác dụng, tác dụng và độc tính của nhóm thuốc chống nấm toàn thân: amphotericin B, griseofulvin.

2. Trình bày được cơ chế tác dụng, dược động học và độc tính của 3 thuốc trong nhóm azol.

Thành công của kháng sinh chống vi khuẩn và virus đã dẫn đến sự tăng đáng kể tỷ lệ nhiễm nấm. Nhiễm nấm thường được chia làm hai loại, nhiễm nấm toàn thân và nhiễm nấm ngoài da, niêm mạc. Các thuốc chống nấm vì thế cũng được chia làm hai loại, toàn thân và tại chỗ. Nhưng thực ra thuốc toàn thân cũng có tác dụng tại chỗ và ngược lại.

1. THUỐC KHÁNG NẤM TOÀN THÂN

1.1. Amphotericin B

1.1.1. Đặc điểm: Amphotericin được tìm ra từ năm 1956 (Gold) là một trong số 200 chất thuộc họ kháng sinh polyen macrolid, không tan trong nước, vì vậy thuốc tiêm dùng dưới dạng dịch treo.

1.1.2. Tác dụng và cơ chế

Tác dụng trên các loại *Candida albicans* và *Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Aspergillus.*

Amphotericin B gắn vào ergosterol của vách tế bào nấm, tạo nên các ống dẫn làm rò rỉ các ion và các phân tử nhỏ từ trong tế bào nấm ra ngoài, gây chết tế bào. Sterol của vách tế bào nấm là ergosterol, còn sterol chính của vách vi khuẩn và tế bào người lại là cholesterol, vì vậy amphotericin B không có tác dụng diệt khuẩn và không độc với người.

1.1.3. Dược động học

Không hấp thu qua đường uống. Gắn vào protein huyết tương tới 95%, chủ yếu vào β - lipoprotein. Chỉ dùng đường truyền tĩnh mạch, thấm nhiều vào các mô gan, lách phổi, thận. Nồng độ trong dịch bao

khớp bằng khoảng 2/3 nồng độ huyết tương, nhưng chỉ 2 - 3% vào được dịch não tuỷ. Thời gian bán thải khoảng 15 ngày. Thải trừ chậm qua thận trong vài ngày.

1.1.4. Độc tính

- Độc tính liên quan đến việc truyền thuốc: run, sốt, nôn, nhức đầu, hạ huyết áp. Cần giảm tốc độ truyền hoặc giảm liều. Có thể làm test bằng tiêm 1mg vào tĩnh mạch. Dùng thuốc hạ sốt, kháng histamin hoặc corticoid trước khi truyền.

- Độc tính muộn:

Tổn thương ống thận, tăng urê - huyết (80%), toan huyết, tăng thải K^+, Mg^{2+}. Truyền dung dịch NaCl 0,9% có thể làm giảm độc tính cho thận.

Ngoài ra có thể thấy bất thường test chức năng gan, thiếu máu do giảm sản xuất erythropoietin của thận.

1.1.5. Chế phẩm và liều lượng

- Amphoterincin B (Fungizon) tiêm, truyền tĩnh mạch. Lọ 50 mg bột đông khô để pha thành dịch treo trong glucose 5%, truyền 0,5 - 0,6mg/kg trong 4 giờ.

- Viên nén 100 mg. Ngậm (nấm miệng) hoặc uống (nấm ruột) 1 - 4 viên/ngày.

- Kem bôi 3%.

1.2. Flucytosin

1.2.1. Đặc điểm

Flucytosin (5 - FC) được tìm ra năm 1957 trong khi nghiên cứu các thuốc chống ung thư (gần giống 5 - FU). Flucytosin dễ tan trong nước, phổ kháng nấm hẹp hơn amphotericin B và không có tác dụng chống ung thư.

1.2.2. Tác dụng và cơ chế

Chỉ có tác dụng trên *Cryptococcus neoformans* và vài loại *candida*. Vì có tác dụng hiệp đồng với thuốc chống nấm khác nên thường được dùng phối hợp để tránh kháng thuốc.

Flucytosin được nhập vào tế bào nấm nhờ enzym cytosin permease. Trong tế bào, 5-FC được chuyển thành 5-FU (5 fluorouracil), sau đó thành 5 fluorodeoxyuridin monophosphat (F-dUMP) ức chế tổng hợp ADN, và thành fluorouridin tri phosphat (FUTP) ức chế tổng hợp ARN. Tế bào người và tế bào động vật có vú không chuyển được 5-FC thành 5-FU, vì thế 5-FC có tác dụng chọn lọc trên nấm.

1.2.3. Dược động học

Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hoá (> 90%), đạt pic huyết tương sau 1 - 2giờ, ít gắn vào protein huyết tương, thấm dễ vào các dịch trong cơ thể, vào dịch não tuỷ với nồng độ bằng 65 - 90% nồng độ huyết tương. Thải qua thận 80% dưới dạng không chuyển hoá. Thời gian bán thải là 3 - 6giờ, ở người suy thận, có thể kéo dài tới 200 giờ.

1.2.4. Độc tính

Có khả năng là vi khuẩn ruột đã chuyển hoá flucytosin thành hợp chất độc, gây ức chế tuỷ xương, dẫn đến thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, rối loạn chức năng gan (5%) rối loạn tiêu hoá (nôn, tiêu chảy*).*

1.2.5. Chế phẩm

Ancobon: viêm nang 250 - 500mg. Uống 100 - 150mg/kg/ngày chia làm 4lần. Dùng phối hợp với amphotericin B (0,3mg/kg/ngày) để chữa nấm Candida.

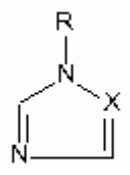
Không dùng dạng tiêm.

1.3. Nhóm azol: Imidazol và Triazol

1.3.1. Đặc điểm

Imidazol và triazol đều thuộc nhóm azol chống nấm, có cùng cơ chế và cùng phổ tác dụng. Triazol dùng đường toàn thân chậm bị chuyển hoá và ít tác dụng trên tổng hợp sterol của người hơn là imidazol. Vì vậy, các dẫn xuất mới đều phần lớn là từ triazol chứ không phải từ imidazol.

Việc tìm ra azol (1980) là một bước tiến quan trọng trong nghiên cứu thuốc chống nấm.



X = C: Imidazol: ketoconazol, miconazol, clotrimazol
X = N: Triazol; itraconazol, fluconazol

Nhân triazol

1.3.2. Tác dụng và cơ chế

Phổ tác dụng rộng, gồm: các loại *Candida, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis*, các bệnh nấm da.

Các azol ức chế enzym cytochrom P_{450} *của nấm* nên làm giảm tổng hợp ergosterol của vách tế bào nấm, kìm hãm sự lớn lên và phát triển của nấm.

