

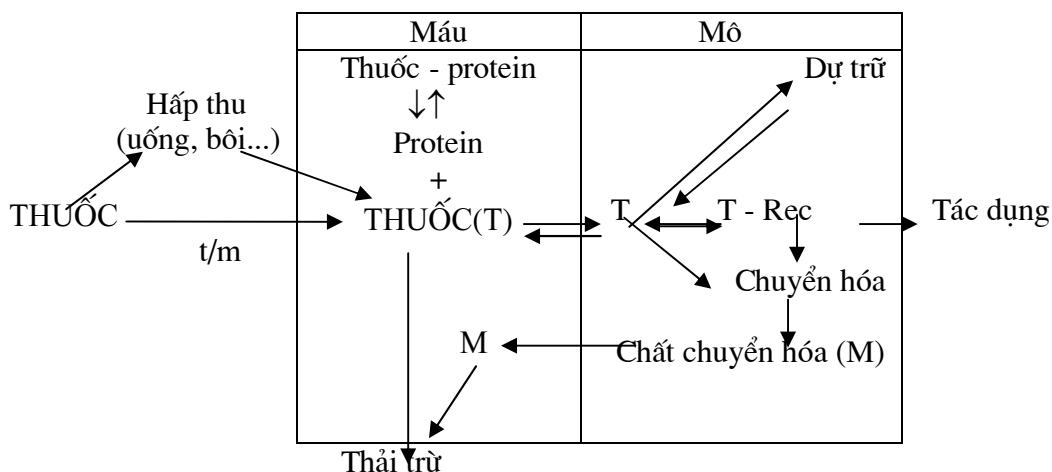
## Bài 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Phân tích được quá trình hấp thu và phân phổi thuốc trong cơ thể.
2. Nhận được ý nghĩa của các thông số được động học của các quá trình hấp thu và phân phổi thuốc.
3. Nhận được ý nghĩa của việc gắn thuốc vào protein huyết tương.
4. Trình bày được những quá trình và ý nghĩa của sự chuyển hóa thuốc trong cơ thể.
5. Kể ra được ý nghĩa thông số được động học về hệ số thanh thải,  $t/2$  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 ( $H_1$ ). Các quá trình đó là:

- Sự hấp thu (Absorption)
- Sự phân phổi (Distribution)
- Sự chuyển hóa (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 hóa của thuốc và màng sinh học có ảnh hưởng đến các quá trình vận chuyển đó.

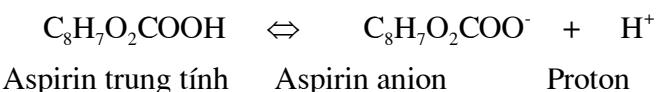
## 1. CÁC CÁCH VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG SINH HỌC

### 1.1. Đặc tính lý hóa của thuốc

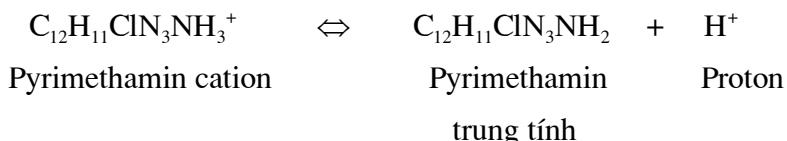
- Thuốc là các phân tử thường có trọng lượng phân tử  $P_M \leq 600$ . Chúng đều là các acid hoặc các base yếu.

- 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- 1000. Để gắn "khít" vào 1 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 1000, 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 (-)) và một proton ( $H^+$ ).



*Một số thuốc là base yếu:* là một phân tử trung tính có thể tạo thành một cation (điện tích (+)) bằng cách kết hợp với 1 proton:



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

- *Tan được trong nước (dịch tiêu hóa, dịch khe), do đó dễ được hấp thu.*
- *Tan được trong mỡ để thẩm qua được màng tế bào gây ra được tác dụng được 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 mỡ thích hợp.

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

pKa được suy ra từ phương trình Henderson- Hasselbalch:

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

Cho 1 acid:

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

Cho 1 base:

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

$K$  là hằng số phân ly của 1 acid;  $pKa = -\log Ka$

$pKa$  dùng cho cả acid và base.  $pKa + pKb = 14$

Một acid hữu cơ có  $pKa$  thấp là 1 acid mạnh và ngược lại. Một base có  $pKa$  thấp là 1 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 hóa (không khuếch tán được qua màng) và 50% ở dạng không ion hóa (có thể khuếch tán được). Vì khi đó,  $\text{nồng độ phân tử}/\text{nồng độ ion} = 1$  và  $\log 1 = 0$ .

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

- Có trọng lượng phân tử thấp
- Ít bị ion hóa: phụ thuộc vào hằng số phân ly ( $pKa$ ) của thuốc và  $pH$  của môi trường.
- Dễ tan trong dịch tiêu hóa (tan trong nước)
- Độ hoà tan trong lipid cao dễ qua màng của tế bào

### 1.2. Vận chuyển thuốc bằng cách lọc

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

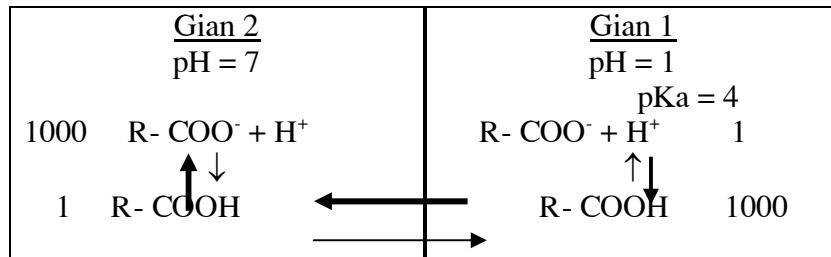
### 1.3. Vận chuyển bằng khuếch tán thụ động (theo bậc thang nồng độ).

Những phân tử thuốc tan được trong nước/ mỡ 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 hóa sẽ dễ tan trong nước, còn chất không ion hóa sẽ tan được trong mỡ 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.

Thí 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  $pH = 7$  (H.1)



Hình 1.2: Sự khuếch tán qua màng

Áp dụng phương trình Henderson - Hasselbach, ta có:

Ở gian 1 (dạ dày):

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

Ở gian 2 (máu):

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

Vì chỉ phần không ion hóa 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 (máu) và được hấp thu.

Trị số pKa của một số thuốc là acid yếu và base yếu được ghi ở bảng 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°C)

Acid yếu	pKa	Base yếu	pKa
Salicylic acid	3.00	Reserpin	6.6
Acetylsalicylic acid	3.49	Codein	7.9
Sulfadiazin	6.48	Quinin	8.4
Barbital	7.91	Procain	8.8
Boric acid	9.24	Atropin	9.65

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

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

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

Như vậy, salicylic acid (aspirin) được hấp thu nhiều ở dạ dày và phần trên của ống tiêu hóa. 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.

Thí 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 hóa 50%. Khi nâng pH của nước tiểu lên 8, độ ion hóa của thuốc sẽ là 86%, do đó thuốc không thẩm thấu được vào tế bào. Điều này đã được dùng trong điều trị nhiễm độc phenobarbital: truyền dung dịch NaHCO<sub>3</sub> 1,4% để base hóa nước tiểu, thuốc sẽ bị tăng thải trừ.

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

#### 1.4. Vận chuyển tích cực

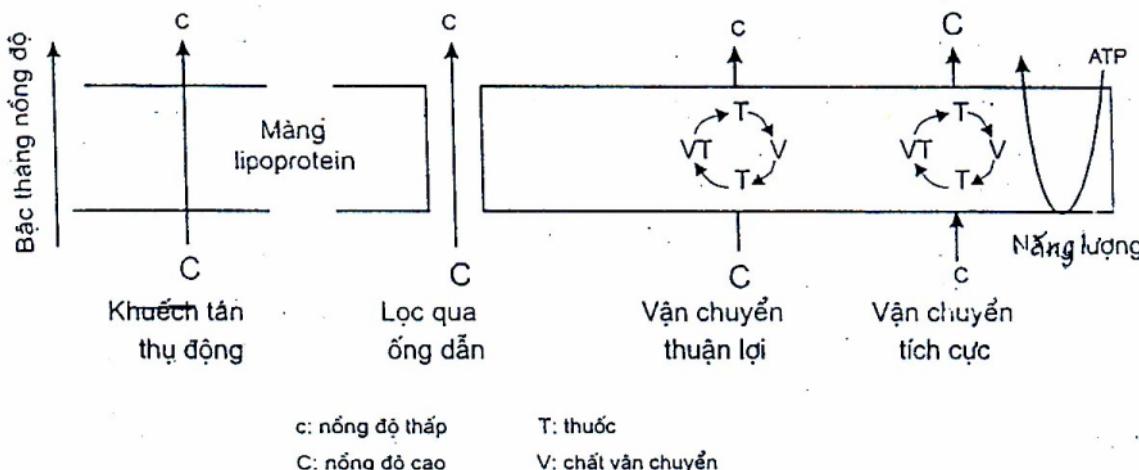
Vận chuyển tích cực là sự tải thuốc từ bên này sang bên kia màng sinh học nhờ một "chất vận chuyển" (carrier) đặc hiệu có sẵn trong màng sinh học.

\* Đặc điểm của sự vận chuyển này là:

- Có tính bão hòa: 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 1 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 (Vận chuyển tích cực thứ phát) : khi kèm theo carrier lại có cả sự chênh lệch bậc thang nồng độ, vì vậy sự vận chuyển này không cần năng lượng. Thí dụ vận chuyển glucose, pyramidon theo bậc thang nồng độ của  $\text{Na}^+$

- Vận chuyển tích cực thực thụ (Vận chuyển tích cực nguyên phát): 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", thí dụ sự vận chuyển của  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{I}^-$ , 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 hòa 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 hóa 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 hóa, 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 hóa do hấp thu hay chuyển hóa qua gan lần thứ nhất vì thường là uống thuốc). Phần vào được tuần hoàn mới phát huy tác dụng được lý, được gọi là *sinh khả dụng* (bioavailability) của thuốc (xin 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 hóa**

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

Nhược điểm là bị các enzym tiêu hóa phá huỷ hoặc thuốc tạo phức với thức ăn làm chậm hấp thu. Đôi khi thuốc kích thích niêm mạc tiêu hóa, 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 hóa 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 hóa, 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 đối 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 ( $> 40 \text{ m}^2$ ), lại được tưới máu nhiều, pH tăng dần tới base (pH từ 6 đến 8).
- Thuốc ít bị ion hóa nhưng nếu ít hoặc không tan trong lipid (sulfaguanidin, streptomycin) thì ít được hấp thu.
- Thuốc mang amin bậc 4 sẽ bị ion hóa mạnh khó hấp thu, thí dụ các loại cura.
- Các anion sulfat  $\text{SO}_4^{2-}$  không được hấp thu:  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 dạ ng thuốc đặt vào hậu môn. Không bị enzym tiêu hóa phá huỷ, khoảng 50% thuốc hấp thu qua trực tràng sẽ qua gan, chịu chuyển hóa 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, cocaine) 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 nồng 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 mỡ 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 đủ ợc 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 - lỗ 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 ( $80 - 100 \text{ m}^2$ ) 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 hòa 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 được đồng 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 hòa tan của thuốc (hoạt chất) và làm thay đổi F của thuốc. Như vậy, 2 dạng bào chế của cùng một sản phẩm có thể có 2 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 1 hoạt chất:  $F_1/F_2$ .

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

Ampicilin có F = 50%

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

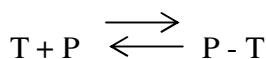
- Sự chuyển hóa thuốc khi qua gan lân thứ nhất, hay chuyển hóa trước khi vào tuần hoàn (first pass metabolism) làm giảm sinh khả dụng của thuốc. Song đôi khi vì thuốc qua gan lại có thể được chuyển hóa thành chất có hoạt tính nên tuy sinh khả dụng của đường uống là thấp nhưng tác dụng được lý lại không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

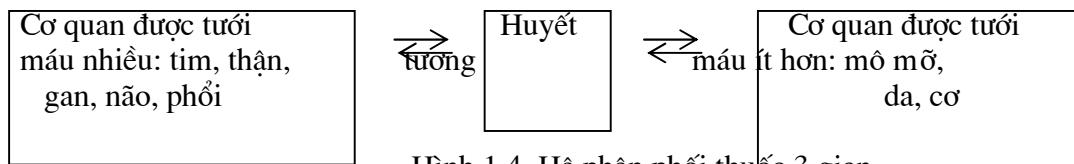


Quá trình phân phối thuốc phụ thuộc nhiều vào tuần hoàn khu vực. Tuỳ theo sự tưới máu, thường chia cơ thể thành 3 gian ( $H_2$ )

Gian II

Gian I

Gian III



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: trọng lượng phân tử, tỷ lệ tan trong nước và trong lipid, tính acid hay base, độ ion hóa, 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  $\alpha_1$  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)

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

<b>Tỷ lệ gắn thuốc với protein huyết tương</b>	
<i>Thuốc là acid yếu</i>	<i>Thuốc là base yếu</i>
75-100%: Phenylbutazon, Warfarin Phenytoin Aspirin	75- 100%: Diazepam Digitoxin Clopromazin Erythromycin
25- 75%: Benzylpenicilin Methotrexat	25- 75%: Cloroquin Morphin
Không gắn: Ethosuximid	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 kẽ luôn ở trạng thái cân bằng. Khi nồng độ thuốc ở dịch kẽ giảm, thuốc ở huyết tương sẽ đi ra, protein gắn thuốc sẽ nhả thuốc để giữ c ân bằng.

- Nhiều thuốc có thể cùng gắn vào 1 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. Thí 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 hòa 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 mỡ, có tác dụng trên thần kinh trung ương và dùng thuốc theo đường tĩnh mạch. Thí dụ điển hình của hiện tượng này là gây mê bằng thiopental, một thuốc tan nhiều trong mỡ. 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 *khỏi mê nhanh*, nhưng *tác dụng mê không lâu*. Khi cho các liều thuốc bổ xung 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 thẩm, 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 thẩm qua màng sinh học, đó là:

- Mức độ gắn thuốc vào protein huyết tương

- Mức độ ion hóa của phân thuốc tự do (phụ thuộc vào pH và pKa)

- Hệ số phân bố lipid/ nước của phân thuốc tự do không ion hóa (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 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 thùy sau tuyến yên cũng không có hàng rào.

#### Kết quả của sự vận chuyển

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

Thuốc bị ion hóa nhiều, khó tan trong mỡ, khó thấm vào thần kinh trung ương: atropin sulfat, mang amin bậc 3, ít ion hóa, vào được TKTU; còn atropin methyl bromid, mang amin bậc 4, ion hóa mạnh, không vào được TKTU.

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

#### *2.2.3.2. Vận chuyển thuốc qua rau thai*

##### Phương thức

- 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 rau 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 mỡ sẽ khuếch tán thụ động: thuốc mê hơi, (protoxyd nitơ, halothan, cyclopropan), thiopental.

- Vận chuyển tích cực: các acid amin, các ion Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>.

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

##### Kết quả

- Trừ các thuốc tan trong nước có trọng lượng phân tử lớn trên 1000 (như dextran) và các amin bậc 4 (galanin, neostigmin) không qua được rau thai, rất nhiều thuốc có thể vào được máu thai nhi, gây nguy hiểm cho thai (phenobarbital, sulfamid, morphin), vì vậy, không coi là có "hàng rào rau 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 tối 40 phút. Ví dụ tiêm thiopental cho mẹ trong thời gian chuyển dạ, và sau 10 phút mẹ để 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 để ra đứa con vẫn còn thức.

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

#### **2.2.4. Sự tích lũy thuốc**

Một số thuốc hoặc chất độc có mối liên kết rất chặt chẽ (thường là liên kết cộng hóa trị) với một số mô trong cơ thể và được giữ lại rất lâu, hàng tháng đến hàng chục năm sau dùng thuốc, có khi chỉ là 1 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 (xin 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 phổi: thể tích phân phổi (Vd)**

##### **2.2.5.1. Định nghĩa**

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

$$Vd = \frac{D}{C_p} \text{ lit}$$

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 phổi và trước khi thải trừ.

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

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

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

$Vd = 500 \text{ L}$ , 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 0,04L/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:

$$D = Vd \times C_p$$

#### **2.3. Sự chuyển hóa thuốc**

### 2.3.1. Mục đích của chuyển hóa thuốc:

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

### 2.3.2. Nơi chuyển hóa và các enzym chính xúc tác cho chuyển hóa:

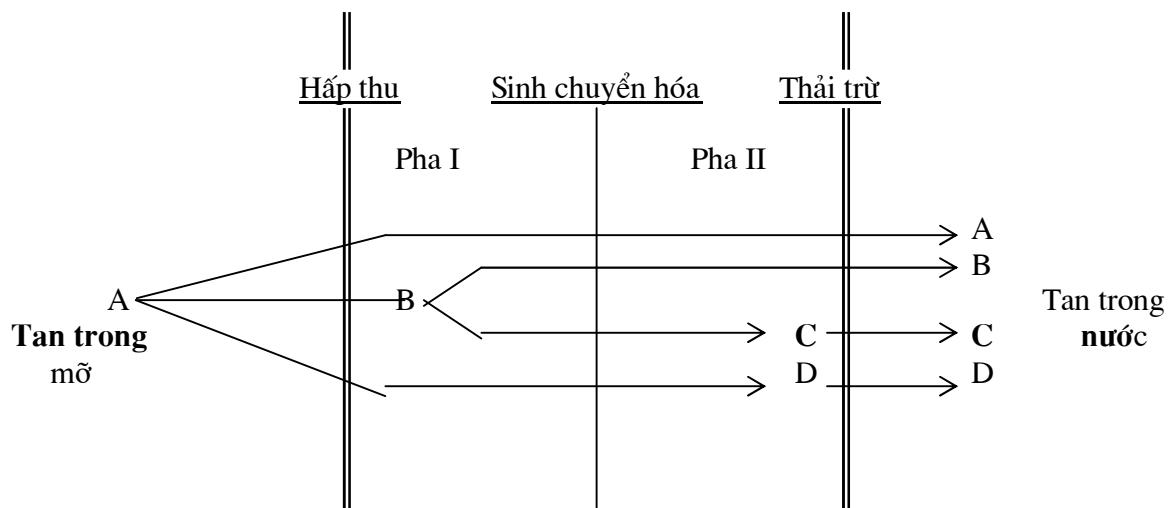
- Niêm mạc ruột: protease, lipase, decarboxylase
- Huyết thanh: esterase
- Phổi: oxydase
- Vị khuẩn ruột: reductase, decarboxylase
- Hệ thần kinh trung ương: monoaminoxydase, decarboxylase
- Gan: là nơi chuyển hóa chính, chứa hầu hết các enzym tham gia chuyển hóa thuốc, sẽ trình bày ở dưới đây

### 2.3.3. Các phản ứng chuyển hóa chính

Một chất A được đưa vào cơ thể sẽ đi theo 1 hoặc các con đường sau:

- Được hấp thu và thải trừ không biến đổi: bromid, lithi, saccharin.
- Chuyển hóa thành chất B (pha I), rồi chất C (pha II) và thải trừ
- Chuyển hóa 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 hóa loại B hoặc C.

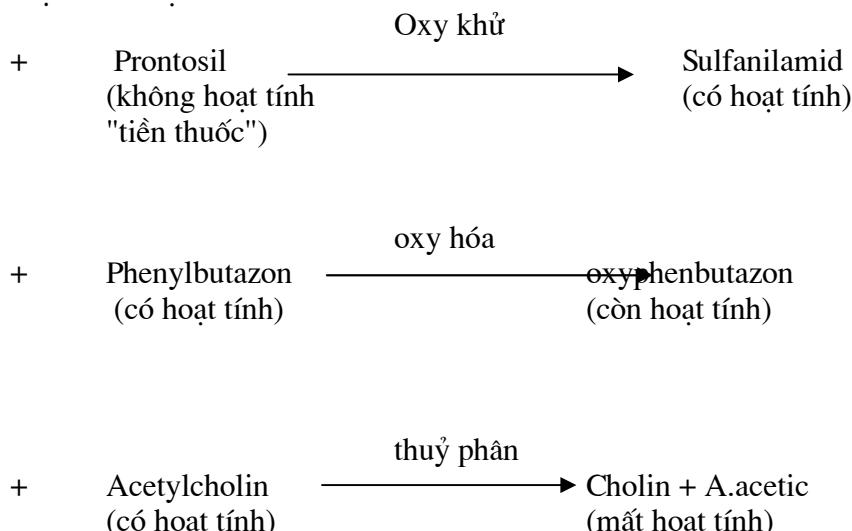


Hình 1.5. Các phản ứng chuyển hóa thuốc được phân làm 2 pha

## 2.3.3.1. Các phản ứng ở pha I

Qua pha này, thuốc đang ở dạng tan được trong mỡ 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 thí dụ:

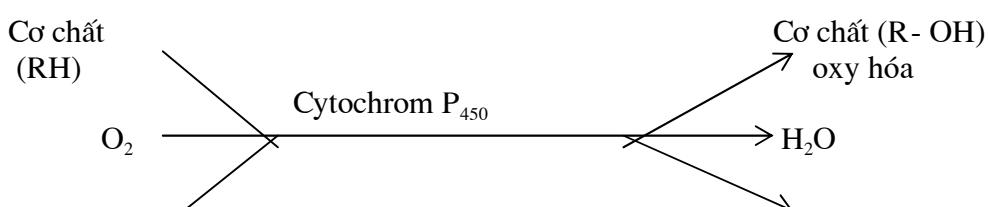


Các phản ứng chính ở pha này gồm:

- Phản ứng oxy hóa: là phản ứng rất thường gặp, được xúc tác bởi các enzym của microsom gan, đặc biệt là hemoprotein, cytocrom P<sub>450</sub>.
- 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 khử.

#### Phản ứng oxy hóa

Đây là phản ứng phổ biến nhất, được xúc tác bởi các enzym oxy hóa (mixed - function oxydase enzym system- mfO), thấy có nhiều trong microsom gan, đặc biệt là họ enzym cytochrom P<sub>450</sub> (Cyt- P<sub>450</sub>), là các protein màng có chứa hem (hemoprotein) khu trú ở lối 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<sub>450</sub> tham gia chuyển hóa các chất nội sinh và ngoại sinh từ môi trường, thuốc. Phản ứng oxy hóa loại này đòi hỏi NADPH và O<sub>2</sub> theo phác đồ sau:

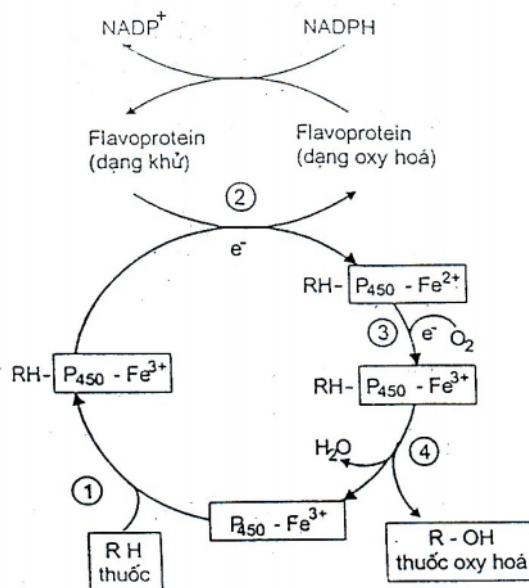


NADPH + H<sup>+</sup>NADP<sup>+</sup>

Phản ứng được thực hiện theo nhiều bước:

- 1) Cơ chất (thuốc, RH) phản ứng với dạng oxy hóa của Cyt P<sub>450</sub> (Fe<sup>3+</sup>) tạo thành phức hợp RH - P<sub>450</sub> (Fe<sup>3+</sup>)
- 2) Phức hợp RH - P<sub>450</sub> (Fe<sup>3+</sup>) nhận 1 electron từ NADPH, bị khử thành RH - P<sub>450</sub> (Fe<sup>2+</sup>)
- 3) Sau đó, phức hợp RH - P<sub>450</sub> (Fe<sup>2+</sup>) phản ứng với 1 phân tử oxy và 1 electron thứ 2 từ NADPH để tạo thành phức hợp oxy hoạt hóa.
- 4) Cuối cùng, 1 nguyên tử oxy được giải phóng, tạo H<sub>2</sub>O. Còn nguyên tử oxy thứ 2 sẽ oxy hóa cơ chất (thuốc): RH → ROH, và Cyt.P<sub>450</sub> được tái tạo.

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



Hình 1.6: Sơ đồ oxy hóa thuốc của cytocrom P<sub>450</sub>

### 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 hóa thuốc ở pha I**

Loại phản ứng	Phản ứng	Thí dụ các thuốc
1. Phản ứng oxy hóa		
- N- mэт alkyl	$\text{RNHCH}_3 \rightarrow \text{R- NH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	Imipramin, diazepam, morphin, codein,
- N- oxy hóa	$\text{R- NH}_2 \rightarrow \text{R- NHOH}$	Clorpheniramin, dapson
- Mэт amin oxy hóa	$\text{R- } \begin{matrix} \text{CHCH}_3 \\   \\ \text{NH}_2 \end{matrix} \rightarrow \text{R- } \begin{matrix} \text{C- CH}_3 \\   \\ \text{NH}_2 \end{matrix} \rightarrow \text{R- } \begin{matrix} \text{C- CH}_3 \\    \\ \text{O} \end{matrix} + \text{NH}_2$	Diazepam, amphetamine Tolbutamid, ibuprofen, cyclosporin, midazolam
Hydroxy hóa mạch thẳng	$\text{R- CH}_2-\text{CH}_3 \rightarrow \text{R- } \begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{matrix}$	
2. Phản ứng khử		
- Azo- khử	$\text{RN=NR}_1 \rightarrow \text{RNH- NHR}_1 \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{R}_1\text{NH}_2$	Prontosil, tartrazine
- Nitro- khử	$\text{RNO}_2 \rightarrow \text{RNO} \rightarrow \text{RNHOH} \rightarrow \text{R-NH}_2$	Nitrobenzen, chloramphenicol, clorazepam, dantrolen
- Carbonyl- khử	$\text{R- } \begin{matrix} \text{CR}' \\    \\ \text{O} \end{matrix} \rightarrow \text{R- } \begin{matrix} \text{CHR}' \\   \\ \text{OH} \end{matrix}$	Methadon, naloxone
3. Phản ứng thủy phân		
- Các este	$\text{R}_1\text{COOR}_2 \rightarrow \text{R}_1\text{COOH} + \text{R}_2\text{OH}$	Procain, succinylcholin, aspirin, clofibrate  Procainamide

- Các amid	$RCONHR_1 \rightarrow RCOOH + R_1NH_2$	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 hóa 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 hóa 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 phận cần thiết cho các phản ứng ở pha II, đó là các nhóm - OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -SH...

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

**Bảng 1.5: Các phản ứng chính trong chuyển hóa thuốc ở pha II**

<b>Loại phản ứng</b>	<b>Cơ chất nội sinh</b>	<b>Enzym chuyển (vị trí)</b>	<b>Loại cơ chất</b>	<b>Thí dụ các thuốc</b>
- 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 ethacrylic 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
				Dopamin,

-Methyl- hóa	S- adenosyl methionin	Transmethylase (dịch bào tương)	Catecholamin, phenol amin, histamin	adrenalin, pyridin, histamin
- Acetyl- hóa	Acetyl- CoA	N-acetyltrasferase (dịch bào tương)	Các amin	Sulfonamid, isoniazid, clonazepam, dapson.

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

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

Một thuốc có thể bị chuyển hóa qua nhiều phản ứng xảy ra cùng một lúc hoặc tiếp nối nhau. Thí dụ paracetamol bị glucuro- hợp và sulfo- hợp cùng một lúc; chlorpromazin bị chuyển hóa ở nhánh 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 hóa khác nhau.

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

##### 2.3.4.1. Tuổi

- Trẻ sơ sinh thiếu nhiều enzym chuyển hóa 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 hóa. Trong một nghiên cứu, cho uống 10 mg/ kg isoniazid, sau 6 giờ thấy lượng isoniazid trong máu ở một nhóm là 3 - 6 µg/ mL, ở nhóm khác chỉ là 2,5µg/ mL. Nhóm đầu là nhóm acetyl hóa chậm, cần giảm liều vì dễ độc với TKTU'. Về di truyền, thuốc nhóm acetyl hóa chậm, thấy 60% là người da trắng, 40% là da đen và 20% là da vàng. Nhóm sau là nhóm acetyl hóa nhanh, cần phải tăng liều, nhưng sản phẩm chuyển hóa acetyl isoniazid lại độc với gan.
- Người thiếu glucose 6 phosphat dehydrogenase (G<sub>6</sub>PD) 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 hóa: có tác dụng làm tăng sinh các enzym ở microsom gan, làm tăng hoạt tính các enzym này.

Thí dụ: phenobarbital, meprobamat, clorpromazin, phenylbutazon, và hàng trăm thuốc khác: khi dùng những thuốc này với các thuốc bị chuyển hóa 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 hóa 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 hóa: một số thuốc khác như cloramphenicol, dicumarol, isoniazid, quinin, cimetidin... lại có tác dụng ức chế, làm giảm hoạt tính chuyển hóa 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 phận gan sẽ làm suy giảm sinh chuyển hóa thuốc của gan: viêm gan, gan nhiễm mỡ, xơ gan, ung thư gan... dễ làm tăng tác dụng hoặc độc tính của thuốc chuyển hóa qua gan như tolbutamid, diazepam.

- Các bệnh làm giảm lưu lượng máu tới gan như suy tim, hoặc dùng thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm kéo dài sẽ làm giảm hệ số chiết xuất của gan, làm kéo dài t/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 hóa

##### 2.4.1. Thải trừ qua thận

Đây là đường thải trừ quan trọng nhất của các thuốc tan trong nước, có trọng 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. Thí dụ dùng thiazid kéo dài, do phải thải trừ thiazid, cơ thể giảm thải acid uric, dễ gây bệnh gút (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 - 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 hóa 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 hóa nước tiểu, thì các acid yếu (acid barbituric) sẽ bị thải trừ nhanh hơn vì bị ion hóa nhiều nên tái hấp thu giảm. Ngược lại, khi acid hóa nước tiểu nhiều hơn thì các base (amphetamine) 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 hóa nước tiểu, làm tăng độ ion hóa của phenobarbital, tăng thải trừ khi bị nhiễm độc phenobarbital (xin 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 hóa ở gan, các chất chuyển hóa sẽ thải trừ qua mật để theo phân ra ngoài. Phần lớn sau khi bị chuyển hóa thêm ở ruột sẽ được tái hấp thu vào máu để thải trừ qua thận.
- Một số hợp chất chuyển hóa glucuronide của thuốc có trọng lượng phân tử trên 300 sau khi thải trừ qua mật xuống ruột có thể bị thuỷ phân bởi β glucuronidase rồi lại được tái hấp thu về gan theo đường tĩnh mạch gánh 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, tetracycline, 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, halothane

#### **2.4.4. Thải trừ qua sữa**

Các chất tan mạnh trong lipid (barbiturate, chống viêm phi steroid, tetracycline, các alkaloid), có trọng 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 arsen trong tóc của Napoleon sau 150 năm!

#### **2.4.6. Thông số dược động học của chuyển hóa và thải trừ thuốc**

Mục đích của chuyển hóa là làm cho thuốc mất hoạt tính, dễ tan trong nước và thải trừ. Vì vậy, quá trình chuyển hóa 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 hóa và thải trừ thuốc.

##### **2.4.6.1. Độ thanh thải (clearance – CL)**

###### **Định nghĩa**

Độ thanh thải (CL) biểu thị khả năng của 1 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 thân trọng: mL/phút/kg.

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

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

C<sub>p</sub>: 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 hóa 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 ( $t_{1/2}$ ) 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  $t_{1/2}$  được phân biệt làm 2 loại :

- $t_{1/2}\alpha$  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  $t_{1/2}\alpha$  không đáng kể.
- $t_{1/2}\beta$  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  $t_{1/2}\beta$  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 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 (xem phần “Những biến đổi của dược động học”).
- 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 (C<sub>ss</sub>), và sau khi ngưng 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/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.

## CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Sù hÊp thu thuốc phô thuéc vµo nh÷ng yÔu tè nµo?
2. Ph©n tÝch, so s¸nh c¸c ®Æc ®iÓm cña c¸c ®-êng hÊp thu thuốc: ®-êng tiªu hää, ®-êng tiªm, ®-êng h« hÊp vµ ®-êng qua da, niªm m¹c.
3. Trxnh bµy vÔ sù vËn chuyÓn thuéc vµo thÇn kinh trung -¬ng vµ qua rau thai. Ÿ nghÍa l©m sµng.
4. Sinh kh¶ dông cña thuéc lµ g×? ý nghÍa.
5. Trxnh bµy vÔ thÔ tÝch ph©n phèi (Vd) vµ ý nghÍa l©m sµng?
6. Sù g¾n thuéc vµo protein huyÖt t-¬ng vµ ý nghÍa?
7. KÓ tªn c¸c ph¶ln øng chÝnh (kh«ng viÖt c«ng thöc) cña chuyÓn hää thuéc è pha I, kÔt qu¶ vµ ý nghÍa?
8. KÓ tªn c¸c ph¶ln øng chÝnh (kh«ng viÖt c«ng thöc) cña chuyÓn hää thuéc è pha II, kÔt qu¶ vµ ý nghÍa?
9. Trxnh bµy c¸c c¸ch th¶i trö thuéc qua thËn, qua gan, qua s÷a vµ ý nghÍa l©m sµng.
10. Sé thanh th¶i lµ g×? ý nghÍa?
11. Thêi gian b¸n th¶i lµ g×? ý nghÍa?

## Bài 2: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LỰC HỌC

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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 hóa, cấu trúc, dạng bào chế).
4. Nhận 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 hóa 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 hóa 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 phận:*

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 hóa học:

- Liên kết ion: các chất hóa 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.

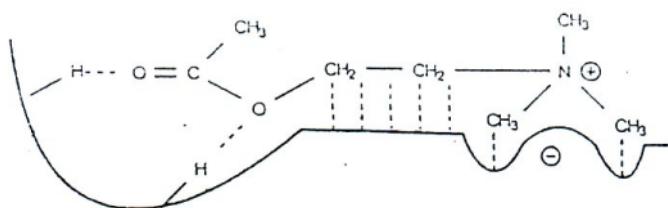
- Liên kết hydro: do sự phân bố không đồng đều electron trong phân tử nên có mối liên kết giữa nguyên tử hydro với các nguyên tử có điện tích âm cao như oxy, nitơ và fluor. Lực liên kết khoảng 2- 5 kcal/mol

- Liên kết Van- der- Waals: là lực liên kết của mối tương hố 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 hóa 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. Thí dụ liên kết giữa chất alkyl hóa 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. Thí 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 hóa bởi các ligand gắn trên các vị trí đặc hiệu của ADN nằm trong các vùng điều hòa gen, gây ra sự sao chép các gen đặc hiệu (receptor của hormon steroid, vitamin D<sub>3</sub>...). 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<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>, diacetyl glycerol...)- Những chất này sẽ gây ra một loạt phản ứng trong tế bào, dẫn tới một thay đổi chuyển hóa 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 mõi, 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 vận.

- Một số thuốc thông qua việc giải phóng các chất nội sinh trong cơ thể để gây tác dụng: amphetamine 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 hóa hoặc điều hòa các quá trình sinh hóa có thể bị thuốc ức chế hoặc hoạt hóa:

- . 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  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase...

- . Thuốc hoạt hóa enzym: các yếu tố vi lượng như  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  hoạt hóa nhiều enzym protein kinase, phosphokinase tác dụng lên nhiều quá trình chuyển hóa 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  $\text{Na}^+$  nhập vào tế bào thần kinh, ngăn cản khử cực nên có tác dụng gây tê; benzodiazepin làm tăng nhập  $\text{Cl}^-$  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 hóa, không đặc hiệu:

Các muối chứa các ion khó hấp thu qua màng sinh học như  $\text{MgSO}_4$ , 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 phì 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<sub>2</sub>, dễ tạo phức với các ion hóa trị 2, đẩy chúng ra khỏi cơ thể. Các chất "càng cua" như EDTA (ethyl diamine tetra acetic acid), BAL (British anti lewisit - dimercaprol), d- penicilamin thường được dùng để chữa ngộ độc kim loại nặng như Cu<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup> hoặc thải trừ Ca<sup>2+</sup> 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 hòa 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 hóa bình thường, có thể thâm nhập vào các thành phần cấu trúc của tế bào, làm thay đổi chức phận 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 (tani n), thuốc bọc niêm mạc đường tiêu hóa (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 hóa 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, ngủ ammoniac, các ngón 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 tủy, 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 hóa, giảm bạch cầu, tụt huyết áp thế đứng...

Thí dụ: aspirin là thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm (tác dụng chính), nhưng gây chảy máu tiêu hóa (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 độc hại).

Trong điều trị, thường phối hợp thuốc để làm tăng tác dụng chính và giảm tác dụng không mong muốn. Thí dụ uống thuốc chẹn  $\beta$  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 phận 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 phán của tế bào, cơ quan. Thí 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 tủy xương.

### **2.4. Tác dụng chọn lọc**

Tác dụng chọn lọc là tác dụng điều trị xảy ra sớm nhất, rõ rệt nhất. Thí 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  $\beta_2$  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**

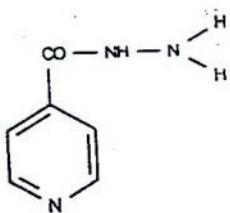
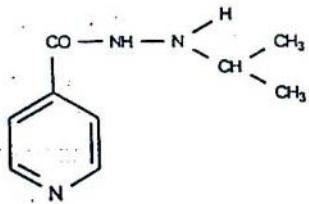
#### **3.1.1. Thay đổi cấu trúc làm thay đổi được lực học của thuốc.**

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

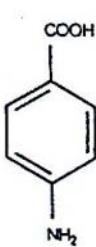
Như vậy việc tổng hợp các thuốc mới thường nhằm:

- Làm tăng tác dụng điều trị và giảm tác dụng không mong muốn. Khi thêm F vào vị trí 9 và  $\text{CH}_3$  vào vị trí 16 của corticoid (hormon vỏ thượng thận), ta được betametason có tác dụng chống viêm gấp 25 lần và không có tác dụng giữ  $\text{Na}^+$  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. Sunfanilamid 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<sub>1</sub> có công thức gần giống với histamin, tranh chấp với histamin tại receptor H<sub>1</sub>.

- 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<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>, β<sub>3</sub>, receptor cholinergic M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, receptor dopaminergic D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, ... D<sub>7</sub>.

### **3.1.2. Thay đổi cấu trúc thuốc, làm thay đổi được động học của thuốc**

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

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

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

- Tolbutamid bị microsom gan oxy hóa gốc CH<sub>3</sub> ở vị trí para, có t/2 huyết tương là 4- 8 h. Thay gốc CH<sub>3</sub> bằng Cl (Clorpropamid) sẽ rất khó bị chuyển hóa, làm t/2 của thuốc kéo dài tới 35 h.

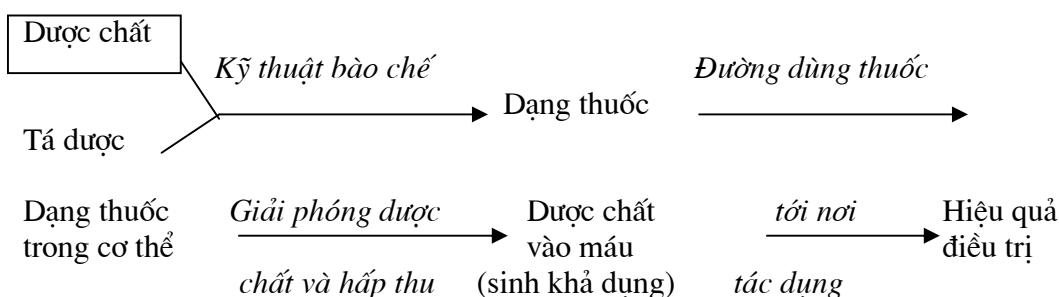
- Các thiobarbituric ít bị phân ly hơn barbituric ở pH của ống thận nên bị thải trừ chậm hơn.

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 phận gắn vào receptor. Khi thay đổi cấu trúc của nhóm hoặc vùng chức phận, dược lực học của thuốc sẽ thay đổi. Còn khi thay đổi cấu trúc ở ngoài vùng chức phận, 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 1 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 có 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 hòa 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 hóa. 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 (xin 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 hóa 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 thẩm 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 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

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

Thí 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

$$\frac{\text{Tuổi TE (tháng)}}{150} \times \text{Liều người lớn}$$

(Trọng lượng trung bình của người lớn)

##### 4. Công thức của Clark

$$\frac{\text{Trọng lượng TE (pounds)}}$$

---

x Liều người lớn

150

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 hóa"
- 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 (xin 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 phận phát triển của các cơ quan. Trong 3 tháng cuối, thuốc có thể gây xẩy 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 c ho 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 phổi 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 mờ 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 1 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 hóa 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 hóa trị và tạo thành phức hợp kháng nguyên.

Những thuốc có mang nhóm  $\text{NH}_2$  ở vị trí para, như benzocain, procain, sulfonamid, sulfonylurea... là những thuốc dễ gây mẫn cảm vì nhóm  $\text{NH}_2$  dễ bị oxy hóa và sản phẩm oxy hóa 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 đường bào. Phản ứng làm giải phóng nhiều chất hóa học trung gian như histamin, leucotrien, prostaglandin, gây giãn mạch, phù và vi êm. Các cơ quan đích của phản ứng này là đường tiêu hóa (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  $\beta$  lactam, aminoglycosid, huyết thanh,  $\gamma$  globulin, vaccin, vitamin B<sub>1</sub> 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 hóa hệ bổ thể. Mô đích của phản ứng này là các tế

bào của hệ tuần hoàn. Thí 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 bô thể. Phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch. Phức hợp này lắng đọng vào nội mạc mạch, 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 đai 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 cần hỏi 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<sub>1</sub> 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 (xin 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 - 200 triệu người mang gen này và thường gặp trên người da đen.

Người thiếu enzym methe moglobin 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 hóa 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 1 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 hóa 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 amphetamine, 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, amphetamine làm giải phóng adrenalin dự trữ của hệ giao cảm.
- Kích thích gần nhau quá làm receptor "mệt mỏi"
- Tạo chất chuyển hóa có tác dụng đối kháng với chất mèo: isoprenalin (cường β giao cảm) qua chuyển hóa 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 hóa thuốc, làm những liều thuốc sau bị chuyển hóa nhanh, mất tác dụng nhanh. Barbiturat, diazepam, tolbutamid, rượu ethylic... đều là những thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hóa của chính nó.
- Do giảm số lượng receptor cảm ứng với thuốc ở màng tế bào (điều hòa 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 hòa 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  $\text{Na}^+$  lâu, cơ thể mất nhiều  $\text{Na}^+$  sẽ tăng tiết aldosteron để giữ lại  $\text{Na}^+$ , làm giảm tác dụng lợi niệu.

Để tránh hiện tượng quen thuốc, trong lâm sàng thường dùng thuốc ngắn 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), cocaine, cần sa (cannabis, marijuana), metamphetamin, ecstasy... 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 phận 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.

## **CÂU HỎI 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 HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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<sub>2</sub>.

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

##### 1.1.2. *Tương tác trên các receptor khác nhau: tương tác chức phận.*

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

Thí 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 phận đối lập, dùng để điều trị nhiễm độc: strychnin liều cao, kích thích tủy sống gây co cứng cơ, cura do ức chế dẫn truyền ở tủy vận động, làm mềm cơ; histamin tác động trên receptor H<sub>1</sub> gây giãn mạch, tụt huyết áp, trong khi noradrenalin tác động lên receptor α<sub>1</sub> 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 phổi, chuyển hóa 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 hóa của thuốc:

Như ta đã biết, chỉ những phân không ion hóa 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 hòa 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. Một số các thuốc dễ tan trong lipid, khi dùng cùng với parafin (hoặc thức ăn có mỡ) 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 (protemin - 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  $\text{Ca}^{++}$  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, maalox ( $\text{Al}^{3+}$ ) tạo màng bao niêm mạc đường tiêu hóa, làm khó hấp thu các thuốc khác.

Để tránh sự tạo phức hoặc cản trở hấp thu, 2 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 được 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 hóa**

Nhiều thuốc bị chuyển hóa ở gan do các enzym chuyển hóa thuốc của microsom gan (xin 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  $t/2$ , giảm hiệu lực (nếu là thuốc gây cảm ứng enzym) hoặc làm tăng  $t/2$ , 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, cimetidine, 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 hóa nhanh, hàm lượng trở nên thấp.

#### **1.2.4. Thay đổi thải trừ thuốc**

Thải trừ (elimination) thuốc gồm 2 quá trình là chuyển hóa 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 hóa của thuốc dùng kèm, làm thay đổi độ bài xuất của thuốc. Thí dụ barbital có  $pK_a = 7,5$ ; ở  $pH = 7,5$  thì 50% thuốc bị ion hóa; ở  $pH = 6,5$  thì chỉ có 9% bị ion hóa ở  $pH = 9,5$  thì 91% barbital bị ion hóa. Vì vậy, khi ngộ độc các thuốc barbiturat, truyền dịch  $NaHCO_3$  để base hóa nước tiểu sẽ tăng bài xuất barbiturat.

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

- Bài xuất tranh chấp tại ống thận: do 2 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 (synergism)

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 ky (incompatibility), một loại tương tác thuần túy lý hóa:

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

- + Thuốc oxy hóa (vitamin C, B<sub>1</sub>, penicilin) không trộn với thuốc oxy khử (vitamin B<sub>2</sub>)
- + 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. Thí dụ: acetylcholin và atropin tại receptor M - cholinergic; histamin và cimetidin trên receptor H<sub>2</sub> ở dạ dày.
- + Đối kháng chức phận: hai chất đồng vận (agonist) tác dụng trên 2 receptor khác nhau nhưng chức phận lại đối kháng trên cùng một cơ quan. Strychnin kích thích tuỷ sống, gây co giật; cura úc chế dẫn truyền ở tủy vận động, gây mềm cơ, chống được co giật. Histamin kích thích receptor H<sub>1</sub> làm co cơ trơn khí quản, gây hen; albuterol (Ventolin), kích thích receptor β<sub>2</sub> adrenergic làm giãn cơ trơn khí quản, dùng điều trị 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 adrenalin gây tăng huyết áp. Khi dùng phentolamin (Regitin) là thuốc úc chế chọn lọc receptor α rồi mới tiêm adrenalin thì do chỉ kích thích được receptor β nên adrenalin 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 hòa...)
- 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 hóa. Tuy nhiên, do pH rất acid (khi đói, pH ≈ 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 (penicillin 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<sup>++</sup> 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 hóa, 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 hóa và thải trừ thuốc**

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

Ngược lại, thuốc có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa một số chất trong thức ăn. Thuốc ức chế enzym mono- amin- oxydase (MAOI) như iproniazid- là enzym khử amin- oxy hóa của nhiều amin nội, ngoại sinh- có thể gây cơn tăng huyết áp kịch phát khi ăn các thức ăn có nhiều tyramin (như không được chuyển hóa kịp, 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 hòa tan thuốc.

- Nước là phương tiện để dẫn thuốc (dạng viên) vào dạ dày - ruột, làm tăng tan rã và hòa 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 hóa 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 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 hòa 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 hóa. Người nghiện rượu còn bị giảm protein huyết tương, suy giảm chức năng gan, nhưng lại gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc của gan (xin xem bào "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 ≈ 1; uống lúc no (sau ăn), thuốc bị giữ lại 1 - 4 giờ với pH ≈ 3,5. Như vậy, tùy 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 hóa (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 hóa: 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 đó, dễ gây tác dụng phụ: levodopa, thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>.

**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.

### **CÂU HỎI 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.*

**Bài 4: ĐẠI CƯƠNG VÀ PHÂN LOẠI**

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Phân biệt được về giải phẫu, sinh lý và được 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 hòa chức phận của nhiều cơ quan, hệ thống để cho giới hạn sống của cơ thể giữ được sự ổn định trong môi trường sống 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 nhĩn. 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 2 hệ giao cảm và phó giao cảm khác nhau về cả giải phẫu và chức phận 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, họng; 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 3 nhóm hạch:

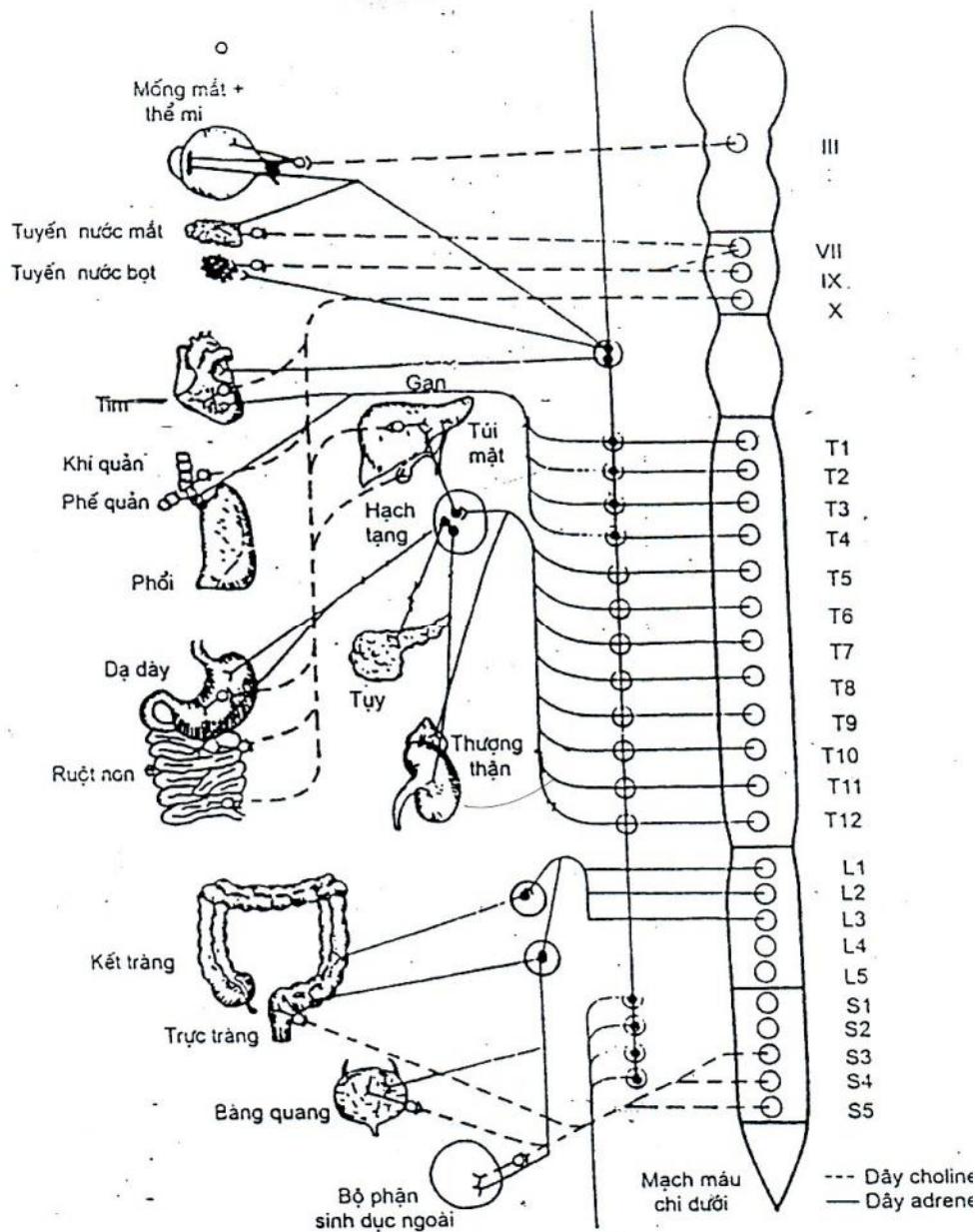
- . Chuỗi hạch cạnh cột sống nằm hai bên cột sống
  - . Nhóm hạch trước cột sống, gồm hạch tạng, hạch mạc treo và hạch hạ vị, đều nằm trong ổ bụng.
  - . Nhóm hạch tận cùng gồm những hạch nằm cạnh trực tràng và bàng quang.
- Hệ phó giao cảm: các hạch nằm ngay cạnh hoặc ngay trong thành cơ qua n.

### 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 tiên hạch thường chỉ tiếp nối với một sợi hậu hạch, cho nên xung tác thân 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 tiên 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.



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

## 2. CHỨC PHẬN SINH LÝ

### 2.1. Chức phận sinh lý

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

**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 Cơ co đồng tử	$\alpha_1$	Co (giãn đồng tử) ++	Co (co đồng tử) +++
Tim Nút nhĩ- thất Tâm nhĩ	$\beta_1$ ( $\beta_2$ ) $\beta_1(\beta_2)$	Tăng tần số ++ Tăng biên độ ++	Giảm tần số → ngừng tim Giảm biên độ ++
Mao động mạch Mạch vành Cơ vân Da, niêm mạc Não Tạng Thận	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$ $\alpha, \beta_2$ $\alpha_1, \alpha_2$ $\alpha_1$ $\alpha_1, \beta_2$ $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Co +; giãn ++ Co ++; giãn ++ Co +++ Co nhẹ Co +++; giãn + Co +++; giãn +	Giãn + Giãn + Giãn Giãn -
Tĩnh mạch	$\alpha_1, \beta_2$	Co ++; giãn ++	-
Phế quản	$\beta_2$	Giãn +	Co ++
Ruột Nhu động Cơ thắt Bài tiết	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$ $\alpha_1$ $\alpha_2$	Giảm + Co + ức chế	Tăng +++ Giãn + Tăng +++
Thận Tiết renin	$\alpha_1, \beta_1$	Giảm +; tăng ++	-
Tử cung	$\alpha_1, \beta_2$	Chứa: co ( $\alpha_1$ ); giãn ( $\beta_2$ ) Không chứa; giãn ( $\beta_2$ )	Thay đổi theo chu kỳ kinh...
Cơ quan sinh dục nam	$\alpha_1$	Phóng tinh +++	Cương +++
Bàng quang Cơ bàng quang Cơ tròn	$\beta_2$ $\alpha_1$	Giãn + Co ++	Co +++ Giãn ++
Gan	$\alpha_1, \beta_2$	Huỷ glycogen và tân tạo glucose +++	-

Tuy Acini	$\alpha$	Giảm tiết +	Tăng tiết ++
Tế bào $\beta$	$\alpha_1$ $\beta_2$	Giảm tiết +++ tăng tiết ++	-
Tế bào mỡ	$\alpha_2$ , $\beta_1$ ( $\beta_3$ )	Huỷ lipid +++	-

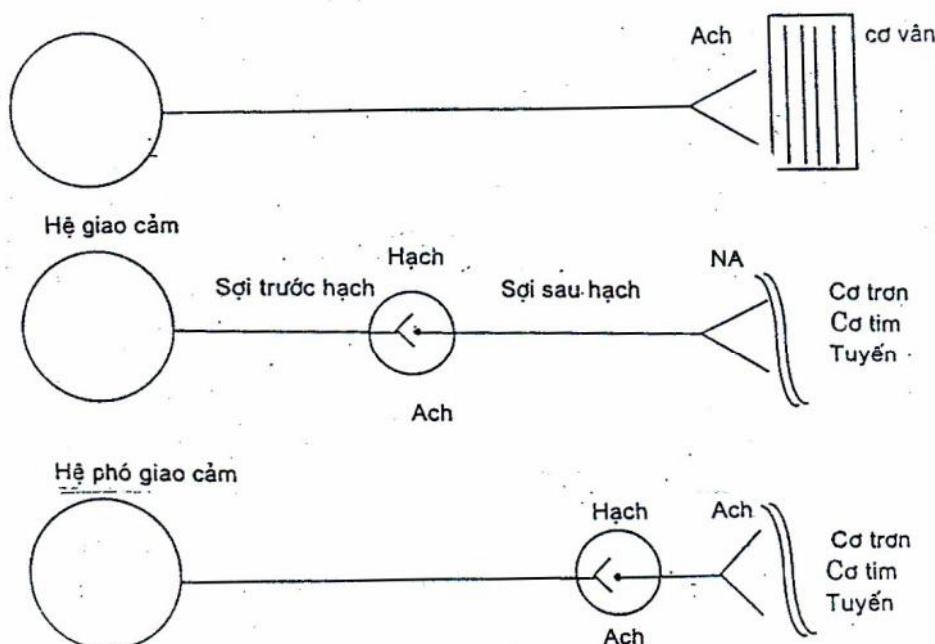
- Ghi chú:
- Các receptor của hệ phó giao cảm đều là các loại receptor M
  - Mức độ đáp ứng từ thấp (+) đến cao (+++)

## 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 hóa 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 hóa 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 phận 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, còn ở hậu hạch giao cảm là noradrenalin, adrenalin và dopamin (gọi chung là catecholamin). 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 hóa). Ion  $Ca^{++}$  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 (ACh) và noradrenalin (NA), còn có những chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitters) khác cũng được giải phóng và có thể có vai trò như chất cung cấp 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 đường 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, non cholinergic (NANC) transmission].

Burnstock (1969, 1986) đã thấy có các sợi thần kinh purinergic chi phối cơ trơn đường tiêu hóa, đường sinh dục- tiết niệu và một số mạch máu. Adenosin, ATP là chất dẫn truyền, các receptor gồm receptor adenosin (A hoặc P<sub>1</sub>) và receptor ATP (P<sub>2</sub>). Các dưới typ receptor đều hoạt động thông qua protein G, còn receptor P<sub>2x</sub> lại thông qua kênh ion (Fredholm và cs, 1994). Methylxantin (cafein, theophyllin) 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 hóa 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 hóa 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 mô hội đồng lê 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 hóa học khác như serotonin, catecholamin, acid - gama- amino- butyric (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 2 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 (hippocampus), là những nơi có các trung tâm điều hòa thân nhiệt, chuyển hóa nước, đường, mỡ, điều hòa 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 hóa 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 2 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 van; 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 2 loại:

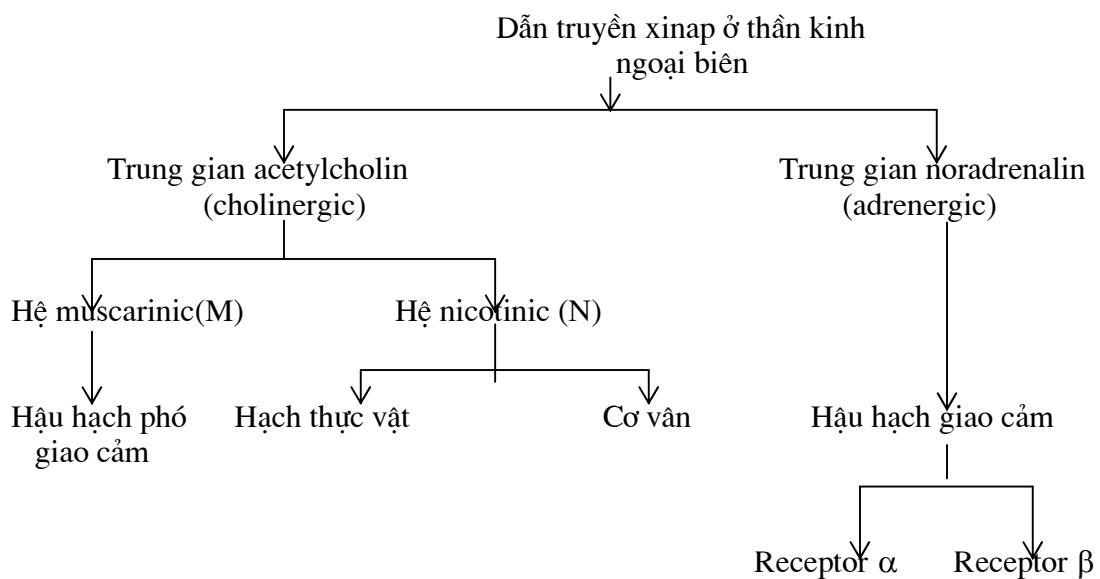
- Loại nhận các dây hậu hạch (ví dụ tim, các cơ trơn và tu yến ngoại tiết) còn bị kích thích bởi muscarin và bị ngừng hâm bởi atropin, nên được gọi là hệ cảm thụ với muscarin (hay hệ M).

- 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 hâm bởi hexametoni), và bản vận động cơ van thuộc hệ thần kinh trung ương (bị ngừng hâm bởi d-tubocurarin).

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

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

- . Tăng cường tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh
- . Phong tỏa 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.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

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

## Bài 5: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ HỆ CHOLINERGIC

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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 hạc h
3. Nói rõ được tác dụng, cơ chế và áp dụng của 2 loại cura
4. Trình bày được cơ chế, triệu chứng và cách điều trị nhiễm độc các chất phong toả không hồi phục cholinesterase.

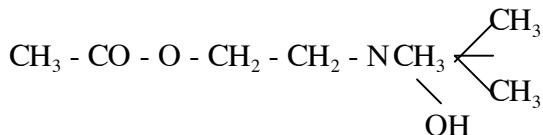
### 1. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

#### 1.1. Acetylcholin

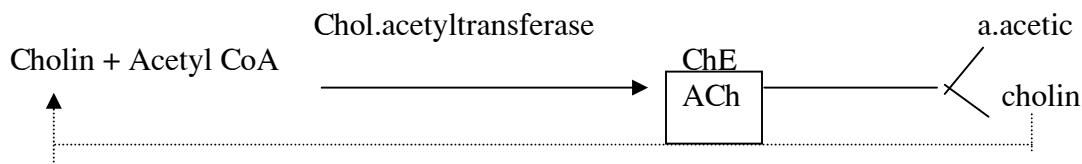
##### 1.1.1. Chuyển hóa

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 - 600 Å<sup>0</sup> ở ngọn dây cholinergic dưới thể phức hợp không có hoạt tính. Dưới ảnh hưởng của xung động thần kinh và của ion Ca<sup>++</sup>, acetylcholin được giải phóng ra dạng tự do, đóng vai trò một chất trung gian hóa 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.

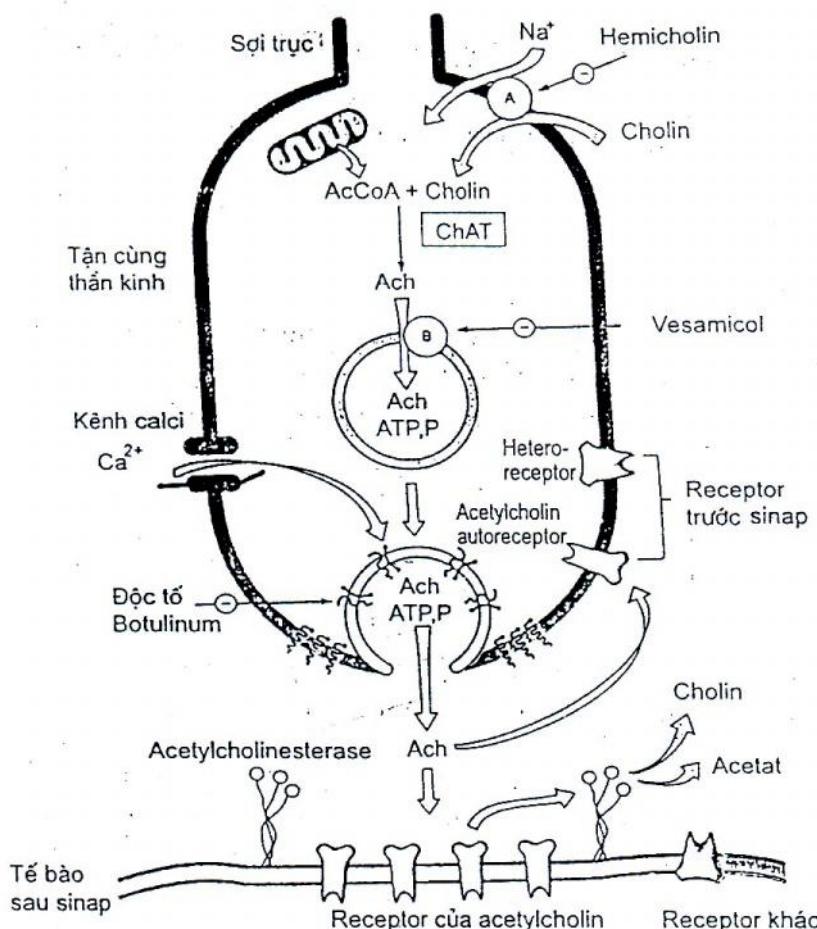


Có hai loại cholinesterase:

- 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 (neuroglia). Tác dụng sinh lý không quan trọng, chưa hoàn toàn biết rõ. Khi bị phong tỏa, không gây những biến đổi chức phận 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.



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

*Cholin được nhập vào đầu tận cùng dây phô 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.*

### 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 ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  tiêm tĩnh mạch chó), chủ yếu là tác dụng trên hậu hạch phô 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 mô 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 tỏa 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.

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 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 hóa ngay tại chỗ, có vai trò kích thích các yếu tố cảm thụ (như các receptor nhận cảm hóa học), tăng phản xạ tuỷ, làm giải phóng các hormone của tuyến yên, tác dụng trên vùng dưới đồi làm hạ thân nhiệt, đáp trực tiếp vào vỏ não gây co giật...

### 1.1.3. Các receptor của hệ cholinergic

Receptor	Chất chủ vận	Chất đối kháng	Tổ chức (mô)	Đáp ứng	Cơ chế phân tử
Nicotinic muscle (Nm) (N- cơ vân)	Phenyltrimethyl ammonium	$\alpha$ tubocurarin	Tâm vận động thần kinh - cơ	Khử cực tại tâm vận động, co cơ	Mở kênh cation tại receptor Nm
Nicotinic noron (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 <sub>1</sub>	Oxotremorin	Atropin Pirenzepin	Hạch thực vật Trung ương TK	Khử cực chậm Chưa xác định	Kích thích phospholipase C để tạo IP <sub>3</sub> và DAG; tăng Ca <sup>2+</sup> trong cytosol
M <sub>2</sub> (M <sub>4</sub> )		Atropin AF; DX 15	Tim Xoang nhĩ Nút nhĩ thất Tâm thất	Chậm khử cực tự phát Giảm dẫn truyền Giảm lực	Hoạt hóa kênh K <sup>+</sup> Úc chế adenylycyclase (tác dụng trên protein)

				co bóp	Gi)
M <sub>3</sub>		Atropin Hexahydro siladifenadol	Cơ trơn Tuyến tiết	Co thắt tăng tiết	Hoạt hóa kênh K <sup>+</sup> Úc 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 Furchtgott 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

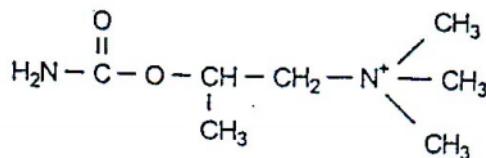
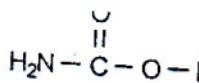
Ống 1 mL = 0,1 g acetylcholin clorid

#### 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 thẩm thấu vào thần kinh trung ương.

##### 1.2.1. Betanechol (Urecholin) - Dẫn xuất tổng hợp

Tác dụng chọn lọc trên ống tiêu hóa và tiết niệu. Dùng điều trị chướng bụng, đầy hơi và bí đại 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 tuân 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 loài 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, mô hôi lênh láng, khó thở do khí đạo co thắt, nôn ợe, ỉa 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.microphyllus - 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, mô 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 thẩm được vào thân 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 belladonna), 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 van.

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 mô 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 1 lần và chống triệu chứng kích thích thần kinh trung ương bằng benzodiazepin.

### **2.1.2. Chuyển hóa**

Dễ hấp thu qua đường tiêu hóa 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 tắc 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; 24 giờ: 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 thâ n 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 ngu yên 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 hóa và thải trừ theo phân. Tác dụng tối đa sau 30- 90 phút và t/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<sub>1</sub>) của hạch, không bị hexametoni, mà bị atropin ức chế.

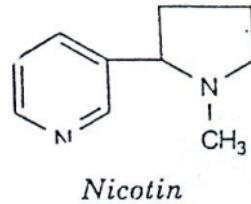
Serotonin, histamin và các đa peptid kích thích hạch có thể là trên các receptor đặc hiệu riêng.

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

### **3.1. Nicotin (α- pyridyl- methyl 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 60mg. Trên hạch thực vật, liều nhẹ (0,02- 1,0mg/ kg 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.



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 tuy thượng thận (coi như hạch giao cảm khổng lồ) làm tiết adrenalin, qua các receptor nhận cảm hóa 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 2 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 của xinap của hạch.

Như ta đã biết, các hạch thần kinh thực vật cũng có cả hai loại receptor cholinergic là N và M<sub>1</sub>. Khi nói tới các thuốc liệt hạch là có nghĩa chỉ bao hàm các thuốc ức chế trên receptor N của hạch mà thôi.

Tuy 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):

<i>Cơ quan</i>	<i>Hệ thần kinh chiếm ưu thế</i>	<i>Tác dụng của thuốc liệt hạch</i>
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 Bí tiểu tiện
Bàng quang	Phó giao cảm	Giảm tiết, khô miệng
Tuyến nước bọt	Phó giao cảm	

Trong lâm sàng, các thuốc liệt hạch thường được dùng để làm hạ huyết áp trong các cơn tăng huyết áp, hạ huyết áp đi kèm khiêm trong mổ xé, 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 tỉ 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 khi 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 hóa trị 2, cho nên dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, có thể uống được. Tá c 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 tối 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 phận 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 thẩm 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 tắm 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- 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 - 6 phút và kéo dài 120- 180 phút. Ưu điểm chính là ít tác dụng trên tuần hoàn và không làm giải phóng histamin.

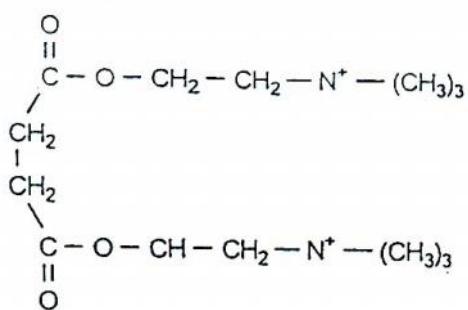
- Pipecuronium (Arduan): khởi phát tác dụng sau 2 - 4 phút và kéo dài 80- 100 phút.

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



### *Succinylcholin*

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<sup>+</sup> từ trong tế bào ra nên có thể làm tăng K<sup>+</sup> 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, gấp 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 hóa nên phải tiêm tĩnh mạch. Liều lượng tùy theo từng trường hợp, có thể tiêm 1 lần hoặc truyền nhỏ giọt vào tĩnh mạch. Liều mềm cơ đầu tiên thường là:

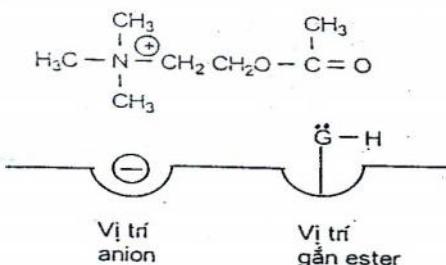
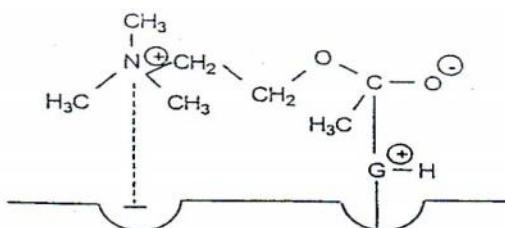
d- Tubocurarin	15 mg
Methyl d- tubocurarin	5 mg
Galamin (flaxedyl)	20- 100 mg
Decametoni	4 mg
Succinylcholin diiodua	30- 60 mg

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

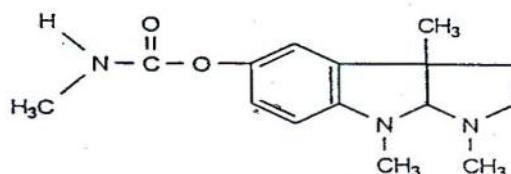
Cholinesterase là enzym thuỷ phân làm mất tác dụng của acetylcholin. Một phân tử acetylcholin sẽ gắn vào hai vị trí hoạt động của enzym; vị trí anion (anionic site) sẽ gắn với cation N<sup>+</sup> của acetylcholin, còn vị trí gắn este (esteratic site) gồm một nhóm base và một nhóm acid proton (-G-H) tạo nên một liên kết hai hóa 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. enzym 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 thành hai loại: loại ức chế có hồi phục (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 tetraethylamonium) hoặc cả ở hai vị trí tác dụng của enzym (như physostigmin, prostigmin), nhưng không tạo thành phức hợp bền, cuối cùng vẫn bị thuỷ phân và enzym được hoạt hóa 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, báng A

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

Dùng chữa tăng nhãn áp (hở 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, pros erin)***

**Độc, bảng A**

Vì mang amin bậc 4 nên khác physostigmin là có ái lực mạnh hơn với cholinesterase, và không thẩm thấu 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.

**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 thẩm qua dạ dày và dễ bị phá huỷ

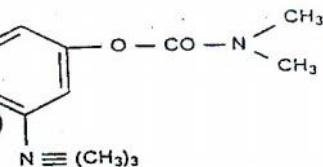
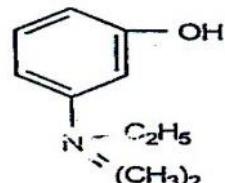
Ống 1 mL = 0,5 mg prostigmin methyl sulfat

**5.1.3. *Edrophonium clorid (Tensilon)*****Chất tổng hợp**

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.

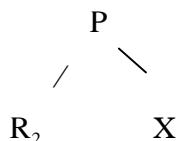
**Prostigmin****Tensilon****5.2. Loại ức chế không hồi phục hoặc rất khó hồi phục**

**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 hóa 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 hàng 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, sung 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 3 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 tối 200 mg.

**5.2.3.2. Dùng thuốc hoạt hóa 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 tỏa và hoạt hóa trở lại. Chất thường dùng là pralidoxim (2- PAM) tác dụng lên ChE phosphoryl hóa, tạo oximphosphonat bị thải trừ và giải phóng cholinesterase.

Pralidoxim (2- PAM): lọ 1g kèm ống nước 20 mL. Mỗi 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.

## CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày sinh chuyển hóa, 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

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**(SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA)**

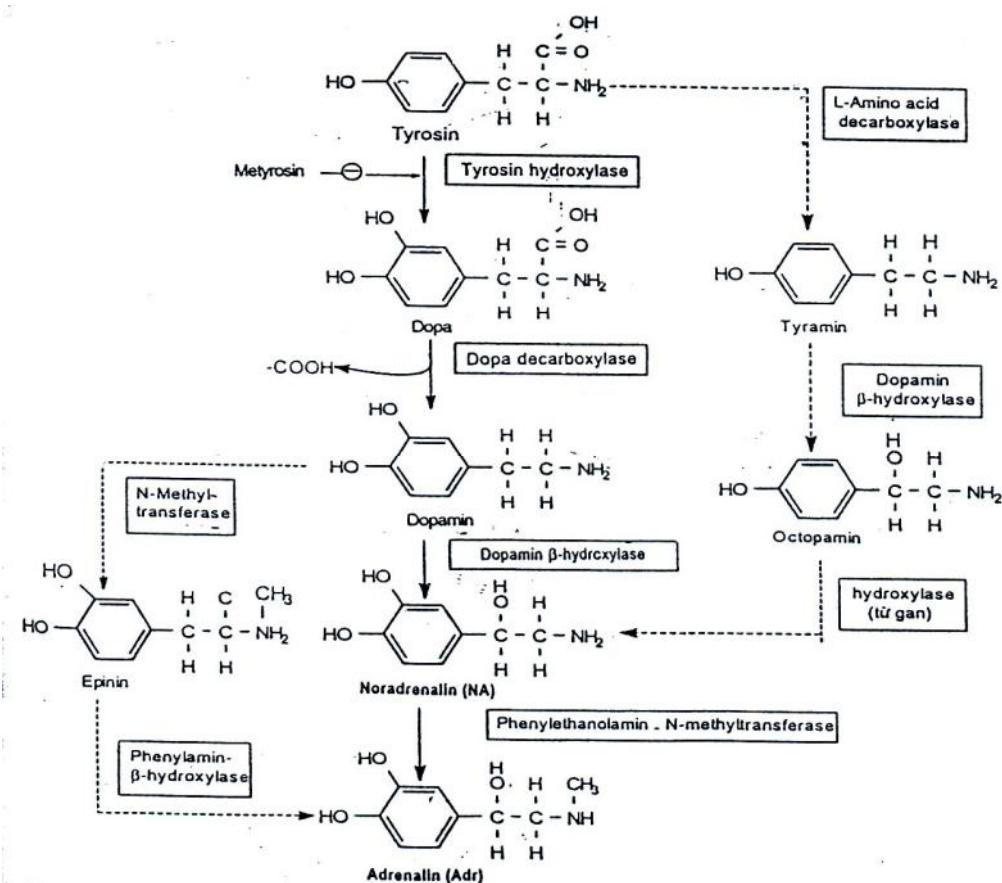
5. Phân tích cơ chế tác dụng của nicotin.
6. Phân tích cơ chế tác dụng của thuốc liệt hạch (ngừng hâm hệ N của hạch) và áp dụng lâm sàng.
7. Phân biệt 2 loại cura về cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng lâm sàng.
8. Phân tích cơ chế tác dụng, tác dụng và cách điều trị ngộ độc thuốc phong tỏa không hồi phục cholinesterase.

## Bài 6: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ ADRENERGIC

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được chu trình chuyển hóa 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  $\beta_1$  và  $\beta_2$ : 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  $\alpha$  giao cảm*
6. *Phân biệt được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc huỷ  $\beta_1$*

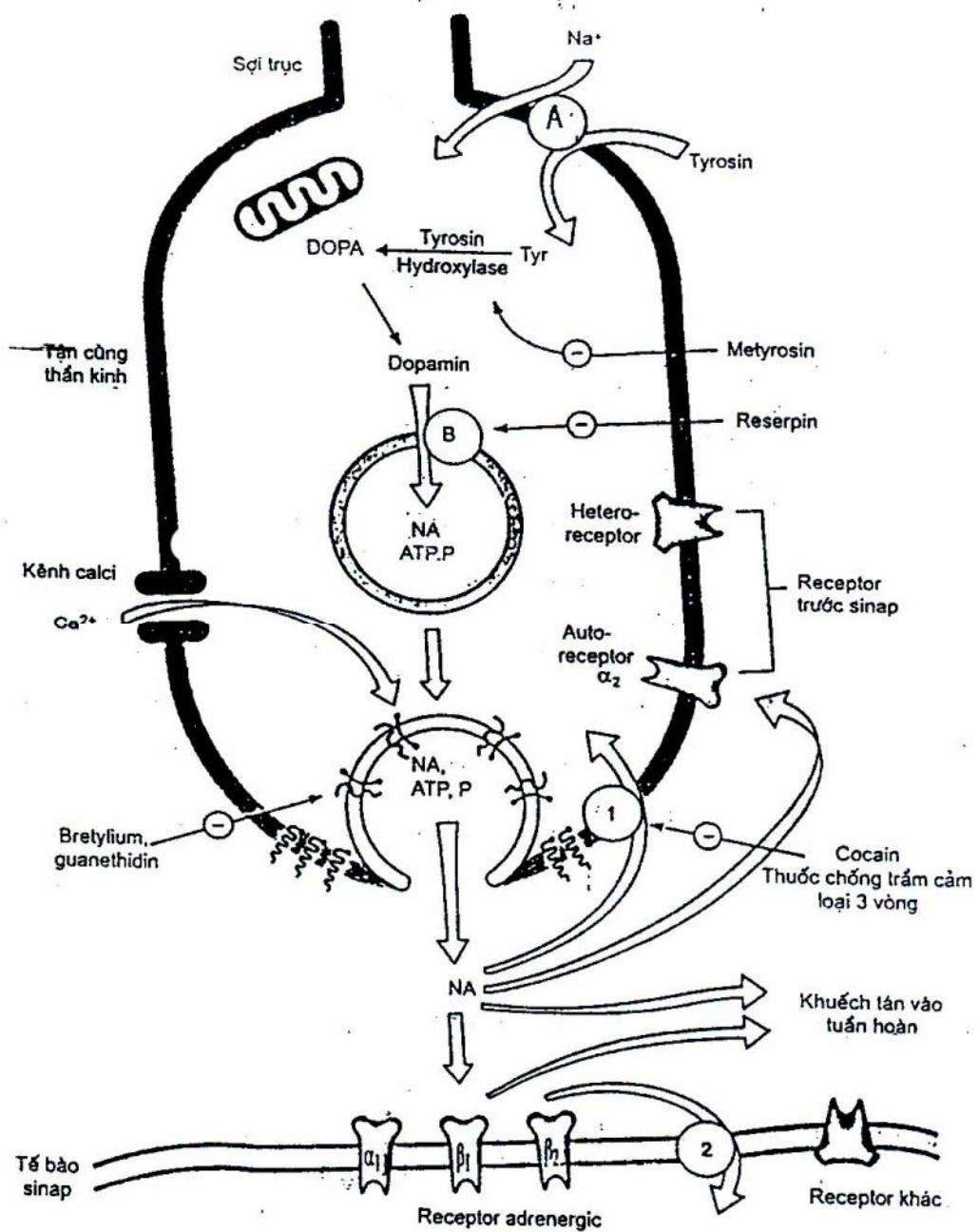
Hệ adrenergic là hệ hậu hạch giao cảm, giải phóng chất trung gian hóa học gọi chung là catecholamin vì đều mang nhân catechol (vòng benzen có hai nhóm -OH ở vị trí ortho và một gốc amin ở chuỗi bên. Các catecholamin gồm có adrenalin (được sản xuất chủ yếu ở tụy thượng g thận) noradrenalin (ở đâu tận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



Hình 6.1. Sinh tổng hợp catecholamin

## 1. CHUYỂN HÓA 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 trên (hình 6.2)



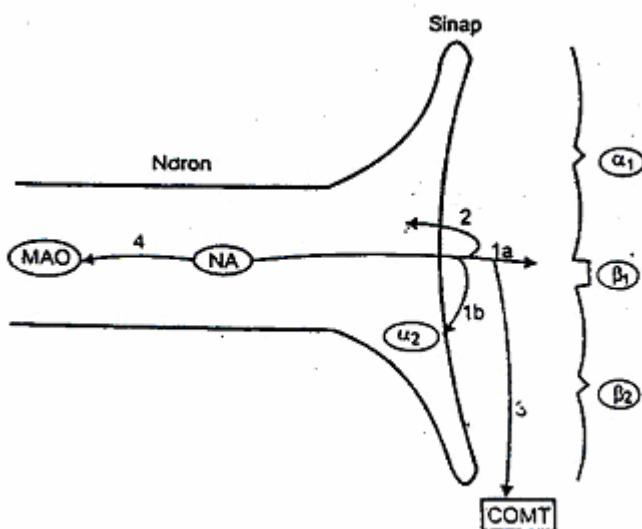
Hình 6.2. Chuyển vận của catecholamin tại tận cùng dây giao cảm

Tyrosin được vận chuyển vào đầu tận cùng dây giao cảm nhờ c hất vận chuyển phụ thuộc Na<sup>+</sup> (A). Tyrosin được chuyển hóa 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 hóa thành NA. Điện thế hoạt động làm mở kênh calci, Ca<sup>2+</sup> vào tế bào, giải phóng NA từ túi dự trữ.

Sau khi được tổng hợp, một phần catecholamin sẽ kết hợp với ATP hoặc với một dạng protein hòa 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 hòa ngược chiều: khi noradrenalin tăng thì hoạt tính của enzym giảm, và ngược lại. Mặt khác, các chất cung cấp receptor  $\alpha_2$  làm giảm giải phóng noradrenalin ra khe xinap và do đó trữ lượng của noradrenalin trong bào tương sẽ tăng lên.

Theo giả thiết của Burn và Rand (1959 - 1962) dưới ảnh hưởng của xung tác thân kinh, ngọn dây giao cảm lúc đầu tiết ra acetylcholin, làm thay đổi tính thấm của màng tế bào, do đó  $\text{Ca}^{++}$  từ ngoài tế bào thẩm 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 hóa, còn phần lớn (trên 80%) sẽ được thu hồi lại, phần nhỏ khác bị mất hoạt tính ngay trong bào tương.



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 hóa bởi COMT
4. Chuyển hóa trong bào tương bởi MAO

Catecholamin bị mất hoạt tính bởi quá trình oxy hóa 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 ti thể (mitochondria), vì vậy nó đóng vai trò giáng hóa catecholamin ở trong tế bào hơn là ở tuần hoàn. Phong tỏa MAO thì làm tăng

catecholamin trong mô nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng của catecholamin ngoại lai.

COMT là enzym giáng hóa 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  $\alpha$  và  $\beta$  do chúng có tác dụng khác nhau trên các cơ quan (bảng sau).

Ta thấy rằng tác dụng cường  $\alpha$  có tính chất kích thích, làm co thắt các cơ trơn, chỉ có cơ trơn thành ruột là giãn. Ngược lại, tác dụng cường  $\beta$  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  $\beta$  thành hai nhóm  $\beta_1$  (tác dụng trên tim và chuyển hóa mỡ) và nhóm  $\beta_2$  (làm giãn mạch, giãn khí đạo và chuyển hóa đường).  $\beta_2$  trước xinap kích thích làm tăng giải phóng NA, có vai trò điều hòa ngược với  $\alpha_2$ .

Theo đề xuất của Langer (1974), các receptor  $\alpha$  được chia thành hai loại: loại  $\alpha_1$  là receptor sau xinap, làm co mạch tăng huyết áp, loại  $\alpha_2$  là receptor trước xinap, có tác dụng điều hòa, khi kích thích sẽ làm giảm giải phóng noradrenalin ra khe xinap, đồng thời làm giảm tiết renin, gây hạ huyết áp. Các receptor  $\alpha_2$  có nhiều ở hệ giao cảm trung ương. Hiện cũng thấy có receptor  $\alpha_2$  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 -  $\delta$ )

**Bảng 6.1: Các receptor adrenergic**

Receptor	Chất chủ vận	Chất đối kháng	Mô	Đáp ứng	Cơ chế phán tử
$\alpha_1$	Adr $\geq$ 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 hóa và giãn Tăng co bóp, loạn nhịp	Kích thích phospholipase C để tạo IP <sub>3</sub> và DAG; tăng Ca <sup>++</sup> cytosol - Hoạt hóa kênh K <sup>+</sup> phụ thuộc vào Ca <sup>++</sup> - Ức chế dòng K <sup>+</sup>
$\alpha_2$	Adr $\geq$ NA => Iso Clonidin	Yohimbine	- Tế bào $\beta$ 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 hóa kênh K <sup>+</sup> - Ức chế kênh Ca <sup>++</sup> - Tăng luồng Ca, tăng Ca <sup>++</sup> trong cytosol
$\beta_1$	Iso>Adr =NA Dobutamin	Metoprolol	- Tim	Tăng tần số, biên độ và tốc độ dẫn	Hoạt hóa adenylcyclase và

			- Tế bào gần cầu thận	truyền A-V Tăng tiết renin	kênh Ca
$\beta_2$	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 hóa adenylcyclase
$\beta_3$	Iso=NA>Adr BRL 37344	ICI 118551 CGP 20712A		Huỷ lipid	Hoạt hóa adenylcyclase

Iso\*: Isoproterenol

Adr: adrenalin

NA: noradrenalin

*Ghi chú của bảng 3:*

- Mọi receptor  $\beta$  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  $\alpha_2$ , trái lại, ức chế adenylcyclase thông qua protein  $G_i$ , đồng thời hoạt hóa kênh kali, ức chế kênh calci.
- Receptor  $\alpha_1$  kích thích làm tăng calci nội bào thông qua 2 chất trung gian Diacylglycerol (DAG) và Inositol triphosphat ( $IP_3$ ).

## 2. THUỐC CƯỜNG 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, amphetamine 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, amphetamine), reserpin không ảnh hưởng đến tác dụng này; hoặc c ức chế mono-amin- oxydase (MAOI), làm vững bền catecholamin.

### 2.1.Thuốc cường receptor alpha và beta

#### 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 tâ tuyễn có tác dụng mạnh nhất.

##### 2.1.1.1.Tác dụng

Adrenalin tác dụng cả trên  $\alpha$  và  $\beta$  receptor.

- *Trên tim mạch:*

Adrenalin làm tim đập nhanh, mạnh (tác dụng  $\beta$ ) nên làm tăng huyết áp tối đa, tăng áp lực đột ngực 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 huỷ áp tăng rõ rệt.

Mặt khác, adrenalin gây co mạch ở một số vùng (mạch da, mạch tang - receptor  $\alpha$ ) nhưng lại gây giãn mạch ở một số vùng khác (mạch cơ vân, mạch phổi - receptor  $\beta$ ...) 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 hóa 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 đứt mạch não, hoặc phổi cấp.

- *Trên phế quản:*

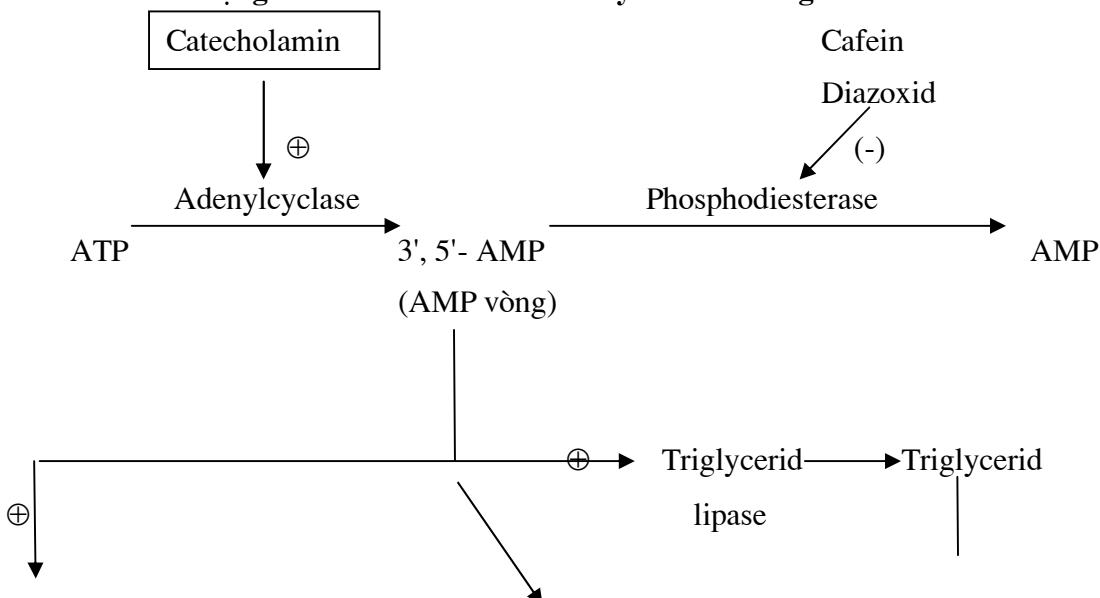
Ít tác dụng trên người bình thường. Trên người bị co thắt phế quản do hen thì adrenalin làm giãn rất mạnh, kèm theo là co mạch niêm mạc phế quản, làm giảm phù cho nên ảnh hưởng rất tốt tới tình trạng bệnh. Song adrenalin bị mất tác dụng rất nhanh với những lần dùng sau, vì vậy không nên dùng để cắt cơn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

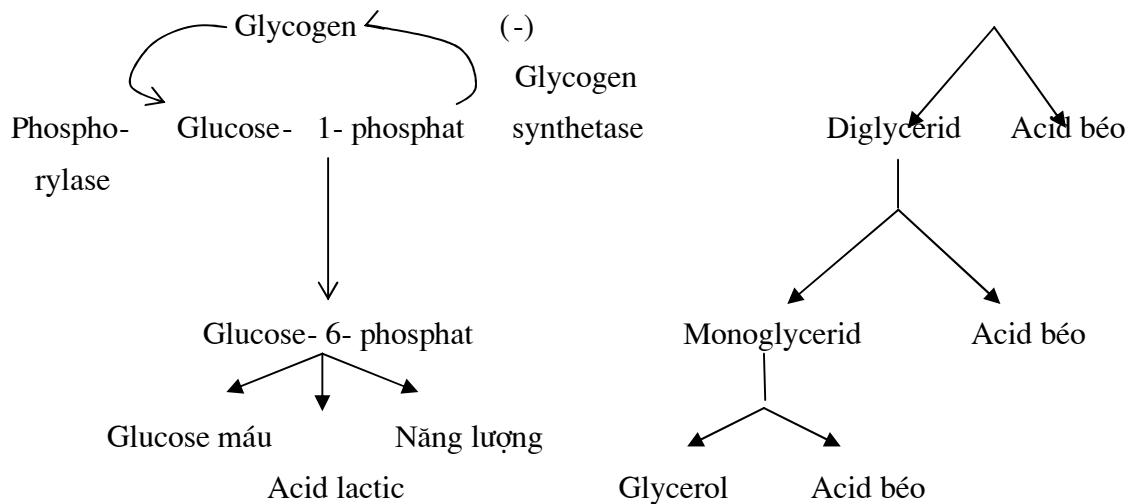
- *Trên chuyển hóa:*

Adrenalin làm tăng huỷ glycogen gan, làm tăng glucose máu, làm tăng acid béo tự do trong máu, tăng chuyển hóa 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 hóa adenylcyclase (xem sơ đồ)

**Sơ đồ tác động của catecholamin lên chuyển hóa đường và mỡ**





#### 2.1.1.2. Áp dụng điều trị:

- Chống chảy máu bên ngoài (đắp tại chỗ dung dịch adrenalin hydrochlorid 1% để làm co mạch).
- Tăng thời gian gây mê của thuốc mê vì adrenalin làm co mạch tại chỗ nên làm chậm hấp thu thuốc mê.
- Khi tim bị ngừng đột ngột, tiêm adrenalin trực tiếp vào tim hoặc truyền máu có adrenalin vào động mạch để hồi sinh.
- 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 hydrochlorid.

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

Ông 1 mL = 0,001g adrenalin hydrochlorid

#### 2.1.2. Noradrenalin (arterenol)

Độc, bảng A

Là chất dẫn truyền thần kinh của các sợi hậu hạch giao cảm. Tác dụng mạnh h trên các receptor  $\alpha$ , rất yếu trên  $\beta$ , 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  $\beta_2$ .
- Tác dụng trên dinh dưỡng và chuyển hóa đều kém adrenalin. Trên nhiều cơ quan, tác dụng của NA trên receptor  $\alpha$  kém hơn adrenalin một chút. Nhưng do tỷ lệ cường độ tác dụng giữa  $\alpha$  và  $\beta$  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 reserpine,  $\alpha$  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 hòa 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 catechola min 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 đắng 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 hóa 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<sub>1</sub>, 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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>, tăng sản xuất prostaglandin E<sub>2</sub> nên làm giãn mạch thận giúp thận chịu đựng được c thiếu oxy.

- Liều trung bình > 2 - 10 µg/ kg/ phút, tác dụng trên receptor β<sub>1</sub>, làm tăng biên độ và tần số tim. Sức cản ngoại biên nói chung không thay đổi.

- Liều cao trên 10 µg/ kg/ phút tác dụng trên receptor α<sub>1</sub>, 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<sub>1</sub>. 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 hóa.

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  $\alpha_1$ . 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  $\alpha_2$  trước xinap ở trung ương vì thuốc qua được hàng rào máu- não. Tác dụng cường  $\alpha_2$  sau xinap ngoại biên chỉ thoáng qua nên gây tăng huyết áp ngắn. Sau đó, do tác dụng cường  $\alpha_2$  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, mô 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 tá c 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 (xin 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 tối 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 $\beta$**

Có 4 tác dụng dược lý chính

- Tác dụng giãn phế quản, dùng chữa hen: loại cường  $\beta_2$ .
- Tác dụng giãn mạch: loại cường  $\beta_2$
- Tác dụng kích thích  $\beta_1$  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 chứa, thuốc cường  $\beta_2$  làm giảm co bóp được dùng chống đe dọa xảy thai.

### **2.3.1. Isoproterenol (Isoprenalin, Isuprel, Aleudrin, Novodrin, Isopropyl noradrenalin)**

Tác dụng ưu tiên trên  $\beta$  receptor ( $\beta_1$  và  $\beta_2$ ). 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 hóa 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  $\beta_1$  receptor. Tác dụng phức tạp do dobutamin raxemic có 2 đồng phân; đồng phân (-) dobutamin có tác dụng cường  $\alpha_1$  mạnh, gây tăng huyết áp; trong khi đồng phân (+) dobutamin lại có tác dụng đối lập hủy  $\alpha_1$ . Cả hai đồng phân đều có tác dụng cường  $\beta$ , 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 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 hydrochlorid (Dobutrex) lọ 20 mL chứa 250 mg dobutamin. Khi dùng, hòa loãng trong 50 mL dung dịch dextrose 5%, truyền tĩnh mạch với liều 2,5 - 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ . Nếu nhịp tim tăng nhanh, giảm tốc độ truyền.

### **2.3.3. Thuốc cường ưu tiên (chọn lọc) receptor $\beta_2$**

Là thuốc thường được dùng để điều trị cắt cơn hen. Tuy nhiên, liều cao cũng vẫn kích thích cả  $\beta_1$ , làm tăng nhịp tim. Vì vậy hướng nghiên cứu tối thiểu là tìm cách thay đổi cấu trúc để có các thuốc tác dụng ngày càng chọn lọc trên  $\beta_1$  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  $\beta_2$  dùng dưới dạng khí dung, ngoài tác dụng làm giãn phế quản còn có thể ức chế giải phóng leucotrien và histamin khỏi đường 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  $\beta_2$  ở màng tế bào sau xinap giảm ("down regulation")

#### **2.3.3.1. Terbutaline**

Do có vòng resorcinol trong cấu trúc nên không bị COMT methyl hóa. Sau khí dung, tác dụng kéo dài được 3- 6 giờ.

#### 2.3.3.2. *Albuterol (Salbutamol - Ventolin)*

Tính chất được 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.

#### 2.3.2.3. *Ritodrin*

Dùng làm giãn tử cung, chống đẻ non (xem bài " Thuốc tác dụng trên tử cung"). 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 tinh khiết 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 liên 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 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. C chuyển hóa ở gan, khoảng 40% thải trừ nguyên chất qua nước tiểu.

Dùng dưới thể muối clohydrat hoặc sulfat dễ hòa 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. Amphetamine**

Là thuốc tổng hợp 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 thẩm 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 vông hoạt hóa (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 amphetamine (methamphetamine, dimethoxyamphetamine...) kích thích thần trung ương rất mạnh, gây loạn thần, đều xếp vào chất ma tuý.

#### **2.4.3. Phenylpropanolamin**

Ít tác dụng trung ương hơn. Ở ngoại biên, tác dụng co mạch thường được dùng để chống ngạt mũi, là thuốc phổi 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 HỦY 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 hủy giao cảm* (sympatholytic): là những thuốc phong tỏa 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 hủy adrenalin* (adrenolytic) là những thuốc phong tỏa 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.

#### **1.1. Thuốc hủy giao cảm**

Các thuốc có thể có tác dụng ở những khâu sau:

##### **1.1.1. Úc chế tổng hợp catecholamin**

Thuốc hay được dùng là α methyl dopa (Aldomet) phong tỏa 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 hóa học giả chiếm chỗ của noradrenalin (xem bài "Thuốc chữa tăng huyết áp")

Tác dụng phụ: mơ màng, úc chế tâm thần, chóng mặt, nhức đầu, khô miệng, phù.

Không dùng khi có rối loạn tuân hoán não và mạch vành, các trạng thái trầm cảm, rối loạn gan, thận.

Liều lượng: uống viên 250 mg. Có thể dùng tối 8 viên/ ngày.

Chế phẩm: Dopegyt viên 0,25 g α methyl dopa.

Carbidopa và bemerazid, ức chế dopa decarboxylase ở ngoai biên. Được dùng phối hợp với l-dopa để điều trị bệnh Parkinson.

### **1.1.2. Làm giảm dự trữ catecholamin trong các hạt**

\* *Reserpin*:

Làm giải phóng 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 hóa 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 thẩm thấu 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 tối 50 - 75mg/ ngày

Chế phẩm: viên 10 và 20 mg

### **1.1.3. Ngăn cản giải phóng catecholamin**

*Bretlyium* (*Darentin*)

Có chế chữa 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<sup>++</sup> 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.

### **1.1.4. Thay thế catecholamin bằng các chất trung gian hóa học giả**

Một số chất không có tác dụng được lý, nhưng chiếm chỗ của catecholamin và cũng được giải phóng ra dưới xúc tác thích dây giao cảm như một chất trung gian hóa học, được gọi là chất trung gian hóa học giả:

- α methyldopa tạo thành α methyl noradrenalin
- Thuốc ức chế MAO: tyramin chuyển thành octopamin
- Guanetidin

## 1.2. Thuốc huỷ adrenalin

Các thuốc phong tỏa 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  $\alpha$  và  $\beta$ , còn thuốc phong tỏa thường chỉ tác dụng trên một loại receptor mà thôi. Do đó thuốc loại này được chia thành hai nhóm: thuốc huỷ  $\alpha$  và thuốc huỷ  $\beta$  adrenergic.

### 1.2.1. Thuốc huỷ $\alpha$ - adrenergic

Vì phong tỏa các receptor  $\alpha$  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  $\beta$ . Hiện tượng đảo ngược tác dụng tăng áp của adrenalin được giải thích là các mao mạch có cả hai loại receptor  $\alpha$  và  $\beta$ , adrenalin tác dụng trên cả hai loại receptor đó, nhưng bình thường, tác dụng  $\alpha$  chiếm ưu thế nên adrenalin làm tăng huyết áp. Khi dùng thuốc phong tỏa  $\alpha$ , adrenalin chỉ còn gây được tác dụng kích thích trên các receptor  $\beta$  nên làm giãn mạch, hạ huyết áp.

Nhóm thuốc này được chỉ định trong các cơn tăng huyết áp, chấn đoán u tuỷ thượng thận, điều trị bệnh Raynaud. Hiện đang nghiên cứu thuốc huỷ  $\alpha_{1A}$  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 đón tử, buồn nôn, nôn và tiêu chảy do tăng nhu động dạ dày - ruột.

Các thuốc chỉ khác nhau về cường độ tiêu chảy và thời gian tác dụng.

#### 1.2.1.1. Nhóm haloalkylamin:

Có phenoxybenzamin (dibenzylin) và diben amin.

Về hóa 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  $\alpha$  theo liên kết cộng hóa trị (chủ yếu là receptor  $\alpha_1$ ), 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

#### 1.2.1.2. Dẫn xuất imidazolin

Có tolazolin (Priscol, Divascon) và phentolamin (Regitin)

Ức chế tranh chấp với noradrenalin ở receptor  $\alpha_1$  và  $\alpha_2$  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 tỏa  $\alpha_1$ . Dùng điều trị tăng huyết áp, uống 1 - 20 mg một ngày. (xin xem bài "Thuốc chữa tăng huyết áp")

#### 3.2.1.4. Alcaloid nhân indol:

Các alcaloid của nấm cưa 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  $\alpha$ . 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 hóa của các ergot (như dihydroergotamin, hydroergotoxin) có tác dụng phong toả  $\alpha$  tăng lên trong khi tác dụng co cơ trơn giảm xuống. Ngoài tác dụng phong toả receptor  $\alpha$ , 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 menses vành

- Yohimbin: là alcaloid của Corynantheo himbe có nhiều ở Châu Phi. Cấu trúc hóa học gần giống reserpine, tranh chấp với NA tại receptor  $\alpha_2$ . 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

### **1.2.2. Thuốc huỷ $\beta$ adrenergic**

Còn gọi là thuốc "phong toả  $\beta$ " (" $\beta$  blocking agent") 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.

**1.2.2.1. Tác dụng dược lý: có 4 tác dụng dược lý chính với mức độ khác nhau giữa các thuốc:**

\* Khả năng huỷ giao cảm  $\beta$ : là tính chất chung duy nhất của tất cả các thuốc huỷ  $\beta$ :

- 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 tổ chức nút. Chủ yếu là do huỷ  $\beta_1$ .

- Trên khí quản: làm co, dễ gây hen. Chủ yếu là do huỷ  $\beta_2$ , gây tác dụng không mong muốn.

- Trên thận: làm giảm tiết renin, hạ huyết áp trên người có HA cao

- Trên chuyển hóa: 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  $\beta$ : một số thuốc phong toả  $\beta$  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  $\beta$  đối lập với tất cả các tác dụng cường giao cảm của  $\beta$  ( $\beta_1$ : tim và  $\beta_2$ : mạch, khí quản). Nhưng một số thuốc lại chỉ phong toả được một trong hai loại receptor ( $\beta_1$  hoặc  $\beta_2$ ), vì thế phân biệt thành các loại phong toả chọn lọc trên giao cảm  $\beta$ :

- Loại tác dụng chọn lọc trên  $\beta_1$  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  $\beta_2$  của khí quản nên hạn chế được tai biến co thắt khí quản.

- Kém tác dụng trên  $\beta_2$  của thành mạch sẽ có lợi cho điều trị cao huyết áp (giảm co mạch ngoại biên)

- Do rất kém tác dụng trên  $\beta_2$  của thành mạch vành nên không bộc lộ tác dụng cường  $\alpha$ -adrenergic (tác dụng co mạch vành của CA tuần hoàn trong máu). Bình thường, do có tác dụng  $\beta$  thì tác dụng của  $\alpha$  bị lu mờ. Khi  $\beta$  bị phong toả thì tác dụng của  $\alpha$  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  $\beta_2$ , đứng đầu là Butoxamin, ít có ý nghĩa trong lâm sàng.

#### 1.2.2.2. 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 ở 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 (xin xem thêm bài "Thuốc chữa tăng huyết áp")

- Một số chỉ định khác; cường giáp, migren, glocom góc mở (do làm giảm sản xuất thuỷ dịch), run tay không rõ nguyên nhân.

#### 1.2.2.3. 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  $\beta_1$  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 trẻ mới để bị chậm nhịp tim, hạ đường huyết, suy hô hấp, thai chậm phát triển.

#### 1.2.2.4. Các tác dụng không mong muốn

Được chia làm hai loại:

\* Loại tai biến là hậu quả của sự phong toả receptor  $\beta$

- 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  $\beta$  bị phong toả thì  $\alpha$  sẽ cường). Các thuốc chọn lọc trên  $\beta_1$  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 mỡ vì dễ thẩm vào tế bào thần kinh (propranolol, metoprolol), loại ít tan trong mỡ (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  $\beta$
- 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, đầy 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 mảng dày do tổ chức 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.

#### 1.2.2.5. Tương tác thuốc

- Các thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hóa ở gan như phenytoin, rifampin, phenobarbital, hút thuốc lá, sẽ làm tăng chuyển hóa, giảm tác dụng của thuốc huỷ  $\beta$ .
- Các muối nhôm, cholestyramin làm giảm hấp thu
- Các thuốc huỷ  $\beta$  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  $\beta$ .

#### 1.2.2.6. Phân loại

	<b><i>Không có tác dụng "chọn lọc trên tim"</i></b>		<b><i>Có tác dụng "chọn lọc trên tim"</i></b>	
	<i>Ôn định màng</i>	<i>Không ổn định màng</i>	<i>Ôn định màng</i>	<i>Không ổn định màng</i>
<i>Không cường nội tại <math>\beta</math></i>	Propranolol	Sotalol Timolol		Esmolol Atenolol
<i>Có cường nội tại <math>\beta</math></i>	Alprenolol Oxprenolol	Pindolol	Acebutolol Metoprolol Practolol	

Sự phân loại này giúp cho chọn thuốc trong điều trị. Thí 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  $\beta$ "

#### 1.2.2.7. Một số thuốc chính

##### \* Propranolol (Inderal, Avlocardyl)

Là isopropyl aminonaphthal oxypropranolol. Có tác dụng phong toả như nhau trên cả  $\beta_1$  và  $\beta_2$ , không có hoạt tính nội tại kích thích.

*Tác dụng:*

- Trên tim: làm giảm tần số, giảm lực co bóp, giảm lưu lượng tim tối 30%. Úc chế tim là do tác dụng riêng của propranolol ngăn cản calci nhập vào tế bào cơ tim, giảm nồng độ calci trong túi lưỡi nội bào.
- Trên mạch vành: làm giảm lưu lượng 10 - 30% do úc 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 hàng 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 hóa do tan nhiều trong mỡ. Gắn vào protein huyết tương tới 90- 95%, đậm độ tối đa trong máu đạt được sau khi uống từ 1 - 2 giờ. Chuyển hóa thành hydroxy- 4- propranolol và acid naphtoxyl acetic rất nhanh tại gan nên chỉ khoảng 25% liều uống vào được vòng tuần hoàn,  $t/2$ : 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  $\beta$  và không ảnh hưởng đến vận chuyển của ion  $Ca^{++}$  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 mỡ, sinh khả dụng 75% và  $t/2 = 3 - 4$  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  $\beta_1$ - rất tan trong nước nên ít thẩm vào thần kinh trung ương, sinh khả dụng 50%, t/2 = 5 - 8 giờ. Uống 50- 100 mg/ ngày.

\* *Metoprolol* (Lopressor). Có tác dụng chọn lọc trên tim ( $\beta_1$ ) nên đỡ gây cơn hen phế quản ( $\beta_2$ ). Uống 50- 150 mg/ ngày. Hấp thu nhanh qua đường uống, sinh khả dụng 40% và t/2 = 3 - 4 giờ.

## CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Trình bày sinh chuyển hóa 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  $\beta_1$  và  $\beta_2$  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  $\alpha$  giao cảm, nếu 2 thuốc thí dụ.*
  8. *Trình bày tác dụng dược lý và áp dụng lâm sàng của thuốc huỷ  $\beta$ .*
- Trình bày các tác dụng không mong muốn của thuốc huỷ  $\beta$ .*

## Bài 7: THUỐC TÊ

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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 cocaine, 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 phận vận động không bị ảnh hưởng.

Carl Koller (1884) dùng dung dịch cocaine để gây tê giác mạc, mở đầu thời kỳ của các thuốc tê. Ngày nay, vì tính chất độc và gây nghiện của thuốc, cocaine 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.

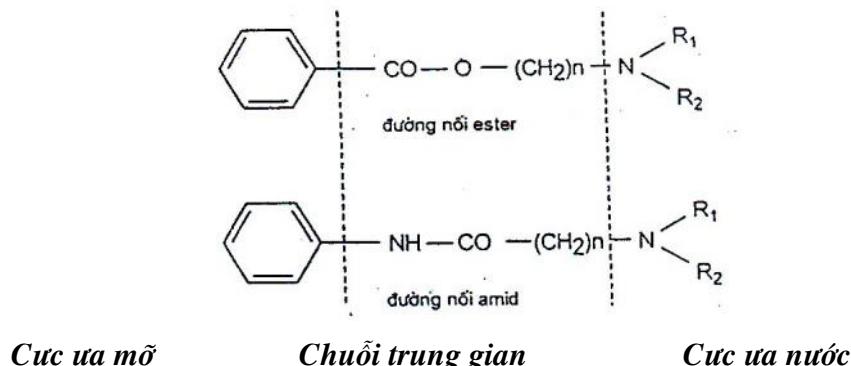
#### 1.2. Đặc điểm của thuốc tê tốt

Nhiều thuốc có tác dụng gây tê, nhưng một thuốc tê tốt cần đạt được các tiêu chuẩn sau:

- Ngăn cảm hoàn toàn và đặc hiệu sự dẫn truyền cảm giác.
- Sau tác dụng của thuốc, chức phận 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 mồ và không gây dị ứng.
- Tan trong nước, vững bền dưới dạng dung dịch, khử khuẩn xong vẫn còn hoạt tính.

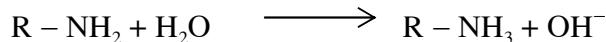
#### 1.3. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Các thuốc tê đều có cấu trúc gần giống nhau, tương tự lidocain, gồm ba phần chính: cực ưa mỡ, cực ưa nước và chuỗi trung gian:



- Cực ưa mỡ là nhân thơm, có ảnh hưởng đến sự khuếch tán và hiệu lực của tác dụng gây tê. Tính ưa mỡ làm tăng ái lực của thuốc với receptor nên làm tăng cường độ tê; đồng thời làm chậm thuỷ phân của các esterase nên 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 hóa của thuốc. Nhóm amin là chất nhận  $H^+$  theo phản ứng:



- Chuỗi trung gian: có 4-6 nguyên tử (dài 6-9nm) ảnh hưởng đến độc tính của thuốc, chuyển hóa 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.

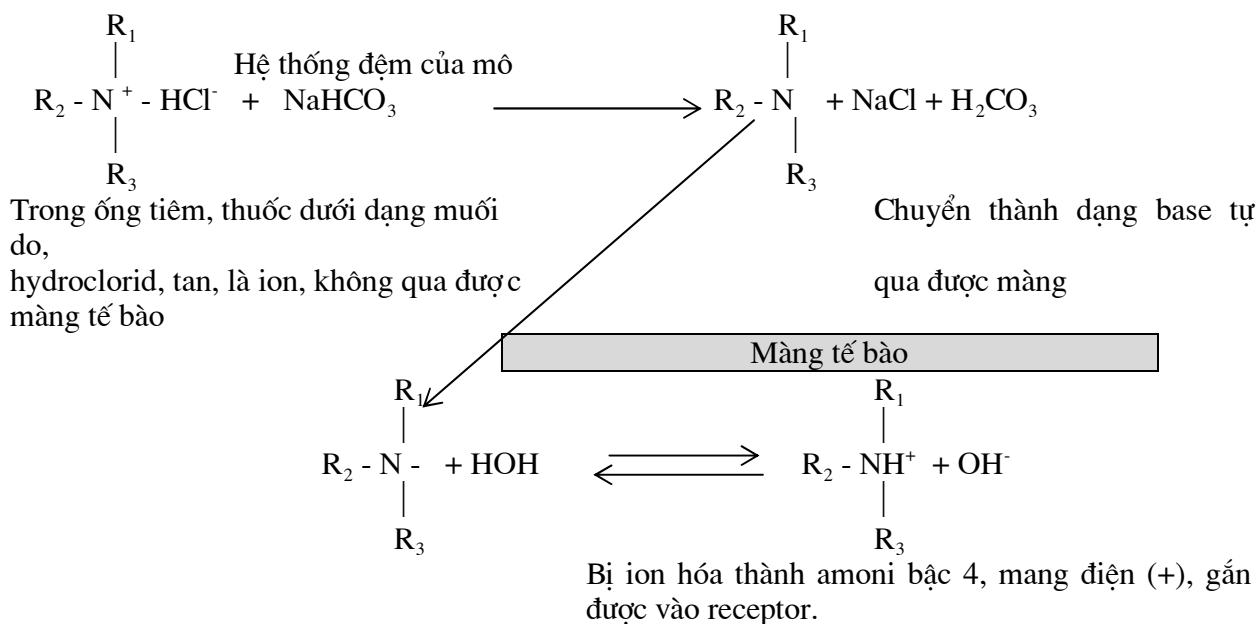
#### 1.4. Cơ chế tác dụng

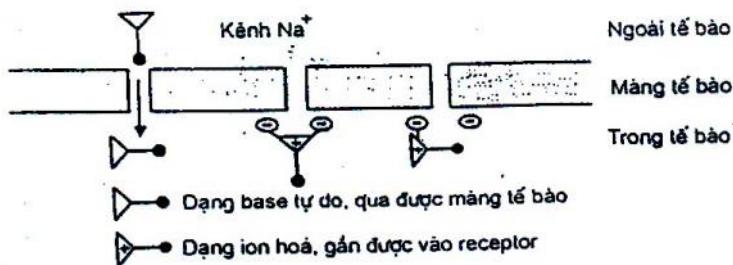
Các thuốc tê tổng hợp làm giảm tính thấm của màng tế bào với  $Na^+$  do gắn vào receptor của kênh  $Na^+$  ở mặt trong của màng, khác với các độc tố thiên nhiên như tetrodotoxin gắn ở mặt ngoài của kênh. Như vậy, thuốc tê có tác dụng làm “ổn định màng”, ngăn cản  $Na^+$  đi vào tế bào, làm tế bào không 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  $pK_a$  là 8,0 - 9,0, vì vậy, ở pH của dịch cơ thể đều phần lớn 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 như 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.

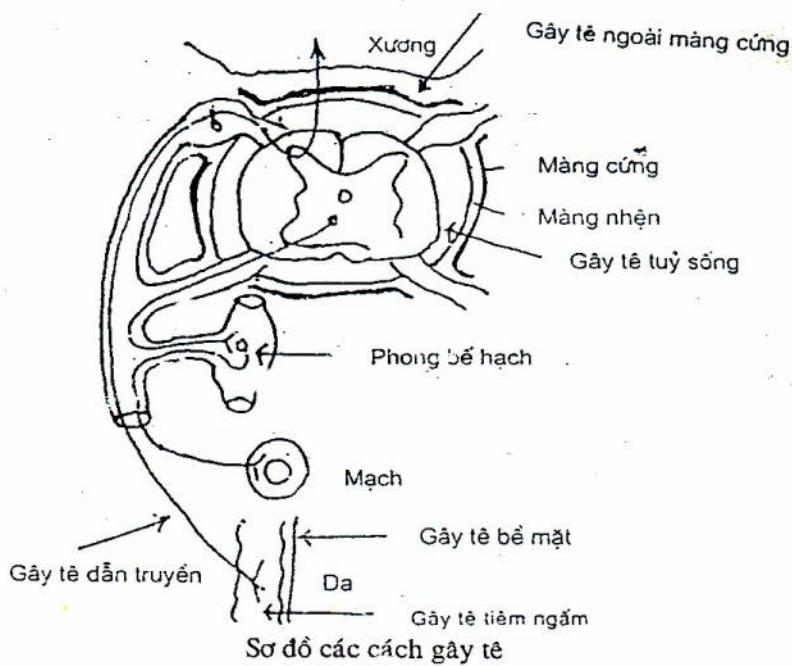
## 1.5. Tác dụng dược lý

### 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 nóng, 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 bê mặt: bôi hoặc thấm thuốc tại chỗ (0,4 -4%).
- Gây tê thâm nhiễm = 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 tỏa hạch, gây tê ngoài màng cứng, gây tê tuỷ sống (xem sơ đ ô)).



### 1.5.2. Tác dụng toàn thân

Chỉ xuất hiện khi thuốc tê thẩm 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, 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 tín h 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 cocaine).

- Trên máu: liều cao (trên 10 mg/ kg) prilocain tích tụ chất chuyển hóa O - toluidin gây oxy hóa, biến Hb thành metHb.

### 1.6. Tác dụng không mong muốn và độc tính

**1.6.1.** 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...).

**1.6.2.** 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.

**1.6.3.** Loại phản ứng quá mẫn hay dị ứng phụ th uộc 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 hóa và thải trừ phụ thuộc chủ yếu vào cấu trúc. Các thuốc tê có chức amid (như lidocain) hoặc chức ether (-O-), (như quinisocain) chỉ bị chuyển hoá rất ít ở gan bởi cyt P<sub>450</sub>, phần lớn thải trừ nguyên chất qua thận. Tốc độ chuyển hoá từ nhanh đến chậm là prilocain >etidocain>lidocain>mepivacain>bupivacain. Ở người bình thường, t/2 của lidocain là 1,8 giờ; ở người suy gan nặng có thể tới >6 giờ. 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/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 cocaine gây co mạch), thường phối hợp với adrenalin, nhất là khi gây tê thẩm 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 2 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 bê 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 (tùm 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

Bảng A-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)

Bảng B. Tổng hợp (1905)

- Là thuốc tê mang đường nối este, tan trong nước.
- Tác dụng gây tê kém cocaine 4 lần, ít độc hơn 3 lần.
- Không thấm qua niêm mạc, không làm co mạch, ngược lại, do có tác dụng phong tỏa hạch lại làm giãn mạch, hạ huyết áp. Khi gây tê nên phối hợp với aдреналин 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 ròi ức chế thần kinh trung ương.
- Hiện có nhiều thuốc tốt hơn nên ngày càng ít dùng.

## 2.3. Lidocain (xylocain): 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 3 lần, nhưng độc hơn hai lần.
- Tác dụng nhanh và kéo dài do bị chuyển hóa chậm. Hai chất chuyển hóa trung gian là monoethylglycin xylylidid và glycine xylylidid 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 tỏa 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<sup>0</sup> (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 mỡ, gắn vào protein huyết tương 95%, hoàn toàn chuyển hóa ở gan do Cyt.P<sub>450</sub> và thải trừ qua thận.

- Độc tính: độc tính trên tim mạnh hơn lidocain: gây loạn nhịp thất nồng và ức chế cơ tim, do bupivacain gắn mạnh vào kênh Na<sup>+</sup> 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<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Cl

Là dung dịch không màu, sôi ở nhiệt độ 12<sup>0</sup>C. Có tác dụng gây mê nhưng ức chế mạnh hô hấp, tuân hoán 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: trich áp xe, mụn nhọt, chấn thương thể thao.

- Thuốc đựng trong lọ thủy tinh, có van kim loại, để tiện sử dụng khi phun vào nơi cần gây tê.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế tác dụng và tác dụng dược lý của thuốc tê.

2. Trình bày được động học và tác dụng không mong muốn của thuốc tê.

Phân biệt đặc điểm tác dụng và áp dụng lâm sàng của cocaine, procain, lidocain, bupivacain và ethyl clorid.

## Bài 8: THUỐC NGỦ VÀ RƯỢU

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Nêu được mối liên quan giữa cấu trúc hóa 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 lý 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 t khi dùng ở liều rất cao.

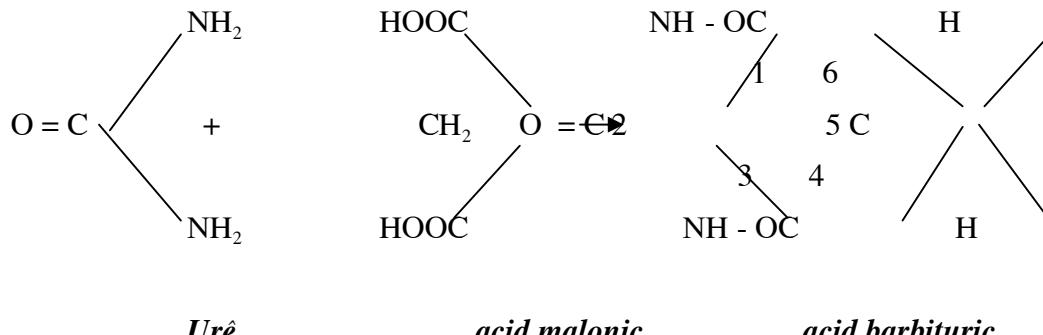
Để chống mất ngủ, làm giảm trạng thái căng thẳng thần kinh... trước đây thường dùng barbiturat và một số thuốc ngủ khác như dẫn xuất piperidindion, carbamat, rượu, paraldehyd, dẫn xuất benzodiazepin. Ngày nay, hay dùng thuốc an thần- gây ngủ loại benzodiazepin vì ít gây quen thuốc và ít tác dụng không 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 ure.



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<sub>5</sub> bằng các gốc R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub>, 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 hóa 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<sub>5</sub>.

Nếu thay hai H ở C<sub>5</sub> bằng các chuỗi R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> sẽ tăng tác dụng gây ngủ.

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương sẽ mạnh hơn khi R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> là chuỗi nhánh hoặc gốc carbua hydro vòng hoặc chưa no.

Khi một H ở C<sub>5</sub> được thay bằng một gốc phenyl, sẽ được phenobarbital có tác dụng chống co giật.

Thay O ở C<sub>2</sub> bằng S, được thiobarbiturat (thiopental) gây mê nhanh và ngắn.

Khi thay H ở N<sub>1</sub> hoặc N<sub>3</sub> 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 nhん cầu nhanh nên pha này còn được gọi là pha ngủ có vận động nhn cầu nhanh), giảm tỷ lệ của giấc ngủ nghịch thường so với giấc ngủ sinh lý.