1.3.3. Dược động học, độc tính và áp dụng

Ba thuốc thường dùng của nhóm azol là:

1.3.3.1. Ketoconazol (Nizoral)

- Uống dễ hấp thu, nhưng cần môi trường acid (nếu dùng cùng kháng H_2 sẽ làm giảm hấp thu mạnh). Gắn vào protein huyết tương 84%, vào hồng cầu 15%, còn 1% ở dạng tự do. Thời gian bán thải tăng

theo liều, uống 800mg thì thời gian bán thải = 7 - 8giờ. Vào dịch não tuỷ bằng 1% liều dùng.

- Độc tính: Kém fluconazol và itraconazol là ức chế cả cytocrom P_{450} của động vật có vú nên dẫn đến 2 hậu quả:

+ Làm cản trở sinh tổng hợp hormon thượng thận, sinh dục, ở đàn ông gây chứng vú to, giảm tình dục; ở phụ nữ gây loạn kinh nguyệt, vô sinh.

+ Làm tăng độc tính của thuốc kết hợp cùng chuyển hoá qua P_{450}.

Ngoài ra còn gặp buồn nôn, chán ăn (20%), dị ứng (4%) tăng transferase (5 - 10%).

Vì thế không dùng liều cao.

- Chỉ định và liều dùng:

Viên 200mg, kem bôi 2%.

Candida âm đạo: uống 400mg/ngày × 5 ngày.

Candida thực quản: uống 400mg/ngày × 10 - 14 ngày.

Histoplasmosis, blastomycosis: 400mg/ngày × 6 - 12 tháng.

Không dùng khi có thai và đang nuôi con bằng sữa mẹ.

1.3.3.2. Itraconazol (Sporanox, Sporal)

Phổ rộng, ít độc hơn ketoconazol vì chỉ ức chế cytochrom P_{450} đặc hiệu của nấm.

- Hấp thu qua đường uống khoảng 30%, hấp thu tối đa ngay sau khi ăn. Pic huyết tương sau 3 - 4 giờ, thời gian bán thải khoảng 1 - 1,5 ngày. Gắn vào protein huyết tương tới 99,8%. Gắn vào các mô sừng (da, móng) với nồng độ cao hơn huyết tương 4 lần và giữ rất lâu từ vài tuần đến vài tháng sau ngừng điều trị. Nồng độ trong mô mềm (phổi, thận, gan, lách) cũng cao hơn huyết tương 2 - 3 lần.

- Chỉ định và liều lượng:

Viên nang 100mg, uống ngay sau bữa ăn.

+ Candida âm đạo: uống 1 ngày duy nhất 400mg chia 2 lần, hoặc 200mg/ngày× 3 ngày.

+ Nấm da, lang ben: uống 200 mg/ngày × 7 ngày.

+ Candida miệng: 100 mg/ngày × 15 ngày.

+ Nấm móng: uống 2 đợt cách nhau 3 tuần. Mỗi đợt 7 ngày. Mỗi ngày uống 400mg chia 2 lần.

1.3.3.3. Fluconazol (Flunaz, Diflucan, Triflucan)

Có gắn thêm 2 nguyên tử Fluo.

- Uống hấp thu hoàn toàn, không chịu ảnh hưởng của thức ăn hay acid dịch vị. Tan nhiều trong nước nên có thể tiêm tĩnh mạch. Nồng độ trong huyết tương của đường uống gần bằng đường tiêm tĩnh mạch. Gắn vào protein huyết tương 11 - 12%, thời gian bán thải = 25 giờ, khoảng 90% thải qua thận dưới dạng không đổi. Thấm vào mọi dịch của cơ thể, nồng độ trong dịch não tuỷ đạt 50 - 90% nồng độ huyết tương.

- Thuốc dễ dung nạp. Có thể gặp phản ứng dị ứng.

- Chỉ định và cách dùng:

Viên nang 50, 100, 150 mg. Liều 100 - 400mg/ngày.

Lọ 200 - 400 mL, chứa 2mg/mL.

Candida niêm mạc (miệng, âm đạo), nấm da, nấm móng, nấm *Cryptococcosis* (màng não, phổi, da), nhiễm nấm trong AIDS (làm tăng sinh khả dụng của Zidovudin khoảng 20% vì làm giảm chuyển hoá Zidovudin).

Thời gian điều trị tuỳ từng loại nấm, tương tự itraconazol.

Không dùng cho phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Không dùng cho trẻ dưới 16 tuổi vì là thuốc mới, chưa đủ số liệu theo dõi.

1.4. Griseofulvin

1.4.1. Đặc điểm

Kháng sinh lấy từ nấm *Penicillium griseofulvum*, không tan trong nước, vững bền với nhiệt.

1.4.2. Tác dụng và cơ chế

Tác dụng trên nấm da, biểu bì, tóc, móng: *Microsporum, Epidermophyton* và *Trichophyton.* Không có tác dụng trên vi khuẩn.

Griseofulvin gắn vào protein tiểu quản, làm gẫy thoi phân bào nên kìm hãm sự phát triển của nấm.

1.4.3. Dược động học

Hấp thu qua tiêu hoá thay đổi theo dạng thuốc và thức ăn.

Chế phẩm siêu vi tinh thể (ultramicrocristalline preparation) có sinh khả dụng gấp rưỡi loại bột vi tinh thể. Thức ăn có lipid sẽ dễ hấp thu vì thuốc không tan trong nước. Đạt pic sau 4 giờ và thời gian bán thải = 24 giờ. Thuốc tích luỹ trong tế bào tiền thân của keratin làm nó kháng lại sự xâm nhập của nấm, do đó tóc, móng mới mọc sẽ không bị bệnh.

1.4.4. Độc tính

Thường nhẹ: nhức đầu (15%), viêm thần kinh, ngủ gà, không làm được việc khéo léo, mệt mỏi, nhìn mờ, rối loạn tiêu hoá...

1.4.5. Chế phẩm, liều dùng

Griseofulvin (Fulvicin, Grisactin) viên nang 125 - 250 mg; viên nén 250 - 500mg.

Liều trẻ em 10mg/kg; người lớn 0,5 - 1,0 g.

Thời gian điều trị ít nhất là 1 tháng cho bệnh nấm tóc và 6 - 9 tháng cho bệnh nấm móng.

2. THUỐC KHÁNG NẤM TẠI CHỖ

2.1. Nystatin

Nystatin là kháng sinh macrolid, tương tự amphotericin B cả về cấu trúc và cơ chế tác dụng, nhưng độc hơn nên chỉ để dùng ngoài vì không hấp thu qua da hoặc âm đạo.

Tác dụng điều trị các loại nấm candida ở niêm mạc và kẽ da.