Với liều gây mê, barbiturat ức chế tuy 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 cù não sinh tư có hệ lưỡi của não giữa gồm phần trước (phần đi lên) hoạt hóa và phần sau (phần đi xuống) có tính ức chế. Barbiturat tác động bằng cách ức chế chức phận của hệ lưỡi 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 trực hệ lưỡi - vỏ não, ngoại biên - đồi não - vỏ não, hệ lưỡi - cá ngựa, vỏ não - đồi não...

Barbiturat tác dụng gián tiếp thông qua GABA, làm tăng thời lượng mở kênh Cl<sup>-</sup>. VỚI liều cao, barbiturat tác dụng trực tiếp trên kênh Cl<sup>-</sup>, giúp mở kênh, Cl<sup>-</sup> tiến ào ạt vào trong tế bào thần kinh, gây ưu cực hóa. Picrotoxin đối lập với barbiturat ở kênh Cl<sup>-</sup>, ức chế vận chuyển Cl<sup>-</sup>, 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<sub>2</sub>, 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, tỉ 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 nhăn cầu, mất điều hòa 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 hóa 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 hóa 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 thiêt hâu, thanh môn.

- Hạn chế ngộ độc:

. Rửa dạ dày bằng dung dịch NaCl 0,9% hoặc KMnO<sub>4</sub> 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 lân đầu để xét nghiệm độc c hất.

. Uống than hoạt để tăng đào thải thuốc và rút ngắn thời gian hôn mê hoặc thuốc tẩy sorbitol 1 - 2 g/kg.

- 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 t uyến 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 tuân hoà.

. 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 hóa 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, doxycycline, lidocaine, vitamin D, digitalin...

- Có một số thuốc có thể làm thay đổi tác dụng của barbiturat như rượu ethylic, reserpine, aminazin, haloperidol, thuốc chống đái tháo đường, thuốc ức chế microsom gan (cimetidine, 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 hòa, 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 trên các kênh.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy rượu làm tăng khả năng gắn của GABA trên receptor GABA<sub>A</sub>. Rượu còn tác động trên receptor NMDA glutamat (N - methyl- D- aspartat), ức chế khả năng mở kênh Ca<sup>++</sup> của glutamat.

- Tại chỗ: khi bôi ngoài da rượu có tác dụng sát khuẩn, tốt nhất là rượu 70<sup>0</sup>. Rượu 90<sup>0</sup> làm đông protein ở da, làm hẹp các lỗ tiết mồ hôi, do đó rượu không thẩm 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 hóa.

- Tiêu hóa: rượu nhẹ (dưới 10<sup>0</sup>) 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<sup>0</sup> ức chế sự bài tiết dịch vị. Rượu mạnh (40<sup>0</sup>) gây viêm niêm mạc dạ dày (do ảnh hưởng tới lớp chất nhày 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 hóa của rượu). Do đó, người ngộ độc rượu dễ bị hạ nhiệt và khi gặp lạnh dễ bị chết cứng.

Rượu còn làm giãn cơ tử cung.

#### 4.1.2. Dược động học

Rượu hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. 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 tổ chức và dịch của cơ thể (qua được rau thai). Nồng độ rượu trong tổ chức tương đương với nồng độ trong máu.

Trên 90% rượu được oxy hóa ở gan, phần còn lại được thải trừ nguyên vẹn qua phổi và thận. Có 2 con đường để chuyển hóa rượu thành acetaldehyd.

- Chuyển hóa 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<sup>+</sup> (nicotinamid adenine dinucleotid).

- Chuyển hóa qua hệ microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) khi nồng độ rượu trong máu trên 100 mg/ dL (22 mmol/ L), rượu được chuyển hóa qua hệ MEOS. Ở những người nghiện rượu, hoạt tính của các enzym tăng lên, làm tăng chuyển hóa của chính rượu và một số thuốc được chuyển hóa 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 rượu**

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 mõ 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 nhày 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 hóa. 5% người nghiện rượu bị tăng huyết áp.

- Rượu có ảnh hưởng tới hệ thống miễn dịch (thay đổi sự hóa ứng động bạch cầu, số lượng tế bào lympho 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 phận thận bình thường)

- Vitamin B<sub>1</sub> và một số vitamin khác như acid folic, vitamin B<sub>6</sub> 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 dehydrogenase, 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 hóa nhưng nồng độ thuốc trong máu thấp vì disulfiram bị chuyển hóa thành diethyldithiocarbamate (chất chuyển hóa 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 hóa 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 hóa thuốc ở microsom gan, làm tăng chuyển hóa và giảm hiệu quả điều trị của một số thuốc: sulfamid hạ đường huyết, thuốc chống đông máu loại cumarin, meprobamat, diphenylhydantoin, carbamazepin...

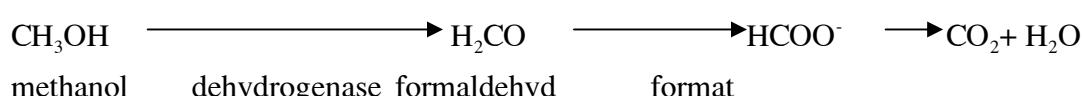
- Do tác dụng giãn mạch ngoại vi của rượu, nếu uống đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp, có thể có nguy cơ gây tụt huyết áp đột ngột quá mức cần thiết.

- 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 methyllic)

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 hóa 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).

Alcool -



#### 4.3. Ethylen glycol ( $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$ )

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 hóa và suy thận (do lắng đọng các tinh thể oxalat ở ống thận).

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. Phân tích cấu trúc hóa học và các đặc tính lý hóa của các barbiturat.
2. Phân tích mối liên quan giữa cấu trúc hóa 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 HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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慢 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 hóa 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 hóa 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 alkaloid, trong đó morphin chiếm 10%, codein gần 0,5%, papaverin 0,8%...

Dựa vào cấu trúc hóa học, các alkaloid 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 3 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 thi, chất xám quanh cầu não, não giữa. Các receptor của morphin còn tìm thấy ở trong vùng chi phối hành vi (hành nhân, hồi hải mã, nhân lục, vỏ não), vùng điều hòa hệ thần kinh thực vật (hành não) và chức phận 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 phận riêng.

#### Tác dụng của các receptor

Tác dụng	Loại receptor	Tác dụng của chất đồng vận	Tác dụng của chất đối kháng
<b>Giảm đau</b>			
Trên tuỷ sống	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$	Giảm đau	Không
Tủy sống	$\mu_2, \kappa_2, \delta_2$	Giảm đau	Không
Hô hấp	$\mu_2$	Giảm	Không
Nhu động ruột	$\mu_2, \kappa$	Giảm	Không
Tâm thần	$\kappa$	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 mu 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 thi 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 giả m đau của morphin là chọn lọc. Khác với thuốc ngủ, khi tắt 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 đối.

\* Trên hô hấp

Morphin tác dụng trên receptor  $\mu_2$  và ảnh hưởng trực tiếp đến trung tâm hô hấp. Morphin ức chế trung tâm hô hấp ở hành tuyỷ, 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 rau 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 (Gonadotropin-releasing hormone) và CRF (corticotropin-releasing factor) do đó làm giảm LH, FSH, ACTH, TSH và beta endorphin.

Các opioid kích thích receptor mu, 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 mu và kappa trên trung tâm 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 đinh 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 mít, 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, tăng 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 hóa: làm giảm oxy hóa, 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 hóa 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 hóa ester, như acetyl morphin (acetyl hóa).

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 hóa ester, hóa ether.

Tác dụng giảm đau và gây nghiện sẽ tăng mạnh khi cả 2 nhóm phenol và rượu đều bị acetyl hóa, ví dụ heroin (diacetyl morphin).

### **2.1.3. Dược động học**

#### **2.1.3.1. Hấp thu**

Morphin dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở tá tràng, hấp thu qua niêm mạc trực tràng song vì phải qua chuyển hóa 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 mỡ hơn các opioid khác, như codein, heroin và methadon.

#### *2.1.3.3. Chuyển hóa*

Con đường chính chuyển hóa 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 hóa 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 hóa 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 không rõ nguyên nhân
- Suy hô hấp
- Suy gan nặng
- Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội so
- Hen phế quản (morphin gây co thắt cơ trơn phế quản)
- Ngộ độc rượu cấp

- Đang dùng các chất ức chế monoamin oxidase

### 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 - 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 monoamin oxidase 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<sub>1</sub> 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慢

\* 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 cất nghĩa được hiện tượng quen thuốc: chất chủ vận nội sinh của receptor morphinic là enkephalin bị giáng hóa quá nhanh, nên không gây quen thuốc. Enkephalin (và cả morphin) kích thích receptor, ức chế giải phóng một số chất trung gian hoá học, ức chế adenylycyclase, làm giảm sản xuất AMP vòng. Khi dùng thuốc 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 que n thuốc.

#### \* Nghiên 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 nghiên thuốc.

Người nghiên 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 sút cân, thiếu máu, run... Khả năng đề kháng kém, vì vậy họ dễ bị chết vì các bệnh truyền nhiễm.

Người nghiên luôn "đói morphin", khi thôi thuốc đột ngột, morphin nội sinh không đủ, các receptor morphinic đang trong tình trạng chống lại sự tác động thường xuyên của morphin bị rơi vào trạng thái "mất thăng bằng"; tỉ 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, són 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 nghiên morphin

Người nghiên 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 nghiên lại.

#### - Dùng thuốc loại morphin

Phương pháp cổ điển để cai nghiên morphin là dùng methadon, một opioid có tác dụng kéo dài. Methadon có tác dụng làm nhẹ cơn đói ma túy, phong tỏa 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 thòi thúc tìm ma túy cấp bách ở người nghiên.

Việc điều trị bằng methadon được chia làm 2 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 acetate (L - α - acetylmethadon) trong cai nghiên 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 loperamide (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 muyc 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  $\alpha_2$  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 naloxone, naltrexone.

## **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 1 àm thuốc. Không cai heroin được.

## **2.3. Các opioid thường dùng**

### **2.3.1. Pethidin (meperidine, 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 atropine.

#### *2.3.1.2. Dược động học*

Hấp thu dễ qua các đường dùng. Sau khi uống, khoảng 50% pethidin phải qua chuyển hóa 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, amidone, phenadon*)

Là thuốc tổng hợp, tác dụng chủ yếu trên receptor mu

##### 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 hóa, 90% gắn với protein huyết tương. Nhờ có nhóm c eton và amin trong cấu trúc nên methadon có liên kết đồng hóa trị bền với protein não. Thuốc có thể tích luỹ nếu dùng liên tiếp. Chuyển hóa 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, tùy thuộc mức độ đau và phản ứng của bệnh nhân.

#### 2.3.3.Fentanyl (*Submimaze, Fentanest, leptanal*)

Thuốc tổng hợp, tác dụng chủ yếu trên receptor mu

##### 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, rau thai và sữa.

Fentanyl bị chuyển hóa ở gan và mất hoạt tính. Thải trừ qua nước tiểu (khoảng 10% dưới dạng chưa chuyển hóa).

#### 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 hóa: 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 metoclopramide, mexiletine... khi dùng phối hợp.
- Huyết áp giảm mạnh khi phối hợp fentanyl với thuốc ức chế  $\beta$ -adrenergic và thuốc chẹn kênh calci.

#### 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, nitroxyd.

#### **2.3.4. *Propoxyphen***

##### **2.3.4.1. *Tác dụng***

Propoxyphen có công thức gần giống methadon, tác động chủ yếu trên receptor mui. Tác dụng giảm đau kém, chỉ bằng 1/2 đến 2/3 codein: 90 - 120 mg propoxyphen hydrochlorid 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 hóa chủ yếu qua gan, nhờ phản ứng N- khử methyl. Thời gian bán thải từ 6 - 12 giờ. Chất chuyển hóa 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... khi dùng.

##### **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 mui, 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 mui, 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, nalmorphin...

##### **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 mui nhưng lại có tác dụng hiệp đồng tại receptor kappa<sub>1</sub>, 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 hóa. 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 hóa lần đầu ở gan nên chỉ 20% pentazocin vào được vòng tuần hoàn. Thuốc qua được hàng rào rau th ai.

##### **\* *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

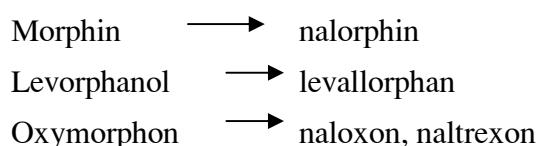
Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của thebain. Buprenorphin hiệp đồng 1 phần trên receptor muzzy, có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin từ 25 - 50 lần.

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 hóa học của morphin, đặc biệt ở vị trí 17 mang nhóm N- methyl, nhóm đặc hiệu kích thích receptor muzzy, sẽ được các chất đối kháng. Ví dụ:



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 (nalonee, narcant, 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 hóa nhưng naloxon bị chuyển hóa 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 hóa: 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; 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 hóa 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 săn có trong cơ thể động vật, những peptid này gây ra những tác dụng giống morphin.

Các morphin nội được chia thành 3 họ:

- Enkephalins (Met- enkephalin và leu- enkephalin)
- Endorphins
- Dynorphins

Mỗi loại có 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 muối (ăn uống, tình dục), các quá trình cảm xúc, tâm trạng, 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 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 hóa 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 :** (xin 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 (xin xem thêm 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 t hần kinh, dự phòng cơn đau nửa đầu (migraine) có thể dùng các thuốc: phenytoin, carbamazepin và valproat (xin xem thêm 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 cẩn 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 phải 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, hydromorphone, 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 .

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**(SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA)**

**CÂU HỎI 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 hóa học và tác dụng được lý của 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 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 HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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.

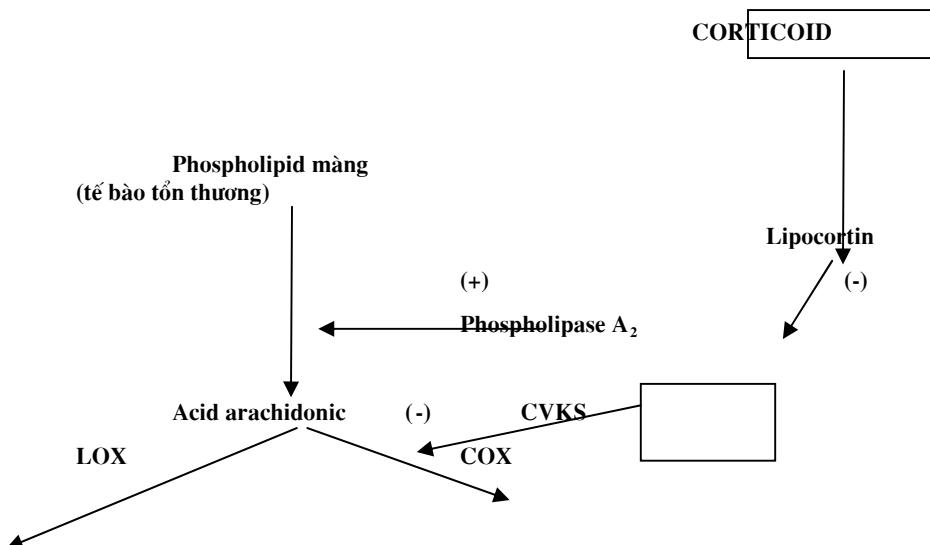
Các thuốc trong nhóm này rất khác nhau về cấu trúc hóa học, gồm các dẫn xuất của salicylat, pyrazolon, anilin, indol và một số thuốc khác. Tất cả các thuốc, ở mức độ khác nhau, đều có tác dụng hạ sốt, giảm đau, và - trừ dẫn xuất anilin - còn có tác dụng chống viêm, chống thấp khớp, chống đông vón tiểu cầu. Vì vậy còn được gọi chung là thuốc chống viêm không (mang nhãn) steroid (CVKS) để phân biệt với các glucocorticoid, mang nhãn sterol, được gọi là thuốc chống viêm steroid.

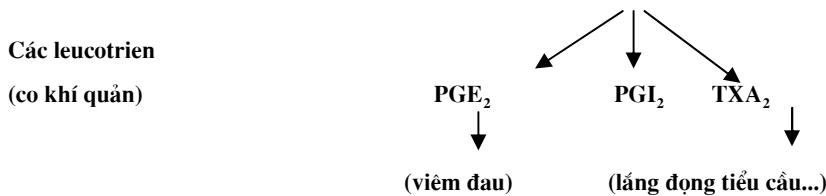
### 1. TÁC DỤNG CHÍNH VÀ CƠ CHẾ

**Cơ chế chung của thuốc CVKS: ức chế sinh tổng hợp prostaglandin**

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 hóa 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<sub>2</sub> (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 leucotriene có tác dụng co khí quản; mặt khác, dưới tác dụng của cyclooxygenase, acid arachidonic cho PGE<sub>2</sub> (gây viêm, đau), prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) và thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) tác động đến sự lắng đọng tiểu cầu. Các CVKS ức chế COX nên ức chế được các phản ứng viêm (sơ đồ)





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:

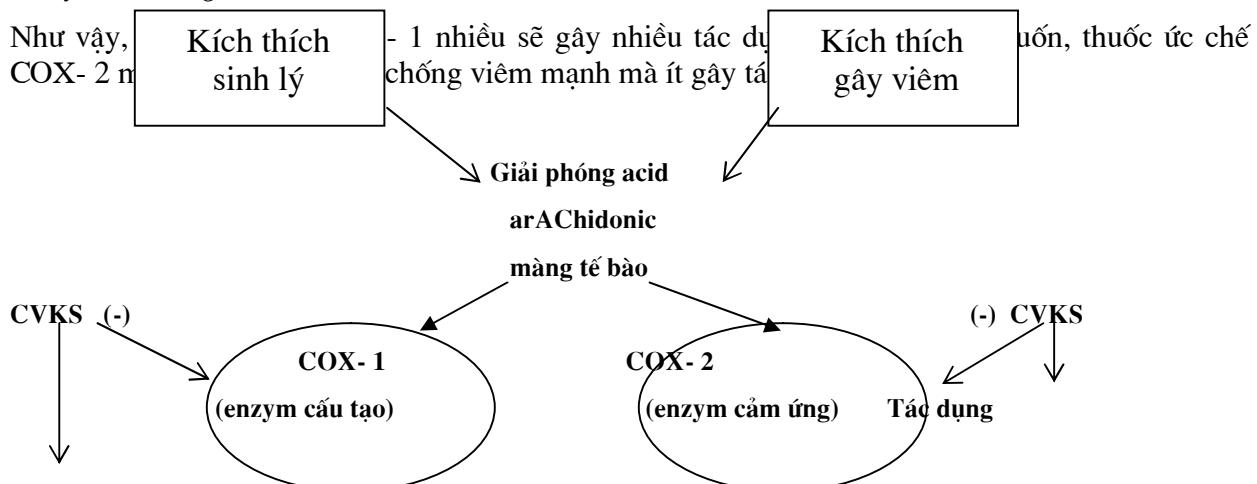
- Hiệu quả và tính an toàn của các thuốc CVKS không giống nhau.
- Hiệu quả ức chế tổng hợp PG và TX của các thuốc rất thay đổi. Nhiều thuốc ức chế mạnh tổng hợp PG hơn TX và ngược lại. Aspirin ức chế mạnh và không hồi phục sự kết tụ tiểu cầu với liều thấp, nhưng phải liều rất cao mới có tác dụng chống viêm.

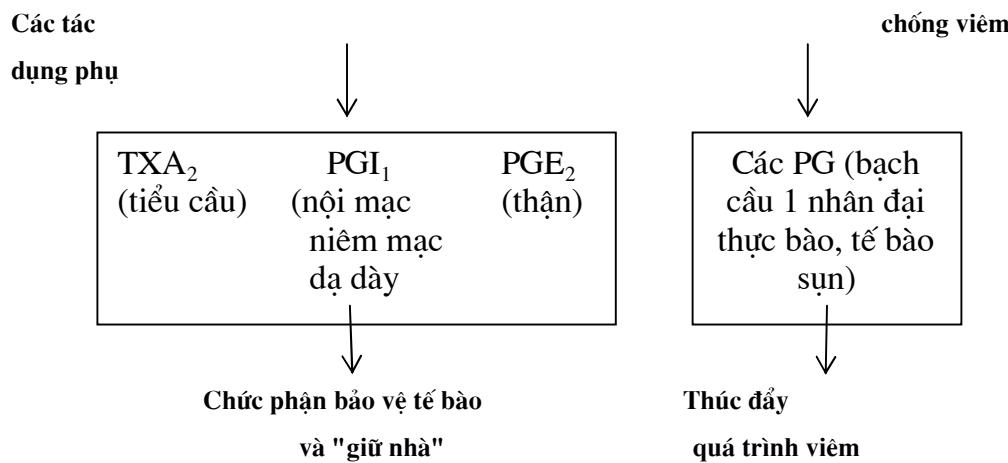
Từ mươi năm gần đây, các nghiên cứu đã cho thấy có 2 loại COX, được gọi là COX - 1 và COX-2 có chức phận khác nhau và các thuốc chống viêm tác dụng với mức độ khác nhau trên COX - 1 và COX-2 (sơ đồ )

- 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<sub>2</sub> của tiểu cầu
- . Prostacyclin (PGI2) trong nội mạc mạch, niêm mạc dạ dày
- . Prostaglandin E<sub>2</sub> tại dạ dày bảo vệ niêm mạc
- . Prostaglandin E<sub>2</sub> tại thận, đảm bảo chức phận sinh lý.

- COX- 2: hay PGG/ H synthetase 2 có chức phận 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 hóa mạnh COX - 2. Vì vậy COX- 2 còn được gọi là "*enzym cảm ứng*"





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 mỡ, dễ thâm nhập vào màng tế bào hoặc màng ti 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 lắng đọng và kết dính các bạch cầu đa nhân trung tính.
- . Ức chế các chức phận màng của đại thực bào như ức chế NADPH, oxydase, phospholipase 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 PG E<sub>2</sub> và F<sub>1</sub>α là những trung gian hóa 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, collagenase, 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 1 iều 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

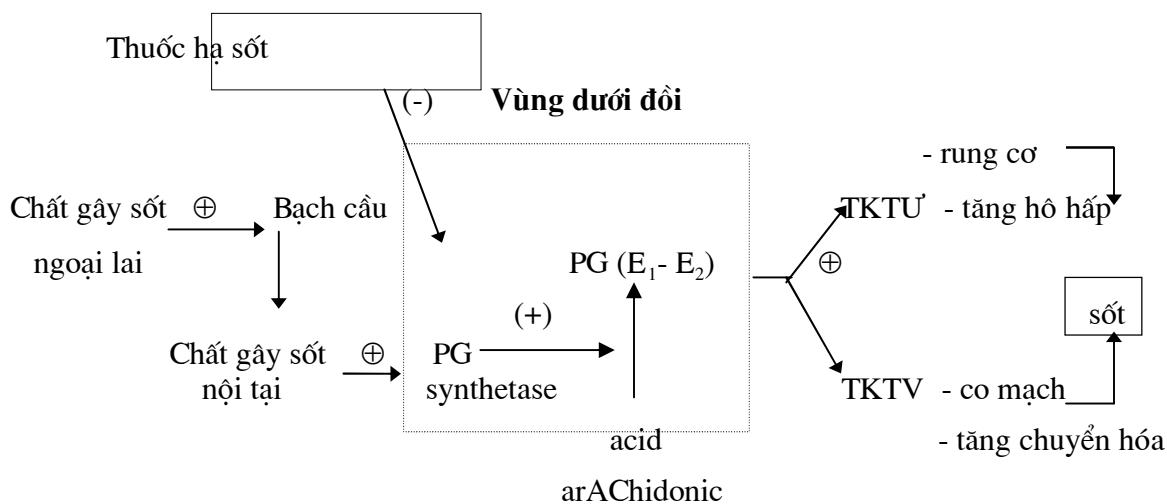
Chỉ có tác dụng với các chứng đau nhẹ, khu trú. Tác dụng tốt với các chứng đau do viêm (đau khớp, viêm cơ, viêm dây thần kinh, đau răng, đau sau mổ). Khác với morphin, các thuốc này không có tác dụng với đau nội tạng, không gây ngủ, không gây y khoan khoái và không gây nghiện. Theo Moncada và Vane (1978), do làm giảm tổng hợp PG  $F_2\alpha$  nên các CVKS làm giảm tính cảm thụ của các ngọn dây cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin.

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 hóa 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, TNF $\alpha$ ...). Chất này hoạt hóa prostaglandin synthetase, làm tăng tổng hợp PG (đặc biệt là PG E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>) từ acid arachidonic của vùng dưới đồi, gây sốt do làm tăng quá trình tạo nhiệt (rung cơ, tăng hô hấp, tăng chuyển hóa) 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.



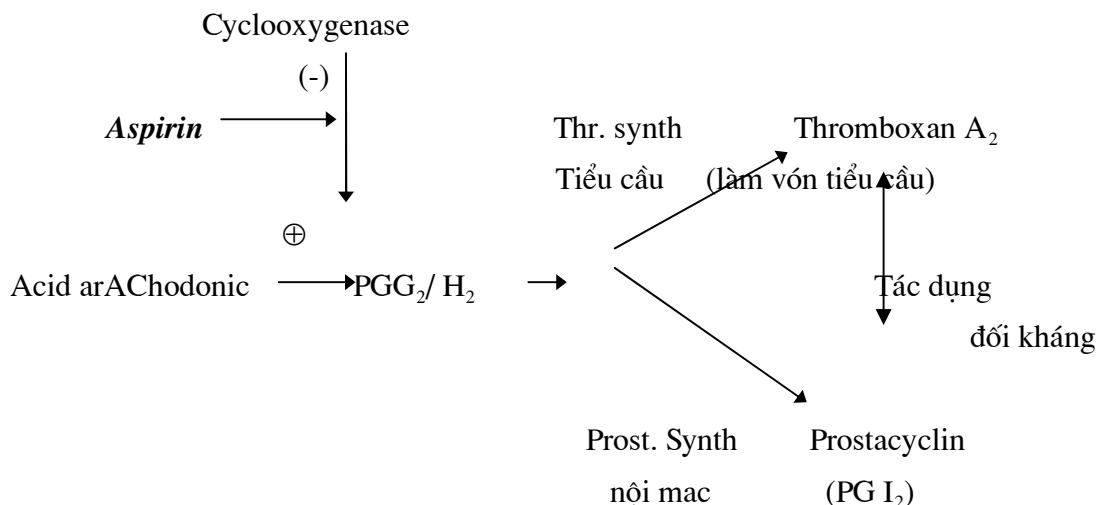
Hình 10.3. Cơ chế gây sốt và tác dụng của thuốc hạ sốt

### 1.4. Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu

Trong màng tiểu cầu có chứa nhiều thromboxan synthetase là enzym chuyển endoperoxid của PG G<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> thành thromboxan A<sub>2</sub> (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 PG I<sub>2</sub> có tác dụng đối lập với thromboxan A<sub>2</sub>. Vì vậy tiểu cầu chảy trong mạch bình thường không bị đông vón. Khi nội mạc bị tổn thương, PGI<sub>2</sub> giảm; mặt khác, khi tiểu cầu tiếp xúc với thành mạch bị tổn thương, ngoài việc giải phóng ra thromboxan A<sub>2</sub> 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 úc chế thromboxan synthetase, làm giảm tổng hợp thromboxan A<sub>2</sub> của tiểu cầu nên có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu (hình 3.4)

Tiểu cầu không có khả năng tổng hợp protein nên không tái tạo được cyclooxygenase. Vì thế, một liều nhỏ của aspirin (40 - 100 mg/ ngày) đã có thể ức chế *không hồi phục* cyclooxygenase suốt cuộc sống của tiểu cầu (8 - 11 ngày).



Hình 10.4. Cơ chế ức chế đồng vón tiểu cầu

## 2. CÁC DẪN XUẤT

## **Phân loại hóa 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 lai 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 furanone có nhóm thế diaryl*

. Rofecoxib

*Nhóm pyrazol có nhóm thế diaryl*

. Celecoxib

*Nhóm acid indol acetic*

. Etodolac

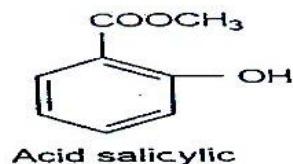
*Nhóm sulfonanilid*

. Nimesulid

## 2.1. Dẫn xuất acid salicylic

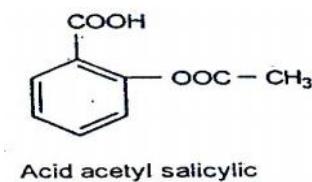
### 2.1.1. Acid salicylic (*acidum salicylicum*):

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...



### 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 hóa của acid salicylic giảm tính kích ứng nên uống được.



#### 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 lợn xa. Liều cao (2-5g/ngày) làm đái nhiều urat do ức chế tái hấp thu acid uric ở ống lợn 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<sub>2</sub> (chất làm đông vón tiểu cầu) nên làm giảm đông vón tiểu cầu. Liều cao hơn, ức chế cyclooxygenase của thành mạch, làm giảm tổng hợp PG I<sub>2</sub> (prostacyclin) là chất chống kết dính và lỏng 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 hóa:

Niêm mạc dạ dày - ruột sản xuất ra PG, đặc biệt là PG E<sub>2</sub>, có tác dụng làm tăng tạo chất nhày và có thể là cả kích thích phân bào để thay thế các tế bào bị phá huỷ. Như vậy, vai trò của PGE là để bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa. 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 hóa 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 hóa 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 dù 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.

- Đặc ứng: phù, mề 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 10g. 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<sub>2</sub> giảm, mô giải phóng nhiều acid lactic, đưa đến hậu quả nhiễm acid do chuyển hóa (hay gấp ở trẻ em vì cơ chế điều hòa chưa ổn định).

Liều chết đối với người lớn khoảng 20g.

#### *2.1.2.4. Liều lượng và chế phẩm:*

- Uống 1-6g/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 hòa tan, mỗi lọ tương đương với 0,5g aspirin.

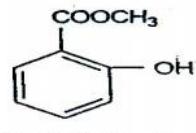
Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1-4 lọ/ngày.

- 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 tráng, 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 methyl salicylat trong nước tiểu.



Methyl salicylate

## 2.2. Dẫn xuất pyrazolon

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.

### *Lieu lượng và chế phẩm:*

Ngày đầu uống 200mg chia làm 2 lần uống trong hoặc sau bữa ăn, tăng dần liều tối 600 mg /ngày. Tùy 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.

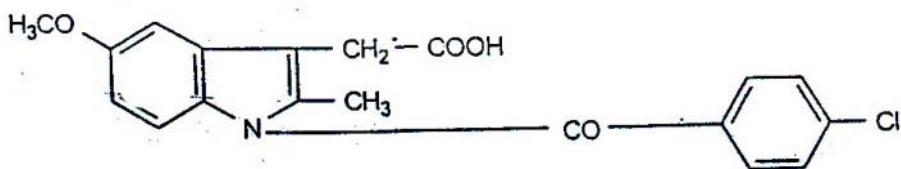
Phenylbutazon viên 50 và 100 mg.

Oxyphenbutazon (Tandery) viên 100 mg.

Chúng ta sẽ bỏ thuốc này trong tương lai gần

## 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 hydrocortisone 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%, thẩm 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 hóa, loét dạ dày. Vì thế không được dùng cho người có tiền sử dạ dày.

**2.3.1.3. Chỉ định:**

- Viêm xương khớp, hụ khớp, thấp khớp cột sống, viêm niềng khớp mạn tính tiến triển, đau lưng, viêm dây thần kinh...

- Chế phẩm và liều lượng:

Indometacin (Indocid; Indocin): viên nén hoặc viên nang 25mg. Thuốc đạn 50 - 100mg. 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 hóa thành dẫn chất sulfat có hoạt tính sinh học mạnh, tức chế cyclooxygenase 500 lần mạnh hơn sulindac. Về cấu trúc hóa học, sulindac là indometacin đã được thay methoxy bằng fluor và thay Cl bằng gốc methylsulfinyl ( $\text{CH}_3\text{SO}-$ ).

- 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 hóa, 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 t/2 quá dài, dễ có nguy cơ tích luỹ thuốc.

- Ít tan trong mỡ so với các CVKS khác, cho nên dễ thấm vào tổ chức 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 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 hóa 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/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 hóa, vì vậy *được dùng nhiều trong các viêm khớp mạn*.

### **- Chế phẩm và liều lượng:**

*Ibuprofen:*

- Tác dụng chống viêm và giảm đau tương tự aspirin, nhưng tác dụng phụ trên tiêu hóa thì thấp hơn nhiều, dễ được dung nạp hơn.
- Được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ tối đa đạt được trong huyết tương sau 1 - 2 giờ. Thuốc bị chuyển hóa nhanh và thải trừ qua thận, thời gian bán thải là 1,8- 2 giờ.
- Chỉ định chính trong viêm khớp dạng thấp, viêm cương 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 - 1,8g/ 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 250mg x 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 hóa, nhưng chỉ 50% vào được tuần hoàn và bị chuyển hóa trong quá trình hấp thu.  $T_{1/2} = 1-2$  h, nhưng tích luỹ ở dịch bao khớp nên tác dụng vẫn giữ được lâu.

- Chỉ định trong viêm khớp mạn. 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 aminotransferase 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 tối 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 2 lần placebo, thường là nôn, buồn nôn, 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 150- 300 mg/ ngày, không dùng quá 5 ngày.

. Chỉ định để giảm đau ngắn hạn, dưới 5 ngày như đau sau mổ: tiêm bắp 30- 60 mg; tiêm tĩnh mạch 15- 30 mg và uống 5- 30 mg.

. 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:

- Úc chế chọn lọc trên COX - 2 nên tác dụng chống viêm mạnh, vì úc chế COX - 1 yếu nên các tác dụng phụ về tiêu hóa, 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 hóa, dễ thẩm 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.

Qua thực tế sử dụng, vẫn thấy có tác dụng phụ do úc chế COX - 1 cho nên nhiều tác giả đề nghị không dùng từ úc chế "chọn lọc" mà nên thay bằng từ úc chế "ưu tiên" COX- 2 thì đúng hơn.

### **Rofecoxib (Vioxx)**

Úc chế COX- 2 mạnh hơn COX- 1 tới 800 lần. Được dùng từ 1999. Qua nhiều thử nghiệm lâm sàng dùng liên tục trên 18 tháng để điều trị polip đại tràng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh Alzheimer, thấy tai biến tim mạch của Vioxx cao hơn placebo nên tháng 10/ 2004 Hãng sản xuất (Merck) đã tự nguyện xin rút khỏi thị trường.

### **Celecoxib (Celebrex)**

Thuốc úc chế COX- 2 mạnh hơn COX- 1 từ 100 đến 400 lần, được dùng từ 1998.

- Hấp thu qua tiêu hóa, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 - 4 giờ. Gắn mạnh với protein huyết tương. Phần lớn bị chuyển hóa ở gan. Thời gian bán thải là 11 giờ.
- Liều thường dùng 100 mg × 2 lần/ ngày. trong thấp khớp có thể tăng liều tối 200 mg × 2 lần/ ngày.

### **Etodolac: (xem 2.3.3)**

Các thuốc úc chế chọn lọc COX- 2 đã được khẳng định là làm giảm rõ rệt tai biến chảy máu tiêu hóa, nhưng sau 5 năm sử dụng đã thấy nguy cơ tim mạch tăng vì thuốc đã gây mất thăng bằng giữa PGI<sub>2</sub> và TXA<sub>2</sub>, làm giảm mạnh PGI<sub>2</sub>, yếu tố bảo vệ nội mạc mạch. Hiện nay (2005) thuốc vẫn được giám sát chặt chẽ khi dùng kéo dài.

## **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 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 úc chế COX của paracetamol (Marshall và cộng sự 1987) và mặt khác, paracetamol không úc chế sự hoạt hóa 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 hóa, rối loạn đông máu).

### **2.9.2. Dược động học**

Hấp thu nhanh qua tiêu hóa, sinh khả dụng là 80 - 90%, t/2 = 2 giờ, hầu như không gắn vào protein huyết tương. Chuyển hóa 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

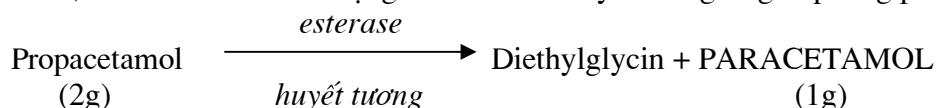
Với liều điều trị thông thường, hầu như không có tác dụng phụ, không gây tổn thương đường tiêu hóa, không gây mất thăng bằng base -acid, không gây rối loạn đông máu.

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 hóa ở gan cho N-acetyl parabenoquinon-imin. Bình thường, chất chuyển hóa này bị khử độc ngay bằng liên hợp với glutathion của gan. Nhưng khi dùng liều cao, N-acetyl parabenoquinon-imin 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 hóa, AST, ALT, LDH đều tăng. Bệnh nhân thường chết sau 6-7 ngày. Nếu điều trị sớm bằng N-acetyl-cysteine (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 0,5g; gói bột 0,08g; 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) (thể hệ 1)

Vì paracetamol khó tan trong nước nên đã tổng hợp tiền chất của paracetamol tan đục 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 (thể 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 hóa do ít bị ion hóa 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 hóa ở gan (trừ acid salicylic), thải qua thận dưới dạng còn hoạt tính khi dùng với liều chống viêm và liều đặc.
- Các thuốc khác nhau về độ thải trừ,  $t_{1/2}$  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 với liều 1 lần/ ngày.

Dựa theo thời gian bán thải của thuốc, có thể chia các CVKS làm 3 nhóm (bảng 3.3):

- Các thuốc có thời gian bán thải ngắn, dưới 10 giờ, cần uống 3 lần/ ngày, bệnh nhân khó tuân thủ. Tuy nhiên, có lợi là khi ngừng thuốc, tác dụng sẽ hết nhanh, nhất là khi xảy ra tác dụng không mong muốn. An toàn hơn cho người cao tuổi và bệnh nhân suy thận.
- Các thuốc có thời gian bán thải dài, trên 30 giờ, chỉ cần dùng 1 lần/ ngày, người bệnh không quên. Tuy nhiên, dễ gây tích luỹ thuốc, nhất là với người có tuổi và suy thận, dễ gây tai biến nặng, khi ngừng thuốc tác dụng độc hại còn kéo dài. Phải 7 lần  $t/2$  thì thuốc mới thải trừ hết, như vậy, với piroxicam có  $t/2 = 40$  giờ, phải chờ 12 ngày .
- Các thuốc có thời gian bán thải trung gian: tương đối dễ dùng và ít tác dụng phụ hơn.

**Bảng 10.1: Phân loại thuốc theo thời gian bán thải ( $t/2$ )**

<b>Loại thuốc</b>	<b>Tên thuốc</b>	<b><math>t/2 (h)</math></b>	<b>Số lần dùng/ ngày</b>
$t/2$ 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
$t/2$ trung bình	Naproxen	14	2
	Sulindac	14	2

	Meloxicam Tenidap	20 20- 30	1 1
t/2 dài	Piroxicam Tenoxicam Phenylbutazon	40- 45 60- 75 68	1 1 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 PG E<sub>2</sub> có tác dụng làm tăng chất nhày 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, giảm chức phận 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 ống động mạch của bào thai trong tử cung. Mặt khác, do làm giảm PG E và F, CVKS có thể kéo dài thời gian mang thai, làm chậm chuyển dạ vì PG E, PG F 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 hóa 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 lithi 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 da, loại có t/2 trung bình hoặc dài.

#### 3.4.2. Các bệnh thấp khớp và mạn

- Vì tỷ lệ độc tính tiêu hóa/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.

- Thí dụ:

- + Viêm đa khớp dạng thấp: dẫn xuất propionic, diclofenac (Voltaren).
- + Viêm khớp mạn của người trẻ: aspirin
- + Viêm cứng khớp: indometacin
- + Thoái hóa 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, polip đại tràng, ung thư ruột kết- trực tràng, tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, do phải dùng dài ( $\geq 18$  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 hóa 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 PG E<sub>2</sub>, PG I<sub>2</sub> 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 PG E<sub>1</sub> là Misoprostol (Cytotec), tức 15-deoxy- 16 hydroxy- 16 methyl- PG E<sub>1</sub> có tác dụng chống loét dạ dày tương tự thuốc kháng H<sub>2</sub>. Đặc biệt được dùng trong những người phải điều trị kéo dài bằng CVKS.*

*Tác dụng phụ: tiêu chảy (30%), đau quặn bụng, xẩy thai.*

*Liều lượng: Viên 200 µg x 4 lần/ ngày.*

*Đang nghiên cứu tổng hợp thuốc tương tự PGE<sub>2</sub> (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 phận 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 hóa hoặc đổi kháng tại nơi tác dụng, như meprobamat, androgen, lợi niệu furosemid.

### **CÂU HỎI 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.*

*Trình bày các tác dụng không mong muốn và nguyên tắc chung khi sử dụng thuốc CVKS.*

## Bài 11: THUỐC CHỮA GÚT

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

*Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định 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 hóa cuối cùng của purin. Bệnh có thể nguyên phát do rối loạn chuyển hóa acid uric di truyền, hoặc thứ phát do bệnh thận, do dùng các thuốc phong tỏa 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 tối 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 thải và interlenkin-1. Các chất trung gian hóa 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 hóa học trung gian gây viêm tăng.

Các thuốc điều trị cơn gút cấp tính sẽ ức chế các giai đoạn hoạt hóa 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慢 tính, dùng thuốc làm giảm acid uric trong cơ thể bằng các thuốc làm đáy ra acid uric như probenecid, sunfinpyrazol và allopurinol.

### 1. COLCHICIN

Colchicin là alkaloid của cây colchicum autumnal. Bột vô định hình, vàng nhạt, không mùi. Được dùng từ thế kỷ 18.

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 bệnh 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 hóa” 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 hóa), 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 hóa 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 hòa 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 lợn gân. 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 lợn gân của một số acid yếu như penicilin, para aminosalicylat, salicylat, clorothiazid, indometacin, sunfinpyrazon, v.v...

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. Probe necid 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 phân lón 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 0,5g. Tuần đầu uống 250mg × 2lần/ngày. Tăng dần từng tuần. Tối đa 2g/ngày, uống 4 lần. Uống nhiều nước để tránh sỏi acid uric ở thận.

Dùng hàng năm. Có thể dùng với allopurinol, sunfinpyrazon.

## **3. SUNFINPYRAZON (ANTURANT)**

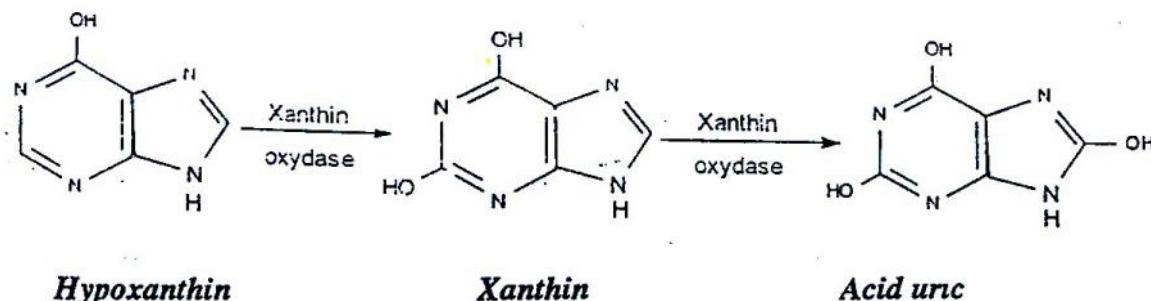
Công thức gần giống phenylbutazon. Gây đá i ra acid uric mạnh do ngăn cản tái hấp thu ở ống thận, giống cơ chế của probenecid. Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Gây tai biến máu như phenylbutazon, rối loạn tiêu hoá khoảng 10%.

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 50mg × 4lần/ngày, tăng dần tới 400mg hoặc 800mg 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.



##### **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 oxy hoá 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 dễ tan hơn. Như vậy, allopurinol còn ngăn ngừa được sự tạo sỏi acid uric trong thận.

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 cũng 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...

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

(SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA)

- 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 micro M).

Liều lượng: Allopurinol (Zyloprim) viên 100 - 300 mg. Liều đầu 100mg, tăng dần tới 300mg/ngày tùy theo nồng độ acid uric máu.

**CÂU HỎI 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 HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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 được 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 3 đặc điểm cơ bản :

- Gây trạng thái thờ ơ, lanh 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 mờ 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 tuy 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 đơ, 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.

- Úc chế trung tâm trương lực giao cảm điều hòa 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 tỏa receptor  $\alpha_1$  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  $\alpha_1$  - adrenergic tương đối có ý nghĩa, có thể phong tỏa 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<sub>1</sub>, 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 amphetamine 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 serotonergic 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 (amphetamine, cocaine, DOPA) đều làm tăng triệu chứng bệnh.

Các thuốc huỷ hệ DA, đặc biệt là các receptor thuộc nhóm D<sub>2</sub> (gồm D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) như thuốc an thần kinh đều làm giảm các biểu hiện của bệnh tâm thần.

#### *Hệ serotonergic (5HT) trung ương*

Có tới 15 loại receptor 5HT, những với bệnh tâm thần thì receptor 5HT<sub>2</sub> (đặc biệt là 5 HT<sub>2A</sub>) 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 synapse của các nơron hệ DA. Nhìn chung, 5HT ức chế giải phóng DA.

Giả thuyết sinh hóa 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 động hệ DA ở hệ viền và mất cơ chế điều hòa ngược trung ương. Còn các triệu chứng âm tính (cảm xúc cùn mòn, quan hệ kém, vô cảm, tư

duy trùu tượng khó khăn) là do rối loạn chức phận vùng trán trước, *giảm hoạt* hệ DA não giữa - vỏ não do tăng hoạt hệ 5HT<sub>2</sub>.

Các thuốc an thần kinh cổ điển (clorprromazin, haloperidol) ức chế mạnh D<sub>2</sub> hơn 5HT nhiều nên tác dụng trên triệu chứng dương tính mạnh, ít tác dụng trên triệu trứng 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 20 trở lại đây) đều có cả hai tác dụng phong tỏa D<sub>2</sub> và 5HT<sub>2A</sub> và ức chế 5HT<sub>2A</sub> mạnh hơn D<sub>2</sub> (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 mỡ, gắn nhiều vào protein huyết tương, tập trung ở não và tổ chức 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 phân hoạt tính.
- Thải trừ: chủ yếu qua nước tiểu (dạng tan trong nước, không có hoạt tính), phân 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...

##### *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 làm hồi sức cấp cứu: giữ thăng bằng nước và điện giải.
- Tai biến chấn 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 rau thai)
- Khoa gây mê: tiền mê, gây mê hạ thể 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 năn g (polyvalent neuroleptics) hay an thần kinh “chống triệu chứng dương tính” (“antipructive”), 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. Cẩn thận trọng**

- Không dùng chung với thuốc cường hệ dopaminergic (levodopa) vì các receptor của hệ dopaminergic đã bị haloperidol phong tỏa. 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 đâu 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 x 1-4 ống/ngày. Tiêm bắp; Viên 5mg x 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 (antipructive), 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 lập, thao cuồng, ảo giác.

### 1.3.3. *Tác dụng không mong muốn*

- Rối loạn nội tiết và chuyển hóa: tăng tiết sữa, tăng cân.
- Thần kinh:
  - + Loạn vận động: veo 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> ở vùng não giữa - hệ viền nên có hiệu quả điều trị các triệu chứng dương tính. Risperidon gắn vào 5HT<sub>2A</sub> khoảng 20 lần mạnh hơn vào D<sub>2</sub>.

Với liều điều trị (4-6 mg/ngày) rất ít gây triệu chứng ngoài bó tháp.

## 2. THUỐC BÌNH THÂN (thuốc an thần thứ yếu)

Có nhiều tên gọi: minor tranquilizers, 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 hóa đồi thị hệ viền và các nơron kết hợp của tuỷ sống. Do đó:

- Có tác dụng an thần (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.
- Giảm 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 hăng.
- 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 mạ ch.

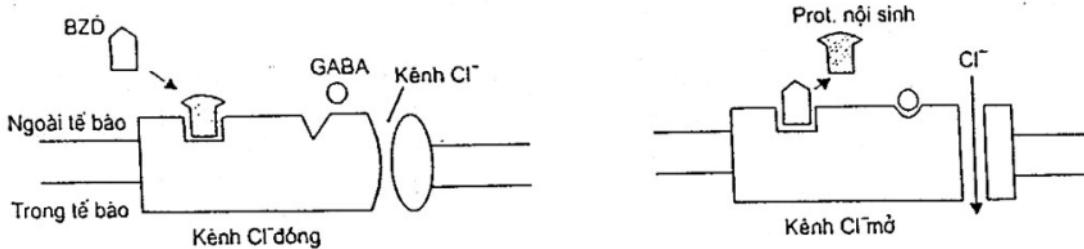
#### **2.1.2. Tác dụng ngoại biên**

- Giảm mạch vành khi tiêm tĩnh mạch
- Với liều cao, phong tỏa 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 hóa 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 hóa (hình 12.1).

Các receptor của BZD có liên quan về giải phẫu và chức phận 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<sup>-</sup>

### 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, muối tự tử. Quen thuốc có thể là do cơ chế tăng chuyển hóa hoặc điều hòa 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 dù 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 t/2 càng ngắn (triazolam t/2 = 3 giờ), càng dễ gây nghiện.

### 2.4. Dược động học

Hấp thu hầu như hoàn toàn qua tiêu hóa, 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 rau thai và sữa.

Được chuyển hóa bởi nhiều hệ enzym trong gan, thành các chất chuyển hóa vẫn còn tác dụng rồi lại bị chuyển hóa tiếp, nhưng tốc độ chậm hơn cho nên tác dụng ít liên quan đến thời gian bán thải. Thí dụ flurazepam có t/2 trong huyết tương là 2-3 giờ, nhưng chất chuyển hóa còn tác dụng là N-desalkyl flurazepam còn tồn tại trên 50 giờ.

Dựa theo t/2, các Bzd được chia làm 4 loại:

- Loại tác dụng cực ngắn, t/2 < 3 giờ có midazolam, triazolam.
- Loại tác dụng ngắn, t/2 từ 3-6 giờ có, zolpidem (non-benzodiazepin) và zopiclon.
- Loại tác dụng trung bình, t/2 từ 6-24 giờ có estazolam và temazepam.
- Loại tác dụng dài, t/2 > 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. Uống

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 hóa

Diazepam (Valium): 0,010-0,020g. Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.

Tetrazepam (Myolastan): 0,050-0,150g. Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.

### \* Nguyên tắc chung khi dùng thuốc:

- Liều lượng tùy 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 hóa 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: buspirone, zolpidem (nhóm imidazopiridin).

### **Buspiron**

Đại diện cho một nhóm thuốc an thần mới:

#### - Đặc điểm được lý:

- . Làm mất lo âu nhưng không gây an địu, 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

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**(SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA)**

Là chất đồng vận với receptor 5-HT 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<sup>-</sup> 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 hóa qua gan lần thứ nhất do hydroxy hóa và mất alkyl, tuy nhiên lại tạo ra nhiều chất chuyển hóa còn hoạt tính vào được thần kinh trung ương, có chất có tác dụng phong tỏa cả receptor α<sub>2</sub>. Thời gian bán thải là 2-4 giờ.

Liều lượng: viên 5-10 mg (Buspar), dùng từ liều thấp, 3 lần/ngày.

### **CÂU HỎI 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 HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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 được 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 cũng 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 1 ổ trên vỏ não và tuỳ theo vùng chức phận mà thể hiện ra triệu chứng. Thí dụ, vị trí tổn thương ở vùng vỏ não o 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: ngày từ đâu đã lan rộng toàn bộ 2 bán cầu đại não. Có thể gấp:
  - . Không có cơn co giật: bắt 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
<b>Động kinh cục bộ</b>		
. Cục bộ đơn giản	Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon, valproat	Gabapentin Lamotrigin
. Cục bộ phức hợp	Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon, valproat	Gabapentin Lamotrigin

<b>Động kinh toàn thể</b>		
. Không cơn co giật	Clonazepam, ethosux imid, 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 noron do tác động trên kênh  $\text{Na}^+$  phụ thuộc điện thế, hoặc kênh  $\text{Ca}^{++}$  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, để 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 nhất 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  $\text{Na}^+$  trong hiệu ứng hoạt động trong khứ cực do các chất hóa học (ức chế kênh  $\text{Na}^+$  cảm ứng với điện thế).

#### 2.1.2. Dược động học

Phenytoin là acid yếu, có  $\text{pKa} = 8,3$  tan trong nước kém.

Hấp thu qua đường tiêu hóa chậm và đôi khi không hoàn toàn. Nồng độ tối đa trong máu 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 hóa ở gan và thải trừ qua thận dưới dạng liên hợp, chỉ 5% dưới dạng không chuyển hóa. 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 do thiếu acid folic (do thuốc phong tỏa sự hấp thu acid folic tại ruột), giảm bạch cầu...

- Tiêu hóa: 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 nhãm cầu.

= 40 µg/ml gây mất phổi hợp động tác.

> 40 µg/ml gây rối loạn tâm thần.

- Xương: còi xương hoặc mềm xương, có thể là do rối loạn chuyển hóa 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 hóa. Trái lại, carbamazepin làm tăng chuyển hóa 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 (Dihydantoin, Dilantin): viên nén 30 -100mg; ống tiêm 50mg/ml. Liều đầu 3-5mg/kg (300mg/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 giữa các đợt điều trị là 2 tuần. Có thể dùng liều 1 lần/ngày.

Phenytoin tiêm tĩnh mạch không vượt quá 50mg/phút, pha loãng trong NaCl 0,9% vì thuốc có pH base, kích thích. Không tiêm bắp, gây tổn thương tổ chức.

### **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 chặn kênh  $Ca^{++}$  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 thường 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 co giật gây ra bởi pentylenetetrazol 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  $\text{Na}^+$  như phenytoin.

### **2.3.2. Dược động học**

Carbamazepin được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa, 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 hóa 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 lóa, mất động 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 phận 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 -200mg.

Liều đầu 200mg x2 lần/ngày. Tăng dần liều tối 600 -1200mg. Trẻ em 20-30mg/kg. Nên chia liều hàng 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  $\text{Na}^+$  nhạy cảm với điện thế (MacDonald, 1988) và làm tăng tích luỹ GABA (L Öscher, 1985). Những tác dụng đó giống với tác dụng của phenytoin và carbamazepin. Ngoài ra còn làm giảm dòng  $\text{Ca}^{++}$  qua kênh.

### **2.4.2. Dược động học**

Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua tiêu hóa. 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 hóa ở gan, trong đó có một chất chuyển hóa 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 tuy, 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 250mg; sirô 5ml có 250mg hoạt chất. Liều đầu 15mg/kg, tăng dần hàng tuần 5 - 10mg/kg cho tới 60mg/kg. Nồng độ điều trị trong máu từ 30 đến 100 $\mu$ g/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 hàng 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 valproic acid.
- 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.

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

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.

**CÂU HỎI 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.*

## Bài 14: THUỐC KHÁNG SINH KHÁNG KHUẨN

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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  $\beta$  lactam
3. Nêu được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị và đặc tính của nhóm aminoglycosid
4. Trình bày được cơ chế tác dụng, đặc tính và áp dụng điều trị của kháng sinh nhóm cloramphenicol, tetracyclin, lincosamid & 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 hóa 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".

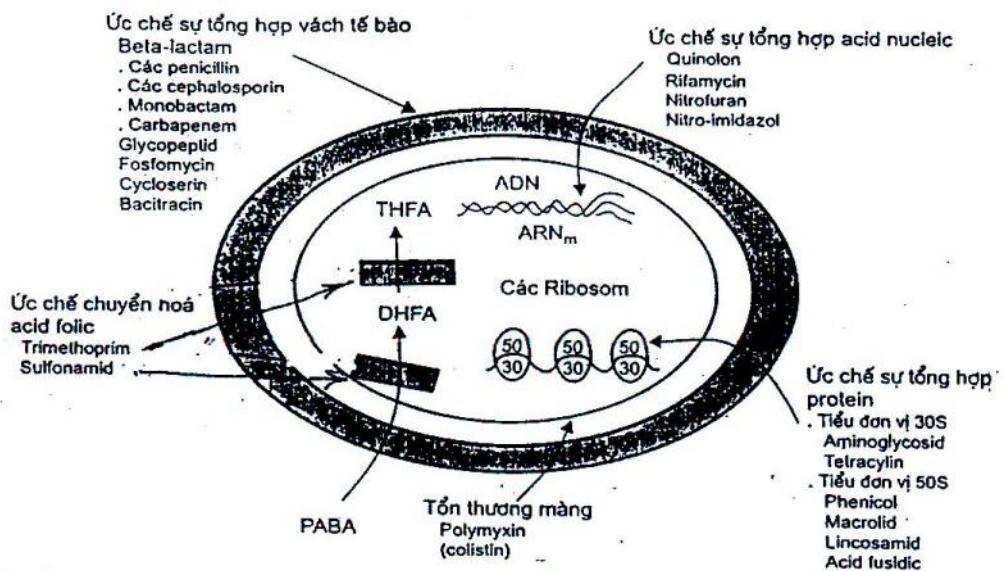
Về sau, với sự phát triển của khoa học, người ta đã

- 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)

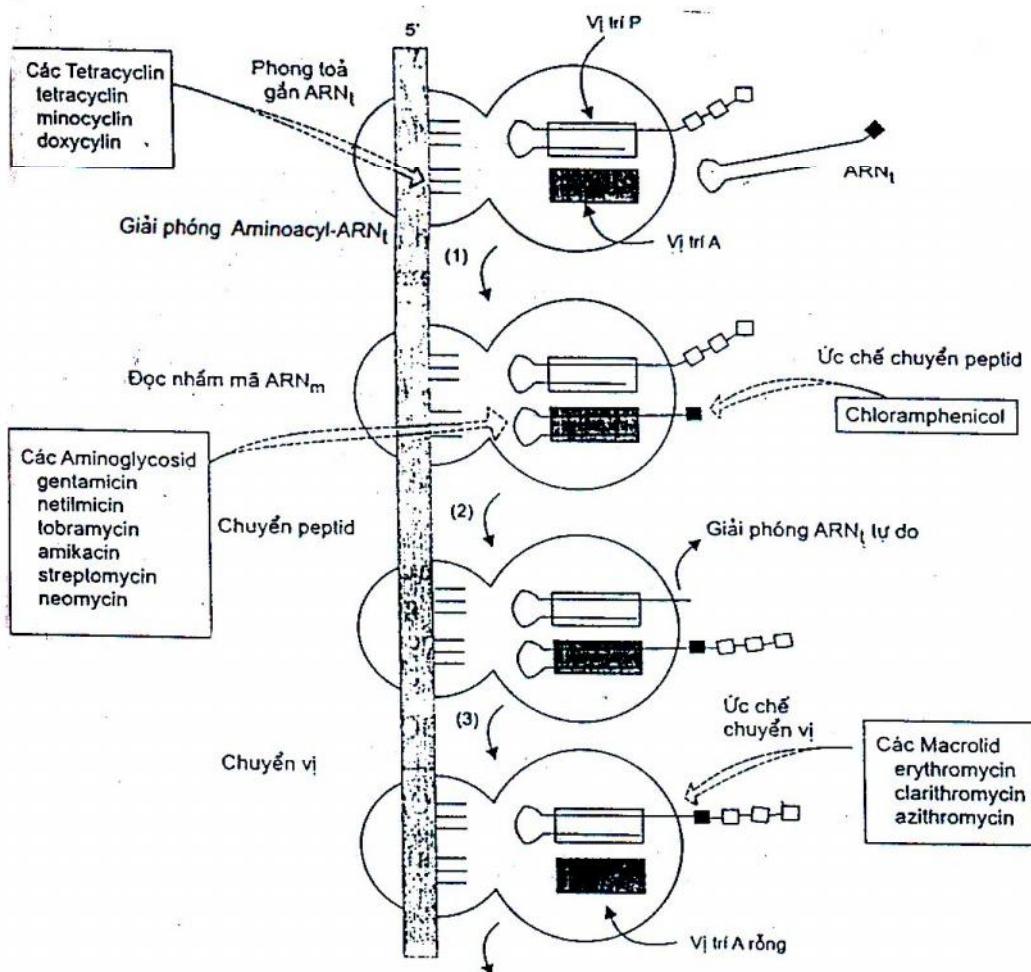
Vì thế định nghĩa kháng sinh đã được thay đổi: "*Kháng sinh là những chất do vi sinh vật tiết ra hoặc những chất hóa học bán tổng hợp, tổng hợp, với nồng độ rất thấp, có khả năng đặc hiệu kìm hãm sự phát triển hoặc diệt được vi khuẩn*"

#### 1.2. Cơ chế tác dụng của kháng sinh

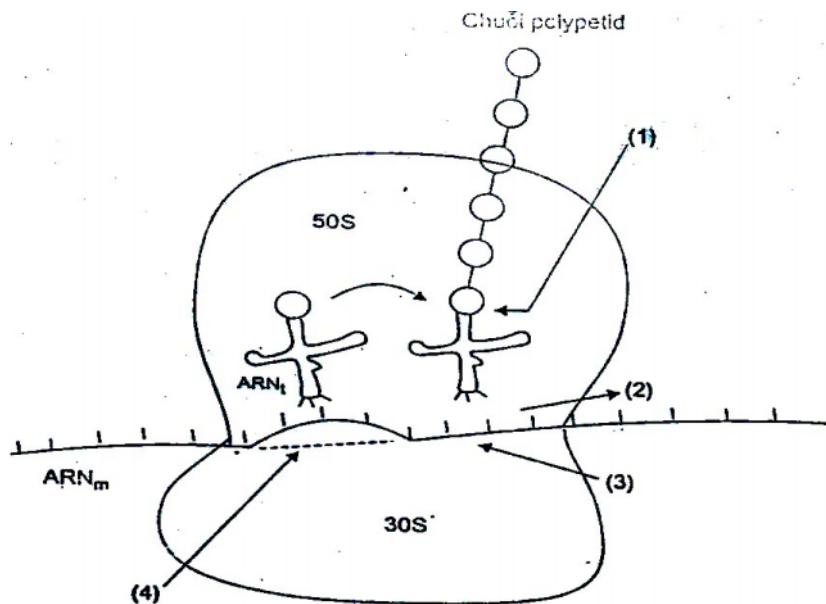
Sơ đồ dưới đây chỉ rõ vị trí và cơ chế tác dụng chính của các kháng sinh trên vi khuẩn:



Hình 14.1. Sơ đồ cơ chế tác động của các họ kháng sinh chính



Hình 14.2. Các kháng sinh ức chế quá trình tổng hợp protein



1. *Ức chế tạo câu peptid (Chloramphenicol)*
2. *Ngăn cản chuyển động chuyển đoạn của ribosom theo ARN<sub>m</sub> (Erythromycin)*
3. *Ngăn cản sự gắn kết của ARN<sub>t</sub> vào phức hợp ribosom ARN<sub>m</sub> (Tetracyclin)*
4. *Làm thay đổi hình dạng 30S mã hóa trên ARN<sub>m</sub> nên đọc nhầm (Streptomycin)*

Hình 14.3. Vị trí tác dụng của kháng sinh ức chế tổng hợp protein

### 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

Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC)  
Tỷ lệ \_\_\_\_\_

### Nồng độ kìm khuẩn tối thiểu (MIC)

Khi tỷ lệ  $> 4$ , kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn. Khi tỷ lệ gần bằng 1, kháng sinh được xếp vào loại diệt khuẩn.

### 1.5. Phân loại

Các kháng sinh được phân loại theo cấu trúc hóa 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 được 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  $\beta$  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 $\beta$ lactam

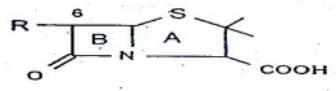
Về cấu trúc đều có vòng  $\beta$  lactam ( $\text{H}_5\text{C=CH-C(=O)-CH}_2$ )

Về cơ chế đều gắn với transpeptidase (hay PBP: Penicillin 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  $\beta$  lactam và kháng sinh loại glycopeptid (như vancomycin) tạo phức 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 dày 1- 2 phân tử nhưng lại được che phủ ở lớp ngoài cùng một vỏ bọc lipopolysaccharid như 1 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, một số cephalosporin.

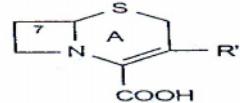
Do vách tế bào của động vật đa bào có cấu trúc khác vách vi khuẩn nên không chịu tác động của  $\beta$  lactam (thuốc hầu như không độc). Tuy nhiên vòng  $\beta$  lactam rất dễ gây dị ứng.

Các kháng sinh  $\beta$  lactam được chia thành 4 nhóm dựa theo cấu trúc hóa học

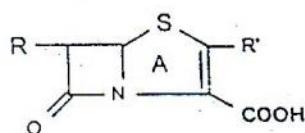
- Các penam: vòng A có 5 cạnh bão hòa, gồm các penicilin và các chất phong tỏa  $\beta$  lactamase.
- Các cephem: vòng A có 6 cạnh không bão hòa, gồm các cephalosporin.
- Các penem: vòng A có 5 cạnh không bão hòa, gồm các imipenem, ertapenem.
- Các monobactam: không có vòng A, là kháng sinh có thể tổng hợp như aztreonam.



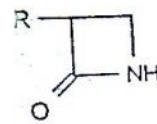
*Penam*  
(vòng A có 5 cạnh  
bão hòa)



*Cephem*  
(Vòng A có 6 cạnh,  
không bão hòa)



*Penem*  
(Vòng A có 5 cạnh,  
không bao hòa)

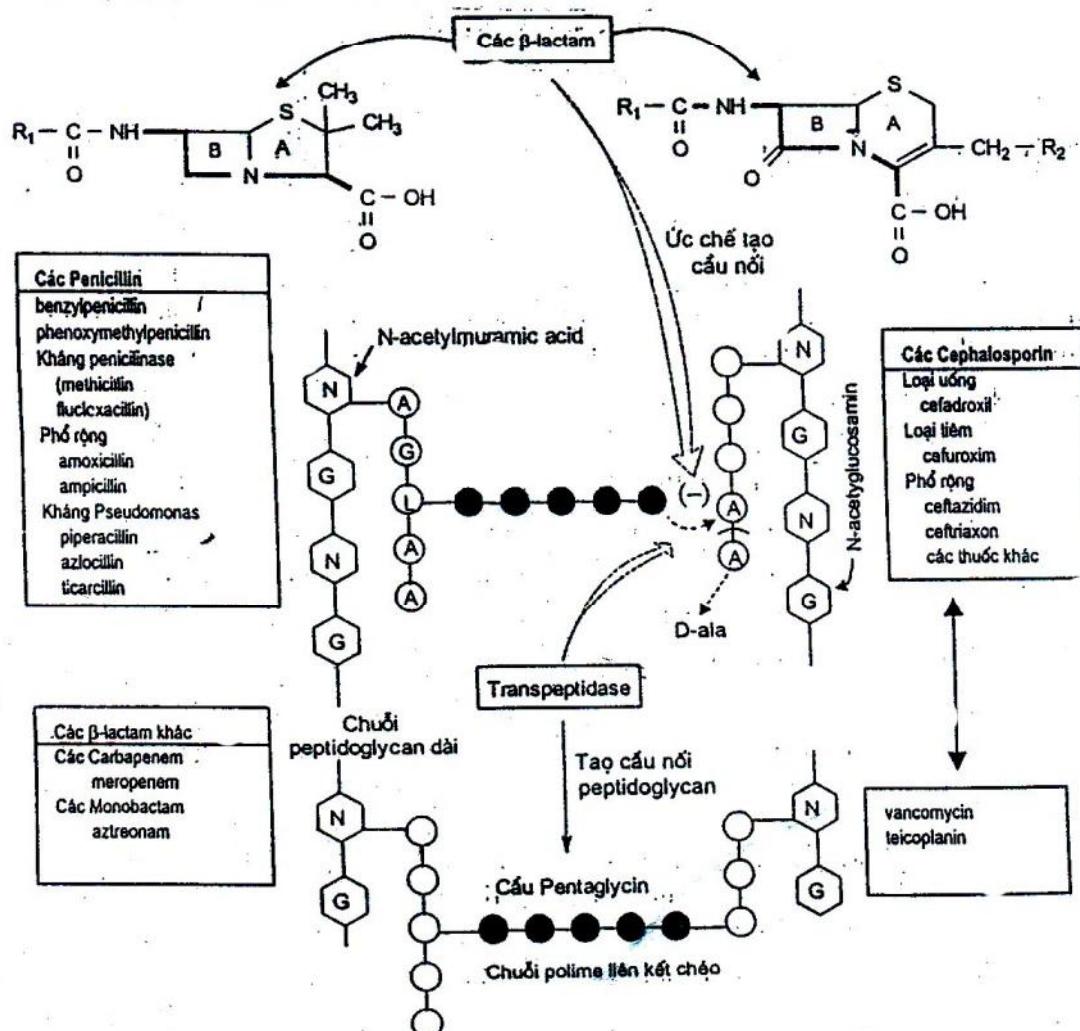


*Monobactam*  
(không có vòng A)  
Nhóm kháng sinh mới,  
hoàn toàn tổng hợp: aztreonam

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:



Hình 14.4. Các kháng sinh úc chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn

### 2.1.1.1. Penicilin G

Là nhóm thuốc tiêu biểu, được tìm ra đầu tiên.

#### \* Nguồn gốc và đặc tính lý hóa

Trong sản xuất công nghiệp, lấy từ *Penicillium notatum*, 1 mL môi trường nuôi 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 dạn g 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 (cân tiêm 4h/lần). Tiêm bắp 500.000 UI, pic huyết thanh 10 UI/ mL.
- Phân phôi: gắn vào protein huyết tương 40 - 60%. Khó thẩm vào xương và não. Khi màng não viêm, nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 1/ 10 huyết tương. Trên người bình thường, t/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 tùy theo tình trạng nhiễm khuẩn, từ 1 triệu đến 50 triệu UI/ 24h chia 4 lần, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch (pH dịch tuyền 6- 7). Trẻ em trung bình cho 100.000 UI/ kg/ 24 h
- Penicilin có phổi 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 n gày 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 lâu, giang mai và dự phòng thấp khớp cấp tái nhiễm - lọ 600.000, 1.000.000 và 2.400.000 UI
- Penicilin có phổi G, uống được

*Penicilin V* (Oracilin, Ospen): không bị dịch vị phá hủy, 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 penicillinase: 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 2-8g/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 penicillinase (tụ cầu vàng)

Có thể gặp viêm thận kẽ, ức chế tủy 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 khuẩn gram (-): E. coli, salmonella, Shigella, proteus, hemophilus influenzae

- Chịu penicillinase phá huỷ

- Không bị dịch vị phá hủy, 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 nữa

- Liều lượng: Amoxicilin (clamoxyl, Oramox)

Uống: 2-4g/ngày. Trẻ em 50mg/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 penicillinase 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 penicillinase 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 ( $\beta$  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 2-8g/ngày

Theo đường uống có *cefalexin* (Keforal), *cefaclor* (Alfatil), liều 2g/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  $\times$  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  $\beta$  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  $\beta$  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: *cefpim*, tiêm t/m 2g  $\times$  2 lần/ngày.

#### *2.1.3. Các chất ức chế $\beta$ lactamase (cấu trúc Penam)*

Là những chất có tác dụng kháng sinh yếu, nhưng gắn không hồi phục với  $\beta$  lactamase và có ái lực với  $\beta$  lactam, cho nên khi phối hợp với kháng sinh nhóm  $\beta$  lactam sẽ làm vững bền và tăng cường hoạt tính kháng khuẩn của kháng sinh này. Hiện có các chế phẩm sau:

<i>Chất (-) <math>\beta</math> lactamase</i>	<i>Kháng sinh phối hợp</i>	<i>Biệt dược</i>
Acid clavulinic	Amoxicilin	- Augmentin: viên nén 250, 500 mg, lọ 500 mg, 1g tiêm tĩnh mạch - Timentin

	Ticarcilin	
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 ký 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 ký khí. Trái lại, tác dụng mạnh trên 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 penicillin 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. Vì khuẩn không tạo được vách nên bị 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 methicillin. Hiệp đồng với gentamycin và streptomycin trên enterococcus.

Đóng học: được hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa nên chỉ được dùng điều trị viêm ruột kết giả mạc cùng với tetracycline, clindamycin. Tiêm truyền tĩnh mạch, gắn với protein huyết tương khoảng 55%, thẩm 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 methicillin, cho bệnh nhân có dị ứng penicillin. 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 hóa 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 hóa vì có  $P_M$  cao.
- Cùng một cơ chế tác dụng
- Phổ kháng khuẩn rộng. Dùng chủ yếu để chống 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°C 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 ARNm, 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) hóa 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 ký 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 phổi: do tan nhiều trong nước và bị ion hóa ở pH huyết tương, streptomycin khó thẩm 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 thẩm 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 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 giành cho các nhiễm khuẩn sau:

- Lao: phổi hợp với 1 hoặc 2 kháng sinh khác (xem bài "thuốc chống lao")
- Một số nhiễm khuẩn tiết niệu, dịch hạch, brucellose: phổi hợp với tetracyclin
- Nhiễm khuẩn huyết nặng do liên cầu: phổi 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 hàng 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 hóa

Phân lập từ nấm Streptomyces venezuelae (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 50s của ribosom nên ngăn cản ARNm gắn vào ribosom, đồng thời ức chế transferase nên acid amin được mã hóa 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 70s 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 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, t/2 từ 1,5 - 3 giờ, khoảng 60% gắn vào protein huyết tương.

- Phân phối: thẩm thấu 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). Thẩm thấu tốt vào dịch não tuỷ nhất là khi màng nã o bị viêm, có thể bằng nồng độ trong máu. Qua được rau thai.

- Chuyển hóa: 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 hóa.

#### 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 lười, 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: 6.000

- 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 hóa thuốc ở gan nên kéo dài t/2 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<sub>2</sub> trong cloramphenicol được thay bằng CH<sub>3</sub> - SO<sub>2</sub> -. 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 hóa**

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 phân 30s của ribosom vi khuẩn, ngăn cản RNA<sub>r</sub> chuyển acid amin vào vị trí A trên phức hợp ARNm - riboxom để tạo chuỗi polypeptid. Tác dụng trên:

- . Cảm 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, psittacos is, 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 hóa lipid thành acid béo tự do gây kích ứng viêm. Dùng liều thấp 250 × 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 hóa 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 phổi: gắn vào protein huyết tương từ 30% (oxytetracyclin) đến 50% (tetracyclin) hoặc trên 90% (doxycyclin). Thấm được vào dịch não tuỷ, rau 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, phân 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)	t/2	Phân loại tác dụng
Chlortetracycline	30	35	6- 8h	Tác dụng ngắn
	60- 70	90	-	-
Oxytetracyclin	-	65	-	
Tetracyclin				
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 hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, do thuốc kích ứng niêm mạc, nhưng thường là do loạn khuẩn

- Vàng răng trẻ em: tetracyclin lồng đọng vào răng trong thời kỳ đầu của sự vôi hóa (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 hóa mõi, 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 mắt...

Vì vậy, phải thận trọng theo dõi khi sử dụng và tránh dùng:

- . Cho phụ nữ có mang
- . 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 thẩm thấu 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
- *Clotetetracyclin* (Aureomycin): uống, tiêm t/m 1 - 2 g.
- *Oxytetracyclin* (Terramycin): uống 1 - 2 g; tiêm bắp, t/m 200 mg - 1g.
- *Minocyclin* (Mynocin): uống 100 mg × 2 lần; tiêm bắp hoặc t/m 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 công 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 staphylococcus.
- 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 dụng và phổ kháng khuẩn**

Gắn vào tiểu phần 50s của ribosom vi khuẩn, cản trở tạo chuỗi đa peptid (ngăn cản chuyển vị của ARN<sub>r</sub>) 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/2 từ 1h 30 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, nhิêm 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 hóa nhẹ (buồn nôn, nôn, tiêu chảy) và dị ứng ngoài da.

Tuy nhiên, lincomycin và clindamycin có thể gây viêm ruột kết mạc giả, 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 t/m 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 t/2 khoảng 3 ngày. Vì thế cho phép dùng 1 iều 1 lần/ ngày và thời gian điều trị ngắn. Thí 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, t/m: 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 tủy.

## 2.6. Nhóm Quinolon

### 2.6.1. Nguồn gốc và tính chất lý hóa

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 ARNm 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 hóa. 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 topoisomerase 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 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 tiêu hóa 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 fluoroquinolon 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 hóa 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 hóa: 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 hóa, 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 mang và đang nuôi con bú. Không dùng cho người thiếu G<sub>6</sub>PD.

#### **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 2g/ ngày, chia 2 lần. Đường tiêm t/m 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 tiêu hóa tốt, đạt nồng độ huyết tương gần với truyền tĩnh mạch.
- Phân phổi rộng, cả các mô ngoài mạch
- t/2 dài, không cần dùng nhiều lần
- Dễ dàng 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 hóa ở pH sinh lý, khuếch tán nhanh qua màng sinh học. Lúc đầu (1960) dùng chống đơn bào (trichomonas, amip) (xem bài "thuốc chữa amip"), sau đó (1970) thấy có tác dụng kháng khuẩn ký khí.

### 2.7.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Nitroimidazol có độc tính chọn lọc trên các vi khuẩn ký 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, là m thay đổi cấu trúc của ADN.

Phổ kháng khuẩn: mọi cầu khuẩn ký khí, trực khuẩn ký khí gram (-), trực khuẩn ký khí gram (+) tạo được bào tử. Loại trực khuẩn ký khí gram (+) không tạo được bào tử thường kháng được thuốc (propionibacterium).

### 2.7.3. Dược động học

Hấp thu nhanh qua tiêu hóa, ít gắn vào protein huyết tương, thẩm thấu được vào mọi mô, kể cả màng não, t/2 từ 9h (metronidazol) đến 14h (ornidazol). Thải trừ qua nước tiểu phần lớn dưới dạng còn hoạt tính, làm nước tiểu có thể bị xám 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, apxe não, dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật vùng bụng- hố chậu...

Có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh nhóm  $\beta$  lactam và aminosid.

Metronidazol (Flagyl), ornidazol (Tiberal): uống 1,5g hoặc 30 - 40 mg/ kg/ 24h.

(Xin xem thêm bài "thuốc chống amip")

## 2.8. Sulfamid

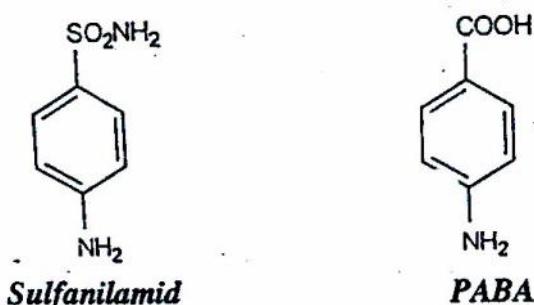
Năm 1935 Domagk đã phát hiện ra tính kháng khuẩn của một phẩm nhuộm là sulfamidochrysoidin (Prontosil), từ đó mở ra kỳ nguyên của các thuốc chống nhiễm khuẩn trước khi có penicilin.

### 2.8.1. Nguồn gốc và tính chất

Sulfamid đều là các chất tổng hợp, dẫn xuất của Sulfanilamid do thay thế nhóm  $- \text{NH}_2$  hoặc nhóm  $- \text{SO}_2\text{NH}_2$ . 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 hóa học gần giống với PABA nên sulfamid đã tranh chấp với PABA ngăn cản quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn.



Ngoài ra, sulfamid còn ức chế dihydrofolat synthetase, một enzym tham gia tổng hợp acid folic (xem sơ đồ mục 2.9). 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. Vì 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 rau thai, gây độc.
- Các quá trình chuyển hóa chủ yếu ở gan của sulfamid gồm:
  - . Acetyl hóa, từ 10- 50% tùy loại. Các sản phẩm acetyl hóa rất ít tan, dễ gây tai biến khi thải trừ qua thận. Các sulfamid mới có tỷ lệ acetyl hóa thấp (6 -16%) và sản phẩm acetyl hóa lại dễ tan.
  - . Hợp với acid glucuronic (sulfadimethoxin), rất dễ tan
  - . Oxy hóa

Thải trừ: chủ yếu qua thận (lọc qua cầu thận và bài xuất qua ống thận). Dẫn xuất acetyl hóa (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 được 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.  $t/2=6-8h$ , thải trừ 95% trong 24h. 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 sulfaguanidin (Ganidan), salazosulfapyridin (Salazopyrin).
- Loại thải trừ chậm: duy trì được nồng độ điều trị trong máu lâu,  $t/2$  có thể tới 7 - 9 ngày nên chỉ cần uống 1 lần/ngày. Hiện dùng sulfadoxin (Fanasil), phối hợp với pyrimethamin trong Fansidar để 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 hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
- Thận: do sulfamid ít tan và các dẫn xuất acetyl hóa kết tủa trong ống thận gây cơn đau bụng thận, đái máu, vô niệu (điều trị, dự phòng bằng uống nhiều nước và base hóa 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<sub>6</sub>PD), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy.
- 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<sub>6</sub>PD, 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 (xin 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 hóa:

- . Sulfaguanidin (Ganidan): viên nén 0,5g uống 3 - 4g/ ngày

. Sulfasalazin (Azalin): viên nén 0,5g uống 3 - 4 g/ ngày

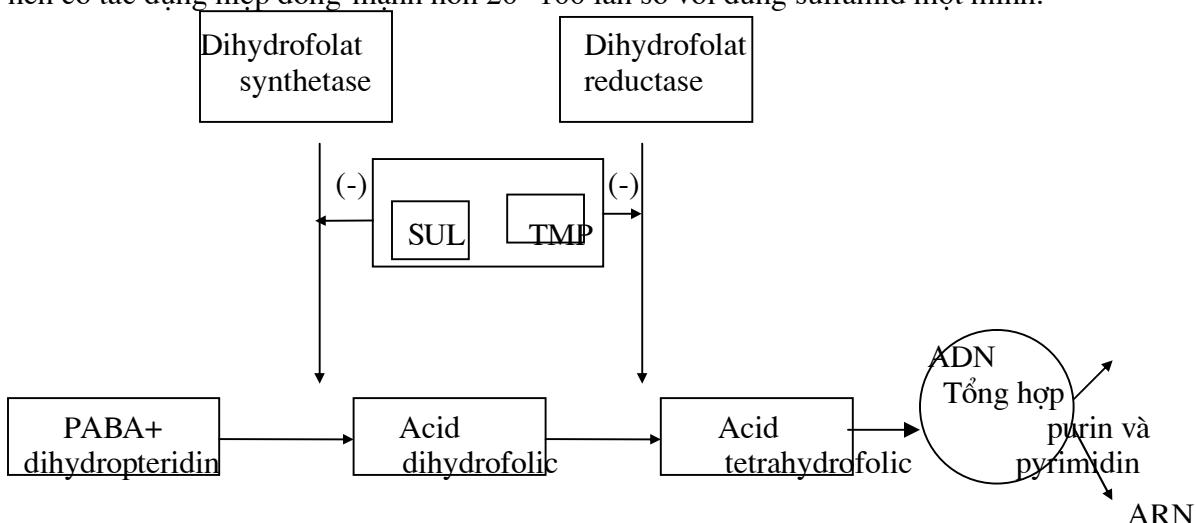
- Dùng bôi tại chỗ:

. Bạc sulfadiazin (Silvaden): 10mg/ g kem bôi

## 2.9. Phối hợp sulfamid và trimethoprim

### 2.9.1. Cơ chế tác dụng và phô 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.



**Hình 14.5. Vị trí tác dụng của sulfamid và trimethoprim trong quá trình tổng hợp acid folic**

Trimethoprim là một chất hóa 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 2000 lần mạnh hơn người.

Phô 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.

### 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 t<sub>1/2</sub> ≈ 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 2 thuốc được hấp thu qua đường uống, phân phối tốt vào các mô (dịch não tuỷ, màng, 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 đặc 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 hóa (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, cho 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 nghiệp hộ: 2 tháng; nhiễm khuẩn khớp háng: 3 - 6 tháng; nhiễm lao: 9 tháng...

5. Chọn thuốc được động học (hấp thu, phân phổi, chuyển hóa, thải trừ) phụ thuộc vào nơi nhiễm khuẩn và tình trạng bệnh nhân.
6. Cân 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 tối đa công tác dụng tại ổ nhiễm khuẩn, do liều lượng không hợp lý, do được 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. Vì 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  $\beta$  lactamase, cấu trúc của thành vi khuẩn không thay đổi 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 nhạy 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 hóa.

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 lâm sàng nếu nhiễm vi khuẩn đã kháng kháng sinh, mặc dù 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 2 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: penicillin + streptomycin
  - . Trimethoprim + sulfamethoxazol
  - . Kháng sinh  $\beta$  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 thay thế khung hiếu rã vụ phèi hít khung bóng siber:

- . Dò gác khung do sù chán lùa cát vi khuẩn
- . Tăng đặc tính cát khung sinh
- . Hiệu ứng phản ứng khung
- . Giảm khả năng trung cao

Nói chung, nên hạn chế phèi hít và tăng cường sinh phế réeng

##### 3.4.3. Một số nhiễm khuẩn thường gặp và cách chọn kháng sinh.

**DUỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

Bìa giấy i thiếu mét sè c, ch lùa chán kh, ng 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
<b>Cầu khuẩn Gr(+) Tô cçu vpng</b>	Áp xe Nhiễm khuẩn huyêt Viêm nை tேm m <sup>1</sup> c Viêm phai Viêm x--ng-tuû	Oxacillin Naftillin	Cephalosporin I Vancomycin	Clindamycin Erythromycin Trim+ sulfamethoxazol Ciprofloxacin + rifampin
Lian cçu sinh mñ (nhâm A)	Viêm hæng Viêm tai gi-a, xoang Viêm phai Nhiễm khuẩn huyêt	Penicilin Amoxicilin	Cephalosporin I Vancomycin	Erythromycin Clindamycin
Streptococcus viridans	Viêm nை tேm m <sup>1</sup> c Nhiễm khuẩn huyêt	Penicilin G Gentamycin	Ceptriaxon (III)	Vancomycin
Phô cçu	Viêm phai Viêm khí p Viêm xoang Viêm tai	Penicilin Amoxicilin	Cephalosporin I TMP- SMZ	Chloramphenicol macrolid Clindamycin
<b>Cầu khuẩn Gr(-) Moraxella catarrhalis</b>	Viêm tai Viêm xoang Viêm phai	Amox+ clavulanat Ampi+ subbactam TMP + SMZ	Cephalosporin II- III	Ciprofloxacin Tetracyclin Erythromycin
Neisseria meningitis		Pen. G- Rifampin	Ceft. Cefot. minocyclin	Ciprofloxacin
<b>Trực khuẩn Gr(+) Corynebacterium diphtheriae</b>	Viêm hæng Viêm phai Viêm thanh phô qufn	Erythromycin	Clindamycin	Cephalosporin I Rifampin
Corynebacterium species, i khý	Viêm nை tேm m <sup>1</sup> c Nhiễm khuẩn huyêt	Penicilin G + aminoglycosid Vancomycin	Rifampicin + penicilin G Ampicilin + sullactam	
<b>Trực khuẩn Gr(-) Escherichia coli</b>	Nhiễm khuẩn tiôt niöt	TMP- SMZ Ciprofloxacin Ampi+	Pen + øc chô penicilinase Aminoglycos	Aztreonam Nitrofurantoin Doxycycline

		Aminogl	id	
Proteus	Nhiêm khuẩn tiết niệu	Ampi/ Amox	Cephalosporin Aminoglycosid	Ciprofloxacin hoặc Ofloxacin
Pseudomonas aeruginosa	Nhiêm khuẩn tiết niệu  Viêm phế Nhiêm khuẩn huyêt	Pen. phæ réng Ceftazidim Ciprofloxacin Pen. phæ réng Aminoglycosid	Aminoglycosid Aztreonam  Ceftazidim + Aminogl Ciprofloxacin	Imipenem  Imipenem + aminogl Aztreonam + aminoglycosid
Salmonella	Thẳng hụt Phá thẳng hụt Nhiêm khuẩn huyêt	Ciprofloxacin Ceftriaxon TMP + SMZ	Ampicilin	Chloramphenicol
Shigella	Viêm ruét cecal	Ciprofloxacin	TMP + SMZ	Amoxicilin
Hemophilus influenzae	Viêm tai giữa Viêm xoang Viêm phế	TMP + SMZ Amoxicilin + clavulinat	Cefuroxim Amox/ Ampi	Ciprofloxacin Azithromycin
Vibrio cholerae	T <small>h</small>	Doxycyclin Ciprofloxacin	TMP + SMZ	Chloramphenicol

### CÂU HỎI 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  $\beta$  lactam theo cấu trúc hóa 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.

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

6. Hãy phân biệt đặc tính của các nhóm kháng sinh  $\beta$  - lactam, aminoglycosid, cloramphenicol, tetracyclin và quinolon.
7. Trình bày 6 nguyên tắc số đông kháng sinh an toàn và hợp lý.
8. Phân tích cách nguyên nhân thất bại trong việc điều trị kháng sinh và cách khắc phục.

## Bài 15: THUỐC KHÁNG VIRUS

### (NHÓM KHÁNG VIRUS SAO CHÉP NGƯỢC)

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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, nevirapine và indinavir.*

Virus gồm có loại 1 hoặc 2 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 AND virus (viêm gan B) và papillomavirus (hột com). Sau khi thâm nhập được vào nhân tế bào vật chủ, ADN virus được sao mã sớm vào ARN<sub>m</sub> bởi ARN<sub>m</sub> polymerase của tế bào vật chủ, ARN<sub>m</sub> 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 ARN<sub>m</sub> cho nó, hoặc là ARN virus được dùng như chính ARN<sub>m</sub> của nó. ARN<sub>m</sub> được dịch mã thành các protein virus, kể cả ARN polymerase, enzym chi phối sự tổng hợp nhiều ARN<sub>m</sub> virus.

Một nhóm ARN virus trong loại này là retrovirus có chứa enzym re verse 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 ARN<sub>m</sub> 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

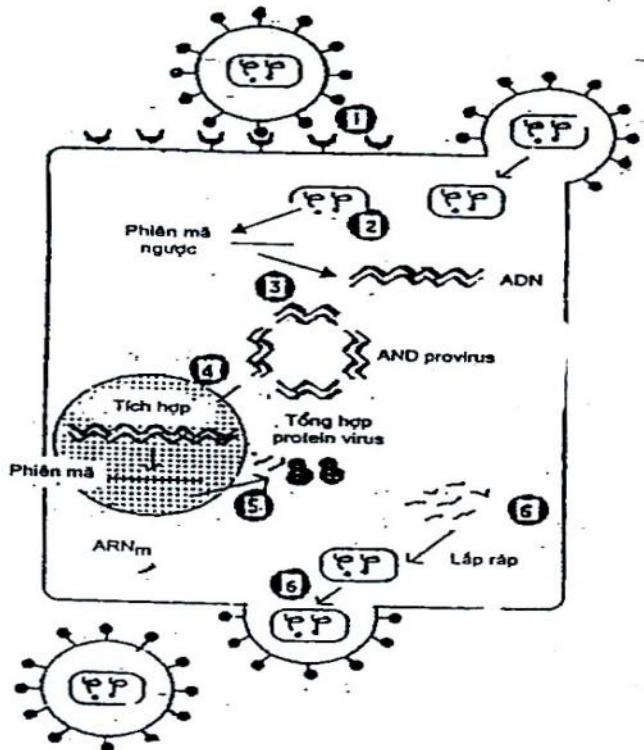
**Thuốc kháng virus sao chép ngược (Antiretroviral agents): thuốc chống HIV.**

HIV (human immunodeficiency virus) là virus sao chép ngược. ARN tấn công vào các tế bào lympho CD<sub>4</sub>, 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.

**Bảng 15.1: Các giai đoạn sao chép của virus và mục tiêu tác động  
của thuốc chống virus**

<i>Giai đoạn sao chép</i>	<i>Các nhóm thuốc</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Bám dính và xâm nhập<ul style="list-style-type: none"><li>Bám dính</li><li>Xâm nhập</li></ul></li><li>- Tháo vỏ<ul style="list-style-type: none"><li>Giải phóng genom của virus</li><li>- Sao mã của genom virus</li></ul></li><li>- Dịch mã của protein virus<ul style="list-style-type: none"><li>Các protein điều hòa (sớm)</li><li>Các protein cấu trúc (muộn)</li></ul></li><li>- Thay đổi sau dịch mã</li><li>- Tập hợp các thành phần của virion</li><li>- Thoát khỏi tế bào vật chủ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bẫy receptor hòa tan, kháng receptor kháng thể ức chế protein kết hợp.</li><li>- Chẹn kênh ion, chất làm vững bền màng capsid</li><li>Úc chế các enzym của virus: ADN polymerase, ARN polymerase, reverse transcriptase, helicase, primase hoặc integrase.</li><li>- Interferon, antisense oligonucleotid ribozym.</li><li>- Các chất ức chế protein điều hòa</li><li>- Các chất ức chế protease</li><li>- Interferon, các chất ức chế protein tập hợp</li><li>Chất ức chế neuraminidase, kháng thể kháng virus.</li></ul>



Hình 15.1. Quá trình phát triển của HIV trong tế bào vật chủ

- 1) Virus gắn vào các receptor  $CD_4$
- 2) Hòa màng và thoát vỏ của virus
- 3) Sao chép ngược từ ARN  $\rightarrow$  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 nẩy 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 hòa 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:

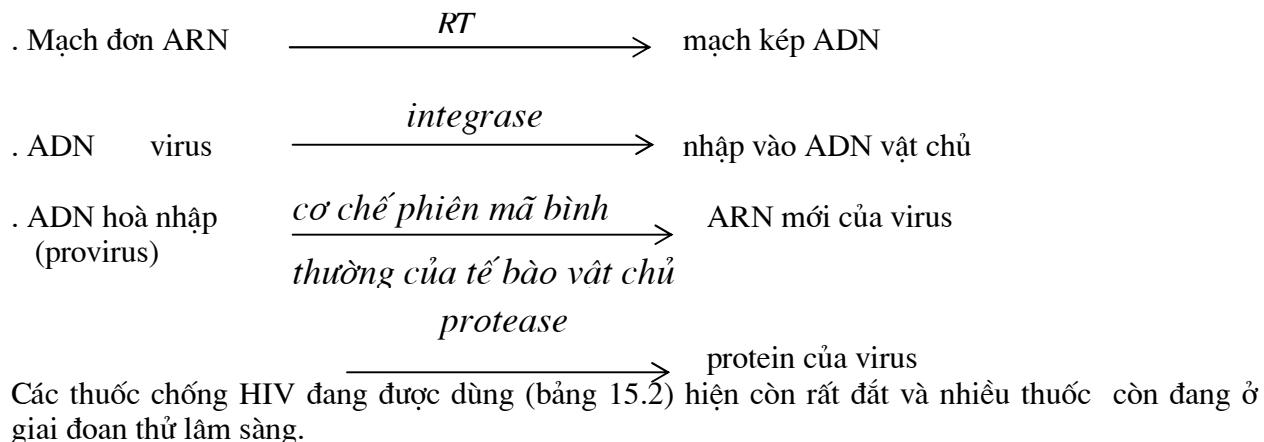
- Thuốc ức chế nucleosid reverse transcriptase (NRTI): tác dụng rất sớm ở giai đoạn sao chép của HIV, ngăn cản nhiễm khuẩn cấp tính của tế bào, rất ít tác dụng trên tế bào đã nhiễm HIV. Các thuốc này đều là “tiền thuốc”, có cấu trúc tương tự như một thành phần cấu tạo của ADN nhưng phải được enzym ở bào tương của tế bào vật chủ phosphoryl hóa 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 hóa như NRTI và chỉ có tác động trên HIV - 1. Tất cả đều chuyển hóa ở gan qua Cyt. P<sub>450</sub>, gây cảm ứng enzym nên làm tăng chuyển hóa 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. Úc 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:



Bảng 15.2: Các thuốc chống HIV

Tên gốc	Tên thương mại	Hiệu quả kháng HIV
<b>Úc chế nucleosid</b>		
<b>reverse transcriptase(NRT)</b>		
Zidovudin	AZT, Retrovir, Videx EC	++
Didanosin	ddI, Videx	++
	D4T, Zerit	++

Stavudin	ddC, Hivid	+
Zalcitabin	3 TC, Epivir	++
Lamivudin		
<b>Ức chế nonnucleosid</b>		
<b>reverse transcriptase (NNRT)</b>	Viramune	+++
Nevirapin	Sustiva	+++
Efavirenz		
<b>Ức chế protease</b>		
Saquinavir	Crixivan	+++
Indinavir	Norvir	+++
Ritonavir	Viracept	+++
Nelfinavir	Agenerase	+++
Amprenavir	Kaletra	+++
Lopinavir		

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 hóa 3 lần để thành zidovudin 5-triphosphat mới có hoạt tính. Trong tế bào, dạng hoạt tính có  $t/2 \approx 3$  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 hóa và phân bố vào mọi mô, nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 60% trong huyết tương. Sinh khả dụng khoảng 65%;  $t/2$  huyết tương là 1,1 giờ, nhưng dạng hoạt tính trong tế bào có  $t/2 \approx 3$  giờ. Thải trừ 90% qua thận dưới dạng chuyển hóa và không chuyển hóa.

#### 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 hóa 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 hóa nội bào, didanosin được 3 lần phosphoryl hóa 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 hòa 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 µg/ mL. Nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 20% nồng độ huyết tương. Thời gian bán thải là 0,6 - 1,5 giờ, nhưng t/2 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 thận 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 hóa- 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 k hông dung nạp với AZT hoặc dùng AZT ≥ 4 tháng nhưng bệnh ít thuyền 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<sup>2</sup> : 75 mg × 2 lần/ ngày

0,5- 0,7 m<sup>2</sup> : 50 mg × 2 lần/ ngày

Phải uống lúc đói, trước bữa ăn 1 giờ. Nhai nát viên thuốc hoặc hòa 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 Ủ CƠ 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 hóa, thẩm thấu qua rau thai và sữa. Nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 45% nồng độ huyết tương. Thời gian bán thải là 25- 30 giờ. Chuyển hóa ở gan qua cytochrom P<sub>450</sub>.
- 2.3. Tác dụng không mong muốn: phát ban, sốt, nhức đầu ngứa gà và tăng transaminase.
- 2.4. Liều lượng: Nevirapin (Viramune) viên 200 mg × 1- 2 viên/ ngày.

## 3. THUỐC Ủ CƠ CHẾ PROTEASE

### 3.1. Indinavir

#### Úc chế đặc hiệu HIV- 1 protease

Dùng kết hợp với một thuốc úc 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 úc chế mạnh cytochrom P<sub>450</sub> nên có tương tác với nhiều thuốc chuyển hóa qua cytochrom này.

### 3.2. Ritonavir

#### Úc 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 hóa, tê bì, tăng transaminase, tăng triglycerid máu.

Cũng úc chế mạnh cytochrom P<sub>450</sub> 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, 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

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

- 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.

**CÂU HỎI 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, nevirapine và indinavir.*

## Bài 16: THUỐC KHÁNG NẤM

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

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, được 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 2 loại, nhiễm nấm toàn thân và nhiễm nấm ngoài da, niêm mạc. Các thuốc chống nấm vì thế cũng được chia làm 2 loại, toàn thân và tại chỗ. Nhưng thực ra thuốc toàn thân cũng có tác dụng tại chỗ và ngược lại.

### 1. THUỐC CHỐNG 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 tối 95%, chủ yếu vào  $\beta$ -lipoprotein. Chỉ dùng đường truyền tĩnh mạch, thẩm nhiễm 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  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ . Truyền dung dịch NaCl 0,9% có thể làm giảm độc tính cho thận.

Ngoài ra có thể thấy bất thường test chức phận gan, thiếu máu do giảm sản xuất erythropoietin của thận.

### **1.1.5. Chế phẩm và liều lượng**

- Amphotericin B (Fungizon) tiêm, truyền tĩnh mạch. Lọ 50 mg bột đóng khô để pha thành dịch treo trong glucose 5%, truyền 0,5 -0,6mg/kg trong 4giờ.
- 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 DNA, và thành fluorouridin tri phosphat (FUTP) ức chế tổng hợp RNA. 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 hóa (>90%), đạt pic huyết tương sau 1 -2giờ, ít gắn vào protein huyết tương, thẩm thấu 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.

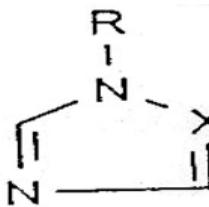
Không dùng dạng tiêm.

## **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 cytochrome P<sub>450</sub> 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<sub>2</sub> 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 t/2 = 7-8 giờ. Vào dịch não tuỷ bằng 1% liều dùng.

- Độc tính: Kém fluconazol và itraconazol là ức chế cả cytocrom P450 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 chuyển hóa qua P450.

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 cytochrome P450 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, t/2 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 4lần 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 200mg/ngày × 7 ngày.
- . Candida miệng: 100mg/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. Rất tan 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%, t/2 = 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 hóa Zidovudin).

Thời gian điều trị tùy 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 gãy thoi phân bào nên kìm hãm sự phát triển của nấm.

#### ***1.4.3. Dược động học***

Hấp thu qua tiêu hóa 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 mỡ sẽ dễ hấp thu vì thuốc không tan trong nước. Đạt pic sau 4 giờ và  $t/2 = 24$  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, ngứa gà, không làm được việc khéo léo, mệt mỏi, nhìn mờ, rối loạn tiêu hóa...

#### **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 CHỐNG 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.

## **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày cơ chế tác dụng và độc tính của amphotericin B và griseofulvin.

So sánh ketoconazol, itraconazol và fluconazol về được động học, độc tính và áp dụng điều trị.

## Bài 17: THUỐC CHỐNG LAO - THUỐC ĐIỀU TRỊ PHONG

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được 5 thuốc chống lao thường dùng về các mặt tác dụng, cơ chế tác dụng, những điểm chính về được 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 được 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 3 lớp: phospholipid trong cùng, polysaccharid liên kết với peptidoglycan. Các peptidoglycan được gắn với arabinogalactose 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 khuyếch tán của các thuốc chống lao vào trong tế bào và sức đề kháng của vi khuẩn với các tác nhân hóa 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 hóa 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 hóa 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, tùy theo thể bệnh có thể dùng một số phương pháp điều trị thích hợp như phẫu thuật, cắt lọc, bó bột hoặc chọc hút v.v...

Hiện nay thuốc chống lao được chia thành 2 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 mcg/ml. Khi nồng độ cao trên 500mcg/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 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<sup>2+</sup> và ức chế cạnh tranh với nicotinamid và pyridoxin làm rối loạn chuyển hóa của trực khuẩn lao.

##### *1.1.1.2. Dược động học*

Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 -2 giờ, nồng độ thuốc trong máu đạt tới 3-5mcg/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 tư ống đương với nồng độ trong máu.

Thuốc được chuyển hóa ở gan nhờ phản ứng acetyl hóa, thuỷ phân và liên hợp với glycin. Sự acetyl hóa 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 hóa. Gần đây, một số tác giả cho rằng dạng acet yl hóa 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 B6 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 hóa của isoniazid bị chuyển hóa qua cytocrom - P<sub>450</sub> sinh ra gốc tự do gây tổn thương tế bào gan.

Một số thuốc gây cảm ứng cytocrom - P<sub>450</sub> như phenobarbital, rifamycin gây tăng tổn thương gan của INH.

- Isoniazid ức chế sự hydroxyl hóa 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 2ml chứa 50mg hoặc 100mg/ml; Siro 10 mg/ml.

- Phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị tất cả các thể lao. Người lớn dùng 5mg/kg thể trọng, trẻ em 10-20mg/kg thể trọng, tối đa 300mg/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 300mg/ 24 giờ, trẻ em 10mg/kg thể trọng, tối đa 300mg/24 giờ kéo dài 3 - 6 tháng. Khi điều trị, cần dùng kèm vitamin B<sub>6</sub> 10-50mg /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 hóa 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 hóa. 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 hóa 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 hóa một số thuốc thông qua tác dụng gây cảm ứng cytocrom - P<sub>450</sub> như: thuốc tránh thai, phong tỏa 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 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 nhạy cảm gây nên.
- Liều dùng cho người lớn 1 lần trong 1 ngày 10 - 20mg/kg thể trọng, tối đa 600mg/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 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<sup>2+</sup> và Cu<sup>2+</sup>.

#### *1.1.3.3. Dược động học:*

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, 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<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, đặc biệt là thận, phổi, nước bọt, thần kinh thị giác, gan, tụy v.v... Sau 24 giờ, một nửa lượng thuốc uống vào được thải ra ngoài qua thận, 15% dưới dạng chuyển hóa.

#### *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 hóa, 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<sup>2+</sup>, ethambutol tạo chelat với Zn<sup>2+</sup> gây viêm.

#### *1.1.3.5. Áp dụng điều trị:*

Ethambutol viên nén 100 đến 400mg được phối hợp với các thuốc chống lao để điều trị các thể lao, người lớn uống liều khởi đầu 25mg/kg/ngày trong 2 tháng sau đó giảm liều xuống 15mg/kg/ngày. Trẻ em uống 15mg/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 khuẩn lao mạnh đặc biệt vi khuẩn trong hang lao và một số vi khuẩn Gram (+) và Gram (-). Nồng độ 10mcg/ml có tác dụng diệt trực khuẩn lao.

Được phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao. Tiêm bắp hàng ngày hoặc cách ngày liều 15mg/kg thể trọng, tối đa không vượt quá 1g/ngày. Đối với người cao tuổi, liều dùng 500 - 750mg/ngày.

Được 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 đai thực bào có pH acid và tế bào đơn nhân với nồng độ 12,5mcg/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 hóa. 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 sulfonylure.

##### *1.1.5.4. Áp dụng điều trị:*

Viên nén 500mg.

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 35mg/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 hóa, sau 3 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu và thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng đã chuyển hóa.

- 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 10mg/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 500mg cách 5 ngày tăng 125mg đến khi đạt 15 - 20mg/kg thể trọng và không vượt quá 1gam/24giờ.

#### **1.2.2. Acid paraaminosalicylic (PAS)**

Là thuốc kìm khuẩn lao có cơ chế tác dụng giống sulfonamid, nhưng không có tác dụng trên các vi khuẩn khác. Liều dùng: 200- 300mg/kg/ngày, tối đa 14 - 16g/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 ức chế tối thiểu với trực khuẩn lao  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Liều điều trị lao 1g/ 24 giờ.

- Capreomycin là 1 peptid vòng có tác dụng chống lao với liều 15 - 30 mg/ kg/ 24 giờ.

- Ofloxacin và ciprofloxacin là 2 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  $0,25 - 3 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Trong điều trị lao ciprofloxacin uống 1,5g chia 2 lần/ngày; ofloxacin uống 600 - 800 mg/ngày.

- Azithromycin và clarythromycin là 2 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 xin 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  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Trong lâm sàng có thể phối hợp với INH để điều trị lao. Liều dùng hàng ngày 150mg.

#### **1.2.5. Clofazimin**

Thuốc được dùng cho những bệnh nhân có trực khuẩn lao đa kháng thuốc với liều dùng 200mg/24 giờ.

(Chi tiết xin đọc bài "thuốc điều trị phong").

### 1.3. Sự kháng thuốc của vi khuẩn lao

Tỉ 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 3 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 2 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 10mm 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) hàng ngày.

- Điều trị duy trì hàng 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<sub>3</sub> R<sub>3</sub> E<sub>3</sub> \***

- Điều trị tấn công hàng ngày liên tục trong hai tháng với 5 loại thuốc SHRZE, một tháng tiếp theo dùng hàng 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 hàng 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-aminobenzoic acid 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 hóa. 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 hóa ở gan nhờ phản ứng acetyl hóa tạo thành monoacetyl-DDS không có tác dụng kìm khuẩn. Sự chuyển hóa 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 khuẩn phong, không diệt khuẩn. Cơ chế tác dụng giống sulfonamid. Cơ chế chi tiết xin 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<sub>6</sub>PD.
- 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 tỉ 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 25mg, 100mg uống khởi đầu liều thấp 50mg/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<sub>6</sub>PD 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 xin 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 mô 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 100mg - phối hợp với dapson và rifampin điều trị một số thể phong với liều 50mg/24 giờ hoặc 100-300mg/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 hóa 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 cù. Liều dùng 100 - 300mg/24 giờ. Do gây quái thai, đặc biệt giai đoạn 24 - 36 tuần đầu của 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 hàng ngày 250 - 375mg.

Chi tiết xin 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 hóa trị liệu, không dùng một loại thuốc để điều trị phong và thường dùng 3 thuốc dapson, rifampicin và clofazimin.
- Phối hợp hóa 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

<i>Dapson</i>	<i>Rifampicin</i>	<i>Clofazimin</i>	<i>Thời gian điều trị</i>	<i>Theo dõi</i>
100mg tự uống mỗi ngày	600mg mỗi tháng uống 1 lần có giám sát	300mg mỗi tháng uống 1 lần có giám sát + 50mg hàng 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)

### Phác đồ điều trị nhóm ít vi khuẩn

<i>Dapson</i>	<i>Rifampicin</i>	<i>Thời gian điều trị</i>	<i>Theo dõi</i>
100mg tự uống hàng ngày	600mg mỗi tháng uống 1 lần có giám sát	6 tháng	Sau 1-2-4-6 tháng (trong 3 năm)

### Phác đồ điều trị nhóm bệnh nhiêu vi khuẩn ở trẻ em

<i>Cân nặng trẻ</i>	<i>Rifampicin hàng tháng có kiểm tra (uống)</i>	<i>Clofazimin</i>		<i>Dapson tự uống hàng ngày</i>	<i>Thời gian điều trị</i>
		<i>Hàng tháng có giám sát (uống)</i>	<i>Hàng tuần, hàng ngày tự uống</i>		
≤ 20 kg	150mg	100mg	100mg (hàng tuần)	25mg	Ít nhất 2 năm hoặc đến khi
21-30kg	300mg	150-200mg	150mg (hàng tuần)	25-50mg	

31-50kg	450mg	200-300mg	50mg (hàng tuần)	50-75mg	xét nghiệm âm tính
---------	-------	-----------	---------------------	---------	-----------------------

#### 2.5.4. Phác đồ điều trị nhóm bệnh ít vi khuẩn ở trẻ em

Cân nặng trẻ	Rifampicin hàng tháng có giám sát (uống)	Dapson hàng ngày tự uống	Thời gian điều trị
≤ 20kg	150 mg	25mg	6 tháng
21 — 30 kg	300mg	25 — 50 mg	
31 — 50 kg	450 mg	50 — 70 mg	

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm được động học và tác dụng không mong muốn của INH và các nguyên tắc điều trị lao.
- Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm được động học và tác dụng không mong muốn của rifampicin, và phác đồ điều trị lao hiện nay.
- Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm được động học và tác dụng không mong muốn của ethambutol và pyrazinamid.
- Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm được động học và tác dụng không mong muốn của streptomycin.
- Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm được động học và tác dụng không mong muốn của dapson.
- Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm được động học và tác dụng không mong muốn của clofazimin.
- Trình bày nguyên tắc và phác đồ điều trị phong hiện nay.

## Bài 18: THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng của các thuốc chống sốt rét.*
2. *Trình bày được tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc chống sốt rét.*
3. *Giải thích được nguyên nhân kháng thuốc sốt rét của plasmodium falciparum.*

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh sốt rét đã được Hypocrate mô tả cách đây hơn 2000 năm, là bệnh truyền nhiễm, do plasmodium gây ra, plasmodium là một loại ký sinh trùng không những gây bệnh cho người mà cho cả súc vật. Bốn loài ký sinh trùng sốt rét gây bệnh cho người là: P. falciparum, P.vivax, P.malariae và P.ovale.

Ở Việt nam, sốt rét do P.falciparum chiếm khoảng 70 - 80%, do P.vivax 20- 30%, P.malariae 1- 2% còn P.ovale hầu như không có. Dịch sốt rét do P.falciparum thường xảy ra đột ngột, diễn biến nặng, tử vong cao nhưng thời gian tồn tại của dịch ngắn.

Người có thể nhiễm bệnh sốt rét theo 3 phương thức:

- Do muỗi truyền: Đây là phương thức nhiễm chủ yếu và quan trọng nhất.
- Do truyền máu.
- Truyền qua rau thai.

Việc điều trị sốt rét hiện nay còn gặp nhiều khó khăn vì ký sinh trùng sốt rét (đặc biệt là P.falciparum) đã kháng lại nhiều thuốc chống sốt rét. Hơn nữa, Việt nam có khoảng 35 triệu người sống trong vùng sốt rét lưu hành (trong đó có 15 triệu người sống trong vùng sốt rét lưu hành nặng), nên muốn điều trị sốt rét có hiệu quả phải triệt để tuân thủ phác đồ điều trị của chương trình phòng chống sốt rét quốc gia.

### 2. CHU KỲ SINH HỌC CỦA KÝ SINH TRÙNG SỐT RÉT

#### 2.1. Chu kỳ phát triển trong cơ thể người (chu kỳ sinh sản vô tính)

##### 2.1.1. Giai đoạn ở gan

Khi muỗi đốt người, thoa trùng (ở trong tuyến nước bọt muỗi) chui qua mạch máu để lưu thông trong máu. Sau 30 phút, thoa trùng vào gan để phát triển trong tế bào gan thành thể phân liệt (10 - 14 ngày), sau đó phá vỡ tế bào gan và giải phóng ra các mảnh trùng. Giai đoạn này gọi là giai đoạn tiên hồng cầu.

Với P.falciparum, tất cả mảnh trùng đều vào máu và phát triển ở đó. Còn P.vivax và P.ovale, ngoài sự phát triển tức thì của các thoa trùng để thành thể phân li ết, còn có sự

phát triển muộn hơn của một số thoa trùng khác. Những thoa trùng này không phát triển ngay thành thể phân liệt mà tạo thành các thể ngủ. Các thể ngủ phát triển từng đợt thành phân liệt, vỡ ra và giải phóng những mảnh trùng vào máu gây nên nhữ ng cơn tái phát xa (thể ngoại hồng cầu).

### **2.1.2. Giai đoạn ở máu**

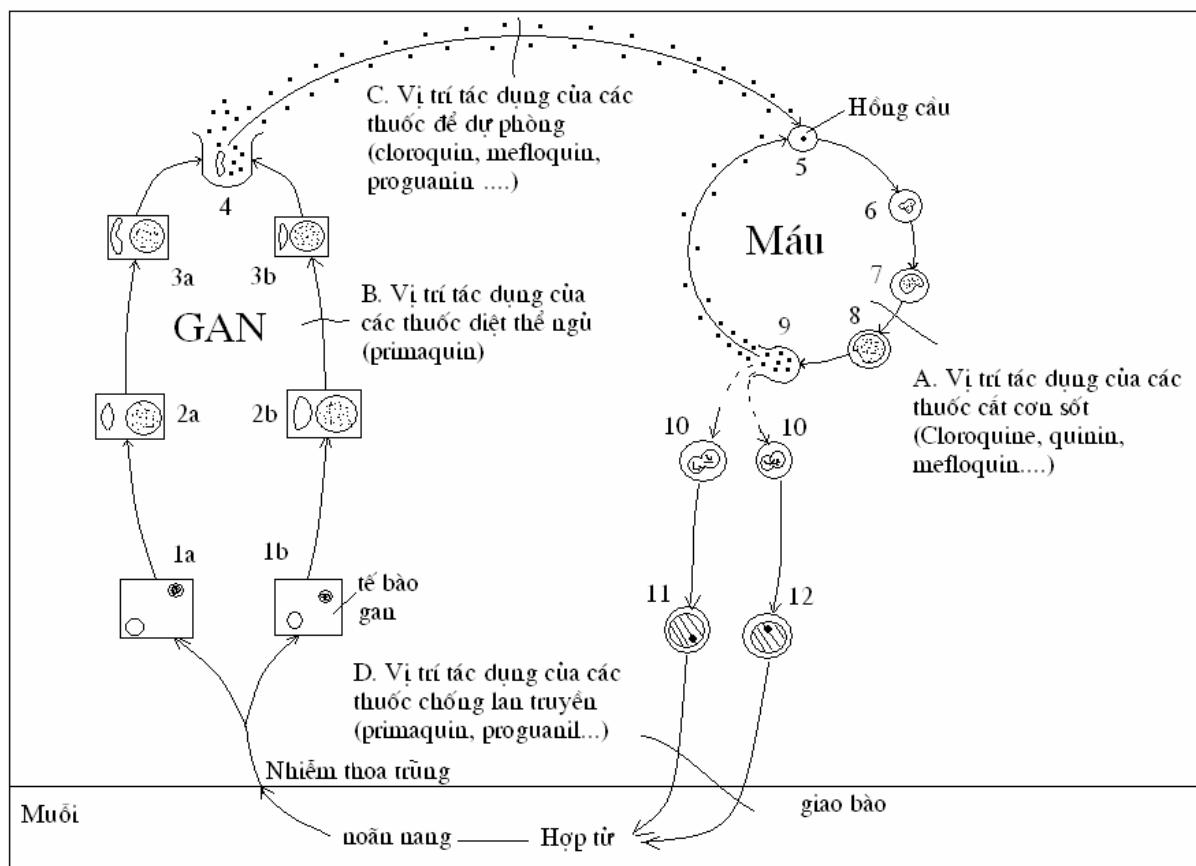
Các mảnh trùng từ gan xâm nhập vào hồng cầu, lúc đầu là thể tư dưỡng rồi phát triển thành phân liệt non, phân liệt già. Thể phân liệt già sẽ phá vỡ hồng cầu giải phóng ra những mảnh trùng. Lúc này tương ứng với cơn sốt xảy ra trên lâm sàng.

Hầu hết các mảnh trùng này quay trở lại ký sinh trong các hồng cầu mới, còn một số biệt hóa thành những thể hữu giới, đó là những giao bào đực và giao bào cái.

## **2.2. Chu kỳ phát triển trong cơ thể muỗi (chu kỳ sinh sản hữu tính)**

Giao bào đực và cái được muỗi hút vào dạ dày sẽ phát triển thành những giao tử đực và cái, qua sinh sản hữu tính sinh ra thoa trùng. Các thoa trùng đến tập trung trong tuyến nước bọt của muỗi là tiếp tục truyền bệnh cho người khác.

## **Chu kỳ của ký sinh trùng sốt rét và vị trí tác dụng của các thuốc điều trị sốt rét**



1a: Thoa trùng vào tế bào gan

2a,3a: Thể phân liệt phát triển trong tế bào gan

4: Giải phóng các mảnh trùng

5: Mảnh trùng vào hồng cầu

6: Thể tư dưỡng trong hồng cầu

7,8: Thể phân liệt phát triển trong hồng cầu

9: Phá vỡ hồng cầu và giải phóng các mảnh trùng

10,11,12: Phát triển thành giao bào đực và giao bào cái

1b, 2b, 3b: Phát triển của thể ngủ.

### 3. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT THƯỜNG DÙNG

#### 3.1. Thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu

##### 3.1.1. Cloroquin (Aralen, Avloclor, Malarivon, Nivaquin)

Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của 4 amino quinolein

###### 3.1.1.1. Tác dụng

Cloroquin có hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét, tác dụng vừa phải với giao bào của P.vivax, P.malariae và P.ovale. Không ảnh hưởng tới giao bào của P.falciparum.

Cơ chế tác dụng: Để tồn tại, ký sinh trùng sốt rét "nuốt" hemoglobin của hồng cầu vật chủ vào không bào thức ăn. Ở đó, hemoglobin được chuyển thành heme (ferriprotoporphyrin IX) là sản phẩm trung gian có độc tính gây ly giải màng. Heme được chuyển thành sắc tố hemozoin ít độc hơn nhờ enzym polymerase. Cloroquin ức chế polymerase, làm tích lũy heme, gây độc với ký sinh trùng sốt rét, làm ly giải ký sinh trùng.

Thuốc tập trung trong không bào thức ăn của ký sinh trùng sốt rét, làm tăng pH ở đó và ảnh hưởng đến quá trình giáng hóa hemoglobin, làm giảm các amino acid cần thiết cho sự tồn tại của ký sinh trùng.

Cloroquin còn có thể gắn vào chuỗi xoắn kép DNA ức chế DNA và RNA polymerase, cản trở sự tổng hợp nucleoprotein của ký sinh trùng sốt rét.

### *3.1.1.2. Dược động học*

Cloroquin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 90%. Sau khi uống 3 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, 50 - 65% thuốc gắn với protein huyết tương. Khuếch tán nhanh vào các tổ chức. Thuốc tập trung nhiều ở hồng cầu, gan, thận, lách và phổi. Ở hồng cầu nhiễm ký sinh trùng sốt rét, nồng độ thuốc cao gấp 25 lần hồng cầu bình thường.

Chuyển hóa chậm ở gan, cho desethylcloroquin vẫn diệt được plasmodium. Thải trừ chậm, khoảng 50- 60% qua nước tiểu. Thời gian bán thải 3 - 5 ngày, có khi tới 12- 14 ngày.

### *3.1.1.3. Tác dụng không mong muốn*

Với liều điều trị, thuốc thường dung nạp tốt, ít gặp các tác dụng không mong muốn: đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy, rối loạn thị giác, phát ban, ngứa (đặc biệt ở lưng). Uống thuốc khi no có thể làm giảm các tác dụng này.

Khi dùng liều cao và kéo dài thuốc có thể gây tan máu (ở người thiếu G<sub>6</sub>PD), giảm thính lực, nhầm lẫn, co giật, nhìn mờ, bệnh giác mạc, rụng tóc, biến đổi sắc tố của tóc, da xạm nâu đen, hạ huyết áp.

### *3.1.1.4. Áp dụng điều trị*

Chỉ định:

- Cloroquin được dùng trong điều trị và phòng bệnh sốt rét
- Thường dùng trong sốt rét thể nhẹ và trung bình (ở những vùng và ký sinh trùng còn nhạy cảm với thuốc) không dùng khi sốt rét nặng hoặc có biến chứng.

Điều trị dự phòng cho những người đi vào vùng có sốt rét lưu hành.

- Thuốc còn được dùng để diệt amip ở gan, trong viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ.

**Chống chỉ định:**

- Chống chỉ định: bệnh vẩy nến, rối loạn chu yển hóa porphyrin, tiền sử động kinh và bệnh tâm thần, phụ nữ có thai.
- Thận trọng: cần khám mắt trước khi dùng thuốc dài ngày và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

Chú ý tới những người có bệnh về gan, thận, có bất thường về thính giác và thị giác, nghiện rượu, rối loạn về máu và thần kinh, thiếu hụt G<sub>6</sub>PD.

**Liều lượng:**

Chương trình phòng chống sốt rét Việt nam dùng viên cloroquin phosphat 250 mg ≈ 150 mg cloroquin base

- Điều trị sốt rét: uống cloroquin phosphat 3 ngày

Ngày đầu: 10 mg cloroquin base/ kg, chia 2 lần

Ngày thứ 2, 3: 5 mg cloroquin base/ kg

- Điều trị dự phòng; 5 mg cloroquin base/ kg/ tuần cho cả người lớn và trẻ em.

**3.1.1.5. Tương tác thuốc**

- Các thuốc kháng acid hoặc kaolin có thể làm giảm hấp thu cloroquin, vì vậy chỉ uống cloroquin sau khi dùng thuốc này 4 giờ

- Cimetidin làm giảm chuyển hóa và thải trừ, tăng thể tích phân bố của Cloroquin
- Dùng cloroquin kết hợp với proguanil làm tăng tai biến loét miệng.
- Cloroquin làm giảm khả năng hấp thu ampicilin

**3.1.2. Quinin**

Là alcaloid chính của cây Quinquina, đã được dùng điều trị sốt rét hơn 300 năm (từ 1630)

**3.1.2.1. Tác dụng**

Quinin có tác dụng nhanh, hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét. Thuốc diệt được giao bào của P.vivax và P.malariae nhưng ít hiệu lực đối với giao bào của P.falciparum.

Cơ chế tác dụng của quinin tương tự như cloroquin. Ngoài tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét, quinin còn có một số tác dụng khác.

- Kích ứng tại chỗ: khi uống thuốc kích ứng dạ dày, gây buồn nôn, nôn. Tiêm dưới da rất đau, có thể gây áp xe vô khuẩn, vì vậy nên tiêm bắp sâu.
- Tim mạch: liều cao quinin gây giãn mạch, ức chế cơ tim, hạ huyết áp (khi tiêm tĩnh mạch nhanh).
- Cơ trơn: làm tăng co bóp tử cung đều đặn trong những tháng cuối của thời kỳ có thai, ít tác dụng trên tử cung bình thường hoặc mới có thai.