Nystatin (Mycostatin, Nilstrat), dạng pomat, kem bôi, thuốc bột, dạng phun, chứa 100.000 đơn vị/g. Bôi 2 - 3 lần/ngày × 7 ngày.

2.2. Clotrimazol và miconazol

Thuộc nhóm azol dùng ngoài. Bôi ngoài da chỉ hấp thu 0,5%; bôi âm đạo, hấp thu 3 - 10%.

Dạng thuốc: kem 1%, thuốc rửa, dung dịch (Lotrimin, Mycelex), viên nén đặt âm đạo 100 - 500 mg, thuốc phun 2%.

Nấm da: bôi 2 lần/ngày.

Nấm âm đạo: đặt viên 500mg/ngày; kem 5g/ngày, dùng trong 7 - 14 ngày.

Nấm miệng: viên ngậm 10mg × 5 lần/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế tác dụng và độc tính của amphotericin B và griseofulvin.
2. So sánh ketoconazol, itraconazol và fluconazol về dược động học, độc tính và áp dụng điều trị.

Bài 17
THUỐC CHỐNG LAO
THUỐC ĐIỀU TRỊ PHONG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được 5 thuốc chống lao thường dùng về các mặt tác dụng, cơ chế tác dụng, những điểm chính về dược động học và tác dụng không mong muốn.

2. Trình bày được nguyên tắc và phác đồ điều trị lao hiện nay.

3. Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, những điểm chính về dược động học và tác dụng không mong muốn của dapson và clofazimin.

4. Nêu được 3 nguyên tắc và phác đồ điều trị phong hiện nay.

1. THUỐC CHỐNG LAO

Lao là bệnh nhiễm khuẩn phổ biến do trực khuẩn lao gây nên và có thể chữa khỏi hoàn toàn.

Trực khuẩn lao gây bệnh lao phổi và các cơ quan khác là loại vi khuẩn kháng cồn, kháng acid, sống trong môi trường ưa khí, phát triển chậm (chu kỳ phân chia khoảng 20 giờ).

Màng tế bào của trực khuẩn lao được cấu tạo bởi ba lớp: phospholipid trong cùng, polysacharid liên kết với peptidoglycan. Các peptidoglycan được gắn với arabingolactose và acid mycolic ở lớp giữa. Acid mycolic liên kết với các lipid phức tạp như myosid, peptidoglycolipid, phenolglycolipid ở ngoài cùng.

Độ dày, mỏng và sự chứa nhiều hay ít lipid của màng tế bào ảnh hưởng rõ rệt đến sự khuếch tán của các thuốc chống lao vào trong tế bào và sức đề kháng của vi khuẩn với các tác nhân hoá học và lý học từ bên ngoài.

Trong cơ thể, vi khuẩn lao có thể tồn tại dưới 4 dạng quần thể ở những vùng tổn thương khác nhau. Các quần thể này chịu sự tác động của thuốc chống lao mức độ rất khác nhau.

- Quần thể trong hang lao còn gọi là quần thể A. Trong hang lao có pH trung tính, lượng oxy dồi dào, vi khuẩn nằm ngoài tế bào và phát triển nhanh, mạnh nên số lượng vi khuẩn nhiều, dễ xuất hiện đột biến kháng thuốc. Quần thể này bị tiêu diệt nhanh bởi rifampicin, INH và streptomycin.

- Quần thể trong đại thực bào còn gọi là quần thể B. Trong đại thực bào pH acid, số lượng vi khuẩn ít và phát triển chậm nhưng có khả năng sống sót cao nên tồn tại dai dẳng gây nguy cơ tái phát bệnh lao. Pyrazinamid có tác dụng tốt nhất với quần thể này. Rifampicin có tác dụng, INH rất ít tác dụng còn streptomycin không có tác dụng với loại quần thể này.

- Quần thể nằm ở trong ổ bã đậu gọi là quần thể C. Ổ bã đậu là vùng rất ít oxy, có pH trung tính, vi khuẩn chuyển hoá từng đợt ngắn nên phát triển rất chậm, chỉ có rifampicin có tác dụng với quần thể vi khuẩn này.

- Quần thể nằm trong các tổn thương xơ, vôi hoá gọi là quần thể D. Số lượng vi khuẩn lao không lớn không phát triển được gọi là trực khuẩn "ngủ". Các thuốc chống lao không có tác dụng trên quần thể vi khuẩn này.

Mục tiêu quan trọng trong điều trị lao là dùng các thuốc để tiêu diệt tất cả các quần thể, đặc biệt là quần thể B, C. Ngoài ra, tuỳ theo thể bệnh có thể dùng một số phương pháp điều trị thích hợp như phẫu thuật, cắt lọc, bó bột hoặc chọc hút...

Hiện nay thuốc chống lao được chia thành hai nhóm:

Nhóm I: Là các thuốc chống lao chính thường dùng, có chỉ số điều trị cao, ít tác dụng không mong muốn: isoniazid (INH, Rimifon), rifampicin, ethambutol, streptomycin và pyrazinamid.

Nhóm II: Là những thuốc ít dùng hơn, dùng thay thế khi vi khuẩn lao kháng thuốc, có phạm vi điều trị hẹp, có nhiều tác dụng không mong muốn: ethionamid, para - aminosalicylic (PAS), cycloserin, amikacin, kanamycin, capreomycin, thiacetazon, fluorquinolon và azithromycin, clarythromycin.

1.1. Các thuốc chống lao thường dùng

1.1.1. Isoniazid (Rimifon, INH, H)

Là dẫn xuất của acid isonicotinic, vừa có tác dụng kìm khuẩn, vừa có tác dụng diệt khuẩn.

Nồng độ ức chế tối thiểu đối với trực khuẩn lao 0,025 - 0,05 µg/mL. Khi nồng độ cao trên 500 µg/mL, thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển của các vi khuẩn khác. Thuốc có tác dụng trên vi khuẩn đang nhân lên cả trong và ngoài tế bào, kể cả trong môi trường nuôi cấy.

1.1.1.1. Cơ chế tác dụng

Mặc dù isoniazid đã được sử dụng điều trị lao từ vài thập kỷ và đến nay vẫn được coi là thuốc số một trong điều trị tất cả các thể lao nhưng cơ chế tác dụng của thuốc vẫn còn chưa được giải thích đầy đủ. Theo Takayama và cộng sự (1975), acid mycolic là một thành phần quan trọng trong cấu trúc màng của trực khuẩn lao. Giai đoạn đầu của quá trình tổng hợp mycolic là sự kéo dài mạch của acid nhờ desaturase. Với nồng độ rất thấp của INH, enzym này bị ức chế làm ngăn cản sự kéo dài mạch của acid mycolic dần dần giảm số lượng lipid của màng vi khuẩn, vi khuẩn không phát triển được.

Ngoài ra, một số tác giả còn cho rằng, INH tạo chelat với Cu^{2+} và ức chế cạnh tranh với nicotinamid và pyridoxin làm rối loạn chuyển hoá của trực khuẩn lao.

1.1.1.2. Dược động học

Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 1 - 2 giờ, nồng độ thuốc trong máu đạt tới 3 - 5 µg/mL. Thức ăn và các thuốc chứa nhôm làm giảm hấp thu thuốc.

Isoniazid khuếch tán nhanh vào các tế bào và các dịch màng phổi, dịch cổ trướng và nước não tuỷ, chất bã đậu, nước bọt, da, cơ. Nồng độ thuốc trong dịch não tuỷ tương đương với nồng độ trong máu.

Thuốc được chuyển hoá ở gan nhờ phản ứng acetyl hoá, thuỷ phân và liên hợp với glycin. Sự acetyl hoá của isoniazid thông qua acetyltransferase có tính di truyền.

Ở người có hoạt tính enzym mạnh, thời gian bán thải của thuốc khoảng 1 giờ, nhưng ở người có hoạt tính enzym yếu thời gian bán thải của thuốc khoảng 3 giờ.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận. Sau dùng thuốc 24 giờ, thuốc thải trừ khoảng 75 - 95% dưới dạng đã chuyển hoá. Gần đây, một số tác giả cho rằng dạng acetyl hoá của INH được khử acetyl trong cơ thể tạo thành dạng còn hoạt tính.

1.1.1.3. Tác dụng không mong muốn

- Dị ứng thuốc, buồn nôn, nôn, chóng mặt, táo bón, khô miệng, thoái hoá bạch cầu hạt, thiếu máu.

- Viêm dây thần kinh ngoại vi chiếm 10 - 20%, đặc biệt hay gặp ở bệnh nhân dùng liều cao, kéo dài, nghiện rượu, suy dinh dưỡng và tăng glucose máu. Vitamin B_6 có thể làm hạn chế tác dụng không mong muốn này của isoniazid.

- Viêm dây thần kinh thị giác.

- Vàng da, viêm gan và hoại tử tế bào gan thường hay gặp ở người trên 50 tuổi và những người có hoạt tính acetyltransferase yếu. Cơ chế gây tổn thương gan của isoniazid đến nay vẫn chưa được giải thích đầy đủ. Có giả thuyết cho rằng, acetylhydrazin chất chuyển hoá của isoniazid bị chuyển hoá qua cytocrom - P_{450} sinh ra gốc tự do gây tổn thương tế bào gan.

Một số thuốc gây cảm ứng cytocrom - P_{450} như phenobarbital, rifamycin gây tăng tổn thương gan của INH.

- Isoniazid ức chế sự hydroxyl hoá của phenytoin, có thể gây ngộ độc phenytoin khi điều trị phối hợp thuốc.

1.1.1.4. Áp dụng điều trị

- Rimifon: viên nén 50 - 100 - 300 mg; Ống tiêm 2 mL chứa 50 mg hoặc 100 mg/mL; Siro 10 mg/mL.

- Phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị tất cả các thể lao. Người lớn dùng 5 mg/kg thể trọng, trẻ em 10 - 20 mg/kg thể trọng, tối đa 300 mg/24 giờ.

- Thuốc có thể dùng dự phòng cho những người có test tuberculin dương tính hoặc ở bệnh nhân sau điều trị tấn công bằng các thuốc chống lao. Người lớn dùng 300 mg/24 giờ, trẻ em 10 mg/kg thể trọng, tối đa 300 mg/24 giờ kéo dài 3 - 6 tháng. Khi điều trị, cần dùng kèm vitamin B_6: 10 - 50 mg/24 giờ để giảm bớt tác dụng không mong muốn của INH.

1.1.2. Rifampicin (RMP,R)

Rifamycin là từ chỉ cả một họ kháng sinh có cấu trúc giống nhau được chiết xuất từ *Streptomyces mediterranei*. Rifampicin là kháng sinh bán tổng hợp từ rifamycin B có tác dụng diệt khuẩn cả trong và ngoài tế bào, chuyển hoá và thải trừ chậm so với các chất cùng nhóm.

1.1.2.1. Tác dụng

Thuốc không chỉ có tác dụng diệt trực khuẩn lao, phong, mà còn diệt cả các vi khuẩn Gram âm, *E - coli*, trực khuẩn mủ xanh, *Haemophilus influenzae*, *Nesseria meningitis*.

Rifampicin diệt vi khuẩn cả trong và ngoài tế bào. Trong môi trường acid, tác dụng của thuốc mạnh gấp 5 lần.

1.1.2.2. Cơ chế tác dụng

Rifampicin gắn vào chuỗi β của ARN - polymerase phụ thuộc ADN của vi khuẩn làm ngăn cản sự tạo thành chuỗi ban đầu trong quá trình tổng hợp của ARN. Thuốc không ức chế ARN - polymerase của người và động vật ở liều điều trị. Khi dùng liều cao gấp nhiều lần liều điều trị, thuốc có thể gây ức chế ARN - polymerase ở ty thể tế bào động vật.

1.1.2.3. Dược động học

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 2 - 4 giờ, đạt được nồng độ tối đa trong máu. Acid amino salicylic làm chậm hấp thu thuốc.

Trong máu, thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 75 - 80%. Đường thải trừ chủ yếu của thuốc là qua gan và thận. Ngoài ra, thuốc còn thải trừ qua nước bọt, đờm, nước mắt, làm cho các dịch này có màu đỏ da cam. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 1,5 - 5 giờ. Khi chức năng gan giảm, thời gian bán thải của thuốc kéo dài. Ngược lại, do tự gây cảm ứng hệ enzym oxy hoá thuốc ở gan, sau điều trị khoảng 14 ngày thời gian bán thải của thuốc bị rút ngắn lại. Thuốc có chu kỳ ở gan - ruột.

Rifampicin làm tăng chuyển hoá một số thuốc thông qua tác dụng gây cảm ứng cytocrom - P_{450} như: thuốc tránh thai, phong toả β - adrenergic, chẹn kênh calci, diazepam, quinidin, digitoxin, prednisolon, sulfonylurea, một số thuốc chống đông máu...

1.1.2.4. Tác dụng không mong muốn

Thuốc ít có tác dụng không mong muốn, song có thể gặp ở một số người:

- Phát ban 0,8%; buồn nôn, nôn (1,5%); Sốt (0,5%); rối loạn sự tạo máu.

- Vàng da, viêm gan rất hay gặp ở người có tiền sử bệnh gan, nghiện rượu và cao tuổi. Tác dụng không mong muốn này tăng lên khi dùng phối hợp với isoniazid.