### 3.1.2.2. *Dược động học*

Thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ruột, sau khi uống 1 - 3 giờ thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, nồng độ trong huyết tương thường gấp 5 lần trong hồng cầu. Gắn với protein huyết tương khoảng 80%, qua được rau thai và sữa, 7% vào dịch não tủy. 80% thuốc được chuyển hóa qua gan và thải trừ phần lớn qua thận. Thời gian bán thải 7 - 12 giờ trên người bình thường và 8 - 21 giờ ở người bị sốt rét.

### 3.1.2.3. *Tác dụng không mong muốn*

- Hội chứng quinin; thường gặp khi nồng độ thuốc trong máu trên 7 - 10 µg/ mL với các biểu hiện: đau đầu, nôn, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác. Phải ngừng thuốc khi các triệu chứng tiến triển nặng hơn.
- Độc với máu: thuốc có thể gây tan máu (hay gặp ở người thiếu enzym G<sub>6</sub>PD). Giảm bạch cầu, giảm prothrombin, mất bạch cầu hạt... là những dấu hiệu ít gặp hơn.
- Hạ đường huyết có thể gặp khi dùng quinin với liều điều trị.
- Độc tính nghiêm trọng (do quá liều hoặc dùng lâu dài): sốt, phản ứng da (ngứa, phát ban...), rối loạn tiêu hóa, điếc, giảm thị lực (nhìn mờ, rối loạn màu sắc, nhìn đôi...), tác dụng giống quinidin.
- Khi dùng liều cao quinin có thể gây xẩy thai, dị tật bẩm sinh ở thai nhi.
- Trong một vài trường hợp, khi tiêm tĩnh mạch quinin có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối.

### 3.1.2.4. *Áp dụng điều trị*

**Chỉ định:**

- Điều trị sốt rét nặng do P.falciparum và sốt rét ác tính, hay dùng ở những vùng mà P.falciparum kháng cloroquin. Uống quinin sulfat kết hợp với các thuốc chống sốt rét khác như tetracyclin (hoặc doxycyclin), fancidar, mefloquin hoặc artemisinin.
- Quinin còn được chỉ định cho phụ nữ có thai (thay thế cloroquin khi bị kháng thuốc). Vì hiệu lực kém hơn cloroquin nên quinin không dùng để điều trị đợt cấp do P.vivax, P.malariae và P.ovale; không dùng khi P.falciparum còn nhạy cảm với cloroquin.
- Phòng bệnh: vì có nhiều độc tính nên quinin ít được dùng để phòng bệnh. Tuy nhiên ở những vùng P.falciparum kháng cloroquin, khi không có mefloquin và doxycyclin, có thể phòng bệnh bằng quinin.

**Chống chỉ định, thận trọng:**

- Chống chỉ định: người nhạy cảm với thuốc, tiền sử có bệnh về tai, mắt, tim mạch.
- Không dùng quinin phối hợp với mefloquin ở bệnh nhân thiếu G<sub>6</sub>PD.
- Thận trọng: bệnh nhân suy thận phải giảm liều thuốc

**Liều lượng:**

- Điều trị sốt rét do *P.falciparum* kháng cloroquin (thể nhẹ và trung bình): uống quinin sulfat 30 mg/ kg/ ngày, chia 3 lần. Một đợt điều trị 7 ngày.

- Điều trị sốt rét nặng và sốt rét ác tính: tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch quinin hydrochlorid.

Tiêm bắp: 30 mg/ kg/ ngày, trong 7 ngày

Truyền tĩnh mạch: quinin hydrochlorid 10 mg/ kg mỗi 8 giờ (với 10 mL/ kg dịch truyền)

Theo dõi đến khi bệnh nhân tỉnh, chuyển sang tiêm bắp hoặc uống cho đủ liều điều trị.

### 3.1.2.5. Tương tác thuốc

- Các thuốc kháng acid chứa nhôm làm chậm hấp thu quinin
- Quinin làm tăng nồng độ digoxin trong máu do giảm độ thanh thải của thuốc.
- Làm tăng tác dụng của warfarin và các thuốc chống đông máu khác khi dùng phối hợp.
- Cimetidin làm chậm thải trừ quinin, acid hóa nước tiểu làm tăng thải quinin.

### 3.1.3. Fansidar

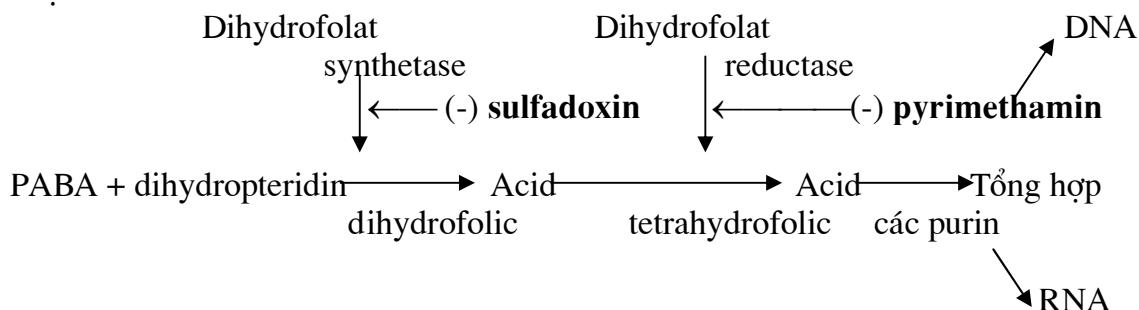
Là thuốc phối hợp giữa sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg.

#### 3.1.3.1. Tác dụng

Sulfadoxin thuộc nhóm sulfamid thải trừ rất chậm. Thuốc có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của *P.falciparum*, tác dụng chủ yếu với *P.vivax*, không ảnh hưởng tới giao bào và giai đoạn ở gan của *P.falciparum* và *P.vivax*.

Pyrimethamin là dẫn xuất của diaminopyrimidin, có tác dụng chậm đối với thể vô tính trong hồng cầu của bốn loài ký sinh trùng sốt rét. Thuốc còn ức chế các thể hữu tính phát triển trong cơ thể muỗi nên có tác dụng ngăn chặn sự lan truyền sốt rét trong cộng đồng.

Sulfadoxin và pyrimethamin ức chế 2 enzym của 2 giai đoạn khác nhau trong quá trình tổng hợp acid folic của ký sinh trùng. Vì vậy, khi phối hợp hai thuốc này sẽ có tác dụng hiệp đồng tăng mức, làm ức chế sự tổng hợp acid folic, nên ký sinh trùng không tổng hợp được DNA và RNA.



#### 3.1.3.2. Dược động học

Fansidar hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sau khi uống 2 - 8 giờ thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, khoảng 90% gắn với protein huyết tương. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải là 170 giờ đối với sulfadoxin và 80 - 110 giờ đối với pyrimethamin.

### *3.1.3.3. Tác dụng không mong muốn*

Khi dùng Fansidar có thể bị dị ứng với sulfamid (ngứa, mề đay...), rối loạn về máu (tan máu, giảm bạch cầu hạt), rối loạn tiêu hóa, rối loạn chức năng thận.

Dùng Fansidar để phòng bệnh (dài ngày) có thể gây phản ứng da nghiêm trọng: hồng ban, hội chứng Stevens- Johnson, hoại tử biểu bì...

### *3.1.3.4. Áp dụng điều trị*

Chỉ định:

- Điều trị sốt rét do P.falciparum kháng cloroquin, thường phối hợp với quinin (vì tác dụng của fansidar chậm)

- Dự phòng cho những người đi vào vùng sốt rét lưu hành nặng trong thời gian dài.

Chống chỉ định, thận trọng

- Chống chỉ định: dị ứng với thuốc, người bị bệnh máu, bệnh gan, thận nặng, phụ nữ có thai.

- Thận trọng: phụ nữ cho con bú, trẻ em dưới 2 tháng tuổi, người thiếu enzym G<sub>6</sub>PD, cơ địa dị ứng, hen phế quản.

Liều lượng:

Điều trị sốt rét: uống 25 mg sulfadoxin + 1,25 mg pyrimethamin/ kg

Dự phòng sốt rét: người lớn: uống 1 viên/ tuần hoặc 3 viên/ tháng

### *3.1.3.5. Tương tác thuốc*

Sulfadoxin làm tăng tác dụng của warfarin và thiopenton, làm giảm hấp thu digoxin qua ống tiêu hóa.

## ***3.1.4. Mefloquin (Eloquin, Lariam, Mephaquin)***

Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của 4-quinolin methanol. Cấu trúc hóa học có liên quan nhiều với quinin.

### *3.1.4.1. Tác dụng*

Mefloquin có tác dụng mạnh đối với thể vô tính trong hồng cầu của P.falciparum và P.vivax nhưng không diệt được giao bào của P.falciparum hoặc thể trong gan của P. vivax.

Mefloquin có hiệu quả trên các ký sinh trùng đa kháng với các thuốc sốt rét khác như cloroquin, proguanil, pyrimethamin... Tuy nhiên, ở vùng Đông Nam Á cũng đã có chủng P.falciparum kháng mefloquin.

Hiện nay còn có nhiều giả thuyết khác nhau về cơ chế tác dụng của mefloquin. Tác dụng kháng ký sinh trùng sốt rét liên quan nhiều tới khả năng ức chế enzym polymerase của thuốc.

#### *3.1.4.2. Dược động học*

Mefloquin được hấp thu tốt qua đường uống. Nồng độ tối đa trong huyết tương (0,2 - 1,4 µg/ mL) đạt được khoảng 2- 12 giờ sau khi uống mefloquin với liều duy nhất 250 mg. Gắn mạnh với protein huyết tương (98%). Thuốc tập trung nhiều trong hồng cầu, phổi, gan, lympho bào và thận kinh trung ương.

Thuốc được chuyển hóa ở gan, chất chuyển hóa chính là acid quinolin carboxylic không còn hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua phân, có thể có chu kỳ gan - ruột. Thời gian bán thải khoảng 21 ngày (từ 13 đến 33 ngày).

#### *3.1.4.3. Tác dụng không mong muốn*

Mức độ và tần suất của các phản ứng có hại liên quan nhiều với liều dùng. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là chóng mặt (20%) và buồn nôn (15%).

- Ở liều phòng bệnh tác dụng có hại thường nhẹ và thoáng qua, bao gồm rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), đau đầu, chóng mặt, ngoại tâm thu. Ít gặp các triệu chứng thần kinh tâm thần (co giật, ngủ gà, loạn tâm thần), tăng bạch cầu, tăng amino-transferase.

- Khi dùng liều cao (> 1000 mg) khoảng 1% bệnh nhân thấy buồn nôn, nôn, đau đầu, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác, loạn tâm thần cấp... Ít gặp: ngứa, phát ban, rụng tóc, đau cơ.

#### *3.1.4.4. Áp dụng điều trị*

Chỉ định:

Điều trị và dự phòng sốt rét do P.falciparum kháng cloroquin và đa kháng thuốc

Chống chỉ định, thận trọng

- Chống chỉ định: Mefloquin không sử dụng cho những người có tiền sử bệnh tâm thần, động kinh, loạn nhịp tim, người nhạy cảm với mefloquin hoặc các thuốc có cấu trúc tương tự như cloroquin, quinin, quinidin,

Trẻ em dưới 3 tháng tuổi, người suy gan hoặc suy thận nặng không được dùng mefloquin

- Thận trọng: cẩn thận khi dùng cho người lái xe, vận hành máy móc vì nguy cơ gây chóng mặt, rối loạn thần kinh - tâm thần có thể xảy ra trong khi điều trị và 2- 3 tuần sau khi ngừng thuốc.

Trong dự phòng sốt rét bằng mefloquin, nếu xuất hiện các rối loạn như lo âu, trầm cảm, kích động hoặc lú lẫn phải ngừng thuốc vì đây là tiền triệu của những tác dụng phụ nghiêm trọng hơn.

Không nên dùng cho trẻ em dưới 15 kg hoặc dưới 2 tuổi, phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu.

Không dùng mefloquin lâu quá 1 năm. Nếu dùng lâu, phải định kỳ kiểm tra chức năng gan và mắt (thuốc có thể làm giảm chức năng gan và gây tổn thương mắt)

**Liều lượng:**

- Điều trị sốt rét: người lớn và trẻ em; 15 mg/ kg, chia làm 2 lần, cách nhau 6 - 8 giờ.

Liều dùng tối đa ở người lớn là 1000 mg

**Phòng bệnh**

Người lớn: uống 1 viên mefloquin 250 mg/ tuần, vào một ngày cố định, bắt đầu dùng từ trước khi đi vào vùng có sốt rét và kéo dài 4 tuần sau khi ra khỏi i vùng sốt rét lưu hành.

Đối với người đi vào vùng sốt rét nặng trong thời gian ngắn: tuần đầu uống 1 viên 250 mg mỗi ngày, uống liên 3 ngày. Sau đó mỗi tuần uống 1 viên

Trẻ em: uống tùy theo tuổi.

#### 3.1.4.5. *Tương tác thuốc*

- Phải hết sức thận trọng khi dùng mefloquin cho người bệnh đang dùng các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, digitalis hoặc các thuốc chống trầm cảm (có thể xảy ra tương tác bất lợi)

- Dùng mefloquin cùng với valproic acid làm giảm nồng độ valproat trong huyết thanh.

- Phối hợp mefloquin với quinin sẽ làm tăng độc tính trên thần kinh (gây co giật) và tim mạch

Mefloquin có thể dùng cho người sau khi tiêm quinin nhưng phải cách 12 giờ sau liều cuối cùng của quinin để tránh độc tính.

#### 3.1.5. *Artemisinin và các dẫn xuất*

Artemisinin được phân lập từ cây Thanh hao hoa vàng *Artemisia annua* L. họ Asteraceae. Artemisinin ít tan trong nước, chỉ dùng đường uống hoặc đặt trực tràng. Các dẫn xuất như artesunat tan được trong nước, có thể uống hoặc tiêm (bắp, tĩnh mạch), artemether và arteether tan trong dầu, chỉ dùng tiêm bắp.

##### 3.1.5.1. *Tác dụng*

Artemisinin và các dẫn xuất có hiệu quả cao trong điều trị sốt rét. Thuốc có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét, kể cả *P.falciparum* kháng cloroquin.

Thuốc không có tác dụng trên giai đoạn ở gan, trên thoa trùng và giao bào của plasmodium.

Artemisinin là một sesquiterpen lacton có cấu nối endoperoxid, cấu nối này rất quan trọng đối với tác dụng chống sốt rét của thuốc.

Hiện nay, người ta chưa hoàn toàn hiểu rõ về cơ chế tác dụng của thuốc. Thuốc tập trung chọn lọc vào các tế bào nhiễm ký sinh trùng và phản ứng với hemozoin trong ký sinh trùng. Phản ứng này tạo ra nhiều gốc tự do hữu cơ độc có thể phá huỷ màng của ký sinh trùng.

Một số công trình nghiên cứu cho thấy bệnh nhân dùng artemisinin có thời gian cắt sốt và thời gian sạch ký sinh trùng trong máu nhanh hơn dùng cloroquin, quinin hoặc mefloquin. Song tỷ lệ tái phát cao.

Artemisinin, artemether và arteether có tác dụng mạnh hơn artemisinin.

#### *3.1.5.2. Dược động học*

Artemisinin hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ cao sau 1 giờ, phân bố vào nhiều tổ chức: gan, não, phổi, máu, thận, cơ, tim, lách.

Artemisinin gắn 64% vào protein huyết tương, dihydroartemisinin 43%, artemether 76% và artesunat 59%. Chuyển hóa chủ yếu qua gan, cho 4 chất chuyển hóa: deoxyartemisinin và crystal-7 không còn hoạt tính.

80% liều dùng được thải qua phân và nước tiểu trong vòng 24. Thời gian bán thải khoảng 4 giờ.

#### *3.1.5.3. Tác dụng không mong muốn*

Artemisinin và các dẫn xuất là những thuốc có độc tính thấp, sử dụng tương đối an toàn. Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua như rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, đặc biệt là sau khi uống.

Một vài người dùng artesunat, artemether có thể bị ức chế nhẹ ở tim, chậm nhịp tim. Sau đặt trực tràng, artemisinin có thể kích thích gây đau rát, đau bụng và tiêu chảy.

Trên súc vật, thuốc gây ức chế tuỷ xương và độc với thần kinh trung ương.

#### *3.1.5.4. Áp dụng điều trị*

##### **Chỉ định**

- Là thuốc sốt rét được dùng nhiều ở Việt nam, thường dùng điều trị sốt rét thể nhẹ và trung bình do cả 4 loài plasmodium.

- Điều trị sốt rét nặng do P.falciparum đa kháng thuốc hoặc sốt rét ác tính. Thuốc đặc biệt hiệu quả trong sốt rét thể não.

##### **Chống chỉ định:**

Không có chống chỉ định tuyệt đối cho artemisinin và các dẫn xuất. Tuy vậy, không nên dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu trừ khi bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở vùng mà P.falciparum đã kháng nhiều thuốc.

##### **Liều lượng:**

Artemisinin: ngày đầu uống 20 mg/kg

ngày thứ 2 đến ngày thứ 5: mỗi ngày 10 mg/ kg

Artesunat: ngày đầu uống 4 mg/ kg

ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 : mỗi ngày 2 mg/ kg

### *3.1.5.5. Tương tác thuốc*

- Artemisinin hiệp đồng tác dụng với mefloquin hoặc tetracyclin trong điều trị sốt rét .
- Sự phối hợp giữa artemisinin với cloroquin và pyrimethamin có tác dụng đối kháng.

### *3.1.6. Halofantrin (Halfan)*

Thuốc tổng hợp, dẫn xuất phenanthrenmethanol.

#### *3.1.6.1. Tác dụng*

Halofantrin có hiệu lực đối với thể vô tính trong hồng cầu của P.falciparum. Thuốc không có tác dụng trên giai đoạn ở gan, thể trophozoite và giao bào của ký sinh trùng sốt rét

Cơ chế tác dụng của halofantrin còn chưa rõ, có thể thuốc tác động như cloroquin, quinin trên ferriprotoporphyrin IX và gây tổn hại màng ký sinh trùng.

#### *3.1.6.2. Dược động học*

Hấp thu kém qua đường tiêu hóa, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 6 giờ. Mỡ trong thức ăn làm tăng hấp thu của thuốc

Chất chuyển hóa chính là N- debutyl- halofantrin vẫn có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Thải trừ chủ yếu qua phân. Thời gian bán thải từ 10 - 90 giờ.

#### *3.1.6.3. Tác dụng không mong muốn*

Halofantrin ít độc, thỉnh thoảng bệnh nhân có thể bị buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, ngứa, ban đỏ. Tiêu chảy thường xảy ra ở ngày thứ 2, thứ 3 sau dùng thuốc và liên quan tới liều dùng.

Ảnh hưởng của thuốc trên tim phụ thuộc vào liều: ở liều điều trị, có thể kéo dài khoảng QT và PR, khi dùng liều cao halofantrin có thể gây loạn nhịp thất.

#### *3.1.6.4. Áp dụng điều trị*

**Chỉ định:** Điều trị sốt rét do P.falciparum kháng cloroquin và đa kháng thuốc.

**Chống chỉ định, thận trọng :** halofantrin không được dùng cho phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, người có tiền sử bệnh tim mạch, người đã dùng mefloquin trước đó 2 - 5 tuần.

Không phối hợp halofantrin với những thuốc có độc tính trên tim mạch.

Không sử dụng halofantrin để phòng bệnh sốt rét.

**Liều lượng:** viên nén 250 mg

Người lớn và trẻ em > 40 kg: uống 24 mg/ kg/ ngày, chia làm 3 lần, cách nhau 6 giờ.

### *3.1.6.5. Tương tác thuốc*

Phối hợp halofantrin với mefloquin, cloroquin, quinin, thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, dẫn xuất phenothiazin, thuốc chống loạn nhịp tim (aminodaron, quinidin, procainamid), Cisaprid, kháng histamin (astemizole, terfenadin), thuốc lợi tiểu, sẽ làm tăng độc tính trên tim.

## **3.2. Thuốc diệt giao bào: primaquin**

Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất 8 amino - quinolein

### *3.2.1. Tác dụng*

Thuốc có tác dụng tốt đối với thể ngoại hồng cầu ban đầu ở gan của *P.falciparum* và các thể ngoại hồng cầu muộn (thể ngủ, thể phân liệt) của *P.vivax* và *P.ovale*, do đó tránh được tái phát. Primaquin diệt được giao bào của cả 4 loài plasmodium trong máu người bệnh nên có tác dụng chống lây lan.

Cơ chế tác dụng của primaquin chưa rõ ràng. Có thể các chất trung gian của primaquin (quinolin- quinin) tác động như những chất oxy hóa, gây tan máu và methemoglobin.

### *3.2.2. Dược động học*

Primaquin hấp thu nhanh, sau khi uống 1-2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, phân phổi dễ vào các tổ chức. Chuyển hóa hoàn toàn ở gan. Thải trừ nhanh qua nước tiểu sau 24 giờ. Thời gian bán thải 3 - 8 giờ. Carboxyprimaquin (chất chuyển hóa chính của primaquin) có nồng độ trong huyết tương cao hơn nhiều so với chất mẹ vì được tích lũy và thải trừ chậm (thời gian bán thải 22 - 30 giờ).

### *3.2.3. Tác dụng không mong muốn*

Với liều điều trị thuốc dung nạp tốt, tuy vậy bệnh nhân có thể bị đau bụng, khó chịu vùng thượng vị, đau đầu nếu uống primaquin lúc đói. Với liều cao hơn có thể gây buồn nôn và nôn.

Hiếm gặp các triệu chứng nặng như tăng huyết áp, loạn nhịp tim, mất bạch cầu hạt.

Độc tính thường gặp đối với primaquin là ức chế tuỷ xương, gây thiếu máu tan máu (hay gặp ở người thiếu G<sub>6</sub>PD) và methemoglobin (hay xảy ra ở người thiếu NADH bẩm sinh)

### *3.2.4. Áp dụng điều trị*

Chỉ định: điều trị sốt rét do *P.vivax* và *P.ovale*, thường dùng phối hợp với các thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu

- Điều trị cho cộng đồng để cắt đường lan truyền của ký sinh trùng sốt rét, đặc biệt *P.falciparum* kháng cloroquin.

Chống chỉ định:

Không dùng primaquin cho người có bệnh ở tuỷ xương, bệnh gan, tiền sử có giảm bạch cầu hạt, methemoglobin, phụ nữ có thai, trẻ em dưới 3 tuổi.

Trong quá trình điều trị, phải ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu tan máu hoặc methemoglobin.

Liều lượng:

Uống 0,5 mg primaquin base/ kg/ ngày

Điều trị sốt rét do P.vivax và P.ovale: uống 5 ngày liên tiếp để tránh tái phát.

Diệt giao bào của P.falciparum: uống 1 ngày

### 3.2.5. Tương tác thuốc

Primaquin làm tăng thời gian bán thải của antipyrrin khi dùng phối hợp.

## 4. KÝ SINH TRÙNG KHÁNG THUỐC

Ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc là vấn đề hết sức nghiêm trọng. Trong những thập kỷ gần đây có sự gia tăng nhanh chóng và sự lan rộng ký sinh trùng *P.falciparum* kháng lại các thuốc sốt rét hiện có, chủ yếu là sử dụng cho phòng bệnh, từ điều trị không đúng phác đồ, hoặc dùng không đủ liều...

### 4.1. Định nghĩa

Theo WHO, kháng thuốc là “*khả năng một chủng ký sinh trùng có thể sống sót và phát triển mặc dù bệnh nhân đã được điều trị và hấp thu một lượng thuốc, hoặc chính xác trong máu bệnh nhân đã có nồng độ thuốc mà trước đây vẫn ngăn cản và diệt được ký sinh trùng sốt rét đó*”. Sự kháng như vậy có thể là tương đối (với liều lượng cao hơn mà vật chủ dung nạp được vẫn diệt được ký sinh trùng) hoặc kháng hoàn toàn (với liều lượng tối đa mà vật chủ dung nạp được nhưng không tác động vào ký sinh trùng).

Kháng thuốc sốt rét có thể được chia làm hai nhóm:

- Đề kháng tự nhiên: Ký sinh trùng đã có tính kháng từ trước khi tiếp xúc với thuốc, do gen của ký sinh trùng biến đổi tự nhiên, tính kháng thuốc được di truyền qua trung gian nhiễm sắc thể. Ký sinh trùng có thể kháng chéo như *P.falciparum* kháng cloroquin cũng có thể kháng với amodiaquin.

- Đề kháng mắc phải: Ký sinh trùng nhạy cảm với thuốc, sau một thời gian tiếp xúc, trở thành không nhạy cảm nữa, do đột biến ở nhiễm sắc thể, tiếp nhận gen đề kháng từ bên ngoài qua plasmid hoặc transposon (gen nhảy) của ký sinh trùng.

### 4.2. Cơ chế kháng thuốc

Cho đến nay chưa có một giải thích hoàn toàn sáng tỏ về cơ chế kháng thuốc của ký sinh trùng sốt rét, có một số giả thuyết như sau:

#### 4.2.1. Ký sinh trùng kháng cloroquin

- Do FPIX có ái lực yếu với cloroquin, nên cloroquin không tạo được phức “FPIX - cloroquin”, vì vậy thuốc không hủy được màng và diệt ký sinh trùng.

- Ở chủng ký sinh trùng kháng cloroquin “protein gắn heme” (hemin -binding-protein), tăng số lượng và ái lực với FPIX, protein này sẽ cạnh tranh với cloroquin để tạo phức với FPIX, làm mất tác dụng của cloroquin.

- *P.falciparum* có thể có 2 gen mã hóa chất vận chuyển đa kháng thuốc MDR (multi drug resistant) là Pfmdr 1 và Pfmdr 2, gen này làm tăng sự vận chuyển P-glycoprotein quá mức trên màng và gây tăng thải trừ cloroquin. Pfmdr 1 có trong chủng ký sinh trùng kháng với mefloquin, halofantrin nhưng không tăn g trong chủng ký sinh trùng kháng cloroquin.

#### 4.2.2. Ký sinh trùng kháng fansidar

Giống như cơ chế vi khuẩn kháng bactrim.

- Ký sinh trùng tăng tổng hợp PABA, tăng sản xuất dihydrosynthetase.

- Giảm tính thấm với sulfonamid và pyrimethamin.

### 5. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

- Điều trị sớm: điều trị càng sớm càng tốt, ngay sau khi các triệu chứng bệnh xuất hiện (trẻ em trong vòng 12 giờ, người lớn trong vòng 24 giờ).

- Điều trị đúng thuốc, đủ liều, đủ thời gian (theo đúng phác đồ). Phải đảm bảo bệnh nhân uống được và uống đủ liều thuốc cần thiết.

- Theo dõi chặt chẽ kết quả điều trị để có biện pháp xử lý kịp thời và thích hợp.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Trình bày chu kỳ của ký sinh trùng sốt rét và vị trí tác dụng của các thuốc chống sốt rét.*
2. *Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của Cloroquin.*
3. *Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của quinin.*
4. *Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của Fansidar.*
5. *Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của Mefloquin.*
6. *Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của artemisinin.*
7. *Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của primaquin.*
8. *Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của halofantrin.*
9. *Phân tích nguyên nhân kháng thuốc của ký sinh trùng sốt rét.*

**DUỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

## Bài 19: THUỐC CHỐNG GIUN SÁN

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn của các thuốc điều trị giun, sán.*
2. *Trình bày được áp dụng điều trị của các thuốc điều trị giun sán thường dùng*

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Là một nước ở vùng nhiệt đới, khí hậu nóng ẩm nên Việt nam có tỉ lệ nhiễm giun sán khá cao. Ở nước ta, bệnh do giun thường trầm trọng hơn do sán. Các loại giun có tỉ lệ nhiễm cao ở Việt nam là giun đũa, giun tóc, giun kim, giun móc (mỏ) và giun chỉ.

Bệnh sán thường do sán lá và sán dây gây ra. Các loại sán lá gây bệnh cho người là sán lá gan nhỏ, sán lá phổi và sán lá ruột. Ở nước ta bệnh sán dây bò thường gấp hơn sán dây lợn.

Thuốc chống giun sán có nhiều loại, được sắp xếp dựa theo hình thể chung của ký sinh trùng. Đa số thuốc đều hiệu quả cao, ít tác dụng không mong muốn và dễ sử dụng.

### 2. THUỐC CHỐNG GIUN

#### 2.1. Mebendazol (Fugacar, Vermox, Mebutar, Nemasole)

Là dẫn xuất benzimidazol, ít tan trong nước và dung môi hữu cơ. Không hút ẩm, ổn định ở không khí.

##### 2.1.1. Tác dụng

Thuốc có hiệu quả cao trên các giai đoạn trưởng thành và ấu trùng của giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ. Mebendazol còn diệt được trứng của giun đũa và giun tóc. Với liều cao, thuốc có tác dụng đối với nang sán.

Cơ chế tác dụng của mebendazol giống như các dẫn xuất benzimidazol khác: thuốc liên kết với các tiểu quản của ký sinh trùng, ức chế sự trùng hợp tiểu quản thành các vi tiểu quản (là thành phần thiết yếu cho sự hoạt động bình thường của tế bào ký sinh trùng), do đó làm giảm hấp thu glucose, cạn dự trữ glycogen, giảm ATP (nguồn cung cấp năng lượng cho ký sinh trùng). Cuối cùng ký sinh trùng bị bất động và chết.

##### 2.1.2. Dược động học

Thuốc ít hấp thu qua ống tiêu hóa, sinh khả dụng qua đường uống dưới 20%. Sự hấp thu sẽ tăng lên khi uống mebendazol cùng với thức ăn có chất béo. Sau khi uống 4 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu. Khoảng 95% thuốc gắn với protein huyết tương.

Chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất hydroxy và amino hóa mất hoạt tính. Thải trừ qua phân, chỉ một lượng nhỏ (5-10%) thải qua nước tiểu.

### **2.1.3. Tác dụng không mong muốn**

Thuốc dung nạp tốt, ít tác dụng phụ. Đôi khi gặp rối loạn tiêu hóa (đau bụng, tiêu chảy), đau đầu nhẹ.

Dùng liều cao để điều trị nang sán, thuốc có thể gây ức chế tuỷ xương, rụng tóc, viêm gan, viêm thận, sốt và viêm da tróc vẩy. Vì vậy, khi dùng liều cao, phải theo dõi đều đặn nồng độ transaminase trong huyết thanh, bạch cầu và tiểu cầu.

### **2.1.4. Áp dụng điều trị**

#### **2.1.4.1. Chỉ định**

Điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ...

Khi không có albendazol, có thể dùng mebendazol trong bệnh nang sán.

#### **2.1.4.2. Chống chỉ định**

Không dùng mebendazol cho những người mẫn cảm với thuốc, phụ nữ có thai, trẻ em dưới 2 tuổi, suy gan.

#### **2.1.4.3. Liều lượng**

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi dùng liều như nhau

- Nhiễm giun đũa, giun tóc, giun móc, giun mỏ: uống mỗi lần 100 mg, ngày 2 lần trong 3 ngày liền, hoặc có thể dùng liều duy nhất 500 mg.

- Nhiễm giun kim: liều duy nhất 100 mg, uống nhắc lại sau 2 tuần vì giun kim rất dễ bị tái nhiễm.

- Bệnh nang sán: uống 40 mg/ kg/ ngày, trong 1 - 6 tháng

### **2.1.5. Tương tác thuốc**

- Cimetidin ức chế chuyển hóa mebendazol, có thể làm tăng nồng độ mebendazol trong huyết tương.

- Dùng đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin sẽ làm giảm nồng độ mebendazol trong máu.

## **2.2. Albendazol (Albenza, Eskazole, Zeben, Zentel)**

Albendazol là một dẫn xuất benzimidazol carbamat, cấu trúc hóa học có nhiều liên quan với mebendazol.

### **2.2.1. Tác dụng**

Thuốc có tác dụng tốt với nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ, giun lươn, giun xoắn và sán dây. Albendazol có tác dụng trên cả giai đoạn trưởng thành và giai đoạn ấu trùng của các loại giun sán ký sinh trong ống tiêu hóa, diệt được trứng giun đũa và giun tóc.

Cơ chế tác dụng tương tự như mebendazol.

### **2.2.2. *Dược động học***

Sau khi uống, albendazol được hấp thu rất kém (5%). Vì chuyển hóa lân đâm tại gan rất nhanh nên không thấy albendazol hoặc chỉ thấy ở dạng vết trong huyết tương. Albendazol sulfoxid (chất chuyển hóa vẫn còn hoạt tính của albendazol) gắn 70% với protein huyết tương, qua đó được hàng rào máu não và có nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 1/3 nồng độ trong huyết tương. Thải trừ phần lớn qua thận, một lượng nhỏ qua mật. Thời gian bán thải khoảng 9 giờ.

### **2.2.3. *Tác dụng không mong muốn***

Khi điều trị trong thời gian ngắn (1 - 3 ngày) khoảng 6% bệnh nhân gặp một vài tác dụng không mong muốn nhẹ, thoáng qua như: đau bụng, tiêu chảy, chóng mặt, mệt, mất ngủ.

Dùng liều cao, kéo dài để điều trị bệnh nang sán hoặc bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não, tác dụng có hại thường gặp nhiều và nặng hơn; đau đầu, rối loạn tiêu hóa (nôn, buồn nôn, đau bụng), rụng tóc, ban đỏ, ngứa, giảm bạch cầu...

### **2.2.4. *Áp dụng điều trị***

#### **2.2.4.1. *Chỉ định***

- Nhiễm một hoặc nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ, giun lươn.

- Điều trị bệnh nang sán và bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não.

#### **2.2.4.2. *Chống chỉ định***

Phụ nữ có thai, trẻ em dưới 2 tuổi, người có bệnh gan nặng

#### **2.2.4.3. *Liều lượng***

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi dùng liều như nhau. Không cần phải nhịn đói hoặc dùng thuốc tẩy.

- Nhiễm giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc: uống liều duy nhất 400 mg. Giun kim thường hay bị tái nhiễm, có thể dùng nhắc lại sau 2 - 4 tuần.

- Nhiễm giun lươn, sán dây; mỗi ngày uống 400 mg, trong 3 ngày

- Bệnh nang sán: dùng 4 đợt, mỗi đợt 28 ngày, mỗi ngày 10 - 15 mg/ kg chia làm 3 lần. Các đợt cách nhau 14 ngày. Tuy nhiên thời gian điều trị còn tuỳ thuộc vào tình trạng bệnh và sự dung nạp của người bệnh.

- Nhiễm ấu trùng sán lợn có tổn thương não: mỗi ngày 15 mg/ kg chia làm 3 lần, trong 28 ngày.

### **2.2.5. *Tương tác thuốc***

Dexamethason, cimetidin, praziquantel làm tăng nồng độ albendazol sulfoxid trong máu khi dùng phối hợp

### **3. THUỐC CHỐNG SÁN**

#### **3.1. Niclosamid (cestocid, Yomesan, tredemine, niclocide)**

Là dẫn xuất salicylanilid có clor, bột màu vàng nhạt, không mùi, không vị, không tan trong nước.

##### ***3.1.1. Tác dụng***

Thuốc có hiệu lực cao đối với sán bò, sán lợn, sán cá (*Diphyllobothrium latum*), sán dây ruột (*Hymenolepis nana*) không có tác dụng trên ấu trùng sán lợn.

Thuốc có tác dụng tại chỗ, khi tiếp xúc với thuốc, đâu và thân sán bị "giết" ngay vì niclosamid ức chế sự oxy hóa. Thuốc còn ảnh hưởng đến chuyển hóa năng lượng của sán do ức chế sự sản sinh ra adenosin triphosphat (ATP) ở ty lạp thể. Niclosamid cũng ức chế sự thu nhập glucose của sán. Sán không bám được vào ruột, bị tống ra ngoài theo phân thành các đoạn nhỏ.

##### ***3.1.2. Dược động học***

Thuốc hầu như không hấp thu qua ống tiêu hóa. Thấm vào thân sán qua tổn thương mà niclosamid tạo ở vỏ sán, sán bị diệt ngay tại ruột của vật chủ.

##### ***3.1.3. Tác dụng không mong muốn***

Thuốc dung nạp tốt, ít gây tác dụng không mong muốn. Có thể gặp các rối loạn nhẹ ở đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy. Các triệu chứng: đau đầu, hoa mắt, ban đỏ và ngứa hiếm gặp hơn và có thể do giải phóng các kháng nguyên từ ký sinh trùng bị phân huỷ.

##### ***3.1.4. Áp dụng điều trị***

###### ***3.1.4.1. Chỉ định***

Niclosamid được dùng khi bị nhiễm sán bò, sán cá và sán lợn (nên dùng praziquantel khi bị nhiễm ấu trùng sán lợn)

Dùng điều trị sán dây ruột khi không có praziquantel

###### ***3.1.4.2. Chống chỉ định***

Trường hợp nhiễm sán bò, sán cá, sán lợn: uống liều duy nhất vào sau bữa ăn sáng, nên nhai kỹ viên thuốc.

- Người lớn: 2,0 g
- Trẻ em 11- 34 kg: 1,0 g
- Trẻ em > 34 kg: 1,5 g
- Trẻ em < 11 kg: 0,5 g

Trường hợp nhiễm sán dây ruột (*Hymenolepis nana*): dùng trong 7 ngày liên tiếp

- Người lớn: mỗi ngày 2g uống 1 lần.
- Trẻ em 11- 34 kg: ngày đầu uống 1 g, 6 ngày sau mỗi ngày 0,5 g uống 1 lần
- Trẻ em > 34 kg: ngày đầu uống 1,5g, 6 ngày sau mỗi ngày 1g, uống 1 lần

Khi bị táo bón, cần làm sạch ruột trước khi điều trị. Sau khi dùng thuốc, nếu muốn tống sán ra nhanh hơn và nguyên con, nên dùng thuốc tẩy muối có tác dụng mạnh như magnesiolfat (uống 2- 4 giờ sau khi dùng niclosamid)

### **3.1.5. Tương tác thuốc**

Rượu làm tăng khả năng hấp thu của niclosamid qua ống tiêu hóa, gây độc. Vì vậy, không được dùng rượu trong khi điều trị.

## **3.2. Praziquantel (Biltricid, Cysticid, Droncit, Cesol)**

Là dẫn xuất isoquinolin - pyrazin tổng hợp, có phổ tác dụng rộng, thường được lựa chọn để điều trị các bệnh sán lá, sán dây.

### **3.2.1. Tác dụng**

Thuốc có hiệu quả cao đối với giai đoạn trưởng thành và ấu trùng của sán máng, các loại sán lá (sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán lá ruột) và sán dây (sán cá, sán chó, sán mèo, sán bò, sán lợn)

Praziquantel không diệt được trứng sán, không phòng được bệnh nang sán.

Cơ chế tác dụng: thuốc làm tăng tính thấm của màng tế bào sán với ion calci, làm sán co cứng và cuối cùng làm liệt cơ của sán.

Khi tiếp xúc với praziquantel, vỏ sán xuất hiện các mụn nước, sau đó vỡ tung ra và phân huỷ. Cuối cùng sán bị chết và bị tống ra ngoài.

### **3.2.2. Dược động học**

Thuốc được hấp thu nhanh khi uống (ngay cả khi uống trong bữa ăn), trên 80% liều dùng được hấp thu. Sau khi uống 1- 3 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu.

Gắn với protein huyết tương khoảng 80%. Nồng độ thuốc trong dịch não tuỷ bằng 15 - 20% nồng độ trong huyết tương. Thời gian bán thải là 1- 1,5 giờ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, dưới dạng đã chuyển hóa (60- 80%).

### **3.2.3. Tác dụng không mong muốn**

Các phản ứng có hại thường nhẹ, xảy ra một vài giờ sau uống thuốc và có thể kéo dài tới 1 ngày, hay gấp: đau đầu, chóng mặt, choáng váng, buồn nôn, nôn, đau bụng, ngứa, mề đay, sốt nhẹ, đau cơ- khớp, tăng nhẹ enzym gan.

Các dấu hiệu sốt nhẹ, ngứa, phát ban đôi khi đi kèm với tăng bạch cầu ưa acid có thể do giải phóng protein ngoại lai từ sán chết.

Các phản ứng có hại thường gặp ở những bệnh nhân nhiễm sán nặng, mức độ và tần suất của phản ứng có hại tăng theo liều lượng thuốc dùng.

### 3.2.4. Áp dụng điều trị

#### 3.2.4.1. Chỉ định

- Nhiễm các loài sán máng gây bệnh ở người, bệnh sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán lá ruột, sán dây lợn, sán dây bò.

- Bệnh do ấu trùng sán lợn (bệnh gạo sán) ở não

#### 3.2.4.2. Chống chỉ định

- Bệnh gạo sán trong mắt, bệnh gạo sán tuỷ sống

- Nên thận trọng khi dùng praziquantel ở người bị suy gan (phải giảm liều), phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú (ngừng cho bú trong những ngày điều trị và 72 giờ sau điều trị vì thuốc qua được sữa mẹ)

Không được lái xe, điều khiển máy móc... trong khi dùng thuốc vì praziquantel gây chóng mặt, choáng váng.

#### 3.2.4.3. Liều lượng

- Nhiễm sán máng: liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 60 mg/ kg, chia làm 3 lần, cách nhau 4 - 6 giờ trong ngày.

- Nhiễm sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán lá ruột: uống 75 mg/ kg, chia làm 3 lần, trong 1 - 2 ngày.

- Nhiễm sán dây lợn, sán dây bò, sán dây chó... dùng liều duy nhất 10 mg/ kg cho cả người lớn và trẻ em.

Đối với bệnh ấu trùng sán lợn ở não: uống 50 mg/ kg/ ngày, chia làm 3 lần, trong 14 đến 15 ngày (có thể đến 21 ngày đối với một số người bệnh).

Praziquantel thường uống ngay sau bữa ăn, nuốt nguyên viên thuốc, không được nhai (thuốc có vị khó chịu, có thể gây buồn nôn)

Có thể dùng phối hợp praziquantel với dexamethason (6 - 24 mg/ ngày) hoặc prednisolon (30- 60 mg/ ngày) để giảm tác dụng phụ trên thần kinh trung ương ở những người bệnh mắc ấu trùng sán lợn ở não.

### 3.2.5. Tương tác thuốc

Carbamazepin, phenytoin và corticoid làm giảm đáng kể nồng độ praziquantel trong huyết tương trong khi cimetidin có tác dụng ngược lại.

## 3.3. Metrifonat (Bilarcil)

Là một phức hợp phospho hữu cơ, được dùng trong điều trị từ 1960, tác dụng chủ yếu với các loài sán máng gây tổn thương ở bàng quang.

### 3.3.1. Tác dụng

Thuốc có tác dụng diệt sán máng gây bệnh ở bàng quang cả giai đoạn trưởng thành và ấu trùng, không có hiệu lực đối với trứng sán lá do đó trứng vẫn tồn tại trong nước tiểu một vài tháng sau khi sán trưởng thành đã bị diệt.

Cơ chế tác dụng của thuốc chưa hoàn toàn biết rõ, có thể do metrifonat ức chế enzym cholinesterase, làm liệt tạm thời sán trưởng thành. Cuối cùng sán bị đẩy từ đàm rối mạch bàng quang đến các tiểu động mạch của phổi, mắc lại ở đó và chết.

### **3.3.2. *Dược động học***

Thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau khi uống 1- 2 giờ. Thời gian bán thải khoảng 1,5 giờ. Metrifonat và dichlorvos (chất chuyển hóa còn hoạt tính của metrifonat) được phân phối vào nhiều tổ chức và thải trừ hoàn toàn qua nước tiểu trong vòng 24- 48 giờ.

### **3.3.3. *Tác dụng không mong muốn***

Metrifonat có thể gây ra các triệu chứng cường hệ cholinergic nhẹ: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, co thắt phế quản, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, vã mồ hôi... Các dấu hiệu này có thể bắt đầu 30 phút sau khi uống thuốc và kéo dài tới 12 giờ.

### **3.3.4. *Áp dụng điều trị***

#### **3.3.4.1. *Chỉ định***

- Nhiễm sán máng gây tổn thương ở bàng quang. Thuốc có giá thành rẻ nên có thể áp dụng rộng rãi cho cộng đồng trong chương trình điều trị sán máng bàng quang.

- Phòng bệnh cho trẻ em ở những vùng có tỷ lệ nhiễm bệnh cao.

#### **3.3.4.2. *Chống chỉ định***

Phụ nữ có thai không được dùng metrifonat.

Sau giai đoạn tiếp xúc với chất diệt côn trùng loại phospho hữu cơ hoặc các thuốc ức chế cholinesterase không nên dùng metrifonat

Trong 48 giờ sau khi uống metrifonat không được dùng các thuốc giãn cơ.

#### **3.3.4.3. *Liều lượng***

Mỗi lần uống 7,5- 10 mg/ kg, ngày 3 lần, trong 14 ngày.

### **3.3.5. *Tương tác thuốc***

Metrifonat hiệp đồng với tác dụng giãn cơ của succinylcholin

## **3.4. Triclabendazol (Egaten)**

Là dẫn xuất benzimidazol, tên hóa học là 6 - chloro- 5- (2, 3- dichlorophenoxy)- 2-methylthiobenzimidazol.

### **3.4.1. *Tác dụng***

Triclabendazol có hiệu lực cao với sán lá gan lớn (*Fasciola*) và sán lá phổi (*paragonimus*).

Thuốc được đưa vào danh mục thuốc thiết yếu để điều trị sán lá gan lớn từ 1997.

Cơ chế tác dụng: thuốc gắn có chọn lọc với các tiểu quản của sán lá, ngăn cản sự trùng hợp tiểu quản thành các vi tiểu quản, làm giảm hấp thu glucose và cạn dự trữ glycogen của sán.

### **3.4.2. Dược động học**

Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu sẽ tăng lên khi uống triclabendazol sau bữa ăn. Thải trừ chủ yếu qua phân (90%), một phần qua nước tiểu (10%). Thời gian bán thải khoảng 11 giờ.

### **3.4.3. Tác dụng không mong muốn**

Thuốc có thể gây một số tác dụng không mong muốn nhẹ và thoáng qua: đau bụng vùng hạ sườn phải, vã mồ hôi, chóng mặt, nhức đầu, sốt nhẹ, ho, buồn nôn, nôn, nổi mẩn, ngứa.

### **3.4.4. Áp dụng điều trị**

#### **3.4.4.1. Chỉ định**

Triclabendazol được chỉ định trong nhiễm sán lá gan lớn cấp và mạn tính.

#### **3.4.4.2. Chống chỉ định**

Phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú, bệnh nhân quá mẫn với thuốc; người đang vận hành máy móc, tàu xe.

#### **3.4.4.3. Liều lượng**

Người lớn dùng liều duy nhất 10 mg/kg, uống sau khi ăn no.

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của mebendazol.
2. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của albendazol.
3. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn của niclosamid.
4. Trình bày tác dụng, áp dụng điều trị của praziquantel.

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

## Bài 20: THUỐC CHỐNG AMÍP - TRICHOMONAS

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng của các thuốc chống amip.*
2. *Trình bày được tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc chống amip.*

### 1. THUỐC CHỐNG AMIP

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

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

#### 1.1. Thuốc diệt amip ở mô

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

##### 1.1.1. *Emetin hydrochlorid*

Là alcaloid của cây Ipecac.

Vì có nhiều độc tính nên hiện nay rất ít dùng

##### 1.1.2. *Dehydroemetin (Dametin, Mebadin)*

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

###### 1.1.2.1. *Tác dụng*

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

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

###### 1.1.2.2. *Dược động học*

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

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

### *1.1.2.3. Tác dụng không mong muốn*

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

- Các phản ứng tại chỗ: tại vùng tiêm thường bị đau, dễ tạo thành áp xe vô trùng. Có thể gặp ban kiếu eczema.
- Tác dụng trên thần kinh cơ: thường gặp mệt mỏi và đau cơ, đặc biệt ở chân tay và cổ. Các triệu chứng này phụ thuộc vào liều dùng và là dấu hiệu báo trước độc tính trên tim.
- Tác dụng trên tim: hạ huyết áp, đau vùng trước tim, nhip tim nhanh và loạn nhịp là những biểu hiện thường gặp khi bị tổn thương tim. Những thay đổi trên điện tim (sóng T dẹt hoặc đảo ngược, kéo dài khoảng Q - T) là các dấu hiệu đến sớm hơn.
- Tác dụng trên hệ tiêu hóa: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy

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

### *1.1.2.4. Áp dụng điều trị*

#### Chỉ định

- Ly amip nặng
- Áp xe gan do amip

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

#### Chống chỉ định

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

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

#### Liều lượng

- Người lớn: 1 mg/ kg/ ngày, không dùng quá 60 mg/ ngày. Cần giảm liều ở người cao tuổi và người bị bệnh nặng (có thể giảm tới 50%). Đợt điều trị 4 - 6 ngày.
- Trẻ em: 1mg/ kg/ ngày, không dùng quá 5 ngày.

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

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

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

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

#### *1.1.3.1. Tác dụng*

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

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

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

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

#### *1.1.3.2. Dược động học*

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

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

#### *1.1.3.3. Tác dụng không mong muốn*

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

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

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

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

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

#### *1.1.3.4. Áp dụng điều trị*

##### Chỉ định

- Lý amip cấp ở ruột

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

### Chống chỉ định

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

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

### Liều lượng

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

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

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

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

- Bệnh do Giardia:

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

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

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

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

### *1.1.3.5. Tương tác thuốc*

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

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

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

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

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

#### **1.2.1. Diloxanid (Furamid)**

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

##### *1.2.1.1. Tác dụng*

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

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

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

##### *1.2.1.2. Dược động học*

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

##### *1.2.1.3. Tác dụng không mong muốn*

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

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

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

##### *1.2.1.4. Áp dụng điều trị*

##### Chỉ định

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

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

#### Chống chỉ định

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

#### Liều lượng

Diloxanid chỉ dùng theo đường uống

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

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

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

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

### **1.2.2. Iodoquinol (*Yodoxin, Moebequin*)**

#### *1.2.2.1. Tác dụng*

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

Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được rõ ràng.

#### *1.2.2.2. Dược động học*

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

#### *1.2.2.3. Tác dụng không mong muốn*

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

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

#### *1.2.2.4. Áp dụng điều trị*

#### Chỉ định

Phối hợp để điều trị các trường hợp nhiễm amip ở ruột (tình trạng nhẹ và trung bình)

#### Chống chỉ định

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

#### Liều lượng

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

## 2. THUỐC DIỆT TRICHOMONAS

Trichomonas ký sinh ở người có 3 loại:

Trichomonas hominis (Trichomonas intestinalis)

Trichomonas bucalis (Trichomonas tenax)

Trichomonas vaginalis

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

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

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

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

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

## CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

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

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

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

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

## Bài 21: THUỐC SÁT KHUẨN - THUỐC TẨY UẾ

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Phát biểu được định nghĩa thuốc sát khuẩn, chất tẩy uế. Tiêu chuẩn của một thuốc sát khuẩn lý tưởng.
2. Trình bày được cơ chế tác dụng của các thuốc sát khuẩn thông thường
3. Nêu được tác dụng, tác dụng ngoại ý (hoặc độc tính) và áp dụng trên lâm sàng của các thuốc sát khuẩn thông thường

### 1. ĐẠI CƯƠNG

#### 1.1. Định nghĩa

- Thuốc sát khuẩn, thuốc khử trùng (antiseptics) là thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn cả in vitro và in vivo khi bôi trên bề mặt của mô sống (living tissue) trong những điều kiện thích hợp.

- Thuốc tẩy uế, chất tẩy uế (disinfectants) là thuốc có tác dụng diệt khuẩn trên dụng cụ, đồ đạc, môi trường.

#### 1.2. Đặc điểm

- Khác với kháng sinh hoặc các hóa trị liệu dùng đường toàn thân, các thuốc này ít hoặc không có độc tính đặc hiệu.

- Tác dụng kháng khuẩn phụ thuộc nhiều vào nồng độ, nhiệt độ và thời gian tiếp xúc: nồng độ rất thấp có thể kích thích sự phát triển của vi khuẩn, nồng độ cao hơn có thể ức chế và nồng độ rất cao có thể diệt khuẩn.

- Để làm vô khuẩn, có thể dùng các phương pháp khác:

+ Nhiệt độ

+ Dung dịch không chịu nhiệt, có thể lọc qua màng có lỗ  $d = 0,22$  micron, hoặc chiếu tia cực tím có bước sóng 254nm với liều khoảng  $20\ 000$  microwatt-sec/cm<sup>2</sup>, hoặc chiếu tia  $\delta$ , hoặc “tiệt trùng” lạnh (cho qua khí ethylen oxyd hoặc ngâm trong dung dịch glutaraldehyde, rượu formaldehyd)

#### 1.3. Các thuốc sát khuẩn lý tưởng cần đạt được các tiêu chuẩn sau

- Tác dụng ở nồng độ loãng
- Không độc với mô hoặc làm hỏng dụng cụ
- Ổn định
- Không làm mất màu hoặc không nhuộm màu

- Không mùi
- Tác dụng nhanh ngay cả khi có mặt protein lạ, dịch dí viêm
- Rẻ

Hiện chưa có chất nào đạt được!

#### **1.4. Phân loại theo cơ chế tác dụng**

- Oxy hóa:  $H_2O_2$ , phức hợp có clo,  $KMnO_4$
- Alkyl hoá: Ethylenoxyd, Formaldehyd, Glutaraldehyd
- Làm biến chất protein: cồn, phức hợp phenol, iod, kim loại nặng
- Chất diệt hoạt: các phức hợp amino bậc 4
- Ion hoá cation: chất nhuộm
- Chất gây tổn thương màng: clorhexidin

#### **1.5. Nguyên tắc dùng thuốc sát khuẩn**

##### **1.5.1. Ở da lành**

- Rửa sạch chất nhòn
- Bôi thuốc sát khuẩn

##### **1.5.2. Trên vết thương**

- Đo pH ở chỗ cần bôi. Xác định vi khuẩn (nếu cần)
- Làm sạch vết thương
- Rửa bằng nước diệt khuẩn
- Bôi thuốc tùy theo pH vết thương

#### **2. CÁC THUỐC SÁT KHUẨN THÔNG THƯỜNG**

##### **2.1. Cồn**

Thường dùng cồn ethylic ( $C_2H_5OH$ ) và isopropyl (isopropanol) [ $CH_3CH(OH)CH_3$ ] 60 - 70%. Tác dụng giảm khi độ cồn <60% và >90%.

Cơ chế: gây biến chất protein

Tác dụng: diệt khuẩn, nấm bệnh, siêu vi. Không tác dụng trên bào tử.

Dùng riêng hoặc phối hợp với tác nhân diệt khuẩn khác. Ở nồng độ thấp cồn có thể được sử dụng như các cơ chất cho một số vi khuẩn, nhưng ở nồng độ cao các phản ứng khử hydro sẽ bị ức chế.

##### **2.2. Nhóm halogen**

###### **2.2.1. Iod**

- Cơ chế: Iod làm kết tủa protein và oxy hóa các enzym chủ yếu theo nhiều cơ chế: phản ứng với các nhóm NH, SH, phenol, các carbon của các acid béo không bão hòa, làm ngăn cản tạo màng vi khuẩn.

- Iod có tác dụng diệt khuẩn nhanh trên nhiều vi khuẩn, virus và nấm bệnh. Dung dịch 1: 20.000 có tác dụng diệt khuẩn trong 1 phút, diệt bào tử trong 15 phút và tương đối ít độc với mô.

- Chế phẩm và cách dùng:

Iod được dùng như thuốc sát khuẩn và tẩy uế.

+ Cồn iod: có iod 2% + kali iodid 2,4% (để làm iod dễ tan) + cồn 44 -50%. Nhược điểm là hơi kích ứng da, sót và nhuộm màu da.

+ Povidon - iod, là “chất dẫn iod” (iodophore), chế tạo bằng cách tạo phức iod với polyvinyl pyrrolidon. Iod sẽ được giải phóng từ từ. Hiện được dùng nhiều vì vững bền hơn cồn iod ở nhiệt độ môi trường, ít kích ứng mô, ít ăn mòn ki m loại. Tuy nhiên giá thành đắt. Với vết thương mở, do độc với nguyên bào sợi (fibroblast) nên có thể làm chậm lành.

Chế phẩm:

- Betadin

- Povidin

### **2.2.2. Clo**

- Tác dụng và cơ chế: clo nguyên tố phản ứng với nước tạo thành acid hypochloro (HOCl). Cơ chế diệt khuẩn còn chưa rõ.

+ Có thể HOCl giải phóng oxy mới sinh ra để oxy hóa các thành phần chủ yếu của nguyên sinh chất:



+ Hoặc, Cl kết hợp với protein của màng tế bào để tạo thành phức hợp N - Clo làm gián đoạn chuyển hóa màng tế bào.

+ Hoặc, oxy hóa nhóm - γH của một số enzym làm bất hoạt không hồi phục.

Tác dụng ở pH trung tính hoặc acid nhẹ (tối ưu là 5) ở nồng độ 0,25 ppm (phân triệu) Clo có tác dụng diệt khuẩn trên nhiều chủng, trừ vi khuẩn lao có sức đề kháng 500 lần mạnh hơn.

Clo không còn được dùng như một thuốc sát khuẩn vì có tác dụng kích ứng và bị mất hoạt tính bởi các chất hữu cơ do chúng dễ kết hợp với các chất hữu cơ. Tuy nhiên, nó còn được dùng nhiều làm thuốc tẩy uế và khử trùng nước vì rẻ.

- Các chế phẩm:

. Cloramin: là các dẫn xuất Cl – N của sulfonamid, dẫn xuất guanidin, phức hợp N dị vòng, chứa 25 - 29% Clo. Tác dụng kéo dài, ít kích ứng mô, nhưng yếu.

Thường dùng Cloramin T (Na-p-toluen sulfon cloramid), dung dịch 1 -2% để rửa vết thương.

. Halazon (acid p-dicloro sulfamidobenzoic): viên 4mg đủ sát khuẩn cho 1 lít nước, uống được sau 30 phút.

### **3. CÁC CHẤT OXY HÓA**

Thường dùng peroxyd hydro ( $H_2O_2$ , nước oxy già), thuốc tím ( $KMnO_4$ ). Do có tác dụng oxy hóa, tạo gốc tự do, nên các thuốc này làm tổn hại màng vi khuẩn, ADN và một số thành phần chủ yếu khác của tế bào.

Nước oxy già 3- 6% có tác dụng diệt khuẩn và virus, nồng độ cao hơn (10 - 25%) diệt được bào tử. Khi tiếp xúc với mô sẽ giải phóng oxy phân tử. Không thấm vào mô nên chỉ dùng để súc miệng và rửa các vết thương, các bộ phận giả. Catalase làm bất hoạt thuốc.

Nước oxy già độc với nguyên bào sợi nên có thể làm chậm liền sẹo vết thương. Không được dùng  $H_2O_2$  dưới áp lực để rửa các vết thương sâu có rách nát vì có thể tạo hơi ở dưới da.

- Thuốc tím: với nồng độ 1:10.000, có tác dụng diệt nhiều loại vi khuẩn trong 1 giờ. Nồng độ cao hơn dễ kích ứng da. Thường dùng rửa các vết thương ngoài da có rỉ nước.

### **4. CÁC KIM LOẠI NẶNG**

Mọi kim loại nặng đều có tác dụng diệt khuẩn. Thường dùng là Hg, Ag.

#### **4.1. Thuỷ ngân**

- Tác dụng và cơ chế: ion  $Hg^{++}$  làm kết tủa protein và ức chế các enzym mang gốc SH. Vì vậy các vi khuẩn bị ức chế bởi Hg, có thể hoạt động trở lại khi tiếp xúc với các phức hợp có nhóm SH. Thuỷ ngân hữu cơ có tác dụng kìm khuẩn và yếu hơn cồn, kém độc hơn Hg vô cơ.

- Chế phẩm: Thuốc đở (mercurochrom) dung dịch 2%, chỉ dùng bôi ngoài da.

Không nên bôi diện rộng ở vùng đã mất da.

Không được uống, có thể gây độc cho ống thận.

Dùng thận trọng ở trẻ sơ sinh.

#### **4.2. Bạc**

- Tác dụng và cơ chế: Bạc ion kết tủa protein và ngăn cản các hoạt động chuyển hóa cơ bản của tế bào vi khuẩn. Các dung dịch muối bạc vô cơ có tác dụng sát khuẩn.

- Các chế phẩm:

. Bạc nitrat dung dịch 1% dùng nhỏ mắt cho trẻ mới đẻ, chống được bệnh lậu cầu gây viêm mắt. Hiện đang thay thế bằng pomat kháng sinh.

. Bạc - Sulfadiazin 1% dưới dạng kem bôi chữa bỏng, làm giải phóng từ từ cả bạc và sulfadiazin, có tác dụng diệt khuẩn tốt và làm giảm đau. Bôi diện rộng và kéo dài, đôi khi có thể gây giảm bạch cầu.

. Các chế phẩm bạc dưới dạng keo (collargol, protargol, arg yrol) có tác dụng kìm khuẩn tốt, ít gây thương tổn cho mô. Chế phẩm chứa 20% bạc dùng sát khuẩn niêm mạc. Thuốc bị huỷ bởi ánh sáng nên phải để trong lọ mâm.

Mọi chế phẩm bạc dùng lâu gây chứng nhiễm bạc (argyrism).

## **5. XÀ PHÒNG**

Xà phòng là chất điện hoạt loại anion, thường là các muối Na hoặc K của một số acid béo. Vì NaOH và KOH là các base mạnh trong khi phần lớn acid béo lại là các acid yếu, vì vậy các xà phòng khi tan trong nước đều là các base mạnh (pH 8.0 - 10.0), dễ kích ứng da (pH của da = 5,5 - 6,5). Một số xà phòng được sản xuất với pH = 7.