1.1.2.5. Áp dụng điều trị

- Chế phẩm Rifampicin (Rifampin, Rimactan, Rifadin) viên nang hoặc viên nén 150 - 300 mg, siro 100mg/mL, dung dịch tiêm truyền 300 - 600 mg/lọ.

- Phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị các thể lao, không dùng đơn độc rifampicin trong điều trị lao. Ngoài ra thuốc còn được chỉ định trong một số bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn còn nhậy cảm gây nên.

- Liều dùng cho người lớn 1 lần trong 1 ngày 10 - 20mg/kg thể trọng, tối đa 600 mg/24 giờ.

- Không dùng thuốc ở người giảm chức năng gan và khi điều trị cần theo dõi chức năng gan thường xuyên.

1.1.3. Ethambutol (EMB, E)

1.1.3.1. Tác dụng

Là thuốc tổng hợp, tan mạnh trong nước và vững bền ở nhiệt độ cao, có tác dụng kìm trực khuẩn lao mạnh nhất khi đang kỳ nhân lên, không có tác dụng trên các vi khuẩn khác.

1.1.3.2. Cơ chế tác dụng

Theo Takayama và cộng sự (1979), ethambutol có tác dụng kìm khuẩn là do ức chế sự nhập acid mycolic vào thành tế bào trực khuẩn lao, làm rối loạn sự tạo màng trực khuẩn lao. Ngoài ra, một số tác giả còn cho rằng ethambutol gây rối loạn sự tổng hợp acid nhân thông qua ức chế cạnh tranh với các polyamin và tạo chelat với Zn^{2+} và Cu^{2+}.

1.1.3.3. Dược động học

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sau khi uống 2 - 4 giờ, đạt được nồng độ tối đa trong máu. Trong cơ thể, thuốc tập trung cao ở trong các mô chứa nhiều Zn^{2+}, Cu^{2+}, đặc biệt là thận, phổi, nước bọt, thần kinh thị giác, gan, tụy... Sau 24 giờ, một nửa lượng thuốc uống vào được thải ra ngoài qua thận, 15% dưới dạng chuyển hoá.

1.1.3.4. Tác dụng không mong muốn

Khi điều trị lao bằng ethambutol có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như: rối loạn tiêu hoá, đau đầu, đau bụng, đau khớp, phát ban, sốt, viêm dây thần kinh ngoại vi, nhưng nặng nhất là viêm dây thần kinh thị giác gây rối loạn nhận biết màu sắc. Cắt nghĩa cho tổn thương thị giác, có tác giả cho rằng dây thần kinh thị giác chứa nhiều Zn^{2+}, ethambutol tạo chelat với Z^{2+} gây viêm.

1.1.3.5. Áp dụng điều trị

Ethambutol viên nén 100 đến 400 mg được phối hợp với các thuốc chống lao để điều trị các thể lao, người lớn uống liều khởi đầu 25 mg/kg/ngày trong 2 tháng sau đó giảm liều xuống 15 mg/kg/ngày. Trẻ em uống 15 mg/kg/ngày. Không dùng cho người có thai, cho con bú, trẻ em dưới 5 tuổi và người có viêm thần kinh thị giác và giảm thị lực.

1.1.4. Streptomycin (SM, S)

Là kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt trực khuẩn lao mạnh đặc biệt vi khuẩn trong hang lao và một số vi khuẩn Gram (+) và Gram (-). Nồng độ 10 µ g/mL có tác dụng diệt trực khuẩn lao.

Được phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao. Tiêm bắp hằng ngày hoặc cách ngày liều 15 mg/kg thể trọng, tối đa không vượt quá 1 g/ngày. Đối với người cao tuổi, liều dùng 500 - 750 mg/ngày.

Dược động học, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và chống chỉ định của thuốc xin đọc bài "kháng sinh nhóm aminoglycosid".

1.1.5. Pyrazinamid(Z, PZA)

1.1.5.1. Tác dụng

Là thuốc có nguồn gốc tổng hợp, ít tan trong nước, tác dụng mạnh trong môi trường acid, có tác dụng kìm khuẩn lao có cấu trúc tương tự như nicotinamid. Thuốc diệt trực khuẩn lao trong đại thực bào có pH acid và tế bào đơn nhân với nồng độ 12,5 µg/mL, đặc biệt khi vi khuẩn đang nhân lên.

Cơ chế: chưa biết dù cấu trúc gần giống acid nicotinic và INH.

1.1.5.2. Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Uống sau hai giờ đạt được nồng độ tối đa trong máu và khuếch tán nhanh vào mô dịch cơ thể. Thuốc đi qua hàng rào máu não tốt nên có hiệu quả điều trị cao trong lao màng não. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 10 đến 16 giờ.

1.1.5.3. Tác dụng không mong muốn

Thuốc có thể gây một số tác dụng không mong muốn như: đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, nhức đầu, đau khớp. Đặc biệt lưu ý, thuốc có thể gây tổn thương tế bào gan, vàng da ở 15% số bệnh nhân. Do vậy, khi điều trị cần kiểm tra chức năng gan trước và trong điều trị. Nếu có dấu hiệu giảm chức năng gan phải ngừng thuốc. Do cạnh tranh với acid uric ở hệ vận chuyển tích cực tại ống thận, pyrazinamid có thể gây tăng acid uric máu.

Pyrazinamid làm giảm tác dụng hạ acid uric của probenecid, aspirin, vitamin C và làm tăng tác dụng hạ glucose máu của các thuốc nhóm sulfonylurea.

1.1.5.4. Áp dụng điều trị

Viên nén 500 mg.

Pyrazinamid thường phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao trong 6 tháng đầu, sau đó thay bằng thuốc khác. Liều trung bình người lớn 1,5 - 2,0 g/ngày và trẻ em 35 mg/kg/ngày.

1.2. Các thuốc chống lao khác

1.2.1. Ethionamid

- Là thuốc vừa kìm khuẩn vừa diệt khuẩn (do ức chế tổng hợp acid mycolic). Uống hấp thu từ từ qua đường tiêu hoá, sau 3 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu và thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng đã chuyển hoá.

- Thuốc được chỉ định khi vi khuẩn lao kháng với các thuốc nhóm I. Ngoài ra, ethionamid còn được dùng phối hợp với dapson, rifampin để điều trị phong với liều 10 mg/kg thể trọng.

- Một số tác dụng không mong muốn có thể gặp như: chán ăn, buồn nôn, nôn, đi lỏng, rối loạn thần kinh trung ương (đau đầu, co giật, mất ngủ), viêm dây thần kinh ngoại vi. Ethionamid có thể gây rối loạn chức năng gan, cần phải theo dõi chức năng gan trước và trong khi điều trị.

- Thuốc được dùng với liều tăng dần. Khởi đầu 500 mg cách 5 ngày tăng 125 mg đến khi đạt 15 - 20 mg/kg thể trọng và không vượt quá 1 gam/24giờ.