Các xà phòng loại bỏ trên bề mặt da các chất bẩn, các chất xuất tiết, biểu mô tróc vẩy và mọi vi khuẩn chứa trong đó. Để làm tăng tác dụng sát khuẩn của xà phòng, một số chất diệt khuẩn đã được cho thêm vào như hexaclarophen, phenol, carbanilid, là những chất sẽ trình bày ở dưới.

## **6. CÁC HỢP CHẤT CHỨA PHENOL**

Phenol được Lister dùng đầu tiên từ năm 1867 để tiệt khuẩn. Do làm biến chất protein và kích ứng da nên độc, chỉ dùng để tẩy uế. Ngày nay dùng các chất thay thế.

### **6.1. Hexaclarophen**

Là chất kìm khuẩn mạnh.

Xà phòng và chất tẩy uế chứa 3% hexaclarophen có tác dụng kìm khuẩn mạnh và lâu bền vì giữ lại ở lớp sừng của da. Nhưng dùng nhiều lần có thể bị nhiễm độc, nhất là ở trẻ nhỏ.

### **6.2. Carbanilid và Salicylanilid**

Hiện dùng thay thế hexaclarophen trong “xà phòng sát khuẩn”.

Dùng thường xuyên xà phòng này có thể làm giảm mùi của cơ thể do ngăn ngừa được sự phân huỷ của vi khuẩn với các chất hữu cơ cho trong môi trường.

Các loại xà phòng này có thể gây dị ứng hoặc mẫn cảm với ánh sáng.

### **6.3. Clohexidin**

Là dẫn xuất của biguanid, có tác dụng làm phá vỡ màng bào tương của vi khuẩn, đặc biệt là chủng gram (+). Dùng trong “xà phòng sát khuẩn”, nước súc miệng. Dung dịch 4% dùng rửa vết thương. Thuốc có thể được giữ lại lâu ở da nên tác dụng kìm khuẩn kéo dài. Tuy nhiên ít độc với người vì không kích ứng và không hấp thu qua da và niêm mạc lành.

## **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

1. Phát biểu định nghĩa về thuốc kháng sinh, thuốc sát khuẩn và thuốc tẩy uế.
2. Kể cả tiêu chuẩn của một thuốc sát khuẩn lý tưởng và nguyên tắc dùng thuốc sát khuẩn
3. Trình bày cơ chế tác dụng và phân tích ưu nhược điểm của các thuốc sát khuẩn: cồn, iod, clo.

*Trình bày cơ chế tác dụng, áp dụng và phân tích ưu nhược điểm của  $H_2O_2$ ,  $KMnO_4$ , Ag, xà phòng.*

## Bài 22: THUỐC TRỢ TIM

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Nêu được mối liên quan giữa cấu trúc hóa học và dược động học của thuốc loại glycosid*
2. *Phân tích được cơ chế tác dụng và độc tính của digitalis*
3. *Phân biệt được chỉ định và chống chỉ định của digitalis và strophantus*
4. *Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của hai nhóm thuốc trợ tim do làm tăng AMPv*

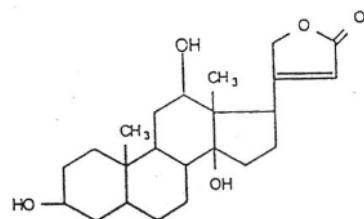
Thuốc trợ tim là những thuốc có tác dụng làm tăng lực co bóp của cơ tim, dùng trong các trường hợp suy tim. Các thuốc được chia làm 2 nhóm:

- Thuốc loại glycosid được chỉ định trong suy tim mạn.
- Thuốc không phải glycosid dùng trong suy tim cấp tính.

### 1. THUỐC LOẠI GLYCOSID ( GLYCOSID TRỢ TIM): DIGITALIS

Các thuốc loại này đều có 3 đặc điểm chung:

- Tất cả đều có nguồn gốc từ thực vật: cỏ loài Digitalis, Strophantus...
- Cảm ứng hoocmôn giềng nhau: steroid neri có vβng lacton khung b-hydroxylat, giao với aglycon hoocmôn genin, có tác dụng chèn suy tim. Ví dụ C<sub>3</sub> neri có vβng met hoocmôn phenoxytogenose, khung cản đối d-1c lý nh-nh h-êng 10-oxo d-1c êng hắc côn thuộc.
- Hiện chất có digoxin và digitoxin là 10-oxo saponin. Digitoxin khác digoxin là khung có OH ở C<sub>12</sub> và tan trong n-ôc h-n.
- Cảm ứng tác dụng trên tim theo cách met c-n ch-0.



Digoxin

#### 1.1. Dược động học

##### 1.1.1. Hấp thu

Glycosid kh<sup>+</sup>ng ion ho<sub>3</sub>, <sup>®</sup>-c khu<sup>+</sup>ch t<sub>2</sub>n thô<sup>®</sup>éng qua èng ti<sup>a</sup>u h<sup>+</sup>aa (d<sup>1</sup> d<sup>2</sup>y, t<sub>2</sub> tr<sup>+</sup>ng, ruét non): thu<sup>c</sup> cung tan trong lipid, cung d<sup>0</sup> khu<sup>+</sup>ch t<sub>2</sub>n. C<sub>2</sub>c nhãm – OH c<sup>2</sup>n genin l<sup>u</sup> nh<sup>+</sup>ng cùc -a n-í c, l<sup>u</sup>m h<sup>1</sup>n ch<sup>0</sup> <sup>®</sup>é tan trong lipid c<sup>2</sup>n thu<sup>c</sup>:

- Digitoxin ch<sup>0</sup> c<sup>2</sup>n m<sup>2</sup>t nhãm – OH t<sup>u</sup> do  $\approx$  C<sub>14</sub>, n<sup>2</sup>n d<sup>0</sup> tan trong lipid, <sup>®</sup>-c h<sup>+</sup>p thu<sup>c</sup> h<sup>o</sup>pn to<sup>+</sup>n khi uèng.
- Uabain c<sup>2</sup>n 5 nhãm OH t<sup>u</sup> do, kh<sup>+</sup>ng h<sup>+</sup>p thu<sup>c</sup> qua <sup>®</sup>-éng ti<sup>a</sup>u ho<sub>3</sub>, n<sup>2</sup>n ph<sup>¶</sup>i ti<sup>a</sup>m t<sup>l</sup>nh m<sup>1</sup>ch. Hi<sup>+</sup>n kh<sup>+</sup>ng c<sup>2</sup>n <sup>®</sup>-c d<sup>2</sup>ng n-á.
- Digoxin c<sup>2</sup>n 2 nhãm – OH t<sup>u</sup> do, h<sup>+</sup>p thu<sup>c</sup> qua <sup>®</sup>-éng ti<sup>a</sup>u h<sup>+</sup>aa t<sup>et</sup> h-n uabain, nh-<sup>+</sup>ng kh<sup>+</sup>ng h<sup>o</sup>pn to<sup>+</sup>n nh- digitoxin.

### **1.1.2. Phân ph<sup>¶</sup>oi**

Thu<sup>c</sup> cung d<sup>0</sup> tan trong lipid, cung d<sup>0</sup> g<sup>3</sup>n v<sup>u</sup>o protein huy<sup>+</sup>t t-<sup>+</sup>ng, song kh<sup>+</sup>ng v<sup>+</sup>ng b<sup>o</sup>n v<sup>u</sup>o d<sup>0</sup> d<sup>2</sup>ng <sup>®</sup>-c gi<sup>¶</sup>i ph<sup>¶</sup>ang ra d<sup>1</sup>ng t<sup>u</sup> do.

Glycosid g<sup>3</sup>n v<sup>u</sup>o nhi<sup>+</sup>u tæ ch<sup>o</sup>c, <sup>®</sup>fc bi<sup>+</sup>t l<sup>u</sup> tim, gan, ph<sup>æ</sup>i, th<sup>+</sup>En, v<sup>x</sup> nh<sup>+</sup>ng c<sup>2</sup>n quan n<sup>u</sup>y <sup>®</sup>-c t-í i m<sup>2</sup>u nhi<sup>+</sup>u; ví i c<sup>2</sup>n tim, thu<sup>c</sup> g<sup>3</sup>n v<sup>+</sup>ng b<sup>o</sup>n theo ki<sup>+</sup>u li<sup>a</sup>n k<sup>o</sup>t céng ho<sub>3</sub>, tr<sup>+</sup>. Kali - m<sup>2</sup>u cao, glycosid <sup>Y</sup>t g<sup>3</sup>n v<sup>u</sup>o tim v<sup>u</sup>o ng-í c l<sup>1</sup>i khi kali- m<sup>2</sup>u gi<sup>¶</sup>m, glycosid g<sup>3</sup>n nhi<sup>+</sup>u v<sup>u</sup>o tim, d<sup>0</sup> g<sup>®</sup>y <sup>®</sup>éc. Digitalis c<sup>2</sup>n th<sup>0</sup> qua <sup>®</sup>-c h<sup>u</sup>ng r<sup>u</sup>o rau thai.

### **1.1.3. Chuy<sup>+</sup>en hóa**

Digitoxin chuy<sup>+</sup>en ho<sub>3</sub> h<sup>o</sup>pn to<sup>+</sup>n  $\approx$  gan, digoxin 5%, c<sup>2</sup>n uabain kh<sup>+</sup>ng chuy<sup>+</sup>en ho<sub>3</sub>. Nh<sup>+</sup>ng ph<sup>¶</sup>l<sup>u</sup>øng chuy<sup>+</sup>en ho<sub>3</sub> quan tr<sup>+</sup>ng c<sup>2</sup>n digitoxin v<sup>u</sup>o digoxin l<sup>u</sup>:

- Thu<sup>c</sup> ph<sup>¶</sup>n, m<sup>2</sup>t d<sup>2</sup>n ph<sup>¶</sup>n <sup>®</sup>-éng, <sup>®</sup>Ó cu<sup>e</sup>i c<sup>2</sup>ng cho gennin
- Hydroxyl ho<sub>3</sub> genin  $\approx$  v<sup>u</sup>o tr<sup>Y</sup> 5-6 b<sup>2</sup>i micr<sup>+</sup>s<sup>+</sup>m gan
- Epime ho<sub>3</sub>: chuy<sup>+</sup>en -OH  $\approx$  v<sup>u</sup>o tr<sup>Y</sup> 3 t<sup>o</sup> b<sup>2</sup>ta sang alpha
- Li<sup>a</sup>n h<sup>î</sup>p ví i c<sup>2</sup>c acid glucuronic v<sup>u</sup>o sulfuric.

### **1.1.4. Th<sup>2</sup>ái tr<sup>2</sup>u**

Digitoxin v<sup>u</sup>o digoxin th<sup>¶</sup>i tr<sup>2</sup> qua th<sup>+</sup>En v<sup>u</sup>o qua gan,  $\approx$  nh<sup>+</sup>ng n-í <sup>®</sup>ã, m<sup>2</sup>t ph<sup>¶</sup>n thu<sup>c</sup> <sup>®</sup>-c t<sub>2</sub>i h<sup>+</sup>p thu, n<sup>2</sup>n l<sup>u</sup>m t<sup>o</sup>ng t<sup>l</sup>ch l<sup>o</sup>y trong c<sup>2</sup>n th<sup>0</sup>. Uabain kh<sup>+</sup>ng b<sup>2</sup>p chuy<sup>+</sup>en ho<sub>3</sub>, th<sup>¶</sup>i tr<sup>2</sup> qua th<sup>+</sup>En d-í i d<sup>1</sup>ng c<sup>2</sup>n ho<sup>1</sup>t t<sup>l</sup>nh.

**Bảng 22.1: So sánh chuy<sup>+</sup>en hóa của ba glycosid**

	<b>Digitoxin</b>	<b>Digoxin</b>	<b>Uabain</b>
Ngu <sup>+</sup> n q <sup>2</sup> c	D.purpurea	D.laineause	Strophanthus
S <sup>2</sup> e OH g <sup>3</sup> n v <sup>u</sup> o sterol	1	2	5
Tan trong m <sup>2</sup> i	+++	+	0
H <sup>+</sup> p thu qua ti <sup>a</sup> u h <sup>+</sup> aa	100:100	80:100	0
G <sup>3</sup> n v <sup>u</sup> o protein huy <sup>+</sup> t t- <sup>+</sup> ng	90:100	50:100	0
Th <sup>2</sup> ei gian c <sup>2</sup> n t <sub>2</sub> c d <sup>2</sup> ng sau (t/m)	2h (kh <sup>+</sup> ng d <sup>2</sup> ng)	20 ph <sup>ot</sup>	5 ph <sup>ot</sup>
Ph <sup>¶</sup> n hu <sup>+</sup> $\approx$ gan	+++	+	0

	<b>Digitoxin</b>	<b>Digoxin</b>	<b>Uabain</b>
Thời trễ	Chém	Nhanh	Rất nhanh
Tỷ lệ mết hoét týnh trong nguy	7:100	18-20:100	40:100
Thời gian t c động	2-3 ngày	12-24 giờ	12 giờ
Thời gian b.n thời	110 giờ	33 giờ	6 giờ
L-u l!i trong c-thô	2-4 tuân	1 tuân	1-2 ngày
Trình bày	- Dung dịch r-ết 1:1000 1ml = 50 giât = 1mg viên 0,1mg = 5giât	Vien 0,25mg Ống 0,5mg-t/m	Ống 0,25mg - t/m

## 1.2. Tác dụng của digitalis

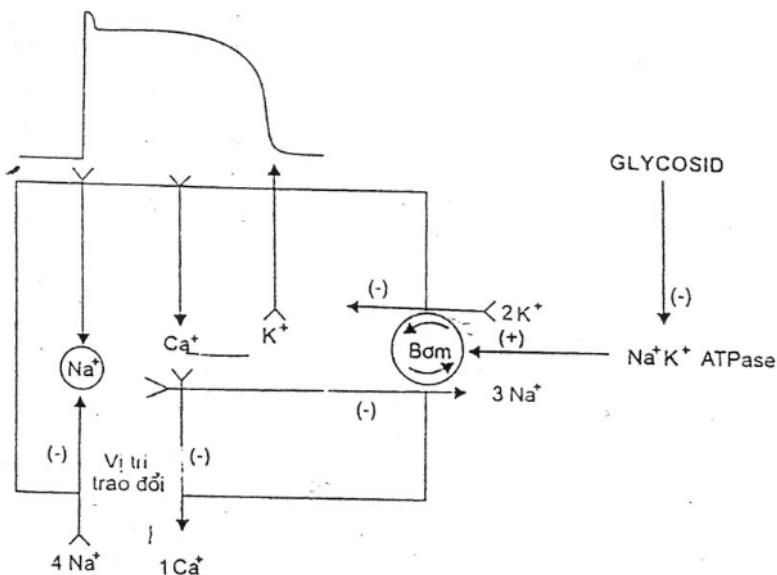
### 1.2.1. Tác dụng trên tim

§y lụt, c-dong chñ yñu: digitalis lym thu ng¾n vµ m¹nh, t®m tr-»ng dui ra, nhþp tim chém l!i. Nhé ®ã, tim ®-i c nghº nhiØu h-n, m,u tõ nhº vuo thEt e thêi kú t®m tr-»ng ®-i c nhiØu h-n, cung l-îng tim t»ng vµ nhu c¢u oxy gi¶m. Do ®ã bÖnh nh®n ®ì khå thê vµ nhþp h« hÉp trë l!i b»nh th-êng. Digitalis cßn lym gi¶m dÉn truyØn néi t!i vµ t»ng týnh tr¢ cña c-thô tim n!n nØu tim b¢ lo¹n nhþp, thuéc cä thô lym ®Øu nhþp trë l!i.

#### Cơ chế tác dụng:

C,c glycosid tr¢ tim ®Øu øc chØ c,c ATPase mµng, lµ enzym cung cÉp n»ng l-îng cho "b-m Na<sup>+</sup> – K<sup>+</sup>" cña mãi tõ bþo. "B-m" nøy cä vai trß quan træng trong khö cùc mµng tõ bþo, do ®Èy 3 ion Na<sup>+</sup> ra ®Ø trao ®æi ví i 2 ion K<sup>+</sup> vuo trong tõ bþo. T,c dông cña glycosid phô thuéc vuo týnh nh¹y c¶m cña ATPase cña tông m». Trªn ng-êi, c-thô tim nh¹y c¶m nhEt, v» vÈy: ví i liØu ®iØu trþ, glycosid cä t,c dông tr-í c hÖt lµ trªn tim.

Khi ATPase b¢ øc chØ, nâng ®é Na<sup>+</sup> trong tõ bþo t»ng s!i ¶nh h-êng ®Øn mét hÖ thèng kh,c, hÖ thèng trao ®æi Na<sup>+</sup> - Ca<sup>++</sup>. B»nh th-êng, hÖ thèng nøy sau mçi hiØu thô hoét ®éng s!i ®Èy 1 ion Ca<sup>++</sup> vµ nhÆp 4 ion Na<sup>+</sup> vuo tõ bþo. D-í t,c dông cña glycosid, nâng ®é Na<sup>+</sup> trong tõ bþo s!i t»ng c¶n trë sù trao ®æi nøy vµ lym nâng ®é Ca<sup>++</sup> trong tõ bþo t»ng cao, g»y t»ng lùc co báp cña c-thô tim, v» ion Ca<sup>++</sup> cä vai trß hoét haa myosin – ATPase ®Ø cung cÉp n»ng l-îng cho sù co c-thô (c,c s!i actin tr-í t trªn s!i myosin). (Hñh 22.1)



**Hình 22.1. Tác dụng của digitalis trên các luồng ion  
(-) ức chế**

Sau cát tim ATPase cõa c, c tõ béo nhẽn cõm p lùc cõa cung ®éng m¹ch chñ vµ xoang ®éng m¹ch cõnh còng r t nh y cõm ví i glycosid. Khi ATPase b c ch , t n s  ph ng "xung t,c gi m ,p" h ng t ng t ng, k ch thích trung tâm ph  giao cõm vµ l m giảm tr ng l c giao cõm s  l m tim ® p ch m lại vµ l m giảm d n truyền nh  - th t.

### 1.2.2. Các tác dụng khác

- Tr n th n: digitalis l m t ng th i n c vµ mu i n n l m giảm phi do suy tim. C  ch  cõa t,c d ng n y l : m t m t, digitalis l m t ng cung l- ng tim, n n n c qua c u th n c ng t ng; m t kh c, thu c  c ch  ATPase   m ng t o b o  ng th n l m giảm t,i h p thu natri vµ n c.
- Tr n c  tr n: v  i li u ® c, ATPase cõa "b-m"  $Na^+ - K^+$  b c ch , n ng ®  Ca<sup>++</sup> trong t o b o th nh ruột t ng l m t ng co b p c  tr n d i d y, ru t (n n, ®i l ng), co th t kh  qu n v  t  cung (c  th  g y x y thai).
- Tr n m  th n kinh: digitalis k ch thích tr c tiếp trung tâm n n   s n n  o th t 4 v  do ph n x  t o xoang c nh, quai ® ng m¹ch ch .

### 1.3. Nhi m độc

C c d u hi u nhiễm ® c digitalis r t ®a d ng. Khi ®i u tr , c n ch  ch  y ph t hiện c, c d u hi u, triệu chứng sau:

- T m th n: m  s ng, kh  ch u, m t m i, l  l n, cho, ng v ng.
- Th  gi c: nh n m , c  qu ng s ng.
- Ti u h a: ch n ,n, bu n n n, n n, ®au b ng.

- Hết hít: thở nhanh.

- Tim mạch: nhịp xoang chậm, lợn nhịp ngoáy tim thu 缺, thắt; rèi lợn đén truyền nhịp - thắt; nghẽn nhịp- thắt c, c lợn i; rung thắt.

Digitalis lùi thuộc bộ tinh luü trong cỏ thó, phím vi năng ®é huyêt t-đng cã t,c đồng ®iòu trØ l¹i hÑp, v× vÈy trong lòm sụng, tuy đิง liòu ®iòu trØ vÈn cã thó gáp nhiòm ®éc do nhiòu yòu tè t-đng t,c nh-: rèi lợn ®iòn gi¶i ( $h^1 K^+$  m,u,  $h^1 Mg^{++}$  m,u, t'ng  $Ca^{++}$  m,u); nhiòm kiòm chuyòn hää; suy gan, suy thÈn lùm gi¶m chuyòn hää vµ th¶i trô th uèc.

Trong gi,m s,t ®iòu trØ, cÇn ®o năng ®é cña thuộc trong huyêt t-đng ®Ó hiòu chñnh liòu.

#### **1.4. Áp dụng lâm sàng**

- Chỗ ®Þnh:

+ Giảm tòm thắt.

+ Nhịp nhanh vµ lợn.

+ Suy tim do tæn th-đng van.

- Chèng chỗ ®Þnh:

+ Nhịp chậm.

+ Nhịp nhanh tòm thắt, rung thắt.

+ Viêm cỏ tim c?p (bích hùu, th-đng hùn...)

+ Nghẽn nhịp thắt.

+ Khung đิง c?p víi c,c thuộc sau, cã thó g?p ch?p ®ét ngét ho?p t'ng ®éc cña digitalis: calci (nhät lùi khi ti?m tñnh m?ch), quinidin, thuộc k?ch th?ch adrenergic, reserpine.

#### **1.5. Chế phẩm và liều lượng**

- Digitoxin:

Nồng ®é ®iòu trØ trong huyêt t-đng lù 10 - 25 ng/ mL, nồng ®é ®éc lù > 35 ng/ mL

Liều điều trị: 0,05 - 0,2 mg/ ngày.

Chế phẩm: viên nén 0,05 và 0,1 mg

- Digoxin:

Nồng độ điều trị trong huyết tương là 0,5 - 1,5 ng/ mL, nồng độ độc là 0,2ng/ mL.

Liều điều trị: 0,125 - 0,5 mg/ ngày

Chế phẩm: viên nén 0,125 - 0,25- 0,5 mg

ống tiêm 0,1- 0,25 mg/ mL

#### **1.6. Điều trị ngộ độc**

Ngộ độc do tích luỹ thuốc hoặc uống quá liều, vì digitalis gắn rất chặt vào cơ tim, cho nên khi ngộ độc phải dùng thuốc ức chế gắn tiếp tục digitalis vào tim (kali), thải trừ calci là chất hiệp đồng tác dụng với digitalis trên cơ tim (EDTA) và các thuốc chữa triệu chứng loạn nhịp tim (diphenylhydantoin, thuốc phong toả bêta vv...)

- KCl uống 20-80mEq/L/ngày; hoặc 40-60mEq/L truyền tĩnh mạch trong 2-3 giờ đầu. Truyền tĩnh mạch thì dễ kiểm tra và khi cần có thể ngừng ngay. Tuyệt đối không dùng khi suy thận.

- Diphenylhydantoin: làm tăng nồng độ nhạy cảm của tim, đối kháng với tác dụng điện tim của digital. Tiêm tĩnh mạch 125-250mg trong 1-3 phút. Tác dụng nhanh và giữ được 4-6 giờ. Có thể truyền lidocain 2mg/phút.

Nếu có nhịp chậm, thêm atropin 0,5-1,0mg tiêm tĩnh mạch.

- EDTA (acid etylen diamino tetraacetic) có tác dụng “gấp” calci ra khỏi cơ thể. Dùng khi kali và diphenylhydantoin không có chỉ định. Truyền tĩnh mạch 3,0g pha trong 200ml glucose 5%.

- Miễn dịch trị liệu kháng digoxin (antidigoxin immuno therapy). Hiện có thuốc giải độc đặc hiệu cho digoxin và digitoxin dưới dạng kháng thể, là các phân đoạn Fab tinh khiết từ kháng huyết thanh kháng digoxin (antidigoxin antisera) của cừu (DIGIBIND). Pha trong dung dịch nước muối, truyền tĩnh mạch trong 30-60 phút. Liều lượng tính theo nồng độ hoặc tổng lượng digoxin có trong cơ thể.

Chế phẩm: Digibind lọ bột đông khô chứa 38 mg Fab và 75 mg sorbitol. Mỗi lọ gắn được khoảng 0,5 mg digoxin hoặc digitalin.

## 1.7. Strophanthus

Hạt cây Strophanthus có glycosid là strophanthin (genin là strophanthidin). Trong lâm sàng, được dùng nhiều là G. strophanthin (tức uabain) lấy ở *Strophanthus gratus*, và K. strophanthin lấy ở *Strophanthus kombe*.

Tác dụng của strophanthin xuất hiện nhanh, 5-10 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng tối đa sau khoảng 1 giờ và thải trừ nhanh.

Thuốc ít tác dụng trên dẫn truyền nội tại cơ tim, có thể dùng khi nhịp chậm. Chỉ định trong suy tim là khi digitalin tỏ ra không hiệu lực, và trong cấp cứu (vì tác dụng nhanh). Nhược điểm là tiêm bắp không có tác dụng và uống thì bị thuỷ phân nhanh.

Mỗi ngày tiêm tĩnh mạch 0,25 mg - 1 mg. Vì thuốc thải nhanh, nên có thể tiêm hàng ngày nếu dùng liều 0,25 mg.

Strophanthin cũng có thể gây nôn, ỉa chảy và rung tâm thất (độc bảng A). Hiện đang được thay thế bằng các thuốc cường  $\beta_1$  giao cảm.

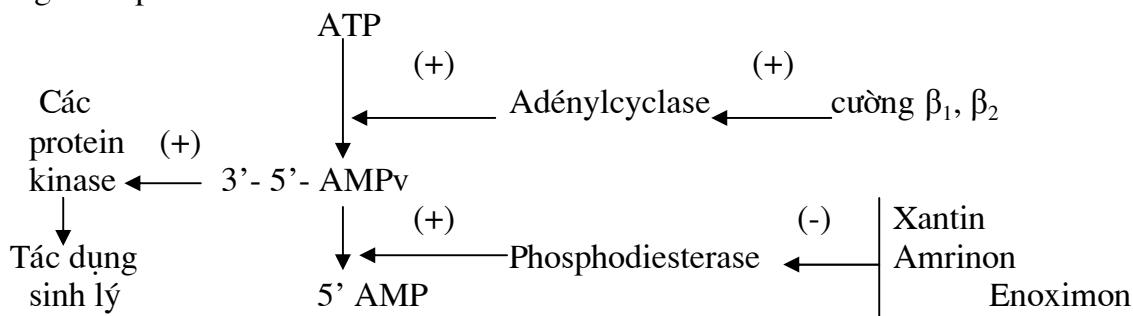
## 2. THUỐC TRỢ TIM KHÔNG PHẢI DIGITALIS: Thuốc làm tăng AMPv

Thuốc loại này được dùng cho suy tim cấp tính và đợt cấp tính của suy tim mạn, biểu hiện bằng cơn khó thở nặng, phù ngoại biên hoặc phù phổi. Việc điều trị trước tiên là phải làm

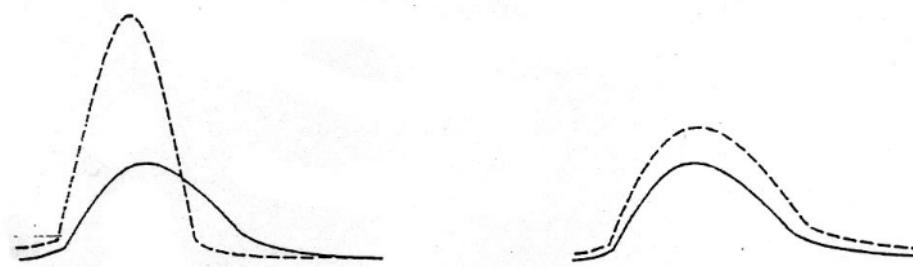
giảm gánh nặng cho tim bằng thuốc giãn mạch, thuốc lợi niệu (xin xem phần tương ứng); sau đó là dùng thuốc làm tăng sức co bóp của cơ tim. Các thuốc loại này đều là thuốc tiêm và bệnh nhân thường phải nằm viện.

Thuốc tăng co bóp tim loại digitalis, không được dùng trong shock vì có nhiều tác dụng phụ, càng dễ xảy ra khi có tăng catecholamin nội sinh (stress), thiếu ox y, acid huyết. Thường xảy ra loạn nhịp.

Hiện nay dùng loại làm tăng AMPv ở màng tế bào cơ tim, tác dụng làm mở kênh calci nên làm tăng co bóp tim:



Thuốc kích thích adenylcyclase, enzym tổng hợp AMPv, và ức chế phosphodiesterase, enzym giáng hoá AMPv, đều có tác dụng làm tăng AMPv (sơ đồ). Các thuốc này làm tăng biên độ co bóp của cơ tim, tốc độ co bóp nhanh và thời gian co ngắn lại, có tác dụng tốt trong điều trị suy tim cấp, sốc. Các glycosid tim cũng làm tăng biên độ co bóp của cơ tim, nhưng tốc độ co bóp chỉ tăng vừa phải và thời gian co bóp lại kéo dài (hình 22.2), có tác dụng cải thiện được tình trạng suy tim慢



Tác dụng qua trung gian AMPc

Tác dụng của glycosid tim

Hình 22.2. Chu kỳ co bóp của tim bị suy (——) và dưới ảnh hưởng của thuốc (-----)

## 2.1. Các thuốc cường $\beta$ adrenergic

(Xin xem thêm mục này ở bài “Thuốc tác dụng trên hệ adrenergic”)

### 2.1.1. Isoprenalin

- Tác dụng dược lý:

+ Cường  $\beta_1$ : tác dụng lên cả 4 tính chất của tim, làm tim đập mạnh, đập nhanh, tăng tĩnh dẫn truyền và tính chịu kích thích. Do làm tim đập nhanh, làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim. Lưu lượng tim tăng, huyết áp tối đa tăng.

+ Cường  $\beta_2$ : làm giãn khí quản, giãn mạch (giảm sức cản ngoại biên, giảm hậu gánh). Huyết áp tối thiểu giảm.

Lưu lượng tim tăng và giãn mạch là 2 tác dụng quan trọng làm cải thiện được sự tưới máu, đặc biệt là cho vùng tạng nơi chịu ảnh hưởng nhiều của shock.

Ngoài tác dụng tim mạch, isoprenalin còn làm tăng đường huyết, tăng huỷ lipid và do đó sinh năng lượng.

- Tác dụng không mong muốn và độc tính:

+ Hạ huyết áp, loạn nhịp, đau vùng trước tim, nhồi máu cơ tim. Cần theo dõi bằng điện tim.

Không dùng cùng thuốc mê như cyclopropan, fluothane, làm tăng độc tính với tim.

- Chỉ định chính:

+ Shock có hạ huyết áp, cản trở máu tới các mạch do co mạch ngoại biên và thiếu năng tim, thể hiện bằng tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm.

+ Ngừng tim, kết hợp với xoa bóp tim ngoài lồng ngực.

- Chế phẩm:

+ Isoprenalin clohydrat (Isuprel)

+ Isoprenalin sulfat (Aleudrine)

Ống 1ml = 0,2mg.

Truyền tĩnh mạch 2-6 ống trong 250- 500ml huyết thanh ngọt đẳng trương, không có base. Khi ngừng tim tiêm 2 ống vào tim.

### 2.1.2. Dobutamin

Tác dụng chọn lọc chỉ trên  $\beta_1$  receptor.

- Đặc điểm tác dụng trên hệ tim - mạch:

+ Trên tim: làm tăng co bóp cơ tim, đặc biệt là với liều làm tăng biên độ như isoprenalin thì dobutamin chỉ làm tăng nhịp tim rất ít, do đó chỉ làm tăng ít nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim, tuy đã làm tăng được lưu lượng của tim.

+ Làm giảm nhẹ sức cản ngoại vi và áp lực mao mạch phổi.

- Chỉ định:

+ Shock - tim, nhất là sau mổ tim với tuần hoàn ng oài cơ thể.

+ Các suy tim nặng, không bù trừ, không đáp ứng với các cách điều trị khác.

- Chế phẩm:

+ Dobutrex lọ 20ml = 250mg

Pha trong dung dịch glucose hoặc muối đẳng trương, không có base, truyền tĩnh mạch với tốc độ 2- 15 mg/ kg/ phút, tuỳ tình trạng bệnh vì  $t/2 = 2- 3$  phút. Khi xuất hiện nhịp tim nhanh và loạn nhịp, cần giảm liều.

## 2.2. Dopamin

Dopamin là chất tiền thân của noradrenalin và là chất dẫn truyền thần kinh của hệ dopaminergic. Trên tim mạch, tác dụng phụ thuộc vào liều (xin xem “Thuốc curen g hệ adrenergic”). Tuy nhiên, ngay cả với liều trung bình ( $2 - 5 \mu\text{g}/ \text{kg}/ \text{phút}$ - liều kích thích  $\beta_1$ ), dopamin đã làm nhịp tim nhanh nên dễ gây thiếu máu cơ tim, nhất là trên bệnh nhân đã có bệnh mạch vành. Cần cân nhắc khi chỉ định.

## 2.3. Các thuốc phong tỏa phosphodiesterase

Nhóm thuốc mới phong tỏa phosphodiesterase có ưu điểm hơn nhóm thuốc cổ điển (nhóm xantin) là:

- Tác dụng chủ yếu trên isoenzym F typ III của phosphodiesterase có nhiều ở màng tế bào cơ tim.

- Không kích thích thần kinh trung ương.

### 2.3.1. Dẫn xuất bipyridin: amrinon (Inocor) và milrinon (Primacor)

- Làm tăng co bóp cơ tim, tăng lưu lượng tim

- Làm giãn mạch nên làm giảm tiền gánh và hậu gánh

- Tác dụng phụ: ít. Có thể gặp sốt, nhức đầu, rối loạn tiêu hoá, giảm vị giác và khứu giác. Giảm tiểu cầu, ngừng thuốc sẽ khỏi, hiếm gặp với milrinon

- Chỉ dùng thuốc cho bệnh nhân nằm viện

- Cách dùng:

+ Amrinon (Inocor) ống 20mL có 100mg amrinon lactat pha trong dung dịch muối đẳng trương dùng ngay trong ngày. Tiêm tĩnh mạch liều tấn công  $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ , sau đó truyền với tốc độ  $2-20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ ;  $t/2 = 2-3$  giờ.

+ Milrinon (Primacor) 5mg/mL. Ống tiêm tĩnh mạch. Khoảng 10 lần mạnh hơn amrinon. Liều tấn công 50 $\mu$ g/kg tiêm tĩnh mạch, sau đó truyền với tốc độ 0,25 - 1,0 $\mu$ g /kg/ phút; t/2 = 30-60phút. Đang là thuốc được lựa chọn vì ức chế đặc hiệu PDE III.

### **2.3.2. Dẫn xuất benzimidazol**

Là các dẫn xuất ức chế PDE III đang được nghiên cứu:

- Pimobendan: ngoài cơ chế ức chế PDE III còn có cơ chế làm mẩn cảm các yếu tố co thắt của cơ tim với Ca<sup>++</sup> nội bào.

**2.3.3. Vesnarinon :** là quinolinon tác dụng theo đường uống làm tăng lực co bóp tim mạch và giãn mạch theo nhiều cơ chế: ức chế PDE III, tăng nhập Ca<sup>++</sup>, kéo dài điện thế hoạt động, làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên phạm vi an toàn hẹp, nhiều nước đã không dùng nữa.

## **2.4. Các thuốc khác**

### **2.4.1. Spartein**

Alcaloid chiết xuất từ hoa cây Kim tước (Spartium junceum L.), thường dùng spartein sulfat. Làm tim đập mạnh đều, và chậm lại.

Chỉ định:

- Đe dọa trụy tim mạch do chấn thương nhiễm độc.
- Đánh trống ngực, nhói vùng tim (không phải hội chứng động mạch vành).
- Trợ tim giữa hai đợt dùng digitalis hay strophanthus.
- Có thể phối hợp với morphin, scopolamin trong tiền mê; spartein còn ức chế bài tiết catecholamin. Nên dùng, nếu gây mê bằng cloroform.
- Thúc đẻ: làm tử cung co bóp mạnh và đê u.

Liều lượng: uống hay tiêm dưới da 0,05g/ lần, 1 -3 lần/ ngày.

### **2.4.2. Long não**

Làm nhịp tim đập mạnh, đều, kích thích hô hấp, gây tiết mồ hôi và hạ nhiệt (rất ít).

Chỉ định:

- Trụy tim mạch.
- Nhiễm khuẩn, nhiễm độc.

Liều lượng:

- Dung dịch dầu 10%: tiêm dưới da 2- 5 mL.
- Long não tan trong nước (natri camphosulfonat): dung dịch 10%. Tiêm dưới da 1 - 10 mL.

Hai thuốc trên ngày càng ít dùng vì tác dụng không mạnh.

### **2.4.3. Amino- 2- methyl- 6 heptaminol- 6**

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

Làm tăng cung lượng động mạch vành, cung lượng tim, lợi niệu, tăng huyết áp. Ít độc. Thường dùng cùng digitalis chữa suy tim. Được chỉ định trong trụy tim mạch, biến chứng tim trong phẫu thuật, viêm cơ tim cấp, nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim.

Uống mỗi ngày 0,3 - 0,5g.

Tiêm bắp, tĩnh mạch: 0,05 - 0,1g (dung dịch 5%).

**CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. *Phân tích vì sao có sự khác biệt về dược động học giữa digitoxin, digoxin và uabain.*
2. *Phân tích cơ chế tác dụng trên tim của digitalin, từ đó giải thích tác dụng và độc tính của thuốc.*
3. *So sánh các thông số dược động học của digitoxin và digoxin, từ đó suy ra cách dùng trong lâm sàng.*
4. *Các dấu hiệu nhiễm độc digitalis và cách điều trị.*
5. *So sánh chỉ định và chống chỉ định của thuốc trợ tim digitalis và không phải digitalis.*

*So sánh cơ chế tác dụng và tác dụng của dobutamin và dopamin trên tim mạch.*

## Bài 23: THUỐC ĐIỀU TRỊ CƠN ĐAU THẮT NGỰC

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Nêu được các yêu cầu một thuốc chữa cơn đau thắt ngực*
2. *Phân biệt được thuốc loại nitrit và thuốc chẹn kênh calci về mặt cơ chế và áp dụng điều trị*

Nguyên nhân của cơn đau thắt ngực là do cơ tim bị thiếu oxy đột ngột vì mất thăng bằng giữa sự tăng nhu cầu oxy của cơ tim và sự cung cấp không đủ oxy của mạch vành.

Cơ tim chỉ chiếm 0,5% trọng lượng cơ thể, nhưng khi nghỉ ngơi cũng lưu giữ 5% lưu lượng tim. Cơ tim lấy 80- 90% oxy của dòng máu qua cơ tim. Khi cố gắng, khi xúc động hoặc dùng catecholamin, tim phải làm việc tăng, nhu cầu oxy chỉ được thoả mãn bằng tăng lượng máu cung cấp cho tim.

Từ lâu, để chống cơn đau thắt ngực, vẫn dùng thuốc làm giãn mạc vành. Tuy nhiên, nhiều thuốc ngoài tác dụng làm giãn mạch vành, lại đồng thời làm giãn mạch toàn thân, vì vậy một khối lượng máu đáng lẽ cần cung cấp cho tim thì lại chảy ra các vùng khác. Mặt khác, áp lực tĩnh mạch giảm, đòi hỏi tim phải làm việc nhiều hơn, và vì vậy lại càng tăng sử dụng oxy của tim. Khi một phần mạch vành bị tắc, vùng dưới chỗ tắc bị thiếu máu, chuyển hoá lâm vào tình trạng kỵ khí, làm tăng tạo thành acid lactic, adenosin, kali là những chất gây giãn mạch mạnh tại chỗ. Nếu cho thuốc giãn mạch, sự cung cấp máu sẽ tăng lên ở vùng lành, không có lợi gì cho vùng bị thiếu máu, trái lại, sự tưới máu cho vùng bị thiếu máu lại còn bị giảm đi. Hiện tượng này được gọi là “lấy trộm của mạch vành” (“vol coronarien”).

Trong cơn đau thắt ngực mà nguyên nhân là do thiếu máu đột ngột của cơ tim thì việc cần trước hết là làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim, và hơn nữa là loại trừ tất cả những tác động đòi hỏi tim phải làm việc nhiều lên và chuyển hoá tăng lên.

Vì vậy, các thuốc chống cơn đau thắt ngực tốt cần đạt được những yêu cầu sau:

- Tăng cung cấp oxy, tưới máu cho cơ tim.
- Giảm sử dụng oxy bằng cách giảm công năng tim (tình trạng co bóp của cơ tim, nhịp tim).
- Làm giảm cơn đau. Tuy nhiên cần thấy rằng vị trí của vùng thiếu máu ở cơ tim không hoàn toàn có liên quan đến sự có mặt hoặc mức độ của cảm giác đau, nghĩa là có thể thiếu máu ở cơ tim mà không có đau.

Các thuốc điều trị được chia thành hai loại:

- Loại chống cơn: các nitrat và nitrit

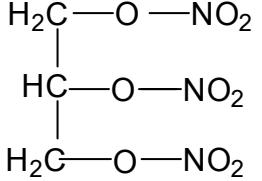
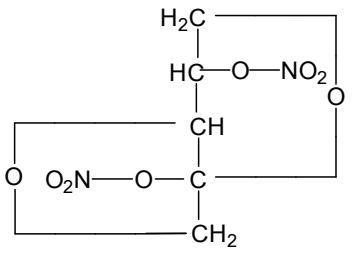
- Loại điều trị cung cấp làm giảm công năng tim và giảm sử dụng oxy: thuốc phong toả receptor  $\beta$  adrenergic, thuốc chẹn kênh calci (có cả tác dụng giãn mạch)

### 1. LOẠI CHỐNG CƠN: NITRAT VÀ NITRIT

Các nitrat hữu cơ là các este polyol của acid nitric, còn các nitrit hữu cơ là các este của acid nitơ. Este nitrat ( $C-O-NO_2$ ) và este nitrit ( $C-O-NO$ ) được đặc trưng bởi chuỗi  $C-O-N$ , trong khi hợp chất nitro là  $C-NO_2$ . Như vậy, nitroglycerin là tên gọi không đúng của glyceryl trinitrat và không phải là hợp chất nitro, nhưng do dùng quen và quá phổ biến nên không sửa được!

Các thuốc nhóm này hoặc là dung dịch bay hơi (amyl nitrit), hoặc là dung dịch bay hơi nhẹ (nitroglycerin), hoặc là thể rắn (isosorbide dinitrate). Tất cả các hoạt chất trong nhóm này đều giải phóng nitric oxid (NO) tại mô đích ở cơ trơn thành mạch

Các loại thường dùng ở lâm sàng là:

Tên chung và biệt dược	Cấu trúc hóa học	Liều lượng và đường dùng
Amyl nitrit		Hít: 0,18- 0,3 ml
Nitroglycerin (glyceryl trinitrat Nitrostat, Nitro- bid)		Viên: 0,15- 0,16 mg, ngậm Phun: 0,14 mg/ nhát bόp Viên giải phóng chậm: 2,5- 9 mg Dán: 2,5- 15 mg/ ngày
Isosorbide dinitrat (Isorrdil, sorbitrat)		Viên ngậm: 2,5- 10 mg Viên nhai: 5- 10 mg Viên uống: 10- 40 mg Viên giải phóng chậm: 40- 80 mg
Erythrityl tetranitrat (cardilat)	$\begin{array}{c} H_2C \quad   \\   \quad HC-O-NO_2 \\   \quad   \\ O \quad CH \\   \quad   \\ O_2N-O-C \quad CH_2 \end{array}$	Viên ngậm: 5- 10 mg Viên uống: 10 mg

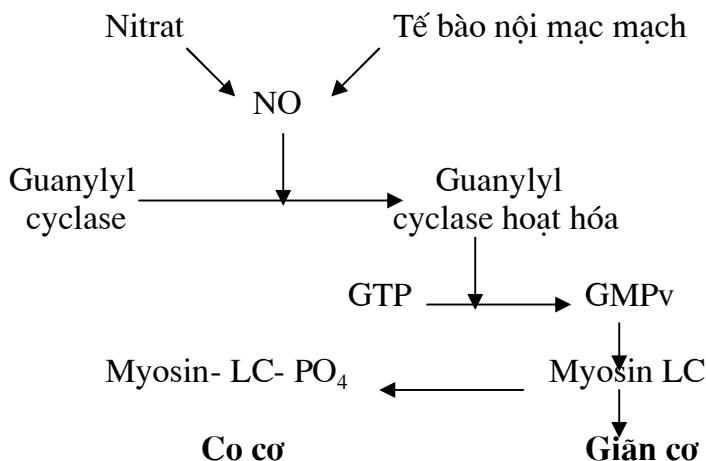
#### 1.1. Tác dụng dược lý và cơ chế

Nitrat làm giãn mọi loại cơ trơn do bất kỳ nguyên nhân gây tăng trương lực nào. Không tác dụng trực tiếp trên cơ tim và cơ vân.

Trên mạch, nitrat làm giãn mạch da và mặt (gây đỏ mặt) làm giãn mạch toàn thân. Tĩnh mạch giảm, làm giảm dòng máu chảy về tim (giảm tiền gánh). Động mạch giãn, làm giảm sức cản ngoại biên (giảm hậu gánh). Mặc dù nhịp tim có thể nhanh một chút do phản xạ giãn mạch, nhưng thể tích tâm thu giảm, công năng tim giảm nên vẫn giảm sử dụng oxy của cơ tim. Mặt khác, sự phân bố máu cho cơ tim cũng thay đổi, có lợi cho vùng dưới nội tâm mạc.

Trên cơ trơn khác, nitrat làm giãn phế quản, ống tiêu hoá, đường mật, đường tiết niệu sinh dục.

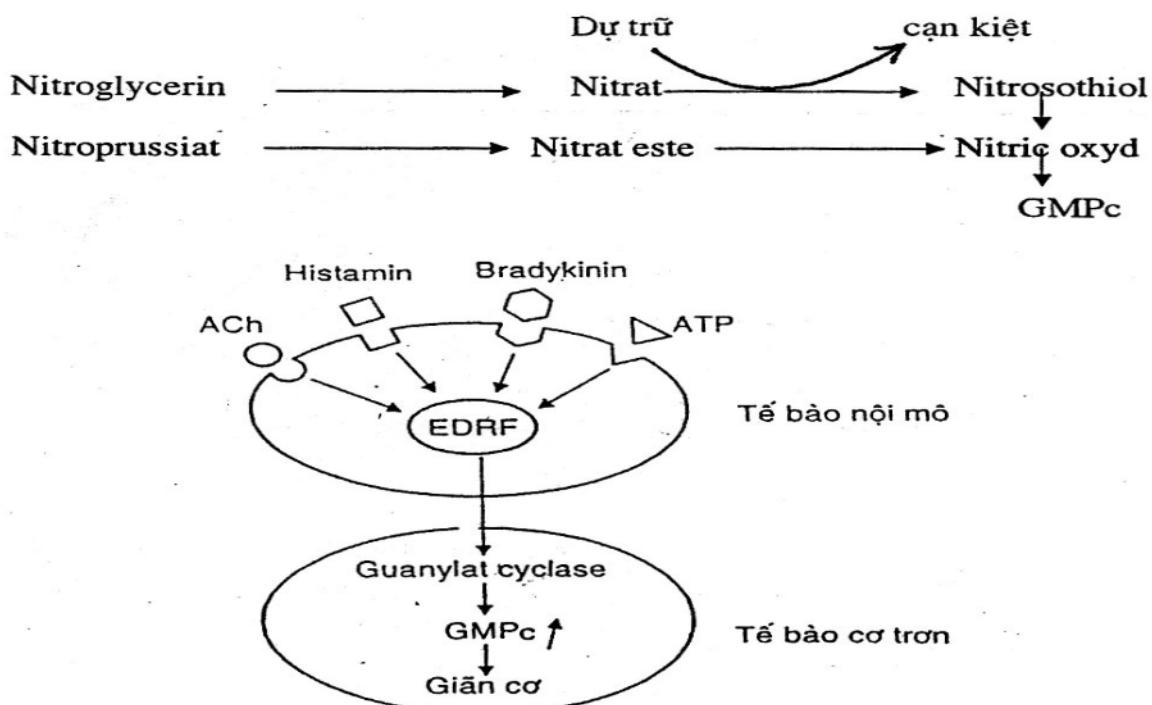
Cơ chế làm giãn cơ trơn: Các nitrit, nitrat và hợp chất nitroso giải phóng nitric oxyd (NO) trong tế bào cơ trơn dưới tác dụng của hệ enzym chưa hoàn toàn biết rõ. NO được giải phóng ra sẽ hoạt hóa guanylyl cyclase và làm tăng tổng hợp GMPv, dẫn đến khử phosphoryl chuỗi nhẹ của myosin, gây giãn cơ trơn (hình 23.1). Myosin chuỗi nhẹ (myosin light chain) phosphoryl hóa (Myosin – LC – PO<sub>4</sub>) thì gây co cơ.



Hình 23.1: cơ chế gây giãn cơ trơn của nitrat

Tác dụng giãn cơ của nitrat giống tác dụng của yếu tố giãn cơ của tế bào nội mô (EDRF: Endothelium-derived relaxing factor). Tế bào nội mô máu tiết EDRF, chính nó là NO hoặc là tiền chất của NO (nitrosothiol). EDRF thẩm từ nội mô mạch vào tế bào cơ trơn thành mạch và hoạt hóa guanylyl cyclase tại đó.

Các chất nội sinh gây giãn mạch có thể cũng do thông qua cơ chế giải phóng EDRF (hình 23.2) như con đường chung cuối cùng.

**Hình 23.2. Tác dụng giãn cơ thông qua EDRF**

Vùng giãn mạch phụ thuộc vào sinh khả dụng và chuyển hóa khác nhau của thuốc. Nitroglycerin cần có cystein mới chuyển thành nitrosothiol. Vì vậy, dùng lâu tác dụng sẽ giảm (quen thuốc), cần dùng ngắn quãng để hồi phục cystein. Nitroprussiat trong quá trình chuyển hóa không cần cystein nên không có hiện tượng quen thuốc.

### 1.2. Dược động học

Các nitrat hữu cơ chịu ảnh hưởng rất mạnh của enzym gan glutathion - organic nitrat reductase, thuốc bị khử nitrat từng bước và mất hoạt tính.

Nitroglycerin đặt dưới lưỡi, đạt nồng độ tối đa sau 4 phút,  $t/2 = 1 - 3$  phút. Chất chuyển hóa dinitrat có hoạt tính giãn mạch kém 10 lần và  $t/2$  khoảng 40 phút.

Isosorbid dinitrat đặt dưới lưỡi có pic huyết tương sau 6 phút và  $t/2 = 45$  phút. Các chất chuyển hóa ban đầu là isosorbid - 2 - mononitrat và isosorbid - 5 - mononitrat vẫn còn tác dụng và có  $t/2$  là từ 2 — 5 giờ.

### 1.3. Độc tính

Độc tính cấp tính liên quan đến tác dụng giãn mạch: tụt huyết áp thế đứng, nhịp tim nhanh, đau nhói đầu. Các chế phẩm nitrat vẫn có thể dùng cho người có tăng nhãn áp, tuy nhiên không dùng được cho người có tăng áp lực nội sọ.

### 1.4. Các chế phẩm và liều lượng

Bảng dưới đây ghi các chế phẩm của nitrat và nitrit dùng trong điều trị cơn đau thắt ngực.

Thuốc	Liều lượng	Thời gian tác dụng
Lo <i>1</i> i " t <small>c</small> dōng ng <small>¾</small> n"		
Nitroglycerin, đặt dưới lưỡi	0,15- 1,2 mg	10- 30 phút
Isosorbid dinitrat, dưới lưỡi	2,5- 5,0 mg	10- 60 phút
Amyl nitrit, ngửi	0,18- 0,3 mL	3- 5 phút
Lo <i>1</i> i " t <small>c</small> dōng d <small>µ</small> i"		
Nitroglycerin, uống tác dụng chậm	6,5- 13 mg mỗi 6- 8 giờ	6- 8 giờ
Nitroglycerin, thuốc mỡ 2%	2,5- 5 mg mỗi 4- 8 giờ	3- 6 giờ
Nitroglycerin, giải phóng chậm, uống	2 mg mỗi 4 giờ	3- 6 giờ
Nitroglycerin, giải phóng chậm qua da.	10- 25 mg(1 miếng cao)/24 giờ	8- 10 giờ
Isosorbid dinitrat, uống	10- 60 mg mỗi 4- 6 giờ	4- 6 giờ
Isosorbid dinitrat, nhai	5- 10 mg mỗi 2- 4 giờ	3 giờ
Isosorbid dinitrat, uống	20 mg mỗi 12 giờ	6- 10 giờ

## 2. LOẠI ĐIỀU TRỊ CỦNG CỐ

### 2.1. Thuốc phong toả $\beta$ adrenergic

Làm giảm công năng tim do làm chậm nhịp tim. Đối kháng với tăng nhịp tim do gắng sức. Làm tăng thể tích tâm thất và kéo dài thời kỳ tâm thu. Tuy vậy, tác dụng chính vẫn là tiết kiệm sử dụng oxy cho cơ tim. Mặt khác, thuốc làm hạ huyết áp trên người tăng huyết áp.

Không dùng cho người có suy thất trái, vì có thể gây trüy tim mạch đột ngột. Không nên ngừng thuốc đột ngột và có thể gây hiện tượng “bật lại” làm nhồi máu cơ tim, đột tử.

- Chế phẩm: các thuốc thường dùng là timolol, me toprolol atenolol và propranolol. Xin xem mục này trong bài “thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật”.

### 2.2. Thuốc chẹn kênh calci

Trong hiệu thế hoạt động của tim, Ca<sup>2+</sup> có vai trò trong giai đoạn 2 (giai đoạn cao nguyên) và đặc biệt là trong khứ cực của nút dẫn nhịp (pacemaker), nút xoang và nút nhĩ thất. Calci vào tế bào theo kênh chậm. Trong cơ tim, Ca<sup>2+</sup> gắn vào troponin, làm mất hiệu quả ức chế của troponin trên bộ co thắt, do đó actin và myosin có thể tương tác với nhau để gây ra co cơ tim. Vì thế, các thuốc chẹn kênh calci làm giảm lực co bóp của cơ tim (xem thêm mục này trong bài “Thuốc chữa tăng huyết áp”), làm chậm nhịp tim và giảm dẫn truyền nhĩ thất.

#### 2.2.1. Cơ chế tác dụng chống cơn đau thắt ngực

- Các thuốc chẹn kênh calci do làm giảm lực co bóp của cơ tim nên làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim (cơ chế chính).
- Trên thành mạch, các thuốc làm giãn mao động mạch, làm giảm sức cản ngoại biên, giảm huyết áp và giảm áp lực trong tâm thất, giảm nhu cầu oxy.
- Đối kháng với co thắt mạch vành. Tác dụng tốt trong điều trị các cơn đau thắt ngực chưa ổn định. Tác dụng phân phối lại máu trong cơ tim, có lợi cho vùng dưới nội mạc, là vùng rất nhạy cảm với thiếu máu.

### **2.2.2. Chỉ định**

- Dự phòng các cơn co thắt mạch vành
- Cơn đau thắt ngực do co thắt mạch vành (Prinzmetal) là chỉ định tốt nhất.
- Cơn đau thắt ngực do co thắt ngực không ổn định: tác dụng tương tự với thuốc chẹn  $\beta$ .

Có thể dùng phối hợp với các dẫn xuất nitro

### **2.2.3. Tác dụng không mong muốn**

Các tác dụng không mong muốn thường liên quan đến tác dụng giãn mạch như nhức đầu, cơn bốc hoả, tụt huyết áp thế đứng, thiểu. Nặng hơn là các dấu hiệu ức chế trên tim: tim nhịp chậm, nhĩ thất phân ly, suy tim sung huyết, ngừng tim.

### **2.2.4. Các thuốc**

**Bảng 23.1: So sánh tác dụng trên tim của một số thuốc**

Tên thuốc	Giãn mạch vành	Ức chế co bóp tim	Ức chế tính tự động (nút xoang)	Ức chế sự dẫn truyền nhĩ thất
Nifedipin	5	1	1	0
Nicardipin	5	0	1	0
Nimodipin	5	1	1	0
Diltiazem	3	2	5	4
Verapamil	4	4	5	5

Ghi chú: Thang  $\circ$ iôm cho tõ 0 (không tõc dòng)  $\circ$ On 5 (tõc dòng m<sup>1</sup>nh n hÊt).

Qua bảng trên cho thấy nifedipin và các thuốc cùng nhóm (xem “Thuốc chữa tăng huyết áp”) làm giãn mạch vành mạnh, ít ảnh hưởng đến hoạt động của cơ tim. Verapamil ức chế hoạt động của cơ tim mạnh nhất, dùng tốt cho điều trị loạn nhịp tim.

**Bảng 23.2: Dược động học và liều lượng một số thuốc thường dùng**

Tên thuốc	Sinh khả dụng (%)	Khởi phát tác dụng	t/2 (h)	Liều lượng (uống)
Nifedipin	45- 70	5- 20 phút (ngâm, uống)	4	20- 40 mg, cách 8giờ/ lần
Nicardipin	35	20 phút uống	2- 3	20- 40mg, cách 8giờ/ lần
Amlodipin	65- 90	-	30- 50	5- 10 mg/ lần/ ngày
Diltiazem	40- 65	> 30 phút	3- 4	30- 80 mg, cách 6giờ/ lần
Verapamil	20- 35	30 phút (uống)	6	80-160 mg, cách 8giờ/ lần

### 3. THUỐC KHÁC

Các hướng nghiên cứu thuốc mới đang phát triển và cò n đang trong bước thử nghiệm:

- Yếu tố phát triển nội mạc mạch (VEGF: vascular endothelial growth factor) nhằm phát triển các mạch bàng hệ cho vùng thiếu máu.
- Tremetazidin (Vastarel): duy trì chuyển hoá năng lượng ở các tế bào bị thiếu oxy hoặc thiếu máu do trimetazidin ngăn ngừa sự giảm sút mức ATP trong tế bào, vì vậy đảm bảo được chức phận của các bơm ion qua màng tế bào, duy trì được tính hằng định nội môi.

Dùng điều trị dài ngày.

Vastarel viên nén 20mg. Mỗi lần uống 1 viên vào bữa ăn, mỗi ngày uống 2 -3 lần.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày c- chõ bônh sinh cña c-n ®au th¾t ngùc vµ nh÷ng yªu cÇu cña 1 thuèc ch÷a c-n ®au th¾t ngùc tèt.
2. Trình bày c- chõ t,c dông cña thuèc lo¹i nitrit.
3. Ph®n tíc d-îc ®éng hæc vµ c, ch dïng cña lo¹i nitrit t,c dông ng¾n vµ n itrit t,c dông dµi. Cho thÝ dô tông lo¹i.

Ph®n tíc c- chõ thuèc chÑn kªnh calci ®Ó lùa chän thuèc cho tim m¹ch

## Bài 24: THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

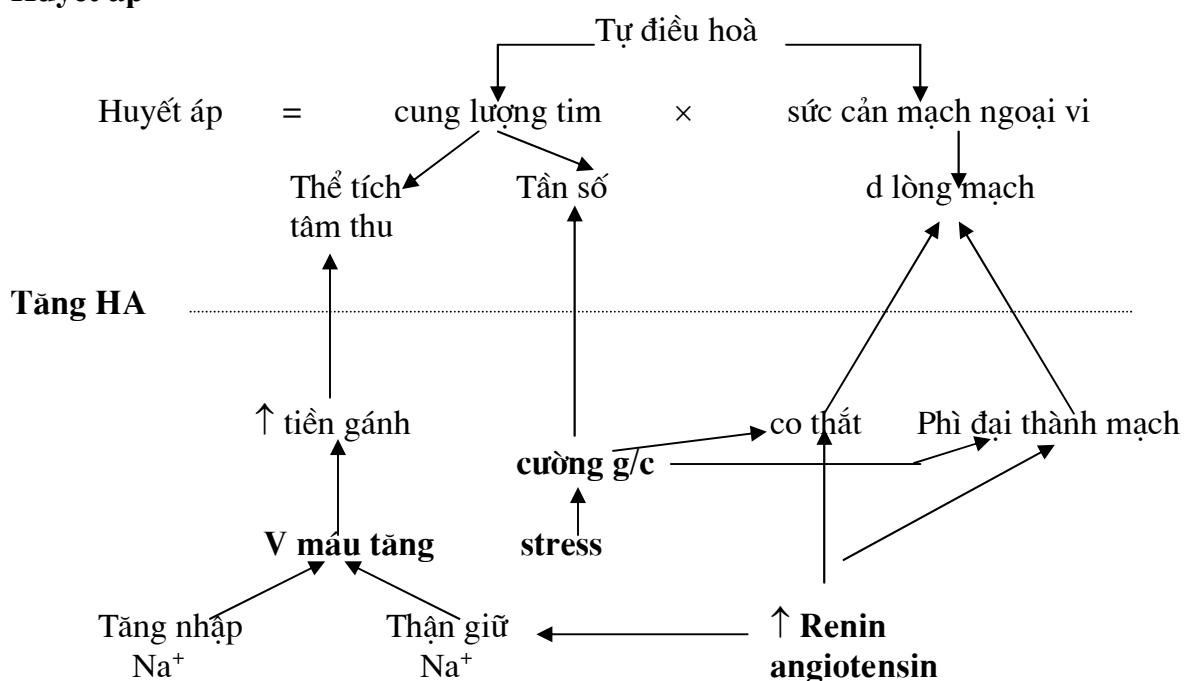
**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Phân loại được các thuốc hạ huyết áp
2. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc chẹn kênh calci: nifedipin và verapamil.
3. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của nhóm thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

### 1. HUYẾT ÁP VÀ BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

#### 1.1. Huyết áp

##### Huyết áp



Vai trò của thận trong kiểm tra thể tích tuần hoàn:

Khi áp lực tưới máu cho thận bị giảm, sẽ có sự phân phổi lại máu trong thận, kèm theo làm giảm áp lực mao mạch thận và hoạt tính giao cảm (thông qua receptor  $\beta$ ) dẫn đến sản xuất renin từ đó tăng sản xuất angiotensin, gây ra:

- Co mạch

- Kích thích sản xuất aldosteron làm giữ  $Na^+$  và nước

Tăng huyết áp thường được chia thành hai loại:

- Tăng huyết áp thứ phát: khi huyết áp tăng chỉ là một triệu chứng của những tổn thương ở một cơ quan như: thận, nội tiết, tim mạch, não... Điều trị nguyên nhân, huyết áp sẽ trở lại bình thường.

- Tăng huyết áp nguyên phát: khi nguyên nhân chưa rõ, lúc đó được gọi là bệnh tăng huyết áp.

Cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp rất phức tạp. Huyết áp phụ thuộc vào lưu lượng của tim và sức cản ngoại vi. Hai yếu tố này lại phụ thuộc vào hàng loạt các yếu tố khác, như hoạt động của hệ thần kinh trung ương và thần kinh thực vật, của vỏ và tuỷ thượng thận, của hormon chống bài niệu (ADH), của hệ renin - angiotensin - aldosteron, của tình trạng cơ tim, tình trạng thành mao mạch, khối lượng máu, thăng bằng muối và thể dịch v.v...

Một yếu tố quan trọng trong tăng huyết áp là lòng các động mạch nhỏ và mao mạch thu hẹp lại. Phần lớn không tìm được nguyên nhân tiên phát của tăng huyết áp, vì vậy phải dùng thuốc tác động lên tất cả các khâu của cơ chế điều hòa huyết áp để làm giãn mạch, giảm lưu lượng tim dẫn đến hạ huyết áp (xem hình). Tất cả đều là thuốc chữa triệu chứng và nhiều thuốc đã được trình bày trong các phần có liên quan (xem bảng b).

**Bảng 24.1: Phân loại các thuốc hạ huyết áp theo vị trí hoặc cơ chế tác dụng**

1. Thuốc lợi niệu: làm giảm thể tích tuần hoàn
  - Nhóm thiazid
  - Thuốc lợi niệu quai
2. Thuốc huỷ giao cảm
  - Tác dụng trung ương: methyldopa, clonidin
  - Thuốc liệt hạch: trimethaphan
  - Thuốc phong toả noron: guanethidin, reserpine
  - Thuốc chẹn  $\beta$ : propranolol, metoprolol
  - Thuốc huỷ  $\alpha$ : prazosin, phenoxybenzamin
3. Thuốc giãn mạch trực tiếp
  - Giãn động mạch hydralazin, minoxidil, diazoxid
  - Giãn động mạch và tĩnh mạch: nitroprussid
4. Thuốc chẹn kênh calci
 

Nifedipin, felodipin, nicardipin, amlodipin.
5. Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

Captopril, enalapril, ramipril.

6. Thuốc đối kháng tại receptor angiotensin II

Losartan, Irbesartan

## 2. THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

### 2.1. Khái niệm về kênh calci

Nồng độ Ca ngoài tế bào 10.000 lần hơn trong tế bào ( $10^{-3}$  M so với  $10^{-7}$  M) vì khi nghỉ màng tế bào hầu như không thấm với Ca, đồng thời có bơm Ca cùng với sự trao đổi  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$  đẩy  $\text{Ca}^{++}$  ra khỏi tế bào.

Ca vào tế bào bằng 3 đường (kênh):

**2.1.1. Kênh hoạt động theo điện áp** (voltage operated channel-VOC hoặc còn gọi là POC: potential operated channel): hoạt động theo cơ chế “tất cả hoặc không có gì” (hoặc hoàn toàn mở hoặc hoàn toàn khép kín) gây ra do sự khử cực màng (từ -90mV lên -40mV). Thuộc họ kênh loại này còn có cả kênh  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ . Tuỳ vào sự dẫn (conductance) và sự cảm thụ (sensitive) với điện thế, kênh VOC còn được chia thành 4 loại kênh:

- Kênh L (long acting): có nhiều trong cơ tim và cơ trơn thành mạch
- Kênh T (transient): có trong các tuyến tiết
- Kênh N (neuron): có trong các nơron
- Kênh P (purkinje): có trong purkinje tiểu não và nơron.

Kênh T, N và P ít cảm thu với thuốc chẹn kênh Ca.

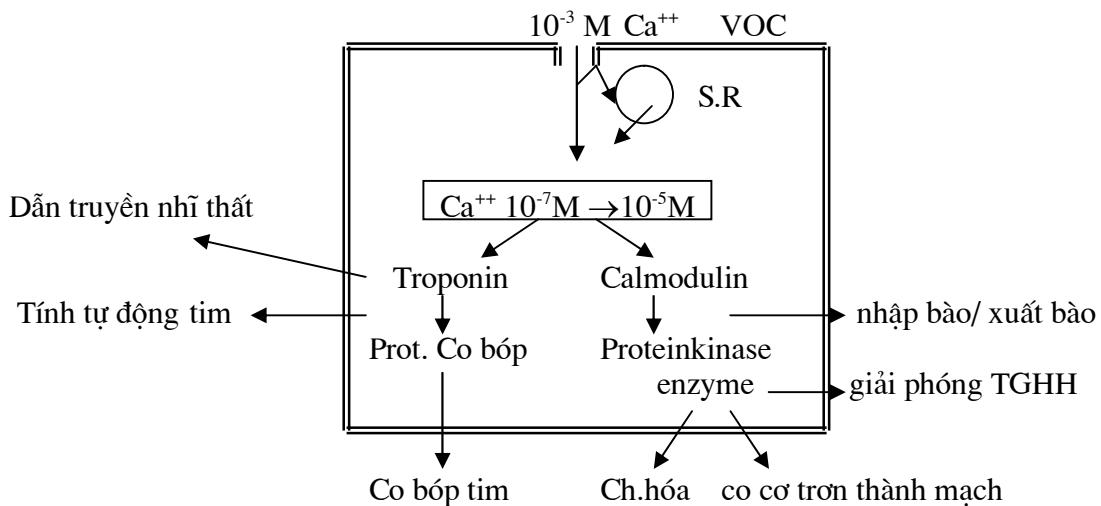
**2.1.2. Kênh hoạt động theo receptor** (receptor operated channel-ROC): đáp ứng với các chất chủ vận.

#### 2.1.3. Kênh dò :

Trái với 2 kênh trên, kênh này luôn được mở cho qua luồng Ca nhỏ, nhưng liên tục.

Ca tế bào hoặc vào lối bào tương và từ lối bào tương ra, làm cho nồng độ Ca trong bào tương từ  $10^{-7}$  M (nồng độ giãn cơ) tăng lên  $10^{-5}$  M (nồng độ co cơ), sẽ kết hợp được với calci protein (troponin/calmodulin-CaM) và gây ra nhiều tác dụng sinh lý.

## 2.2. Vai trò sinh lý của Ca trên tim mạch



VOC: kênh hoạt động theo điện áp

SR: lưỡi bào tương

**Hình 24.1: Vai trò của  $Ca^{++}$  sau khi qua kênh**

Trên cơ tim,  $Ca^{++}$  gắn vào troponin, làm mất tác dụng ức chế của troponin trên chức năng co bóp, do đó các sợi actin có thể tương tác với myosin, gây co cơ tim. Trên cơ trơn thành mạch, khi calci nội bào tăng sẽ tạo phức với calmodulin, phức hợp này sẽ hoạt hóa các protein-kinase (phosphoryl hóa myosin kinase chuỗi nhẹ), thúc đẩy sự tương tác giữa actin và myosin, gây co cơ trơn thành mạch (Hình 24.1)

Sau khi tác động, nồng độ  $Ca^{2+}$  nội bào sẽ giảm do  $Ca^{2+}$  được bơm lại vào túi lưỡi nội bào hoặc đẩy ra khỏi tế bào do bơm và do trao đổi với  $Na^{+}$ .

Sự trao đổi  $Na^{+}/Ca^{2+}$  có thể thực hiện cả hai chiều:  $Na^{+}$  vào  $Ca^{2+}$  ra, hoặc  $Na^{+}$  ra  $Ca^{2+}$  vào. Trong điều kiện sinh lý bình thường  $Na^{+}$  vào và  $Ca^{2+}$  ra, nghĩa là sự trao đổi này có vai trò chính trong việc giữ nồng độ  $Ca^{2+}$  thấp trong tế bào. Khi có ứ trệ  $Na^{+}$  trong tế bào (thí dụ digitalis phong tỏa bơm  $Na^{+}$ ) thì hoạt động theo chiều ngược lại:  $Ca^{2+}$  vào tế bào để trao đổi với  $Na^{+}$  đi ra, gây tác dụng tăng co bóp tim.

Khác với kênh  $Na^{+}$ , kênh calci chịu ảnh hưởng rất mạnh của các yếu tố ngoại lai (trung gian hóa học, hormon) và các yếu tố nội tại (pH, ATP). Nói chung, các kênh Ca chỉ hoạt động khi trước đó có phosphoryl hóa. Sự phosphoryl hóa phụ thuộc vào hoạt tính của adenylycyclase.

## 2.2. Các thuốc chẹn kênh calci

Fleckenstein (1964) lần đầu tiên đưa ra khái niệm chẹn kênh calci khi mô tả tác dụng của verapamil trên tế bào cơ tim, là thuốc được tổng hợp phỏng theo công thức cấu tạo của papaverin. Các thuốc thuộc nhóm này gắn đặc hiệu trên kênh và phong tỏa kênh, tuy cấu trúc hóa học rất khác nhau.

### 2.2.1. Phân loại

Theo cấu trúc hóa học và đặc điểm điều trị, có 3 nhóm thông thường.

Sau đó lại chia thành thế hệ: thế hệ 1 là thuốc chẹn kênh Ca ở màng tế bào và màng túi luar nội bào; thế hệ 2 tác dụng như thế hệ 1 nhưng chọn lọc trên tế bào cơ trơn thành mạch hoặc tim hơn. Tác dụng kéo dài.

**Bảng 24.2: Các thuốc chẹn kênh calci**

Nhóm hóa học	Tác dụng đặc hiệu	Thế hệ 1	Thế hệ 2
Dihydropyridin	Động mạch > tim	Nifedipin	Felodipin Nicardipin Nimodipin Amlodipin
Benzothiazepin	Động mạch = tim	Diltiazem	Clentiazem
Phenyl alkyl amin	Tim > Động mạch	Verapamil	Gallopamid Anipamil

Thuốc có tác dụng trên động mạch mạnh hơn trên tim do làm giãn mạch nhanh và mạnh, dễ gây hạ huyết áp nhanh, dẫn đến phản xạ làm tăng nhịp tim, không lợi, nhất là trên cơ tim đã bị thiếu máu. Verapamil do có tác dụng ức chế trên tim mạch hơn trên động mạch nên thường được chỉ định trong loạn nhịp tim (xin xem thêm bài “Thuốc chữa loạn nhịp tim”).

### 2.2.2. Dược động học

Các thuốc chẹn kênh calci tác dụng theo đường uống và chịu sự chuyển hóa qua gan lần thứ 1, vì vậy người ta đã nghiên cứu thay đổi các nhóm chức trong công thức cấu tạo, làm cho thuốc chậm bị chuyển hóa, chậm bị thải trừ hoặc ổn định hơn, có tính chọn lọc hơn. Do đó đã tạo ra các thuốc thế hệ 2, 3.

**Bảng 24.3: Dược động học một số thuốc chẹn kênh calci**

Thuốc	Hấp thu (uống)	Khởi phát tác dụng	t/2 (giờ)	Phân phôi
Nifedipin	45- 70%	- tm: < 1 phút - Ngâm, uống 5- 20 phút	4	- Gắn protein huyết tương 90% - Bị chuyển hóa, thải qua thận
Nicardipin	35%	uống: 20 phút	2- 4	- Gắn protein huyết tương 95% - Bị chuyển hóa, thải qua gan
Felodipin	15- 20%	uống: 2- 5 h	11- 16	- Gắn protein huyết tương > 99% - Bị chuyển hóa nhanh ở gan

Nimodipin	13%	chưa có tài liệu	1- 2	- Bị chuyển hóa nhiều - Làm giãn mạch não mạnh
Nisoldipin	< 10%	-	2- 6	- Bị chuyển hóa nhiều - Làm giãn mạch vành mạnh
Amlodipin	65- 90%	-	30- 50	- Gắn protein huyết tương >90% - Bị chuyển hóa nhiều
Bepridil	60%	Uống: 1 h	24- 40	- Gắn protein huyết tương > 99% - Bị chuyển hóa nhiều
Diltiazem	40- 65%	- Tiêm tĩnh mạch < 3 phút - Uống:>30 phút	3- 4	- Gắn protein huyết tương 70-80% - Bị chuyển hóa, thải qua phân
Verapamil	20- 35%	- Tiêm tĩnh mạch: < 1,5phút - Uống: 30 phút	6	- Gắn protein huyết tương 90% - Thải qua thận 70% - Thải qua ruột 15%

### 2.2.3. Cơ chế tác dụng

Các thuốc chẹn kênh Ca gắn chủ yếu vào kênh L, là kênh có nhiều ở tế bào cơ tim và cơ trơn thành mạch. Nifedipin và các thuốc nhóm dihydropyridin (DHP) gắn vào một vị trí ở mặt trong kênh, trong khi verapamil và diltiazem gắn vào vị trí khác. Kênh L có nhiều dưới đơn vị  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  và  $\delta$ . DHP gắn chủ yếu vào  $\alpha$ . Ngoài ra, DHP có thể còn ức chế nucleotid phosphodiesterase vòng nên làm tăng nucleotid vòng, gây giãn cơ trơn: thuốc cũng phong tỏa kênh hoạt động theo receptor, nhưng ở mức độ kém hơn.

Kênh T và N rất kém nhạy cảm với thuốc norepinephrine và các tuyến tiết ít chịu ảnh hưởng của các thuốc này.

### 2.2.4. Các tác dụng trên cơ quan

#### 2.2.4.1. Trên cơ trơn

Làm giãn các loại cơ trơn: khí - phế quản, tiêu hóa, tử cung, nhưng đặc biệt là thành mạch (mao động mạch nhạy cảm hơn mao tĩnh mạch).

#### 2.2.4.2. Trên cơ tim

Hoạt động của tim phụ thuộc nhiều vào dòng Ca (xem điện sinh lý của tim). Thuốc chẹn kênh Ca làm giảm tạo xung tác, giảm dẫn truyền và giảm co bóp cơ tim, vì thế làm giảm nhu cầu oxy trên bệnh nhân có co thắt mạch vành. Mức độ tác dụng giữa các thuốc có khác nhau.

#### 2.2.4.3. Mạch não

Nimodipin có ái lực cao với mạch não, vì vậy được dùng cho bệnh nhân có tai biến mạch não (chảy máu dưới màng nhện gây co mạch do chèn ép; đột quy có viêm tắc mạch).

Nhưng còn chưa rõ kết quả điều trị là do giãn mạch não hay là do làm giảm nhu cầu oxy của nơron.

#### **2.2.5. Tác dụng không mong muốn và độc tính**

- Tác dụng nhẹ, không cần ngừng điều trị: cơn nóng bùng, nhức đầu, chóng mặt (do phản xạ giãn mạch, tăng nhịp tim nên dùng cùng với thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm), buồn nôn, táo.
- Tác dụng nặng hơn, liên quan đến tác dụng điều trị do ức chế quá mạnh kênh Ca: tim đập chậm, nghẽn nhĩ thất, suy tim xung huyết, ngừng tim. Hiếm gặp.

#### **2.2.6. Áp dụng lâm sàng trong điều trị THA**

- Do làm giảm lực co bóp cơ tim, giảm nhu cầu oxy của cơ tim, giảm trương lực và sức cản mạch ngoại biên nên các thuốc này được dùng để điều trị THA. Cho tới nay, các thuốc chẹn kênh calci được coi là thuốc điều trị THA an toàn và có hiệu quả. Verpamil, nifedipin, nicardipin và diltiazem đều có hiệu quả hạ áp như nhau. Tuy nhiên, do có sự khác nhau về hiệu quả huyết động học nên việc chọn lựa điều trị có khác nhau:

Nifedipin có tác dụng chọn lọc nhất trên mạch và tác dụng ức chế tim lại yếu nhất. Phản xạ giao cảm hơi làm tăng nhịp tim và làm tăng hiệu suất tim.

Verapamin có tác dụng trên tim mạnh nhất, làm giảm nhịp tim và giảm hiệu suất tim.

Diltiazem có tác dụng trung gian

- Ngăn cản co thắt mạch vành khu trú, cơ chế chính của cơn đau thắt ngực
- Verapamil, diltiazem làm giảm dẫn truyền nhĩ thất, được chỉ định trong nhịp tim nhanh trên thất do tái nhập (xin xem bài “Thuốc chống loạn nhịp tim”).

#### **2.2.7. Chế phẩm**

- Amlodipin: viên nén 2,5- 5- 10 mg
- Diltiazem: viên nén 30- 60- 90- 120 mg  
Viên nang giải phóng chậm: 60 - 90- 120- 180 mg  
Thuốc tiêm 5 mg/ mL
- Felodipin (Plendil): viên giải phóng chậm 2,5 - 5- 10 mg
- Nifedipin (Adalat): viên nang 10- 20 mg  
Viên giải phóng chậm 30 - 60- 90 mg
- Nimodipin (Nimotop): viên nang 30 mg
- Verapamil: viên nén 40- 80- 120 mg  
Viên giải phóng chậm 120 - 180- 200 mg  
Thuốc tiêm 5 mg/ 2mL

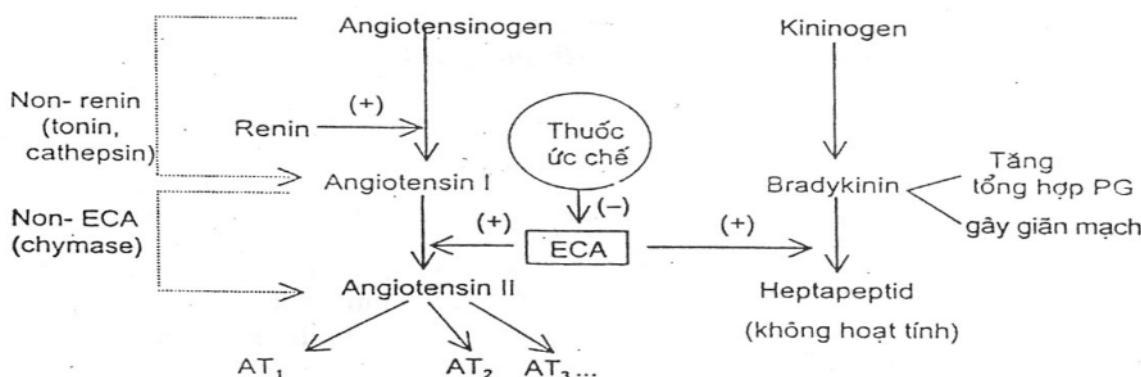
### **3. THUỐC ỦC CHẾ ENZYME CHUYỂN ANGIOTENSIN (ECA)**

Enzym chuyển angiotensin (ECA) hay bradykinase II là một peptidase có tác dụng:

- Chuyển angiotensin I (decapeptid không có hoạt tính) thành angiotensin II (octapeptid có hoạt tính) là chất có tác dụng co mạch và chống thải trừ  $\text{Na}^+$  qua thận.

- Làm mất hoạt tính của bradykinin, là chất gây giãn mạch và tăng thải  $\text{Na}^+$  qua thận.

Sau khi được hình thành, angiotensin II sẽ tác động trên các receptor riêng, hiện được biết là  $\text{AT}_1$ ,  $\text{AT}_2$ ,  $\text{AT}_3$ ,  $\text{AT}_4$ , trong đó chỉ có  $\text{AT}_1$  là được biết rõ nhất (sơ đồ).



**Hình 24.2: Tác dụng của ECA và thuốc ức chế ECA**

Các receptor  $\text{AT}_1$  có nhiều ở mạch máu, não, tim, thận, tuyến thượng thận. Vai trò sinh lý: co mạch, tăng giữ  $\text{Na}^+$ , ức chế tiết renin, tăng giải phóng aldosteron, kích thích giao cảm, tăng co bóp cơ tim và phì đại thất trái.

Các receptor  $\text{AT}_2$  có nhiều ở tuyến thượng thận, tim, não, cơ tử cung, mô bào thai. Vai trò sinh lý: ức chế sự tăng trưởng tế bào, biệt hóa tế bào, sửa chữa mô, kích hoạt prostaglandin, bradykinin và NO ở thận.

### 3.1. Cơ chế và đặc điểm tác dụng

Các thuốc do ức chế ECA nên làm angiotensin I không chuyển thành angiotensin II có hoạt tính và ngăn cản giáng hóa bradykin, kết quả là làm giãn mạch, tăng thải  $\text{Na}^+$  và hạ huyết áp.

Trong điều trị tăng huyết áp, các thuốc này có các đặc điểm sau:

- Làm giảm sức cản ngoại biên nhưng không làm tăng nhịp tim do ức chế trương lực giao cảm và tăng trương lực phó giao cảm.
- Không gây tụt huyết áp thể đứng, dùng được cho mọi lứa tuổi.
- Tác dụng hạ huyết áp từ từ, êm dịu, kéo dài.
- Làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương.
- Làm giảm thiểu máu cơ tim do tăng cung cấp máu cho mạch vành.
- Làm chậm dây thắt trái, giảm hậu quả của tăng huyết áp.

- Trên thần kinh trung ương: không gây trầm cảm, không gây rối loạn giấc ngủ và không gây suy giảm tình dục.

### 3.2. Chỉ định

- Thuốc có tác dụng điều trị tốt cho mọi loại tăng huyết áp:

. Trên người có tuổi, hạ huyết áp không ảnh hưởng đến tuần hoàn não và không ảnh hưởng đến phản xạ áp lực.

. Trên người có đái tháo đường: không ảnh hưởng đến chuyển hóa glucid, lipid. Mặt khác, insulin làm  $K^+$  vào tế bào, gây hạ  $K^+$  máu; thuốc ức chế ECA làm giảm aldosteron nên giữ lại  $K^+$ .

. Trên người có bệnh thận, do angiotensin II giảm, làm lưu lượng máu qua thận tăng nên làm giảm bài tiết

- Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim.

### 3.3. Tác dụng không mong muốn

- Hạ huyết áp mạnh có thể xảy ra khi dùng liều đầu tiên trên những bệnh nhân có thể tích máu thấp do đang sử dụng thuốc lợi niệu, chế độ ăn giảm muối hoặc mất nước qua tiêu hóa.

- Suy thận cấp nhất là trên bệnh nhân có hẹp mạch thận.

- Tăng kali máu khi có suy thận hoặc đái tháo đường.

- Ho khan và phù mạch là do bradykinin không bị giáng hóa, prostaglandin tích luỹ ở phổi gây ho (nhiều khi làm bệnh nhân phải bỏ thuốc).

- Không dùng cho phụ nữ có thai ở 3 - 6 tháng cuối vì thuốc có thể gây hạ huyết áp, vô niệu, suy thận cho thai, hoặc gây quái thai, thai chết.

### 3.4. Phân loại và dược động học

#### 3.4.1. Thuốc ức chế ECA

Thuốc	Captopril	Enalapril	Perindopril	Benezepril	Lisinopril
<b>Các thông số</b>					
Sinh khả dụng %	70	40	70	17	25
Gán protein huyết tương %	30	50	9- 18	95	3- 10
t/2 (h)	2	11	9	11	12
Khởi phát tác dụng (h)	0,25	2- 4	1- 2	0,5	1- 2
Thời gian tác dụng (h)	4- 8	24	24	24	24
Liều uống 24h (mg)	75- 300	5- 20	2- 8	5- 20	5- 20

Enalapril, perindopril, benezepril đều là “tiền thuốc”, vào cơ thể phải được gan chuyển hóa mới có tác dụng.

### 3.4.2. Thuốc ức chế tại receptor của angiotensin II

Do việc chuyển angiotensin I thành II còn có sự tham gia của các enzym khác (như chymase) không chịu tác động của thuốc ức chế ECA nên sự tạo thành angiotensin II vẫn còn. Mặt khác, do thuốc ức chế ECA ngăn cản sự giáng hóa của bradykinin nên bradykinin ở phổi tăng, kích ứng gây cơn ho khan rất khó trị. Vì vậy đã kích thích việc nghiên cứu các thuốc ức chế angiotensin II ngay tại receptor của nó: thuốc ức chế AT<sub>1</sub>. Các thuốc này còn đang được nghiên cứu, đánh giá trên các thử nghiệm lâm sàng. Về nguyên tắc, do có tác dụng chọn lọc trên AT<sub>1</sub> nên tránh được tác dụng phụ của bradykinin (ho, phù mạch).

**Bảng 24.4: Một số đặc điểm dược động học của các thuốc ức chế AT<sub>1</sub>**

Thuốc	Losartan	Valsartan	Irbesartan	Telmisartan
<b>Các thông số</b>				
Ái lực gắn vào AT <sub>1</sub>	+	+++	++++	+++
Sinh khả dụng	33	25	70	43
t/2 (h)	2 (6- 9)*	9	11- 15	24
Thải trừ	Thận và gan	Gan 70%; thận 30%	Gan 80%, thận 20%	Gan
Liều uống (mg/ 24 h)	50- 100	80- 320	150- 300	40- 80

\* t/2 của losartan là 2 giờ, nhưng của chất chuyển hóa còn hoạt tính là 6-9 giờ.

## 4. CÁC THUỐC HẠ HUYẾT ÁP KHÁC

#### **4.1. Clonidin (2,6 diclorophenyl - amino - 2 imidazolin - catapres)**

Là thuốc kích thích receptor  $\alpha_2$  của hệ giao cảm trung ương nên làm giảm trương lực giao cảm ngoại biên.

##### **4.1.1. Tác dụng**

- Làm hạ huyết áp do:

- . Làm giảm công năng tim, giảm nhịp tim
- . Làm giảm sức cản ngoại biên, nhất là khi trương lực giao cảm tăng.
- . Làm giảm sức cản mạch thận, duy trì dòng máu tới thận.
- . Như methyl dopa, clonidin rất ít khi gây tụt huyết áp thể đứng.

- Các tác dụng không liên quan đến hạ huyết áp:

- . An thần (do huỷ giao cảm trung ương?) khoảng 50% trường hợp.
- . Khô miệng do cơ chế trung ương: khoảng 50% trường hợp.
- . Giảm đau do giảm hoạt tính noron sừng sau tuỷ sống.

Những tác dụng này là do thuốc gắn vào receptor imidazolin có trong thần kinh trung ương.

##### **4.1.2. Dược động học**

Thuốc tan nhiều trong mỡ, vào thần kinh trung ương nhanh. Uống hấp thu tốt, sinh khả dụng tới 100%, đạt được pic huyết tương sau 1 -3 giờ, t/2 khoảng 12 giờ. Thải trừ qua thận 50% dưới dạng nguyên chất.

##### **4.1.3. Chỉ định**

- Tăng huyết áp

- Tiền mê: do có tác dụng an thần, giảm đau nên làm giảm được lượng thuốc mê và tăng ổn định huyết động.

- Cai nghiện: ma tuý, rượu, thuốc lá.

##### **4.1.4. Độc tính**

- Khô miệng, an thần: là tác dụng trung ương, liên quan đến liều dùng.

- Ngừng thuốc sau dùng lâu và liều cao ( $>1\text{mg/ngày}$ ) có thể gặp cơn tăng huyết áp kịch phát do tăng trương lực giao cảm: buồn nôn, tim nhịp nhanh, nhức đầu, vã mồ hôi.

Cần giảm liều dần và dùng thuốc thay thế. Điều trị nôn tăng huyết áp này bằng dùng lại clonidin và dùng các thuốc chẹn  $\alpha$ , chẹn  $\beta$  giao cảm.

##### **4.1.5. Chế phẩm và liều lượng**

Clonidin (Catapres)

Viên nén: 0,1 - 0,2 - 0,3mg

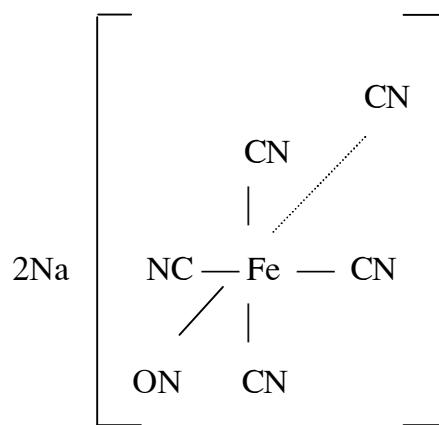
Uống 0,2 -1,2 mg/ngày, chia làm 2 lần

Cao dán: Giải phóng 0,1 - 0,2 - 0,3mg/24giờ. Có tác dụng 7 ngày cho 1 lần dán. Có thể có phản ứng tại chỗ dán.

#### 4.2. Natri nitroprussid

Là thuốc giãn mạch mạnh dùng theo đường tiêm để điều trị cấp cứu cơn tăng huyết áp và suy tim nặng. Làm giãn cả động mạch và tĩnh mạch. Cơ chế: hoạt hoá guanyl cyclase do tác dụng kích thích trực tiếp hoặc thông qua giải phóng NO, dẫn đến làm tăng GMPv, gây giãn cơ trơn.

Nitroprussid là một phức hợp của sắt, các nhóm cyanid và phần nitroso. Độc tính nặng nhất liên quan đến sự tích luỹ cyanid; ngoài ra còn gặp nhiễm acid, loạn nhịp, tụt huyết áp. Hydroxocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) kết hợp với cyanid để tạo cyanocobalamin không độc, do đó được dùng để giải độc nitroprussid.



Natrinitroprussid được chỉ định trong cơn tăng huyết áp, suy tim sung huyết (do làm giảm cả tiền gánh và hậu gánh) và làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim sau nhồi máu cơ tim. Trong ngoại khoa còn dùng làm hạ huyết áp có kiểm tra khi gây mê để làm giảm chảy máu do phẫu thuật.

Nitroprussid (Nipride): lọ 50mg. Khi dùng pha trong dextrose 5% - 250 - 1000 ml, truyền tĩnh mạch 0,5 µg/kg/phút, có thể tăng tới 10 µg/kg/phút. Chai thuốc phải bọc trong giấy màu, tránh ánh sáng. Kiểm tra huyết áp thường xuyên.

#### 5. CHIẾN THUẬT ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP VÔ CĂN

Vì THA vô căn mang tính chất rất đa dạng nên việc điều trị cũng cần “cá thể hóa” để vừa có hiệu quả, vừa có thể dung nạp được.

##### 5.1. Ai cần được điều trị

- Mọi người khi có HA 140- 90 mmHg
- Khi có tổn thương cơ quan đích hoặc có đái tháo đường, mặc dù HA còn ở giới hạn trên (130-139/85-89 mmHg).

Mục tiêu điều trị là đưa HA về chuẩn < 140/99mmHg, nhưng không đơn giản, ở Mỹ chỉ 27% bệnh nhân THA đạt được chỉ tiêu này.

## 5.2. Cách điều trị

### 5.2.1. Phương pháp không dùng thuốc

- Ăn giảm muối, giảm rượu, giảm cân (béo)...
- Thể dục đều, nhẹ nhàng

### 5.2.2. Thuốc

Cân cá thể hóa, vì thế cân điều trị thử

- Lúc đầu dùng lợi niệu, chẹn  $\beta$ , chẹn kênh calci và thậm chí cả các thuốc khác (chẹn  $\alpha_1$  ức chế ECA).

Điều đó còn tuỳ thuộc vào bệnh kèm theo: thuốc ức chế ECA khi có đái tháo đường; chẹn  $\beta$  khi có bệnh mạch vành; chẹn kênh Ca (loại dihydropyridin) khi có THA tâm thu riêng biệt ở người cao tuổi. Lúc đầu nên chọn một loại thuốc.

- Khi một thuốc không cho kết quả mong muốn:

Không nên tăng liều vì sẽ có tác dụng phụ: thuốc lợi niệu (rối loạn chuyển hóa), chẹn  $\beta$  (tác dụng trung ương, chậm nhịp tim), chẹn kênh Ca (phù, đánh trống ngực, nhức đầu, nóng mặt), chẹn  $\alpha_1$  (hạ HA thế đứng).

Thay thuốc khác

Phối hợp thuốc có cơ chế khác nhau

Một thuốc hạ HA có thể gây phản ứng bù trừ, làm giảm tác dụng của chính nó. Dùng thuốc phối hợp để ngăn chặn phản ứng bù trừ. Thí dụ thuốc lợi niệu làm thải Na, gây tăng renin (dùng thêm thuốc ức chế ECA); thuốc chẹn kênh Ca gây tăng nhịp tim phản xạ (dùng chẹn  $\beta$ ).

Hiện có viên thuốc phối hợp sẵn. Tiện dụng nhưng không hay vì không “cá thể hóa” được.

Trong những năm gần đây, việc điều trị THA đã trở nên đơn giản hơn trước rất nhiều nhờ có nhiều loại thuốc hiệu quả. Vẫn đề là phải cá thể hóa trong điều trị để mỗi bệnh nhân có thể tìm được cho mình một thuốc thích hợp vừa có hiệu quả, vừa dung nạp tốt.

## 5.3. Tiêu chuẩn thuốc hạ huyết áp lý tưởng

- Có tác dụng hạ huyết áp tốt

- . Hạ HA từ từ, êm dịu, kéo dài
- . Giảm cả số tối đa và số tối thiểu
- . Giảm cả ở người trẻ và người cao tuổi
- . Làm mất đỉnh tăng huyết áp trong ngày

- Không làm mạch nhanh do đó không làm tăng công cơ tim và tăng nhu cầu oxy.

- Không làm mạch chậm, tránh được nghẽn nhĩ - thất

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

- Không làm giảm sức co bóp của cơ tim, nhất là thất trái
- Dùng được cho nhiều đối tượng: suy thận, tiểu đường, tăng lipid máu
- Khi ngừng thuốc, không có nguy cơ "phản hồi".

**CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. *Phân loại các thuốc điều trị tăng huyết áp theo cơ chế tác dụng của thuốc*
2. *Trình bày cơ chế tác dụng và phân loại các thuốc chẹn kênh calci.*
3. *Trình bày các tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của thuốc chẹn kênh calci.*
4. *Trình bày cơ chế tác dụng của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ECA).*
5. *Nêu đặc điểm tác dụng và chỉ định điều trị của ECA.*
6. *So sánh ưu- nhược điểm của thuốc chẹn kênh calci và ECA trong điều trị tăng huyết áp.*

## Bài 25: THUỐC LỢI NIỆU

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của 4 nhóm thuốc lợi niệu: nhóm thuốc ức chế enzym carbonic anhydrase, nhóm thiazid, nhóm thuốc lợi niệu quai và nhóm lưu kali máu.
2. Nhận được các tai biến rối loạn về ion khi dùng các thuốc lợi niệu kéo dài
3. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc lợi niệu thẩm thấu

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Tất cả các chất làm tăng khối lượng nước tiểu đều được coi là có tác dụng lợi niệu (uống nước nhiều làm đái nhiều). Song nếu chỉ như vậy thì không giải quyết được phù, là tình trạngứđóng  $\text{Na}^+$  ở dịch ngoài tế bào. Cho nên thuốc lợi niệu phải là thuốc làm tăng thải trừ  $\text{Na}^+$ , kèm theo là thải trừ nước lấy từ dịch ngoài tế bào.

Trên người không có phù, thuốc lợi niệu vẫn có tác dụng. Đó là cơ sở để sử dụng nó trong điều trị cao huyết áp: làm giảm  $\text{Na}^+$  của thành mạch sẽ làm tăng tác dụng của thuốc hạ áp và giảm tác dụng của các hormon gây co mạch (như vasopressin).

Ngoài tác dụng ức chế chọn lọc tái hấp thu  $\text{Na}^+$ , các thuốc lợi niệu còn có ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự bài xuất của một số điện giải hoặc các chất khác:  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , acid uric... và gây ra các rối loạn khi dùng kéo dài.

Để hiểu rõ cơ chế và các tác dụng không mong muốn của thuốc lợi niệu, cần nhắc lại quá trình vận chuyển của một số ion khi qua thận.

#### 1.1. Vận chuyển của $\text{Na}^+$

- Ở ống lợn gần, khoảng 70- 80%  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu cùng với các chất hữu cơ hòa tan (đường, acid amin), với các anion (acetat, phosphat, citrat,  $\text{Cl}^-$ ), với bicarbonat dưới ảnh hưởng của carbonic anhydrase.

- Ở đoạn lên của quai Henle,  $\text{Na}^+$  tiếp tục được tái hấp thu khoảng 15 - 20%, theo cơ chế cùng vận chuyển 1  $\text{Na}^+$ , 1  $\text{K}^+$  và 2  $\text{Cl}^-$ .

- Ở ống lợn xa, tái hấp thu  $\text{Na}^+$  (0- 10%) phụ thuộc vào bài xuất  $\text{K}^+$  và  $\text{H}^+$ :

. Trao đổi  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  dưới ảnh hưởng của aldosteron, hormon làm tăng tái hấp thu  $\text{Na}^+$  và tăng thải  $\text{K}^+$

. Trao đổi giữa  $\text{Na}^+$  và  $\text{H}^+$  phụ thuộc vào trạng thái thăng bằng acid - base. Trong nhiễm acid, có sự tăng thải  $\text{H}^+$  nên làm tăng tái hấp thu  $\text{Na}^+$ : cứ 1 ion  $\text{H}^+$  thải trừ vào lòng ống thận thì 1 ion  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu.

Trong nhiễm base có hiện tượng ngược lại.

Kết quả cuối cùng là sau khi lọc qua cầu thận (25.000 mEq/ 24h),  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu tối 98- 99%, chỉ thải trừ 20- 400 mEq/ 24h.

### 1.2. Vận chuyển $\text{K}^+$

$\text{K}^+$  qua cầu thận được tái hấp thu hoàn toàn ở ống lượn gần. Sự có mặt của  $\text{K}^+$  trong nước tiểu là do được bài xuất ở ống lượn xa bằng các quá trình sau:

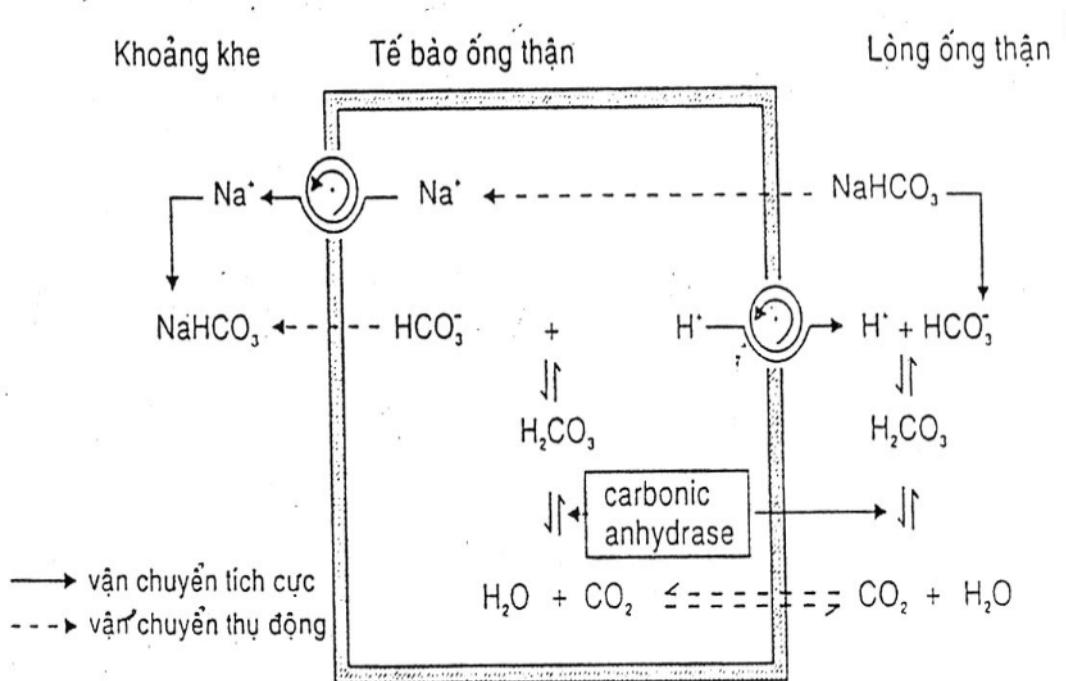
- Ảnh hưởng của aldosteron: thải  $\text{K}^+$  và tái hấp thu  $\text{Na}^+$
- Ảnh hưởng của trạng thái thăng bằng acid-base:  $\text{H}^+$  và  $\text{K}^+$  là 2 ion được thải trừ tranh chấp ở ống lượn xa. Trong nhiễm acid, khi tăng thải trừ  $\text{H}^+$  để trao đổi với tái hấp thu  $\text{Na}^+$  thì sẽ giảm bài xuất  $\text{K}^+$ . Trong nhiễm base thì ngược lại, ion  $\text{H}^+$  được tạo ra phần lớn là do enzym carbonic anhydrase (CA). Ở ống lượn xa, CA đóng vai trò chủ yếu trong acid hóa nước tiểu.

### 1.3. Bicarbonat

Ở ống lượn gần, 4/5 bicarbonat lọc qua cầu thận được tái hấp thu do ảnh hưởng của enzym CA (hình 25.1). Phần còn lại hầu như sẽ bị tái hấp thu nốt ở ống lượn xa ( $\text{pH}$  của nước tiểu là acid nên không chứa bicarbonat).

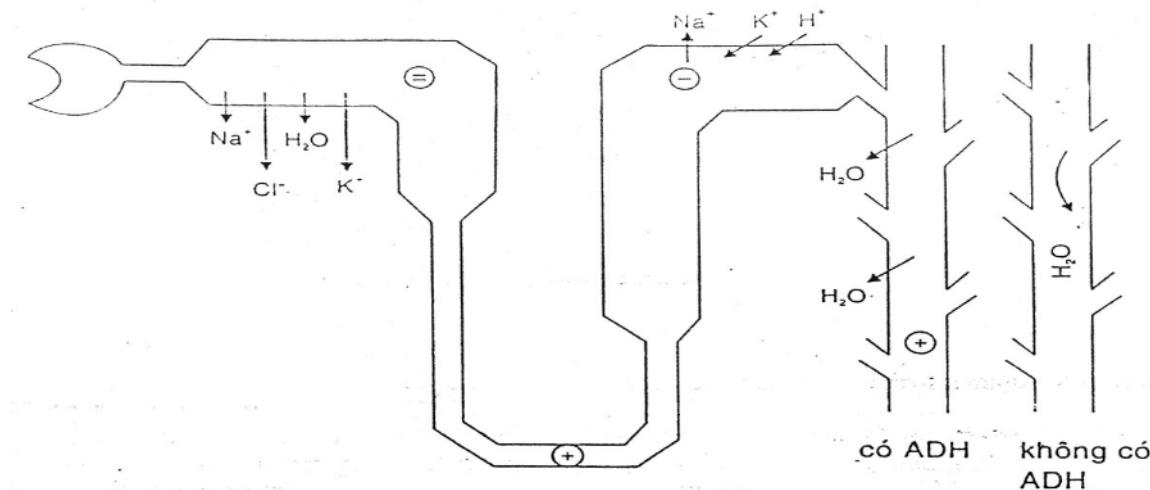
### 1.4. Vận chuyển nước

- Ở ống lượn gần, nước được tái hấp thu thụ động theo các chất điện giải. Nước tiểu trong lòng ống đẳng trương.
- Ở nhánh xuống của quai Henle, nước được tái hấp thu đơn thuần, không kèm theo điện giải, nước tiểu ngày càng ưu trương.



Hình 25.1. Tái hấp thu bicarbonat ở ống lượn gần

- Ở nhánh lên của quai Henle, nước không thẩm qua được, trong khi  $\text{Na}^+$  lại được tái hấp thu, nên nước tiểu dần dần trở thành nhược trương. Vì vậy, phần cuối của nhánh lên và phần đầu của ống lượn xa được gọi là đoạn pha loãng.



Hình 25.2. Vận chuyển nước và điện giải ở đơn vị thận

= : Nước tiểu đẳng trương

+ : Ưu trương

- : Nhược trương

- Trong ống góp, tính thẩm với nước có thay đổi phụ thuộc vào ADH, hormon chống bài niệu của thuỷ sau tuyến yên. Với sự có mặt của ADH, ống góp thẩm nước mạnh, nước được tái hấp thu không kèm theo ion, nước tiểu được cô đặc dần và trở thành ưu trương. Khi không có ADH thì ống góp không thẩm nước, nước tiểu từ ống lượn xa đến vẫn giữ ở trạng thái nhược trương trong ống góp (H.29).

Như vậy, cầu thận lọc 130 ml/ phút và bài xuất nước tiểu là 1 ml/ phút (1440 ml/ 24h). Nghĩa là trên 99% nước tiểu lọc qua cầu thận được tái hấp thu. Rõ ràng là muốn có tác dụng lợi niệu nhanh không phải là làm tăng sức lọc của cầu thận mà là cần ức chế quá trình tái hấp thu của ống thận.

## 2. CÁC THUỐC LỢI NIỆU

Mỗi thuốc lợi niệu thường tác dụng ở một vị trí nhất định của ống thận, làm thay đổi thành phần ion của nước tiểu trong lòng ống thận. Sự thay đổi đó sẽ gián tiếp hoặc trực tiếp gây ra các phản ứng trong sự vận chuyển các ion và nước ở các phần khác, và sẽ là nguyên nhân của các rối loạn điện giải, thăng bằng acid-base của thuốc. Để tiện theo dõi lâm sàng khi dùng thuốc lợi niệu kéo dài, ta chia thành 2 nhóm lớn:

- Thuốc lợi niệu làm giảm K<sup>+</sup> máu (tăng thải trừ K<sup>+</sup>)
- Thuốc lợi niệu giữ K<sup>+</sup> máu (giảm thải trừ K<sup>+</sup>)
- Ngoài ra, có loại thuốc lợi niệu thẩm thấu, không gây rối loạn ion.

### 2.1. Thuốc lợi niệu làm giảm K<sup>+</sup> máu

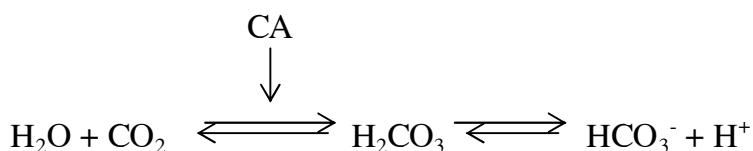
Các thuốc này do tác dụng làm tăng thải Na<sup>+</sup> ở đoạn trên của ống lượn nên ở đoạn cuối của ống lượn có phản ứng tăng thải K<sup>+</sup> để giữ Na<sup>+</sup>, gây các rối loạn giảm K<sup>+</sup> máu và làm tăng độc tính của thuốc dùng cùng (như loại digitalis).

#### 2.1.1. Thuốc phong toả carbonic anhydrase (CA)

Còn gọi là sulfamid lợi niệu. Tất cả đều có nhóm sulfonamid (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) trong công thức, nhưng không có tác dụng kìm vi khuẩn.

##### 2.1.1.1. Tác dụng và cơ chế

Ở ống lượn gần, trong tế bào ống thận, CA có tác dụng làm giải phóng ion H<sup>+</sup> vào lòng ống thận theo phản ứng sau:



$H^+$  được giải phóng vào lòng ống thận sẽ trao đổi với  $Na^+$  được tái hấp thu (hình 1). Khi enzym CA bị phong tỏa, lượng ion  $H^+$  bài xuất bị giảm nên  $Na^+$  không được tái hấp thu, thải trừ ra nước tiểu dưới dạng bicarbonat, kéo theo nước nên lợi niệu. Mặt khác, do sự bài xuất tranh chấp giữa  $H^+$  và  $K^+$ , khi thiếu  $H^+$ ,  $K^+$  sẽ bị tăng thải trừ. Tóm lại, thuốc làm tăng thải trừ  $Na^+$ ,  $K^+$  và bicarbonat (có thể làm thải trừ tới 45% lượng  $HCO_3^-$  qua thận), do đó làm giảm  $K^+$  máu và gây nhiễm acid chuyển hóa. Tình trạng nhiễm acid này chỉ bù trừ sau 3- 7 ngày và sau đó là nguyên nhân tự giới hạn hiệu quả của thuốc: dùng thuốc liên tục, tác dụng bị giảm nhanh. Do quá trình bù trừ, nồng độ  $Cl^-$  huyết tương tăng (do tăng tái hấp thu  $NaCl$ ).

Ngoài ra ở mắt (cuộn mí) và thần kinh trung ương cũng có enzym CA. Thuốc ức chế enzym làm giảm tiết thuỷ dịch của mắt, giảm sản xuất dịch não tuy và gây toan chuyển hóa trên thần kinh trung ương.

#### 2.1.1.2. Chỉ định

- Vì có nhiều thuốc lợi niệu tốt hơn nên thuốc này không còn được dùng với mục đích lợi niệu. Chỉ định của thuốc liên quan đến tác dụng thải trừ bicarbonat và tác dụng ngoài thận.
- Điều trị tăng nhãn áp (glôcôm góc mở) do thuốc làm giảm tiết dịch nhãn cầu.
- Điều trị chứng động kinh: ngoài tác dụng làm giảm tạo thành dịch não tuỷ, thuốc còn có tác dụng chống co giật. Trong não, các quá trình oxy hóa xảy ra rất nhanh cho nên  $CO_2$  cũng được sinh ra nhanh. Thuốc phong tỏa enzym CA ở bào tương, làm tích luỹ  $H_2CO_3$  gây nhiễm acid tế bào nên làm thay đổi chức phận tế bào thần kinh.

#### 2.1.1.3. Chống chỉ định

- **Bệnh tim phổi mạn tính, hoặc các bệnh phổi mạn tính có suy hô hấp** và tăng  $CO_2$  máu, vì các thuốc phong tỏa CA ngăn cản tái hấp thu bicarbonat cần thiết như là chất đệm trung hòa trạng thái quá thừa  $CO_2$  trong mô.

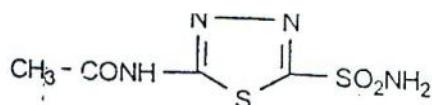
- Xơ gan và suy gan, vì thuốc gây acid máu, dễ làm xuất hiện hôn mê gan.

#### 2.1.1.4. Tai biến

- Gây acid huyết do làm giảm dự trữ base, khi đó tác dụng của thuốc cũng bị giảm đi nếu dùng thuốc nhiều liều liền nhau, cho nên cần dùng ngắt quãng.
- Giảm  $K^+$  máu, gây mệt mỏi, hoặc dễ xảy ra nhiễm độc khi đang điều trị bằng digitalis.

#### 2.1.1.5. Chế phẩm

Acetazolamid (Diamox, Fonurit,  
Sulfadiurin- acetyl aminthiadiazol sulfamid).



Viên 0,25 g. Mỗi ngày uống 1 viên. Trong bệnh tăng nhãn áp, có thể uống 4 - 6 viên một ngày. Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, gắn với protein huyết tương 92%. Thời gian bán hủy ngắn, không bị chuyển hóa. Thải trừ hoàn toàn qua nước tiểu trong 24 giờ.

### **2.1.2. Nhóm thiazid (benzothiadiazid)**

Trong phân tử có 2 nhóm sulfonamid (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1 tự do và 1 nằm trong dị vòng.

#### **2.1.2.1. Tác dụng và cơ chế**

Tác dụng úc chế CA kém acetazolamid (Diamox), nhưng tác dụng lợi niệu lại nhanh hơn vì vậy còn có những tác dụng khác mà cơ chế còn chưa hoàn toàn biết rõ. Là thuốc tác dụng trực tiếp trên thận, tiêm vào 1 thận thì gây lợi niệu chỉ cho thận đó (tuy nhiên chưa tìm thấy receptor hay enzym đặc hiệu).

Thiazid úc chế tái hấp thu Na<sup>+</sup> và kèm theo là cả Cl<sup>-</sup> (vị trí đồng vận chuyển) ở đoạn pha loãng (phần cuối của nhánh lèn quai Henle và phần đầu của ống lượn xa), thải trừ Na<sup>+</sup> và Cl<sup>-</sup> với số lượng gần ngang nhau nên còn gọi là thuốc lợi niệu thải trừ muối (saluretics). Khoảng 5- 10% Na<sup>+</sup> lọc qua cầu thận bị thải trừ nên thuộc loại thuốc có tác dụng lợi niệu trung bình.

Thuốc có tác dụng ở cả môi trường acid và base.

- Làm tăng thải trừ K<sup>+</sup>, theo 2 cơ chế: một phần do thuốc úc chế enzym CA, làm giảm bài tiết ion H<sup>+</sup> nên tăng thải K<sup>+</sup> (cơ chế thải trừ tranh chấp ở ống lượn xa); một phần do úc chế tái hấp thu Na<sup>+</sup> làm đậm độ Na<sup>+</sup> tăng cao ở ống lượn xa, gây phản ứng bù trừ bài xuất K<sup>+</sup> để kéo Na<sup>+</sup> lại.

- Không làm tăng thải trừ bicarbonat nên không gây acid máu.

- Làm giảm bài tiết acid uric qua ống thận nên có thể làm nặng thêm bệnh gut. Các thiazid được thải trừ qua hệ thải trừ acid hữu cơ của ống thận nên tranh chấp một phần với thải trừ acid uric qua hệ này.

- Dùng lâu, làm giảm calci niệu do làm tăng tái hấp thu Ca<sup>++</sup> ở ống lượn gần và cả xa nên có thể dùng để dự phòng sỏi thận. Tuy nhiên, hiếm khi gặp tăng calci máu do thiazid vì có thể có các cơ chế bù trừ khác.

- Làm hạ huyết áp trên những bệnh nhân bị tăng huyết áp vì ngoài tác dụng làm tăng thải trừ muối, các thuốc còn úc chế tại chỗ tác dụng của thuốc co mạch trên thành mạch, như vasopressin, noradrenalin. Mặt khác, do lượng Na<sup>+</sup> của mô thành mạch giảm nên dịch gian bào của thành mạch cũng giảm, làm lòng mạch rộng ra, do đó sức cản ngoại vi giảm xuống (huyết áp tối thiểu hạ).

#### **2.1.2.2. Chỉ định**

- Phù các loại: tim, gan, thận, có thể gây thiếu máu thai và teo thai, không dùng cho phù và tăng huyết áp khi có thai. Có thể dùng cho phù tim, gan, thận ở người có thai.

- Tăng huyết áp: dùng riêng hoặc dùng cùng với các thuốc hạ áp khác, vì có tác dụng hiệp đồng.

- Tăng calci niệu không rõ nguyên nhân dễ dẫn đến sỏi niệu.

#### 2.1.2.3. Chống chỉ định hoặc dùng thận trọng

- Trạng thái giảm kali- máu trên bệnh nhân bị xơ gan (vì dễ làm xuất hiện hôn mê gan), trên bệnh nhân đang điều trị bằng digital (sẽ làm tăng độc tính của digital). Khắc phục bằng uống KCl 1- 3 g một ngày.

- Bệnh gut: do thiazid làm tăng acid uric máu

- Suy thận, suy gan, không dung nạp sulfamid (gây bệnh não do gan).

#### 2.1.2.4. Tai biến

Khi dùng lâu, thuốc có thể gây các tai biến sau:

- Rối loạn điện giải: hạ  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  máu (theo cơ chế đã trình bày ở trên), gây mệt mỏi, chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, chuột rút.

- Tăng acid uric máu gây ra các cơn đau của bệnh gut. Điều trị bằng probenecid.

- Làm nặng thêm đái đường tụy. Cơ chế chưa rõ.

Một số tác giả thấy thiazid ức chế giải phóng insulin và làm tăng bài tiết catecholamin đều dẫn tới tăng đường huyết.

- Làm tăng cholesterol và LDL máu khoảng 5 - 15%. Tuy nhiên khi dùng kéo dài thì cả 2 mức lại trở về bình thường.

- Một số biểu hiện dị ứng hoặc không chịu thuốc.

#### 2.1.2.5. Tương tác thuốc

- Các thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc làm tăng thải trừ uric để điều trị gut, các sulfonylure và insulin.

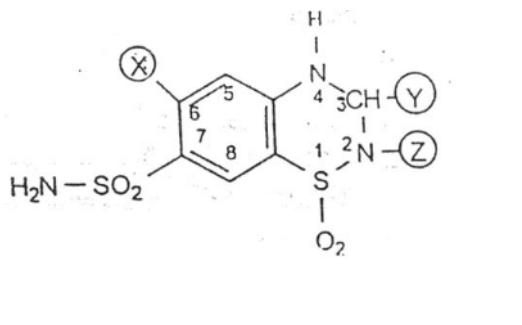
- Các thiazid làm tăng tác dụng của thuốc tê, diazoxid, glycosid trợ tim, lithi, thuốc lợi niệu quai và vitamin D.

- Tác dụng lợi niệu của thiazid bị giảm khi dùng cùng với thuốc chống viêm phi steroid. Amphotericin B và corticoid làm tăng nguy cơ hạ kali máu của thiazid.

#### 2.1.2.6. Chế phẩm: một số thuốc thường dùng

Chức halogen ở C<sub>6</sub> và nhóm sulfamid ở C<sub>7</sub> rất cần cho tác dụng lợi niệu của cả nhóm. Thay nhóm -SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> ở C<sub>7</sub> bằng Cl, được diazoxid có tác dụng ngược với chlorothiazid, giữ Na<sup>+</sup>, nhưng có tác dụng giãn mạch, hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid do bão hòa đường nối 3 - 4, đã có tác dụng thải trừ Na<sup>+</sup> mạnh gấp 10 chlorothiazid.



**Bảng 25.1: Một số chế phẩm**

Tên thuốc	X	Đường nối 3-4	Y	Z	Thời gian tác dụng	Mức thải trừ muối	Liều lượng
Chlorothiazid	Cl	Nối kép	H	H	8- 12h	1	0,5- 2,0g
Hydrochlorothiazid (hypothiazid)	Cl	Bão hòa	H	H	8- 12h	10	0,025- 0,1
Hydroflumethiazid	CF <sub>3</sub>	Bão hòa	H	H	8- 12h	10	0,025- 0,1
Methylchllothiazid	Cl	Bão hòa	-CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	12- 24h	200	0,005- 0,01
Polythiazid	Cl	Bão hòa	-CH <sub>2</sub> -S- CH <sub>2</sub> - CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30h	500	0,002- 0,004

Hiện nay có thêm một số chế phẩm mới:

- *Chronexan (Xipamid)*. Viên 20 mg

Dễ hấp thu qua tiêu hóa. Đỉnh huyết tương 45 phút - 2 giờ sau khi uống liều duy nhất. T<sub>1/2</sub>: 6- 8h. Gắn vào protein huyết tương 95%. Thải 90% qua thận, chủ yếu là dạng không đổi.

Uống liều duy nhất buổi sáng 10- 40 mg

- *Hygroton (Chlorthalidone)*. Viên 25 mg

Hấp thu chậm. T<sub>1/2</sub> là 50 giờ. Thải 1/2 qua thận dưới dạng không đổi. Qua được sữa.

Uống 1 lần vào buổi sáng, 1 - 2 viên

- *Fludex (Indapamid)* viên 2,5 mg, Natrilix viên 1,5 mg.

Đặc điểm: . Giãn mạch (thay đổi dòng ion, đặc biệt là Ca)

. Kích thích tổng hợp PGE<sub>2</sub> và PGI<sub>2</sub> (giãn mạch và chống vón tiểu cầu)

. Không ảnh hưởng đến chuyển hóa đường và lipid

Động học: đạt được đỉnh huyết tương sau 1 - 2h. Gắn 75% vào protein huyết tương, T<sub>1/2</sub> = 14- 24h

### 2.1.3. Thuốc lợi niệu tác dụng mạnh hay thuốc lợi niệu "quai" ("loop diuretics")

Đó là nhóm thuốc có tác dụng rất mạnh so với các thuốc lợi niệu đã biết và vị trí tác dụng là ở đoạn phình to của nhánh lên quai Henle. Đoạn này có quá trình tái hấp thu tối 35% lượng Na<sup>+</sup> và Cl<sup>-</sup> của nước tiểu ban đầu. Thuốc tiêu biểu là furosemid và acid ethacrynic.

#### 2. 1.3.1. Tác dụng và cơ chế

- Úc chế cơ chế cùng vận chuyển (cotransport mechanism) của 1Na<sup>+</sup>, 1K<sup>+</sup> và 2Cl<sup>-</sup> ở đoạn phình to của nhánh lên quai Henle. Vì vậy làm tăng thải trừ Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> (gần ngang nhau) và K<sup>+</sup> (ít hơn thiazid).

- Furosemid và bumetanid còn có cả tác dụng ức chế carbonic anhydrase do trong công thức cũng có gốc sulfonamid. Nhưng tác dụng này chỉ rất yếu.
- Tuy có làm tăng thải trừ ion  $H^+$ , nhưng pH nước tiểu ít thay đổi vì tác dụng ức chế carbonic anhydrase đã bù trừ lại.
- Các thuốc nhóm này làm tăng thải trừ  $Ca^{++}$  và cả  $Mg^{++}$ , trái với tác dụng của thiazid, vì vậy có thể dùng điều trị tăng calci máu triệu chứng. Vì  $Ca^{++}$  còn được tái hấp thu ở ống lợn nên thường chỉ thấy hạ  $Mg^{++}$  máu khi dùng lâu.

Kết quả là các thuốc lợi niệu "quai" có thể làm thải trừ tới 30% số lượng nước tiểu lọc qua cầu thận, vượt quá số lượng nước tái hấp thu của quai Henle, cho nên có thể còn có một số cơ chế phụ ức chế tái hấp thu ở ống lợn gần. Hiện là thuốc có tác dụng lợi niệu mạnh nhất.

#### *2.1.3.2. Chỉ định*

- Như nhóm thiazid

- Vì có tác dụng nhanh nên còn được dùng trong cấp cứu: cơn phì nộn, phù phổi cấp, cơn tăng huyết áp, tăng calci huyết áp cấp tính.

#### *2.1.3.3. Tai biến*

- Do thải trừ quá nhanh nước và điện giải nên có thể gây mệt mỏi, chuột rút, tiền hôn mê gan, hạ huyết áp.

- Giống nhóm thiazid, có thể gặp tăng acid uric máu, tăng đường máu.

- Dùng lâu, do tăng thải trừ  $Cl^-$ ,  $K^+$  và  $H^+$  nên có thể gây nhiễm base giảm  $Cl^-$ , hoặc nhiễm base giảm  $K^+$ .

- Do làm tăng thải trừ  $Mg^{++}$  và  $Ca^{++}$  nên có thể gây hạ  $Mg^{++}$  máu (dễ gây loạn nhịp tim) và hạ  $Ca^{++}$  máu (hiếm khi dẫn đến tê tét).