1.2.2. Acid paraaminosalicylic (PAS)

Là thuốc kìm trực khuẩn lao có cơ chế tác dụng giống sulfonamid, nhưng không có tác dụng trên các vi khuẩn khác. Liều dùng: 200 - 300 mg/kg/ngày, tối đa 14 - 16 g/ngày. PAS có thể gây ỉa lỏng, nôn, đau bụng. Để hạn chế tác dụng không mong muốn, cần uống vào lúc no.

1.2.3. Một số kháng sinh khác có tác dụng chống lao

- Kanamycin và amikacin có nồng độ về ức chế tối thiểu với trực khuẩn lao 10 µg/mL. Liều điều trị lao 1 g/24 giờ.

- Capreomycin là một peptid vòng có tác dụng chống lao với liều 15 - 30 mg/kg/24 giờ.

- Ofloxacin và ciprofloxacin là hai kháng sinh nhóm fluorquinolon có nồng độ trong tổ chức phổi cao hơn trong huyết tương có nồng độ ức chế tối thiểu trên trực khuẩn lao rất thấp từ 0,25 - 3 µg/mL. Trong điều trị lao ciprofloxacin uống 1,5 g chia 2 lần/ngày; ofloxacin uống 600 - 800 mg/ngày.

- Azithromycin và clarithromycin là hai macrolid mới cũng có tác dụng trên trực khuẩn lao được chỉ định khi trực khuẩn lao kháng các thuốc chống lao chính.

- Cycloserin được chỉ định điều trị lao với liều 15 - 200 mg/kg/ngày.

Chi tiết xem bài "Thuốc kháng sinh".

1.2.4. Thiacetazon (Amithiozon)

Là thuốc kìm khuẩn. Có hoạt tính chống lao với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là 1 µg/mL. Trong lâm sàng có thể phối hợp với INH để điều trị lao. Liều dùng hằng ngày 150mg.

1.2.5. Clofazimin

Thuốc được dùng cho những bệnh nhân có trực khuẩn lao đa kháng thuốc với liều dùng 200 mg/24 giờ.

(Chi tiết đọc bài "Thuốc điều trị phong").

1.3. Sự kháng thuốc của vi khuẩn lao

Tỷ lệ vi khuẩn lao kháng thuốc ngày càng tăng, nguyên nhân chủ yếu là do dùng thuốc không đúng phác đồ phối hợp, liều lượng và thời gian dùng thuốc hoặc chất lượng thuốc kém.

Sự kháng thuốc có thể xếp thành ba loại:

- Kháng thuốc tiên phát: là sự kháng thuốc xảy ra ở bệnh nhân chưa được dùng thuốc chống lao lần nào. Nguyên nhân là do vi khuẩn lao kháng thuốc lan truyền từ bệnh nhân khác sang.

- Kháng thuốc mắc phải hay còn gọi là kháng thuốc thứ phát: là sự kháng thuốc sau khi dùng các thuốc chống lao ít nhất một tháng. Nguyên nhân do dùng thuốc không đúng liều lượng và phối hợp thuốc không đúng gây nên sự chọn lọc vi khuẩn kháng thuốc.

- Đa kháng thuốc là hiện tượng vi khuẩn lao kháng lại ít nhất hai loại thuốc chống lao trong đó có

kháng rifampicin và INH và kháng cùng với các thuốc chống lao khác.

Để đối phó với sự kháng thuốc của vi khuẩn lao, ngăn ngừa sự chọn lọc tạo ra chủng kháng thuốc và sự lan truyền các chủng kháng thuốc trong cộng đồng, cần phải áp dụng đúng nguyên tắc điều trị lao.

1.4. Nguyên tắc dùng thuốc chống lao và một số phác đồ điều trị lao

1.4.1. Nguyên tắc dùng thuốc chống lao

- Để giảm tỷ lệ kháng thuốc và rút ngắn thời gian điều trị, các thuốc chống lao luôn dùng cùng một lúc (vào thời gian nhất định trong ngày) ít nhất 3 loại thuốc trong 24 giờ và có thể phối hợp 4 - 5 thuốc trong giai đoạn tấn công 2 - 3 tháng đầu, sau đó chuyển sang điều trị duy trì.

- Cần phải cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh thích hợp.

- Phối hợp thuốc theo tính năng tác dụng nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và giảm tác dụng không mong muốn. Thường phối hợp thuốc vừa diệt khuẩn trong tế bào và ngoài tế bào cùng với thuốc diệt khuẩn thể đang phát triển và thể "ủ bệnh".

- Điều trị liên tục, không ngắt quãng, ít nhất 6 tháng và có thể kéo dài 9 - 12 tháng.

- Trị liệu ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp (DOTS = directly observed treatment short course).

- Liệu pháp dự phòng bằng INH trong 6 tháng cho những người tiếp xúc với bệnh nhân có khả năng bị lao, nhưng chưa có dấu hiệu nhiễm khuẩn và người có test tuberculin rộng trên 10 mm và người trước kia bị lao nhưng hiện nay ở thể không hoạt động và hiện đang dùng thuốc ức chế miễn dịch.

- Thường xuyên theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc.

- Trong trường hợp trực khuẩn lao kháng với các thuốc chống lao chính thường dùng hoặc có tác dụng không mong muốn mà bệnh nhân không thể chấp nhận được thì lựa chọn các thuốc chống lao khác.

1.4.2. Một số phác đồ điều trị lao hiện nay ở Việt Nam

Dựa trên phác đồ điều trị lao của Tổ chức Y tế Thế giới, chương trình chống lao Quốc gia đã đề xuất một số phác đồ áp dụng cho điều trị lao hiện nay ở Việt Nam.

1.4.2.1. Người bệnh chưa chữa lao bao giờ

2SRHZ/6HE

- Điều trị tấn công 2 tháng liên tục dùng 4 loại thuốc S (SM); H (INH); R (RMP); Z (PZA) hằng ngày.

- Điều trị duy trì hằng ngày liên tục trong 6 tháng với 2 thuốc là H và E (EMB).

1.4.2.2. Người bệnh có lao tái phát hoặc thất bại điều trị

2SHRZE/1HRZE/5H_3 R_3 E_3*

- Điều trị tấn công hằng ngày liên tục trong hai tháng với 5 loại thuốc SHRZE, một tháng tiếp theo dùng hằng ngày 4 loại thuốc HRZE.

- Sau đó điều trị duy trì 3 loại thuốc H, R, E một tuần dùng ba lần cách quãng trong 5 tháng liên tục.

** H: Isoniazid Z: pyrazinamid S: Streptomycin*

R: Rifampicin E: Ethambutol

Số ở trước chữ cái chỉ thời gian điều trị tính bằng tháng; chữ số dưới ở sau chữ cái chỉ số ngày dùng thuốc trong 1 tuần, nếu không có các chữ số này thì dùng thuốc hằng ngày.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ PHONG

Bệnh phong là bệnh nhiễm khuẩn *Mycobacterium leprae*. Nếu được điều trị sớm và đúng, bệnh phong có thể khỏi, không để lại di chứng. Hiện nay, ba thuốc chủ yếu điều trị phong là: dapson, rifampicin và clofazimin.

2.1. Dapson (DDS)

Là dẫn xuất 4 - 4 diamino diphenyl sulfon cấu trúc gần giống para - acid aminobenzoic có tác dụng kìm trực khuẩn phong. Mặc dù, đã được tổng hợp từ những năm 1940, nhưng đến nay DDS vẫn được coi là thuốc quan trọng nhất trong điều trị phong.

2.1.1. Dược động học

Thuốc được hấp thu gần hoàn toàn qua ống tiêu hoá. Uống 100mg, sau 24 giờ đạt được nồng độ trong máu gấp 50 - 100 lần nồng độ ức chế tối thiểu. Trong máu, thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 50% và khuếch tán nhanh vào các tổ chức: da, cơ, gan, thận và dịch não tuỷ.

Dapson được chuyển hoá ở gan nhờ phản ứng acetyl hoá tạo thành monoacetyl - DDS không có tác dụng kìm khuẩn. Sự chuyển hoá của DDS mang tính di truyền. Thận và mật là đường thải trừ chủ yếu của thuốc. Do có chu kỳ gan - ruột, nên thuốc tồn tại rất lâu trong cơ thể, thời gian bán thải của thuốc khoảng 28 giờ.

2.1.2. Tác dụng và cơ chế tác dụng

Dapson chỉ có tác dụng kìm trực khuẩn phong, không diệt khuẩn. Cơ chế tác dụng giống sulfonamid. Cơ chế chi tiết đọc bài "Thuốc kháng sinh", phần "sulfamid".

2.1.3. Tác dụng không mong muốn

Dùng Dapson có thể gặp một số tác dụng không mong muốn sau:

- Buồn nôn, nôn, đau đầu, phát ban ở da.

- Rối loạn tâm thần, viêm dây thần kinh ngoại vi.

- Thiếu máu tan máu, đặc biệt hay gặp ở người có thiếu hụt G_6PD.

- Methemoglobin.

- Hội chứng "sulfon" hay "Jarish - Herxheimer". Hội chứng này thường xuất hiện sau khi dùng thuốc 5 - 6 tuần. Biểu hiện: sốt, vàng da, hoại tử gan, viêm da, met - Hb và thiếu máu.Đây là hội chứng rất nặng, cần phải ngừng thuốc ngay và hồi sức tích cực tránh tử vong.

2.1.4. Áp dụng điều trị

Do tỷ lệ trực khuẩn phong kháng thuốc ngày càng cao, nên từ năm 1982 ở Việt Nam không dùng riêng dapson để điều trị mà thường phối hợp với clofazimin hoặc rifampin.

Thuốc dạng viên nén 25 mg, 100mg uống khởi đầu liều thấp 50 mg/24 giờ. Nếu bệnh tiến triển không tốt, tăng liều lên 100 mg/24 giờ và duy trì ít nhất trong 2 năm. Trong điều trị cần theo dõi công thức máu thường xuyên. Ở những bệnh nhân có dị ứng với thuốc, suy giảm chức năng gan, thiếu hụt G_6PD hoặc met - hemoglobinreductase, chống chỉ định dùng thuốc.

2.2. Rifampicin

Là kháng sinh không chỉ diệt khuẩn lao và các vi khuẩn Gram (+), Gram (-) khác, mà còn có khả năng diệt trực khuẩn phong mạnh. So với dapson, thuốc khuếch tán vào mô thần kinh kém nên không làm giảm được triệu chứng tổn thương thần kinh do trực khuẩn phong gây nên.

Thuốc được phối hợp với các thuốc điều trị phong khác với liều 600mg/24 giờ.

Chi tiết về rifampicin đọc bài "Thuốc kháng sinh" và bài "Thuốc chống lao".

2.3. Clofazimin (Lampren)

Thuốc có tác dụng kìm khuẩn phong và một số vi khuẩn gây viêm loét da (*Mycobacterium ulcerans*) và gây nên viêm phế quản mạn tính (*Mycobacterium avium*). Ngoài ra, clofazimin còn có tác dụng chống viêm và ngăn chặn sự phát triển của các nốt sần trong bệnh phong.

Theo Morrison và Marley (1976), clofazimin có tác dụng kìm khuẩn là do thuốc gắn vào ADN của trực khuẩn làm ức chế sự nhân đôi của ADN.

Uống hấp thu nhanh và tích lũy lâu trong các mô. Thận là đường thải trừ chủ yếu của thuốc. Ngoài ra, thuốc còn được thải qua mồ hôi.

Trong quá trình dùng thuốc, có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như: mất màu da, viêm ruột, tăng bạch cầu ưa acid.

Viên 100 mg - phối hợp với dapson và rifampin điều trị một số thể phong với liều 50 mg/24 giờ hoặc 100 - 300 mg/24 giờ/tuần. Khi điều trị, cần theo dõi chức năng gan và thận.

2.4. Các thuốc điều trị phong khác

2.4.1. Sulfoxon

Thuốc có cấu trúc tương tự như dapson, nhưng hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hoá và thải trừ chủ yếu qua mật và qua phân.

Cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn của thuốc giống dapson. Thuốc có thể dùng thay dapson để điều trị phong với liều 330mg/24 giờ.

2.4.2. Thalidomid

Là thuốc an thần, nhưng có tác dụng điều trị phong, đặc biệt thể phong củ. Liều dùng 100 - 300mg/24 giờ. Do gây quái thai, đặc biệt giai đoạn 24 - 36 tuần đầu của thời kỳ thai nghén, nên thuốc ít được dùng.

2.4.3. Ethionamid

Có tác dụng vừa kìm khuẩn vừa diệt khuẩn lao và phong có thể thay thế clofazimin trong những trường hợp kháng clofazimin. Liều dùng hằng ngày 250 - 375mg.

Chi tiết đọc thêm bài "Thuốc chống lao".

2.5. Nguyên tắc và một số phác đồ điều trị phong hiện nay

Nhằm tăng hiệu quả điều trị, rút ngắn thời gian dùng thuốc và hạn chế sự kháng thuốc của trực khuẩn phong từ 1982, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo một số nguyên tắc điều trị phong như sau:

- Đa hoá trị liệu, không dùng một loại thuốc để điều trị phong và thường dùng 3 thuốc dapson, rifampicin và clofazimin.

- Phối hợp hoá trị liệu với vật lý liệu pháp và thể dục liệu pháp để tránh tàn phế.

- Uống thuốc đúng liều lượng, đúng phác đồ, đủ thời gian và định kỳ theo dõi tác dụng trên lâm sàng, xét nghiệm vi khuẩn và tác dụng không mong muốn.

- Thời gian điều trị kéo dài tuỳ thuộc vào mức độ nhiễm trực khuẩn.

2.5.1. Phác đồ điều trị nhóm có nhiều trực khuẩn

Dapson	*Rifampicin*	*Clofazimin*	*Thời gian điều trị*	*Theo dõi*
100 mg tự uống mỗi ngày	600 mg mỗi tháng uống 1 lần có giám sát	300 mg mỗi tháng uống 1 lần có giám sát + 50 mg hằng ngày tự uống	ít nhất 2 năm hoặc cho đến khi xét nghiệm tìm trực khuẩn âm tính	Sau 1 - 2 - 6 tháng (trong 5 năm)

2.5.2. Phác đồ điều trị nhóm ít vi khuẩn

Dapson	*Rifampicin*	*Thời gian điều trị*	*Theo dõi*
100mg tự uống hằng ngày	600mg mỗi tháng uống 1 lần có giám sát	6 tháng	Sau 1 - 2 - 4 - 6 tháng (trong 3 năm)

2.5.3. Phác đồ điều trị nhóm bệnh nhiều vi khuẩn ở trẻ em

Cân nặng trẻ	*Rifampicin hằng tháng có kiểm tra (uống)*	*Clofazimin*		*Dapson*	*Thời gian điều trị*
		Hằng tháng có giám sát (uống)	*Hàng tuần, hằng ngày tự uống*	*tự uống hằng ngày*	
≤ 20 kg	150 mg	100 mg	100 mg (hàng tuần)	25 mg	Ít nhất 2 năm hoặc đến khi xét nghiệm âm tính
21 - 30 kg	300 mg	150 - 200 mg	150 mg (hàng tuần)	25 - 50 mg	
31 - 50 kg	450 mg	200 - 300 mg	50 mg (hàng tuần)	50 - 75 mg	

2.5.4. Phác đồ điều trị nhóm bệnh ít vi khuẩn ở trẻ em

Cân nặng trẻ	*Rifampicin hằng tháng có giám sát (uống)*	*Dapson hằng ngày tự uống*	*Thời gian điều trị*
≤ 20kg	150 mg	25 mg	6 tháng
21 – 30 kg	300 mg	25 – 50 mg	
31 – 50 kg	450 mg	50 – 70 mg	

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn của INH và các nguyên tắc điều trị lao.
2. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn của rifampicin, và phác đồ điều trị lao hiện nay.
3. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn của ethambutol và pyrazinamid.
4. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn cuả streptomycin.
5. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn cuả dapson.
6. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn cuả clofazimin.
7. Trình bày nguyên tắc và phác đồ điều trị phong hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Dược lâm sàng Trường Đại học Dược Hà Nội (2000): *Dược lâm sàng đại cương* - NXBYH.
2. Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội (1998): *Dược lý học* – NXBYH.
3. Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội (2005): *Dược lý học lâm sàng* - tái bản lần thứ nhất – NXBYH.
4. Bộ Y tế - *Dược thư Quốc gia Việt Nam* - lần xuất bản thứ nhất – Hà Nội 2002.
5. Bộ Y tế - *Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam lần thứ V* (2005).
6. Bộ môn Ký sinh trùng Trường Đại học Y Hà Nội (1997): Ký sinh trùng Y học - NXBYH.
7. Các bộ môn Nội Trường Đại học Y Hà Nội (2000): *Điều trị học Nội khoa* - NXBYH.
8. American Medical Association (1993*): Drug evaluation annual.*
9. Bart Chernow (1994): *The pharmacologic approach to the critically ill patient,* 3rd edition - Williams & Wilkins.
10. Bertram G. Katzung (2007): *Basic and clinical pharmacology*. 10th edition Appleton & Lange USA.
11. British national formulary (2004). BNF 47th. *British Medical Association and Royal pharmaceutical society of Great Britain*.
12. Bradley R. Williams (1994): *Essentials of clinical pharmacology in nursing*, 2nd edition - Springhouse corporation Pennsylvania.
13. Cohen Y (2001): Pharmacologie. Masson.
14. Eric J. Nestler (2001): *Molecular neuropharmacology* - McGraw - Hill Companies, Inc.
15. Drug information (2002) *American hospital formulary service* (AHFS)
16. Goodman & Gilman's (2006): *The pharmacological basis of therapeutics*. 11th edition - McGraw - Hill.
17. Graham Smith D.G (2002) Aronson J.K: *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*. 3rd edition - Oxford university press.
18. *Harrison's principles of internal medicine* (1998), 14th edition - McGraw - Hill.
19. Ingeborg C. Radde (1993): *Pediatric pharmacology & therapeutics* - Mosby.
20. Lechat P (2002): *Phamacologie médicale* - Masson. Paris
21. Martindale (2005). *The complete drug reference*, 34th edition.
22. Michael J. Neal (2002): *Medical pharmacology at a glance*, 4th edition. Blackwell science.
23. Page Cl., M. Cintis, M. Walker, B. Hoffman (2007): Integrated pharmacology – 3rd edition – Mosby Elsevier.
24. PDR (2003). *Physical desk references.* Edward R. Barnhart.

25. Rang and Dale's (2007): *Pharmacology* - 6th edition - Churchill Livingstone. Elsevier.
26. Smith and Reynard (1992): *Textbook of pharmacology* - W.B. Saunders company.
27. Wingard, L.B (1991): *Human pharmacology.* Mosby.
28. Yakoub Aden Abdi (1995): *Handbook of drugs for tropical parasitic infections*. 2nd edition - Taylor & Francis.

Chịu trách nhiệm xuất bản:
Chủ tịch HĐQT kiêm Tổng Giám đốc NGÔ TRẦN ÁI
Phó Tổng Giám đốc kiêm Tổng biên tập NGUYỄN QUÝ THAO

Chịu trách nhiệm nội dung:
Chủ tịch HĐQT kiêm Giám đốc Công ty CP Sách ĐH – DN
TRẦN NHẬT TÂN

Biên tập và sửa bản in:
VŨ THỊ BÌNH

Trình bày bìa:
BÙI QUANG TUẤN

Chế bản:
THÁI SƠN

DƯỢC LÝ HỌC – TẬP 1

Mã số: 7K729M7– DAI

In bản, (QĐ:) khổ 19 × 27 cm, tại

Số ĐKKH xuất bản: 874 – 2007/CXB/9 – 1918/GD

In xong và nộp lưu chiểu tháng 1 năm 2008.