- Những biểu hiện khác có thể gặp: rối loạn tiêu hóa (có khi là chảy máu), giảm số lượng hồng bạch cầu, rối loạn chức phận gan thận, sẩn da, tê bì.

- Duy nhất với nhóm này là độc tính với dây VIII, có thể gây điếc tai do rối loạn ion trong nội dịch hoặc do đặc ứng. Vì vậy không nên dùng cùng với kháng sinh nhóm aminosid.

#### *2.1.3.4. Chế phẩm và liều lượng*

\* *Ethacrynic acid (Edecrin)*: trong công thức có chứa ceton không bão hòa cho nên dễ phản ứng với nhóm sulphydryl của các enzym vận chuyển ion của ống thận.

- Viên 25 hoặc 50 mg. Uống 50 - 200 mg/ngày

- Ống bột Edecrin natri 50 mg. Tiêm tĩnh mạch 50 mg hoặc 0,5mg/kg cân nặng. Không tiêm bắp hoặc dưới da vì thuốc kích thích tại chỗ gây đau.

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Gắn nhiều với protein huyết tương,  $t/2$  dưới 1 giờ. Thải trừ qua thận 40% dưới dạng không chuyển hóa.

\* *Furosemid (Lasix, Lasilix, Trofuran)*

Là dẫn xuất của acid anthranilic, có chứa gốc sulfonamid trong công thức.

- Viên 20, 40 và 80 mg. Uống 20 - 80 mg/ ngày

- Ống 2 ml = 20 mg. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 1 - 2 ống

Trong phù phổi cấp, sau liều đầu 60 - 90 phút có thể tiêm nhắc lại.

Tác dụng lợi niệu xuất hiện nhanh, 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, 20 phút sau khi uống. Hết tác dụng sau 4 - 6h.

Thuốc dễ hấp thu qua tiêu hóa, một phần gắn với protein huyết tương. Chủ yếu nằm ngoài tế bào và ít tan trong mỡ. Thải trừ phần lớn dưới dạng không chuyển hóa.

\* *Bumetanid (Bumex)*:

Là dẫn xuất của acid 3- aminobenzoic, trong công thức cũng chứa nhóm sulfonamid. Mạnh hơn furosemid 40 lần.

- Viên 0,5- 1,0 và 2,0 mg. Uống 0,5 - 2,0 mg

- Ống 0,5- 1,0 mg. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,5 - 1,0 mg.

## 2.2. Thuốc lợi niệu giữ kali - máu (giảm thải trừ K<sup>+</sup>)

Các thuốc lợi niệu thuộc các nhóm trên khi dùng lâu đều gây giảm kali - huyết. Các thuốc thuộc nhóm này tác dụng ở phần cuối ống lợn xa, do ức chế tái hấp thu Na<sup>+</sup> bằng cơ chế trao đổi với bài xuất K<sup>+</sup>, vì thế làm giảm bài xuất K<sup>+</sup>. Đồng thời thuốc làm tăng thải trừ bicarbonat, giảm bài xuất H<sup>+</sup> cho nên nước tiểu nhiễm base.

Các thuốc này hầu như không dùng một mình vì tác dụng thải Na<sup>+</sup> yếu và tai biến tăng kali- máu thường bất lợi. Dùng phối hợp với các thuốc lợi niệu làm giảm kali- máu sẽ giữ được tác dụng thải trừ Na<sup>+</sup> và khắc phục được rối loạn hạ K<sup>+</sup> máu. Có nhiều biệt dược phối hợp.

### 2.2.1. Thuốc đối lập với aldosteron

*Spironolacton (Aldactone)*: công thức gần giống với aldosteron, tranh chấp với aldosterone tại receptor ở ống lợn xa, nên còn gọi là thuốc kháng aldosteron. Tác dụng thải trừ Na<sup>+</sup> của thuốc phụ thuộc vào số lượng aldosteron bài tiết và bị ức chế. Tác dụng xuất hiện chậm sau 12- 24 giờ.

- Viên 25 mg. Uống mỗi ngày 2 - 4 viên

- Dùng lâu có thể gây tác dụng phụ giống hormon: ở nam gây chứng vú to, ở nữ gây chứng rậm lông và loạn kinh nguyệt.

### 2.2.2. Thuốc không đối lập với aldosteron

*Triamteren (Teriam)*. Còn gọi là kháng aldosteron giả (pseudo - anti- aldosterone). Công thức hoàn toàn không giống với aldosteron nên không có tác dụng tranh chấp với aldosteron.

Làm tăng thải  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  do làm giảm tính thẩm của ống lượn xa với  $\text{Na}^+$ . Làm giảm bài xuất  $\text{K}^+$  và  $\text{H}^+$ . Tác dụng cả khi có mặt cũng như khi không có mặt aldosteron (động vật cắt bỏ thượng thận). Spironolactone làm tăng tác dụng của triamterene cho nên 2 thuốc tác dụng trên 2 receptor khác nhau.

Tác dụng tối đa đạt được sau khi uống 2 giờ và chỉ giữ được tác dụng trong 10 giờ.

- Nang 100 mg. Uống 1 - 2 nang/ ngày
- Có thể gây buồn nôn, nôn, chuột rút, ngủ gật.

*Amilorid (Modamid)*: tác dụng thải  $\text{Na}^+$ , lưu  $\text{K}^+$  mạnh hơn triamterene. Ngoài cơ chế tác dụng theo kiểu triamterene, amilorid còn tác dụng trên cả ống lượn gần.

Nồng độ tối đa trong máu đạt được 4 giờ sau khi uống, thời gian bán huỷ khoảng 6 giờ, tác dụng kéo dài 24 giờ.

- Viên 5 mg. Uống mỗi ngày 1 viên. Không vượt quá 20 mg/ ngày

### 2.3. Thuốc lợi niệu thẩm thấu

Thuốc lợi niệu thẩm thấu dùng để chỉ một số chất hòa tan có các tính chất sau:

- Được lọc tự do qua cầu thận
- Được hấp thu có giới hạn khi qua ống thận
- Hầu như không có hoạt tính dược lý

Những chất này được dùng với số lượng tương đối lớn để làm thay đổi một cách có ý nghĩa nồng độ osmol trong huyết tương hay trong nước lọc cầu thận, hoặc dịch ống thận.

Hiện chỉ có mannitol là được dùng nhiều hơn cả.

#### 2.3.1. Chỉ định

Do không làm tăng thải trừ  $\text{Na}^+$  nên không dùng được trong các chứng phù.

Thường dùng để phòng ngừa đái út sau mổ, sau chấn thương, tăng áp lực trong sọ, hoặc làm tăng lợi niệu trong các trường hợp nhiễm độc để thải trừ chất độc.

#### 2.3.2. Chống chỉ định

- Mất nước trong tế bào
- Suy tim

#### 2.3.3. Chế phẩm

Mannitol dung dịch 10- 20% đựng trong lọ 250- 500 và 1000 ml dùng truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Mannitol thải trừ qua cầu thận và chỉ khoảng 10% được tái hấp thu ở ống lượn, do đó làm tăng áp lực thẩm thấu trong ống lượn, ức chế tái hấp thu nước, gây lợi niệu.

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

**CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. *Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc ức chế enzym carbonic anhydrase (CA).*
2. *Trình bày cơ chế tác dụng và tác dụng của nhóm thiazid.*
3. *Phân tích và so sánh rối loạn điện giải của thuốc ức chế CA và thiazid.*
4. *Trình bày cơ chế tác dụng của thuốc ức chế cholinesterase thuộc I i niÔu " quai" .*
5. *So sánh tác dụng của cholinesterase 2 nhâm thuộc I i niÔu gi÷ kali - mìu.*
6. *Trình bày cơ chế tác dụng của p-dông ®iòu trộn cña mannitol.*

## Bài 26: CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI CHÍNH VÀ CÁC DỊCH TRUYỀN

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Phân biệt được các dấu hiệu thừa và thiếu  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$
2. Trình bày được các thuốc điều chỉnh rối loạn (thừa hoặc thiếu) các ion trên.
3. Phân tích được sự khác nhau giữa dịch bù ion và dịch thay thế huyết tương.
4. Trình bày được vai trò của các dịch dinh dưỡng.

### 1. CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI CHÍNH

#### 1.1. Natri

##### 1.1.1. Vai trò sinh lý

- Giữ vai trò sống còn: duy trì nồng độ và thể tích dịch *ngoài* tế bào.  $Na^+$  là ion chủ yếu ở ngoài tế bào, vì vậy rối loạn  $Na^+$  bao giờ cũng kèm theo rối loạn nước.
- Giữ tính kích thích và dẫn truyền thần kinh - cơ do duy trì hiệu thế hoạt động giữa trong và ngoài tế bào.
- Duy trì thăng bằng base acid

Điều hòa Na trong cơ thể do hormon vỏ thượng thận aldosteron (tái hấp thu  $Na^+$  và thải  $K^+$ ,  $H^+$  qua ống thận) và hormon vasopressin (hay ADH, hormon chống bài niệu) của tuyến hậu yên.

Natri máu bình thường là 137 - 147 mEq/L

##### 1.1.2. Thiếu Na (giảm natri - máu; hyponatremia)

Khi  $Na^-$  máu < 137 mEq/L

###### 1.1.2.1. Nguyên nhân

- Nhập nhiều nước, tăng tiết ADH
- Mất nhiều  $Na^+$ : do mồ hôi, do dùng thuốc lợi niệu thải Na (như loại thiazid), do thiếu aldosteron.

###### 1.1.2.2. Lâm sàng

- $Na^+$  giảm, làm giảm áp lực thẩm thấu của huyết tương, nước từ ngoài tế bào sẽ đi vào trong tế bào. Đặc biệt là khi tế bào thần kinh bị "trưng", sẽ gây các triệu chứng thần kinh như: kích thích, mỏi mệt, lo sợ, run tay, tăng phản xạ co thắt các cơ, hôn mê.

Khi  $Na^+$  máu từ 120- 125 mEq/L: chưa có dấu hiệu thần kinh

115- 120 mEq/L: buồn nôn, uể oải, nhức đầu

< 115 mEq/L : co giật, hôn mê

- Mất  $\text{Na}^+$  có thể đi kèm theo mất dịch, làm giảm thể tích dịch ngoài tế bào

+ Nguyên nhân:

. Tiêu hóa: tiêu chảy, nôn, có ống thông hút dịch

. Thận: dùng lợi niệu, suy thượng thận

. Da: bỏng, dẫn lưu vết thương

+ Lâm sàng: giảm thể tích máu, giảm áp lực tĩnh mạch trung tâm, giảm áp lực động mạch phổi và huyết áp trung bình

-  $\text{Na}^+$  máu giảm, nhưng thể tích dịch ngoài tế bào vẫn bình thường hoặc tăng.

+ Nguyên nhân

. Hội chứng tăng ADH, giữ nước

. Phù do suy tim, sơ gan, thận hư

. Truyền tĩnh mạch quá nhiều dung dịch nhược trương

+ Lâm sàng: ngược với các dấu hiệu trên: thể tích máu tăng, tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm, tăng áp lực động mạch phổi và huyết áp trung bình.

#### 1.1.2.3. Điều trị

- Bảo vệ bệnh nhân khỏi nguy cơ trực tiếp: nâng ngay  $\text{Na}^+$  lên trên 120 mEq/L, sau đó dần dần đưa về bình thường và cho thăng bằng với dịch ngoài tế bào (xem 1.3.4.)

- Chú ý điều chỉnh điện giải khác:  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  (khi tiêu chảy nhiều).

- Chỉ dùng dung dịch muối ưu trương (3 -5%) khi  $\text{Na}^+$  dưới 115 mEq/L và rất thận trọng vì có thể làm tăng thể tích trong mạch.

- Nếu  $\text{Na}^+$  máu giảm mà dịch ngoài tế bào tăng thì dùng "lợi niệu quai" như furosemid (Lasix 0,2 - 0,3g/ ngày), vì làm mất nước nhiều hơn mất muối. Không dùng loại thiazid vì làm mất muối nhiều hơn mất nước.

#### 1.1.3. Thừa natri (tăng natri- máu, hypernatremia)

Khi  $\text{Na}^+$  máu > 147 mEq/L

do mất nước hoặc do nhập nhiều  $\text{Na}^+$

##### 1.1.3.1. Nguyên nhân

- Mất nước qua da, qua phổi, bệnh đái nhạt, dùng lợi niệu thẩm thấu, tăng đường huyết.

- Nhập nhiều muối: truyền dung dịch muối ưu trương,  $\text{NaHCO}_3$ , tăng aldosteron, ăn nhiều muối.

##### 1.1.3.2. Lâm sàng

Tăng áp lực thẩm thấu, tăng trương lực của dịch ngoài tế bào, nước trong tế bào ra ngoài tế bào, gây khát, mệt mỏi, nhược cơ, hôn mê, giảm đáp ứng với ADH.

Đánh giá tình trạng tăng hoặc giảm khối lượng dịch ngoài tế bào bằng đo áp lực tĩnh mạch trung ương và áp lực động mạch phổi.

### 1.1.3.3. Điều trị

Phụ thuộc vào nguyên nhân

- Nếu do mất nước: cho uống và truyền nước vào tĩnh mạch
- Điều chỉnh tăng natri máu cần từ từ, khoảng 2 ngày để tránh một lượng nước lớn vào não, gây phù não. Cần theo dõi các dấu hiệu phù não: tăng huyết áp, giảm nhịp tim, loạn cảm giác.

### 1.1.3.4. Tính lượng nước và muối để điều chỉnh

\* Thiếu nước (trong  $\text{Na}^+$  máu cao):

Thí dụ  $\text{Na}^+$  máu hiện có là 160 mEq/L ( $[\text{Na}]_1$ ), muốn làm giảm xuống 150 mEq/L ( $[\text{Na}]_2$ ) bằng pha loãng, cần bao nhiêu nước (TNC<sub>2</sub>)?

Giả sử người bệnh nặng 50 kg, tổng lượng nước của cơ thể (TNC) chiếm 60%, là 30 lít. Công thức tính là:

$$\begin{aligned} \text{TNC}_1 \times [\text{Na}]_1 &= \text{TNC}_2 \times [\text{Na}]_2 \\ 30 \quad 160 &= x \times 150 \\ 30 \times 160 & \\ x = \frac{30 \times 160}{150} &= 32 \text{ L} \end{aligned}$$

Số nước cần thêm là 32L - 30 = 2 L

\* Thiếu  $\text{Na}^+$

Thí dụ:  $\text{Na}^+$  máu là 120 mEq/L, cần bao nhiêu  $\text{Na}^+$  để nâng lên 130 mEq/L?

Như vậy, mỗi lít cần 130 mEq - 120 mEq = 10 mEq. Với thí dụ trên, tổng lượng nước trong cơ thể (TNC) cho cả dịch trong và ngoài tế bào là 30 lít, cần  $10 \times 30 = 300$  mEq  $\text{Na}^+$ .

$$\text{Ta biết: } \text{mEq} = \frac{\text{P}_{\text{mg}} \times \text{hóa trị}}{\text{Phân tử lượng}} \longrightarrow \text{P}_{\text{mg}} = \frac{\text{mEq} \times \text{phân tử lượng}}{\text{Hóa trị}}$$

Như vậy, lượng  $\text{Na}^+$  tương đương với 300 mEq là:

$$\text{P}_{\text{mg}} = \frac{300 \times 23}{1} = 6900 \text{ mg}$$

Từ đó tính ra lượng dung dịch cần truyền tuỳ theo việc chỉ định dùng nước muối đắng trương (0,9%) hoặc ưu trương.

Có thể tính riêng cho dung dịch ngoài tế bào.

Nước chiếm 60% trong lượng cơ thể. Nước trong tế bào chiếm 2/3 và ngoài tế bào là 1/3.

## 1.2. Kali

### 1.2.1. Vai trò sinh lý

$K^+$  là ion chủ yếu ở trong tế bào, có vai trò:

- Đảm bảo hiệu thế màng, tính chịu kích thích của thần kinh - cơ
- Trên cơ tim,  $K^+$  làm giảm lực co bóp, giảm tính chịu kích thích và giảm dẫn truyền. Tác dụng đối kháng với  $Ca^{++}$  và glycosid, tim.
- Tham gia vào điều hòa acid-base

Đây là quá trình phức tạp vì  $K^+$  tham gia vào:

- + Cơ chế trao đổi ion qua màng tế bào
- + Chức phận thải trừ qua thận; liên quan với thải trừ  $H^+$

#### \* Thăng bằng ion qua màng tế bào:

Nồng độ trong tế bào của  $K^+$  và  $H^+$  lớn hơn ngoài tế bào

#### - Khi $H^+$ thay đổi là nguyên phát:

. Nếu nồng độ  $H^+$  ở ngoài tế bào tăng (acid máu) thì  $H^+$  sẽ đi vào tế bào, và để giữ thăng bằng ion,  $K^+$  sẽ ra khỏi tế bào, gây tăng  $K^+$  máu: acid huyết tăng kali (hyperkaliemic acidosis).

. Ngược lại, nếu  $H^+$  ở dịch ngoài tế bào giảm (base máu) thì  $H^+$  trong tế bào sẽ đi ra. Và để giữ thăng bằng ion,  $K^+$  sẽ đi từ ngoài vào trong tế bào, gây giảm kali máu: base máu giảm kali (hypokaliemic alkalosis).

pH huyết tương thay đổi 0,1 thì  $K^+$  thay đổi 0,6 mEq/L

- Khi  $K^+$  thay đổi là nguyên phát thì làm  $H^+$  thay đổi theo: nếu  $K^+$  đi từ trong ra ngoài tế bào thì  $H^+$  và  $Na^+$  sẽ đi vào để giữ thăng bằng ion, kết quả là ngoài tế bào thì base và trong tế bào thì acid (trường hợp mất nhiều  $K^+$ ).

#### \* Chức phận điều hòa của thận:

Khi  $K^+$  tăng cấp tính trong máu, thận tăng thải  $K^+$ , giảm thải  $H^+$ , nước tiểu base và máu càng acid.

Kali máu bình thường là 3,5 - 5,0 mEq/L

### 1.2.2. Thiếu kali (giảm kali-máu-hypokaliemia)

Khi  $K^+$  máu < 3,5 mEq/L

### 1.2.2.1. Nguyên nhân

- Giảm kali toàn bộ cơ thể: hội chứng cường aldosteron, dùng thuốc lợi niệu thải K<sup>+</sup> (loại thiazid), mất K<sup>+</sup> qua đường tiêu hóa (nôn nhiều, tiêu chảy, dẫn lưu), mất K<sup>+</sup> qua thải phân.
- K<sup>+</sup> nhập từ ngoài tế bào vào trong tế bào: do dùng insulin hoặc tăng insulin nội sinh, base máu, thời kỳ phục hồi tổ chức sau bỏng, sau chấn thương.

Trong tế bào tập trung một số lượng lớn các chất hữu cơ không khuếch tán qua màng (các protein). Ở môi trường pH của dịch thể, các nhóm chức của các hợp chất hữu cơ này đều tích điện âm nên gọi là anion cố định của tế bào. Để đảm bảo trung hòa điện, tế bào phải giữ lại một số lượng tương ứng cation, đó là K<sup>+</sup> (chính) và các cation khác. Từ đó, hệ quả là:

- . Khi anion cố định tăng (tăng đồng hóa, sau ăn, tăng insulin) thì K<sup>+</sup> sẽ đi vào tế bào.
- . Khi anion cố định giảm (dị hóa, đói, sốc, tăng cortisol) thì K<sup>+</sup> sẽ ra khỏi tế bào.
- Stress: do có tăng tiết aldosteron và adrenalin từ thượng thận. Adrenalin làm tăng nhập K<sup>+</sup> vào tế bào.

### 1.2.2.2. Lâm sàng

- Liệt ở gốc chi, sau đó là đầu chi. Sờ thấy cơ chắc, giảm phản xạ gân xương, cảm giác còn bình thường, sau là chuột rút và dị cảm (thêm cả rối loạn Na và Ca)
- Chuống bụng, liệt ruột, táo, bí đại
- Tim: mạch rộng, nhẩy, tăng nhẹ. Điện tim: ST hạ dần, T có biên độ giảm dần, đanding điện rồi âm, QT dài.

### 1.2.2.3. Điều trị

- Các chế phẩm:
  - . Dung dịch KCl: chứa 20 mEq/ 15 mL (hoặc 1 thìa canh)
  - . Viên bao chứa 4- 8 mEq.
  - . Ống tiêm: 1 mL chứa 1 mEq (dung dịch 7,5%) hoặc 1 mL chứa 2 mEq (dung dịch 15%); đóng ống 10- 20 mL- 30mL.

Khi dùng pha loãng trong huyết thanh ngọt đanding tru ong.

- Liều lượng:
  - . Dự phòng giảm K- máu (khi dùng lợi niệu lâu): 50 mEq/ ngày (tương đương 4,0g KCl), chia liều nhiều lần.
  - . Liều truyền tối đa 10- 20 mEq/ h ; 50- 100 mEq/ ngày

Dung dịch truyền tĩnh mạch chứa 30 - 40 mEq/L. Dung dịch đậm đặc quá gây huyết khối và hoại tử nếu tiêm chệch tĩnh mạch.

- Tai biến khi dùng quá liều:

- . Dấu hiệu điện tâm đồ: T rộng và nhọn, P dẹt, PR dài, phức hợp QRS rộng.
- . Xử trí: truyền dung dịch NaHCO<sub>3</sub>, hoặc dung dịch huyết thanh ngọt có thêm 10 đơn vị insulin cho 100 g glucose (xem phân điều trị tăng kali máu)

### **1.2.3. Thừa kali (tăng kali máu; hyperkaliemia)**

Khi kali máu > 5 mEq/L

#### *1.2.3.1. Nguyên nhân*

- Uống hoặc truyền quá thừa kali

- Tổn thương nặng mô (tế bào vỡ, kali được giải phóng)

- Acid huyết cấp tính (đôi khi acid huyết mạn tính)

- Bệnh Addison

- Kích thích cấp tính receptor α giao cảm

- Dùng lợi niệu lưu kali không đúng liều lượng

- Đường huyết tăng

#### *1.2.3.2. Lâm sàng*

- Đờ đẫn vô cảm. Dị cảm đầu chi, lưỡi, môi.

- Loạn vận mạch: da lạnh, ẩm, tái. Nhược cơ, tê bì nhất là chi dưới

- Trên điện tim: nếu kali tăng vừa phải (5 - 7 mEq/L huyết tương), dẫn truyền trong cơ tim bị giảm nhẹ: sóng T tăng cao hoặc kéo dài, PR dài, P mất.

- Nếu kali tăng cao hơn (8-9 mEq/L huyết tương) sẽ ức chế mạnh hơn trên nút dẫn nhịp và sự dẫn truyền trong toàn bộ cơ tim: QRS dài, có thể mất tâm thu (asystole), đôi khi trước đó là nhịp thất nhanh hoặc rung thất.

#### *1.2.3.3. Điều trị*

- Nhựa trao đổi cation: natri polystyren sulfonat (Kayexalate) là nhựa trao đổi Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>, có ái lực với K<sup>+</sup> mạnh hơn nhiều so với Na<sup>+</sup>. Ở ruột, đặc biệt là ruột già, nó giải phóng Na<sup>+</sup> và gắn K<sup>+</sup> rồi bị thải trừ theo phân.

Kayexalat không được hấp thu khi uống và không bị tác dụng của dịch tiêu hóa. Ngoài K<sup>+</sup>, nó còn gắn được cả ion hóa trị 2 là Mg<sup>++</sup> và Ca<sup>++</sup>, nên có thể gây giảm Mg và Ca-máu.

Thường gây táo, nên dùng cùng với sorbitol (viên 5 mg, 1 - 2 viên/ ngày, có tác dụng nhuận tràng).

. Uống 15 g × 1- 4 lần/ ngày

. Cân kiểm tra K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>, máu.

- . Không dùng khi  $K^+ < 5 \text{ mEq/L}$  và cần nhớ rằng 1g nhựa giải phóng 1 mEq  $Na^+$ .
- Glucose và insulin: insulin làm  $K^+$  nhập vào tế bào, và glucose để chống hạ đường huyết do insulin gây ra.

Insulin 10- 15 đơn vị

Huyết thanh ngọt ưu trương 5-%- 250- 500 mL

Tác dụng hạ  $K^+$  trong 6h.

- Natri bicarbonat: làm  $K^+$  nhập vào tế bào, tác dụng tạm thời trong 1 - 2h. Tiêm tĩnh mạch dung dịch 1,4% (có 166,6 mEq  $HCO_3^-$  và 166,6 mEq  $Na^+$  trong 1000 mL), hoặc dung dịch 4,2% (có 500 mEq  $HCO_3^-$ , 500 mEq  $Na^+$ /lít).

- Calci gluconat: không có tác dụng trên nồng độ  $K^+$  nhưng chống lại tác dụng độc của  $K^+$  trên tim.

Ống 10 mL chứa 4,5 mEq  $Ca^{++}$ . Tiêm tĩnh mạch (trong khi  $CaCl_2$  chứa 13,6 mEq).

- Thẩm phân: dùng nhựa trao đổi ion có thể thải quá nhiều  $K^+$ . Thẩm phân an toàn hơn, có thể dùng cho cả người suy thận.

### 1.3. Calci

#### 1.3.1. Vai trò sinh lý

- Tạo xương, răng dưới dạng calci phosphat
- Co cơ, dẫn truyền thần kinh, bài xuất của các tuyến tiết
- Động máu
- Tính thấm của màng tế bào

Ở dịch ngoài tế bào có 1 - 2% tổng lượng Ca. Trong máu, Ca ở dưới 3 dạng: 50% dưới dạng ion  $Ca^{++}$ , gần 50% kết hợp với protein huyết tương, chủ yếu là albumin và chỉ còn rất ít dưới dạng phức hợp với phosphat, citrat, carbonat.

Chỉ calci dưới dạng ion mới có vai trò sinh lý quan trọng.

Điều hoà calci do hormon cận giáp trạng (PTH) và calcitonin.

Calci- máu bình thường là 4,3 - 5,3 mEq/L

#### 1.3.2. Thiếu calci (giảm calci- máu; hypocalcemia)

Khi calci- máu  $< 4,3 \text{ mEq/L}$

##### 1.3.2.1. Nguyên nhân

- Giảm dạng ion hóa; base máu, dùng nhiều citrat hoặc máu loãng
- Mất Ca qua dịch thể: dùng "lợi niệu quai" loại furosemid
- Giảm hấp thu qua ruột: chế độ ăn thiếu Ca, thiếu vitamin D, tiêu chảy mạn, cắt dạ dày.
- Suy cận giáp trạng.

- Tăng phospho máu (hyperphosphatemia), giảm magnesi máu

. P và Ca có tác dụng qua lại: P- máu tăng khi Ca- máu giảm và ngược lại. Đó là cơ chế bảo vệ sinh lý quan trọng vì nếu cả 2 cùng tăng sẽ dẫn tới kết tủa calci phosphat vào các mô. Khi P tăng thì Ca giảm vì làm giảm sản xuất dạng hoạt động của vitamin D và làm giảm huy động calci phosphat từ xương.

. Mg giảm, thì Ca máu cũng giảm vì làm giảm tiết và giảm tác dụng của PTH.

- Viêm tụy cấp cũng làm giảm calci máu vì có thể là làm lắng đọng Ca vào mô mỡ hoại tử, giảm tiết PTH, giảm albumin - huyết và tăng sản xuất calcitonin của tuyến giáp.

### *1.3.2.2. Lâm sàng*

Tê, ngứa các ngón, tăng phản xạ, chuột rút, tetani với các dấu hiệu Troussseau (+), Chvostek (+), co giật do ngưỡng kích thích của thần kinh b ị giảm. Nếu mạn tính, gây xốp xương, gãy xương, dấu hiệu giảm calci nặng: co thắt thanh quản, khó thở, tiếng thở rít (stridor)

### *1.3.2.3. Điều trị*

- Tiêm tĩnh mạch:

. Calci gluconat: ống 10 mL dung dịch 10% chứa 4,5 mEq Ca

. Calci clorid: ống 10 mL, dung dịch 10% chứa 13,6 mEq Ca

Tiêm chậm 1mL/ phút để phòng ngất tim và tụt huyết áp do giãn mạch nhanh.

- Uống:

. Calci lactat, calci carbonat, calci gluconat: dưới dạng gói bột

. Vitamin D: Ergocalciferol (D<sub>2</sub>): calcitriol 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>

Không dùng cùng với fluor và phosphat vì tạo phức không tan, không hấp thu được.

### *1.3.3. Thừa calci (tăng calci-máu, hypercalcemia)*

Khi calci- máu > 5,3 mEq/L

#### *1.3.3.1. Nguyên nhân*

- Chế độ ăn nhiều Ca

- Hấp thu nhiều Ca: thừa vitamin D, cường phó giáp trạng.

- Tăng giải phóng ca từ xương: ung thư cận giáp trạng, bệnh Paget (tăng tiết PTH)

- Giảm thải trừ Ca qua thận; thận suy, dùng lợi niệu loại thiazid lâu.

- Tăng Ca<sup>++</sup> dạng ion vì acid huyết.

#### *1.3.3.2. Triệu chứng*

Suy nhược, chán năn, buồn nôn, nôn, đái nhiều, mơ màng, lú lẫn, tê bì, thay đổi nhân cách, hôn mê. Điện tim: ST và QT ngắn, PR dài.

### *1.3.3.3. Điều trị*

Điều trị nguyên nhân: cận giáp trạng, chế độ ăn

Khi calci máu > 7 mEq/L phải điều trị tích cực:

- Uống hoặc tiêm tĩnh mạch thanh huyết mặn 0,45% hoặc 0,9%, có thể tới hàng lít/ngày với điều kiện chức phận thận bình thường: thể tích máu tăng, pha loãng được Ca, thận tăng thải  $\text{Na}^+$  (giảm tái hấp thu), đồng thời tăng thải Ca. Có thể cho uống thêm 2 - 3 lít/ngày.

"Lợi niệu quai" furosemid làm tăng thải Ca và dự phòng được thừa nước do dùng huyết thanh mặn: 40- 60 mg cách 6 h uống 1 lần. Không dùng lợi niệu loại thiazid vì giảm thải Ca.

Phosphat tiêm tĩnh mạch dùng chữa các cơn cấp tính. Tiêm tĩnh mạch Na phosphat hoặc K phosphat làm giảm nhanh ion  $\text{Ca}^{++}$  vì tạo Ca phosphat. Nhưng khi Ca phosphat > 75 mg/dl thì gây lắng đọng Ca vào các mô.

Không dùng quá 1,5g/ngày và không quá 2 ngày.

- Chế độ ăn ít Ca và dùng cortison: steroid tranh chấp với vitamin D ở receptor của ruột, làm giảm hấp thu Ca qua tiêu hóa và tăng thải qua thận.

Cần dùng liều cao: Prednison 1mg/kg/ngày. Tác dụng hạ calci máu xuất hiện chậm, sau 1-2 tuần dùng thuốc. Ngừng thuốc khi có dấu hiệu nhiễm độc.

Một số thuốc làm giảm tiêu xương:

- Mithracin (Plicamycin) là kháng sinh gây độc tế bào, tác dụng ức chế trực tiếp các huỷ cốt bào (osteoclastes), làm giảm hủy động Ca từ xương ra máu và giảm tái hấp thu Ca tại ống thận.

Chỉ dùng trong tăng Ca-máu do ung thư nặng đã kháng với các cách điều trị khác, vì mithracin có nhiều tác dụng phụ, đặc biệt là giảm tiểu cầu, bạch cầu, giảm prothrombin, gây chảy máu có thể dẫn đến chết.

Đụng trong lọ đóng khô 2500 µg

Truyền tĩnh mạch 25 µg/kg/ngày. Pha trong 500 mL huyết thanh ngọt đẳng trương. Cách 2-3 ngày, truyền lại tùy thuộc vào Ca-máu.

- Các diphosphonat: là thuốc tổng hợp của các pyrophosphat vô cơ có tác dụng ức chế tiêu xương của các huỷ cốt bào. Thí dụ:

*Didronel* (etidronat disodic): chỉ định chính trong bệnh Paget hoặc các di căn ung thư vào xương, gây tiêu xương.

Dùng liều duy nhất, uống 2 giờ trước bữa ăn với liều 5 mg/kg/ngày, trong thời gian 6 tháng. Không dùng cho người suy thận. Dùng quá liều gây hạ Ca-máu (điều trị bằng calci-gluconat tiêm tĩnh mạch)

Viên 200 mg

- Calcitonin: là hormon của tế bào C tuyến giáp trạng, làm hạ calci máu do:
  - . Ức chế huỷ cốt bào (ngược với PTH, kích thích) làm giảm tiêu xươ ng
  - . Tăng thải Ca và P qua thận do ức chế tái hấp thu

Các chế phẩm sản xuất từ động vật (Staporos, Calcitar từ lợn, Calsyn, Miacalcic từ cá hồi salmon) hoặc tổng ợp (Cibacalcin). Calcitonin của cá hồi mạnh hơn của người và lợn 10 - 40 lần và tác dụng lâu hơn 10 lần.

Liều lượng: 4- 8 đơn vị quốc tế/ kg/ ngày chia làm 4 lần tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm chậm vào tĩnh mạch. Tác dụng xuất hiện nhanh

## **2. CÁC DỊCH THAY THẾ HUYẾT TƯƠNG**

Khi thể tích huyết tương bị giảm do mất nước và muối đơn thuần (tiêu chảy, nôn nhiều) thì chỉ cần truyền nước và điện giải là đủ. Nhưng nếu do mất nhiều máu hoặc huyết tương như trong sốc xuất huyết, bong nặng, thì phải truyền máu, huyết tương hoặc các dịch thay thế có áp lực keo cao.

Các sản phẩm thiên nhiên (máu, huyết tương của người) là tốt nhất, nhưng đắt và có nhiều nguy cơ (phản ứng miễn dịch, lan truyền viêm gan siêu vi khuẩn B hoặc C, lan truyền AIDS). Vì vậy, các dịch thay thế huyết tương đã được nghiên cứu và sử dụng. Các dịch này cần phải có bảy tính chất sau:

- Tồn tại trong tuần hoàn đủ lâu, nghĩa là có áp lực keo tương tự với huyết tương, có trọng lượng phân tử tương đương với albumin huyết tương ( $\approx 40.000$ ).
- Không có tác dụng dược lý khác.
- Không có tác dụng kháng nguyên, không có chí nhiệt tố.
- Không có tương tác hoặc phản ứng chéo với nhóm máu.
- Giữ ổn định lâu khi bảo quản hoặc thay đổi của nhiệt độ môi trường.
- Dễ khử khuẩn
- Độ nhớt thích hợp với sự tiêm truyền.

Dưới đây là một số dịch truyền đạt tiêu chuẩn hiện đang được dùng:

### **2.1. Gelatin đã biến chất**

Được sản xuất từ collagen của xương, thuỷ phân cho tới khi đạt được các phân tử protein có trọng lượng phân tử khoảng 3.000. Có nhiều dạng:

- Plasmion: chứa 30g gelatin lỏng trong 1 lít, có thêm thành phần các ion  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{++}$  và  $Cl^-$  tương tự như huyết tương, không có  $Ca^{++}$ . Chất đệm là lactat. Đựng trong lọ 500 mL.
- Plasmagel: chứa 30g gelatin lỏng trong 1 lít dung dịch muối đẳng trương, thêm 27 mEq  $Ca^{++}$  (cho nên không được dùng cho bệnh nhân đang được điều trị bằng digitalis). Không có chất đệm. Đựng trong lọ 500 mL.

- Plasmagel không muối, có đường (Plasmagel désodé glucosé): chứa 25 g gelatin trong 1 lít dung dịch glucose đẳng trương, không có muối, Ca<sup>++</sup> và chất đậm (tránh bị thừa muối).  
Đựng trong lọ 500 mL.

+ Ưu điểm của gelatin lỏng là dễ bảo quản, không cần xác định nhóm máu trước khi truyền.

+ Nhược điểm:

- . Không giữ được lâu trong cơ thể, khoảng 75% bị thải trừ qua nước tiểu trong 24h.
- . Vẫn còn phản ứng kháng nguyên: dị ứng biểu hiện ở da, hiếm gặp phản ứng tim mạch.
- . Có rối loạn đông máu: giảm protrombin, fibrinogen, tiểu cầu, kéo dài thời gian chảy máu.
- . Gây protein- niệu giả. Nếu dùng Plasmagel, chú ý có thể làm tăng calci huyết.
- . Phải hâm nóng trước khi dùng vì rất quánh khi gặp lạnh.

## **2.2. polyvinyl- pyrrolidone (PVP)**

là chất tổng hợp, có trọng lượng phân tử khoảng 40.000.

Đựng trong lọ 500 mL (Subtosan)

- Ưu điểm: tương đối dễ bảo quản.

- Nhược điểm: còn phản ứng kháng nguyên, gây protein — niệu giả và nhất là bị giữ lâu trong hệ liên vũng nội mạc.

## **2.3. Dextran**

Là chất trùng phân có trọng lượng phân tử rất cao, được tạo ra từ glucose dưới tác động của vi khuẩn Leuconostoc mesenteroides. Phân hai loại:

### **2.3.1. Loại có trọng lượng phân tử cao**

Khoảng 80.000. Đựng trong lọ 250 và 500 mL. Thải trừ qua chuyển hóa.

- Ưu điểm: dễ bảo quản, giá không đắt lắm.

- Nhược điểm:

. Tạo phức hợp fibrinogen- dextran, gắn vào hồng cầu, làm tăng dính tiểu cầu, vì vậy có thể gây rối loạn đông máu.

Rất ít độc, nhưng có thể gây phản ứng quá mẫn ngay từ lần truyền đầu tiên vì mẫn cảm với dextran tự nhiên gặp trong một số thức ăn.

### **2.3.2. Loại có trọng lượng phân tử thấp .**

Khoảng 40.000. Đựng trong lọ 250 và 500 mL (Rheomacrodex). Thải trừ bằng chuyển hóa và qua thận.

- Ưu điểm: làm dễ dàng tuần hoàn của hồng cầu trong mao mạch.

- Nhược điểm: giá thành còn cao và gây rối loạn đông máu. Chú ý là sau khi truyền, có thể làm sai lạc việc xác định nhóm máu và glucose máu.

#### 2.4. Dung dịch điện giải

Có 5 loại hay dùng

<i>Loại dung dịch</i>	<i>Nồng độ (mmol/L)</i>					<i>ASTT mOsm/L</i>	<i>pH</i>
	<i>Na<sup>+</sup></i>	<i>K<sup>+</sup></i>	<i>Cl<sup>-</sup></i>	<i>Ca<sup>2+</sup></i>	<i>Lactat</i>		
NaCl 0,9%	154		154			308	5.7
Ringer	147	4	156	5		309	
Ringer lactat	130	4	112	1,82	28	280	5.1
NaCl 10%	1.709		1.709			3.418	
NaCl 20%	3,419		3,419			6.836	

$1g NaCl = 17 mmol Na = 400 mg Na$ .

ASTT: áp suất thẩm thấu

##### 2.4.1. Dung dịch đăng trương:

###### 2.4.1.1. Dung dịch nước muối sinh lý (NaCl 0,9%)

- Ưu: Rẻ, phổ biến.

- Nhược: dễ gây toan máu do lượng  $Cl^-$  cao. Truyền nhiều và nhanh dễ gây ứ nước ngoại bào và phù phổi cấp.

###### 2.4.1.2. Ringer lactat (dung dịch Hartman)

- Vào cơ thể, lactat chuyển thành bicarbonat (do gan) và kiềm hóa máu (chỉnh được t oan nhẹ).

- Có thêm  $K^+$  và  $Ca^{2+}$ .

- Truyền 1 lít sẽ tăng được 200 - 300 mL thể tích tuần hoàn, vì vậy cần truyền 1 lượng gấp 3 lần thể tích bị mất. Nhưng không được giữ lâu trong máu nên cần truyền liên tục.

Chỉ truyền khi thể tích tuần hoàn mất  $\leq 1$  lít. Tổng lượng truyền không quá 3 - 4 lít/ 24h.

##### 2.4.2. Dung dịch ưu trương

- Các loại dung dịch: NaCl 1,2 - 1,8- 3,6- 7,2- 10 và 20%. Trên thị trường có sẵn loại 10- 20%, ống 10- 20 mL. Khi dùng, pha với glucose 5% để đạt nồng độ mong muốn.

- Đặc điểm:

- . ASTT quá cao, dễ gây phù.
- . Làm giảm kết tập tiểu cầu, tăng nguy cơ chảy máu.
- . Làm giãn mạch nội tạng: thận, tim. Tăng co bóp tim.

. Làm giảm phù não, giảm tăng áp lực nội sọ tốt hơn so với dung dịch keo.

### **3. CÁC DỊCH CUNG CẤP GLUCID, ACID AMIN VÀ LIPID**

Dùng để cung cấp năng lượng khi không dinh dưỡng được qua đường tiêu hóa. Trong sốc, nhu cầu năng lượng được cung cấp ở giai đoạn đầu chủ yếu bằng glucid vì được hấp thu trực tiếp, sau đó là các acid amin, và trong giai đoạn hồi phục là lipid.

#### **3.1. Các glucid dễ hấp thu**

##### **3.1.1. Glucose (dextrose)**

- Dung dịch đẳng trương 50g/ 1000 mL (5%)
- Dung dịch ưu trương 100g; 150g và 300g/ 1000 mL.

Đựng trong lọ 500- 1000 mL, 100g glucose cung cấp 400 kilo calo. Ngoài ra còn dùng để điều trị và dự phòng các trường hợp mất nước nhiều hơn mất muối.

Truyền chậm vào tĩnh mạch. Các dung dịch ưu trương dễ làm viêm tắc tĩnh mạch tại nơi truyền và gây hoại tử nếu truyền ra ngoài tĩnh mạch. Glucose huyết tăng phụ thuộc không những vào nồng độ dung dịch tiêm truyền mà còn và o tốc độ truyền và khả năng chuyển hóa của người bệnh.

Khi nuôi dưỡng bằng dịch truyền, cần phân phổi liều đều trong ngày và giảm liều dần, tránh ngừng đột ngột dễ gây hạ đường huyết. Có thể bổ trợ thêm bằng insulin và kali tùy thuộc vào đường- niệu, aceton- niệu, kali- máu.

##### **3.1.2. Sorbitol**

Sorbitol là hexa- alcol không có chức khử, trong cơ thể, bị phân huỷ nhanh thành fructose dưới tác dụng của sorbitol deshydrogenase ở gan.

- Dung dịch đẳng trương 50g/ 1000 mL
- Dung dịch ưu trương 100g/ 1000mL.

Đựng trong lọ 500- 1000 mL. Tác dụng và chỉ định giống như glucose, 100g sorbitol cung cấp 400 Kcal.

Dung dịch ưu trương có thể gây rối loạn thần kinh hoặc là do tăng áp lực thẩm thấu, hoặc là do tác dụng độc trực tiếp trên thần kinh.

#### **3.2. Các acid amin**

Là dung dịch có chứa các acid amin cần thiết như leucin, isoleucin, lysin, methionin, arginin...đ-í i d<sup>1</sup>ng L dô h<sup>1</sup>еп thu.

Truyền ch<sup>1</sup>m t<sup>1</sup>nh m<sup>1</sup>ch (kh<sup>1</sup>ng v-ít qu<sup>1</sup>, 50 giăt/ phót).

Kh<sup>1</sup>ng d<sup>1</sup>ng trong giai <sup>®</sup>o<sup>1</sup>n <sup>®</sup>Çu cña sèc. Th<sup>1</sup>en træng khi cã suy gan, suy th<sup>1</sup>en n<sup>1</sup>ng, suy tu<sup>1</sup>n ho<sup>1</sup>n n<sup>1</sup>ng v<sup>1</sup>x dung d<sup>1</sup>ch chøa nhi<sup>1</sup>u <sup>®</sup>1m v<sup>1</sup>p -u tr-<sup>1</sup>ng. Cã th<sup>1</sup>o g<sup>1</sup>y ra ho<sup>1</sup>ec l<sup>1</sup>um n<sup>1</sup>ng th<sup>1</sup>am ph<sup>1</sup>ln øng ph<sup>1</sup>ln v<sup>1</sup>o.

Tùc dông khցng mong muὲn: niêm toan chuyցn hǎa do qu, liều acid amin, tցng N m, u e ng-ēi suy thցn, mén c¶m, d¢øng, ®a niêu do tցng ,p lùc thցm thցu.

C, c chØ phÈm: Alvesin 40, Amigreen - TPN, Proteolysat, Moriamin.

Ph¶i tuyöt ®èi v« khuὲn khi tiäm truyցn vµ khցng ®-íc trén bÊt kú mét thuὲc g× vµo dung d¢ch truyցn.

Lä thuὲc dìng tiäm truyցn 100 - 250- 500- 1000mL.

### 3.3. Lipid

Lµ dung d¢ch cung cÊp nցng l-îng vµ c,c acid bĐo cÇn thiöt cho c¬ thØ, khցng g°y -u tr¬ng huyöt t¬ng.

Các phản ứng không mong muốn sóm cä thØ gÆp lµ sét, buän n«n, n«n, h<sup>1</sup> ®-êng huyöt, ø mì phæi, gi¶m tiÓu cÇu.

Các phản ứng muôn: gan to, vµng da, do ø mÆt, l, ch to, gi¶m tiÓu cÇu, gi¶m b¹ch cÇu, tցng t¹m thêi c,c test chœc phÈn gan.

ChØ phÈm: Intralipid, Lipofundin, Lipovenoes 10% PLR (dÇu ®Eu t¬ng - soja).

- D¢ch nhò t¬ng 10% ®ùng trong lä 100 vµ 500 mL, cung cÊp 1100 Kcal/ lit.
- D¢ch nhò t¬ng 20% ®ùng trong lä 100 - 250 vµ 500 mL, cung cÊp 2000 Kcal/ lit

Liều lượng: tæng l-îng lipid cho ng-ēi lín trong 24 giê lµ 2 - 3g/ kg th¢n træng; cho trØ em lµ 0,5- 4g/ kg.

Trong 10 phót ®Çu truyցn 10 giät/ phót; trong 20 phót sau lµ 20 giät/ phót, sau ®ã ®¹t tí 40 giät/ phót.

Khi ®. më lä ph¶i dìng hõt trong 1 lÇn.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò sinh lý của  $Na^+$ , các rối loạn do thiếu  $Na^+$  và cách điều trị
2. Trình bày vai trò sinh lý của  $Na^+$ , các rối loạn do thừa  $Na^+$  và cách điều trị.
3. Trình bày vai trò sinh lý của  $K^+$ , các rối loạn do thiếu  $K^+$  và cách điều trị.
4. Trình bày vai trò sinh lý của  $K^+$ , các rối loạn do thừa  $K^+$  và cách điều trị.
5. Trình bày vai trò sinh lý của  $Ca^{++}$ , các rối loạn do thiếu  $Ca^{++}$  và cách điều trị.
6. Trình bày vai trò sinh lý của  $Ca^{++}$ , các rối loạn do thừa  $Ca^{++}$  và cách điều trị.
7. Nêu và phân tích 7 tính chất cần có của 1 dịch thay thế huyết tương. Cho thí dụ.
8. Nêu các chỉ định và cách dùng của dịch truyền cung cấp glucid.
9. Nêu các chỉ định và cách dùng của dịch truyền cung cấp các acid amin.

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

*10. Nếu các chỉ định và cách dùng của dịch truyền cung cấp lipid.*

## Bài 27: THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN TIÊU HÓA

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd, thuốc kháng histamin H<sub>2</sub>, thuốc ức chế H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase và các muối bismuth.*
2. *Phân tích được vị trí, cơ chế tác dụng và chỉ định của các thuốc gây nôn và chống nôn*
3. *Nêu được cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc điều hòa chức năng vận động của đường tiêu hóa và thuốc chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa.*
4. *Trình bày được phân loại, cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị của các thuốc nhuận tràng và thuốc tẩy thường dùng.*
5. *Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc chống tiêu chảy: dung dịch uống bù nước và điện giải; các chất hấp phụ, bao phủ niêm mạc ruột; thuốc làm giảm nhu động ruột; các vi khuẩn và nấm.*
6. *Phân biệt được tác dụng của thuốc lợi mật và thuốc thông mật, áp dụng lâm sàng.*

### 1. THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG

#### 1.1 Đại cương

Loét dạ dày- tá tràng là bệnh lý đường tiêu hóa phổ biến, hậu quả của sự mất cân bằng giữa các yếu tố gây loét (acid clohydric, pepsin, xoắn khuẩn *Helicobacter pylori*) và các yếu tố bảo vệ tại chỗ niêm mạc dạ dày (chất nhày, bicarbonat, prostaglandin).

Xoắn khuẩn *H.pylori* đóng vai trò quan trọng trong nguy cơ gây loét: khoảng 95% người loét tá tràng và 70- 80% người loét dạ dày có vi khuẩn này. Chúng gây viêm dạ dày mạn và làm tăng bài tiết acid. Diệt trừ được *H.pylori* sẽ làm ổ loét liền nhanh và giảm rõ rệt tỷ lệ tái phát.

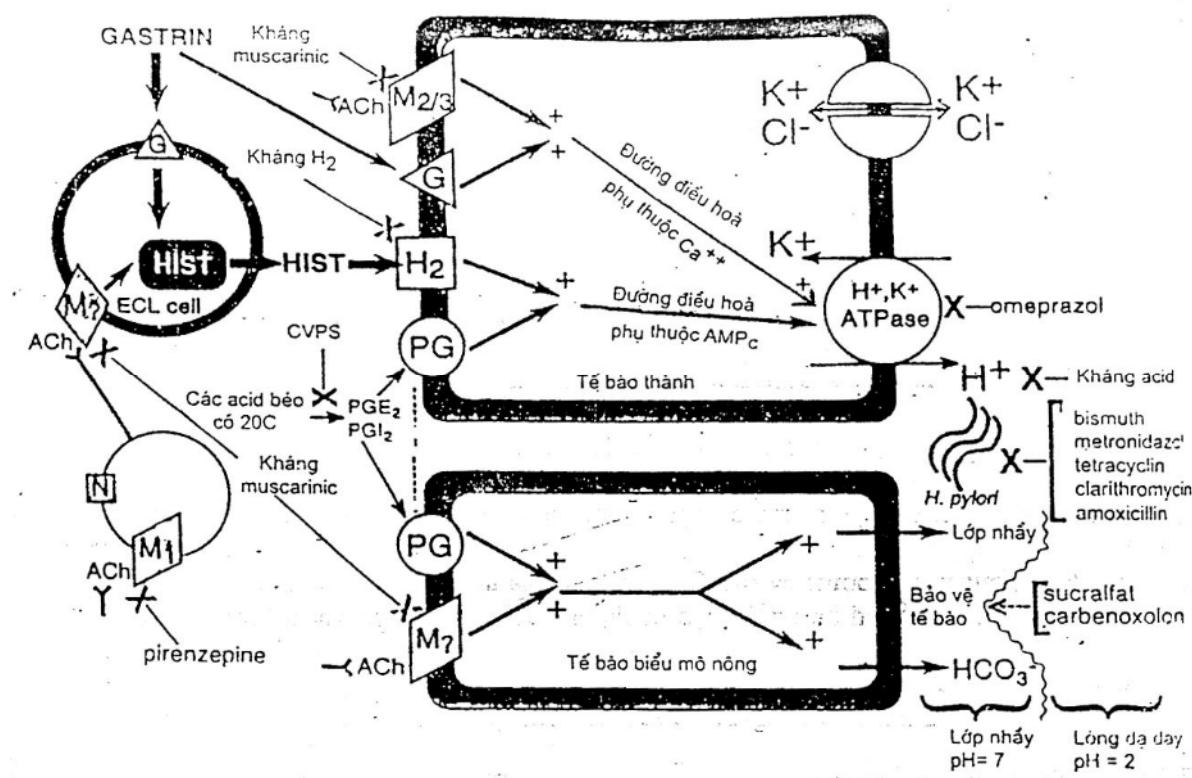
Mục tiêu của điều trị loét dạ dày - tá tràng là:

- Chống các yếu tố gây loét:
  - . Các thuốc kháng acid: trung hòa acid trong lòng dạ dày (magnesi hydroxyd, nhôm hydroxyd...)
  - . Các thuốc làm giảm bài tiết acid và pepsin: thuốc kháng histamin H<sub>2</sub> và thuốc ức chế bơm proton.
  - . Thuốc diệt *H.pylori*: các kháng sinh, bismuth.

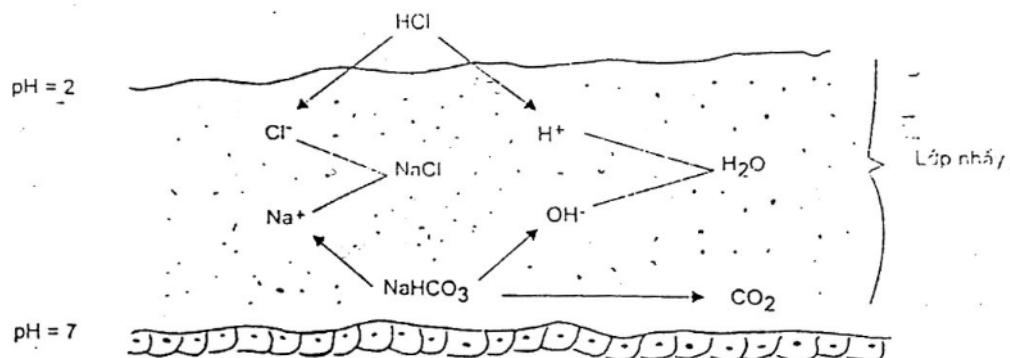
- Tăng cường yếu tố bảo vệ: sucralfat, bismuth, misoprostol.

Việc điều hòa bài tiết HCl của tế bào thành ở dạ dày là do histamin, acetylcholin và gastrin thông qua  $H^+ / K^+$ - ATPase (bơm proton).

Prostaglandin có vai trò quan trọng trong cơ chế điều hòa ngược: PGE<sub>2</sub> ức chế adenylcyclase làm giảm AMPv, đối kháng với tác dụng của histamin và ức chế giải phóng gastrin. PGI<sub>2</sub> kích thích tế bào biểu mô của niêm mạc dạ dày, làm tăng tiết chất nhày, bicarbonat để bảo vệ niêm mạc. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin, có thể gây loét và chảy máu đường tiêu hóa.



Hình 27.1. Cơ chế điều hòa sinh lý và dược lý của bài tiết dịch vị và các vị trí tác dụng của thuốc



Hình 27.2. Vai trò trung hòa acid của  $\text{NaHCO}_3$  tại lớp nhầy  
ở niêm mạc dạ dày

## 1.2. Thuốc kháng acid

### 1.2.1. Tính chất chung

Các thuốc kháng acid là những thuốc có tác dụng trung hòa acid trong dịch vị, nâng pH của dạ dày lên gần 4, tạo điều kiện thuận lợi cho tái tạo niêm mạc. Khi pH dạ dày tăng, hoạt tính của pepsin sẽ giảm (pepsin bị bất hoạt trong dung dịch pH lớn hơn 4).

Các thuốc kháng acid có tác dụng nhanh nhưng ngắn, chỉ là thuốc điều trị triệu chứng, cắt cơn đau.

Khi dạ dày rỗng, các thuốc kháng acid thoát khỏi dạ dày sau 30 phút, khi có thức ăn thì khoảng 2 giờ.

Thuốc kháng acid thường dùng nhất là các chế phẩm chứa nhôm và magnesi, có tác dụng kháng acid tại chỗ, hầu như không hấp thu vào máu nên ít gây tác dụng toàn thân. Thuốc kháng acid chứa magnesi có tác dụng nhuận tràng, ngược lại thuốc chứa nhôm có thể gây táo bón. Vì vậy, các chế phẩm kháng acid chứa cả hai muối magnesi và nhôm có thể làm giảm tác dụng không mong muốn trên ruột của hai thuốc này. Nếu chức năng thận bình thường, rất ít nguy cơ tích luỹ magnesi và nhôm.

Natribicarbonat có tác dụng trung hòa acid dịch vị mạnh, nhưng hiện nay hầu như không dùng làm thuốc kháng acid nữa vì hấp thu được vào máu, gây nhiều tác dụng không mong muốn toàn thân và có hiện tượng tiết acid hồi ứng (tăng tiết acid sau khi ngừng thuốc).

Dùng thuốc kháng acid tốt nhất là sau bữa ăn 1 - 3 giờ và trước khi đi ngủ, 3 - 4 lần (hoặc nhiều hơn) trong một ngày. Các chế phẩm dạng lỏng có hiệu quả hơn dạng rắn nhưng thời gian tác dụng ngắn hơn.

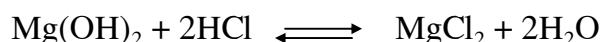
Do làm tăng pH dạ dày, các thuốc kháng acid làm ảnh hưởng đến sự hấp thu của nhiều thuốc khác, phải dùng các thuốc này cách xa thuốc kháng acid ít nhất 2 giờ.

Một số chế phẩm phối hợp thuốc kháng acid với simeticon (chất chống sủi bọt) để làm giảm sự đầy hơi hoặc làm nhẹ triệu chứng náu.

### 1.2.2. Magnesi hydroxyd - $\text{Mg(OH)}_2$

**1.2.2.1. Tác dụng và cơ chế**

Ở dạ dày, magnesi hydroxyd phản ứng nhanh với acid clohydric:



Xuống ruột non,  $\text{Mg}^{2+}$  tác động với các ion phosphat ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) và carbonat ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) tạo thành muối rất ít tan hoặc không tan, do đó tránh được sự hấp thu base, tránh được base máu ngay cả khi dùng lâu.

Có thể dùng các muối khác của magnesi như magnesi carbonat, magnesi trisilicat.

**1.2.2.2 Chỉ định**

- Tăng tiết acid (đau, đầy bụng, khó tiêu, ợ nóng, ợ chua) ở người có loét dạ dày hoặc không có loét dạ dày-tá tràng.

- Trào ngược dạ dày-thực quản.

**1.2.2.3. Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc, suy thận nặng, trẻ nhỏ (đặc biệt ở trẻ mất nước và suy thận).

**1.2.2.4. Tác dụng không mong muốn**

Miệng đắng chát, buồn nôn, nôn, cứng bụng, ỉa chảy, tăng magnesi máu (gấp ở người suy thận hoặc dùng liều cao, kéo dài).

**1.2.2.5. Tương tác thuốc**

- Các thuốc giảm hấp thu khi dùng cùng thuốc kháng acid: tetracyclin, digoxin, indomethacin, các muối sắt, isoniazid, benzodiazepin, ranitidin...

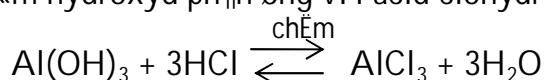
- Các thuốc tăng tốc độ giải phóng thuốc khi dùng cùng thuốc kháng acid: amphetamine, quinidin.

**1.2.2.6. Liều lượng, cách dùng**

Người lớn: mỗi lần uống 300-600 mg, tần số 2-3 lần/ngày 3-4 lần. Nhai kẹo viên thuốc trác khi nuốt.

**1.2.3. Nhôm hydroxyd-  $\text{Al(OH)}_3$** **1.2.3.1. Tác dụng và cơ chế**

Ở dạ dày, nhôm hydroxyd phản ứng với acid clohydric:



Nhôm hydroxyd có tác dụng trung hòa acid yếu và không gây phản ứng với acid hắc.

Ở ruột, nhôm kết hợp với phosphate tạo thành một phức chất không tan, hầu như không hấp thu, thải trừ theo phân, không gây base mứa. Ví dụ phosphate bù thải trừ, cản trở

phosphat tõ x- $\rightarrow$ ng ra, dô g<sup>o</sup>y chøng nhuy $\hat{o}$ n x- $\rightarrow$ ng. Vx v $\ddot{E}$ y, c $\hat{C}$ n  $\sim$ n ch $\hat{o}$   $\circ$ é nh $\hat{i}$ òu phosphat v $\mu$  protein.

#### 1.2.3.2. *Chỉ định:* nh- magnesi hydroxyd (môc 1.2.2.2)

T $\rightarrow$ ng phosphat m $\mu$ u ( $\ddot{Y}$ t d $\rightarrow$ i ng)

#### 1.2.3.3. *Chống chỉ định:* nh- magnesi hydroxyd. (môc 1.2.2.3)

Gi $\ddot{P}$ m phosphat m $\mu$ u. R $\ddot{e}$ i lo $^1$ n chuy $\hat{o}$ n h $\ddot{a}$ a porphyrin.

#### 1.2.3.4. *Tác dụng không mong muốn*

Ch $\hat{t}$  mi $\hat{o}$ ng, bu $\ddot{a}$ n n $\ddot{a}$ n, c $\ddot{e}$ ng b $\ddot{o}$ ng, t $\ddot{o}$  b $\ddot{a}$ n, ph $\ddot{e}$ n tr $\ddot{a}$ ng, gi $\ddot{P}$ m phosphat m $\mu$ u. Nguy c $\sim$ nhuy $\hat{o}$ n x- $\rightarrow$ ng khi ch $\hat{o}$   $\circ$ é  $\sim$ n  $\ddot{Y}$ t phosphat ho $\ddot{E}$ c  $\circ$ iòu tr $\ddot{e}$  l $\ddot{e}$ u d $\rightarrow$ i. T $\rightarrow$ ng nh $\ddot{a}$ m trong m $\mu$ u g<sup>o</sup>y b $\ddot{o}$ nh n $\cdot$  o, sa sót tr $\ddot{y}$  tu $\ddot{o}$ , thi $\ddot{o}$ u m $\mu$ u h $\ddot{a}$ ng c $\ddot{u}$  nhá.

#### 1.2.3.5. *Tương tác thuốc:* gièng nh- magnesi hydroxyd (môc 1.2.2.5)

#### 1.2.3.6. *Liều lượng, cách dùng*

Ng- $\ddot{e}$ i lí n: d $\rightarrow$ ng vi $\hat{a}$ n nhai m $\ddot{c}$ i l $\ddot{C}$ n 0,5 - 1,0g, d $\rightarrow$ ng h $\ddot{e}$ cn d $\ddot{b}$ ch uèng m $\ddot{c}$ i l $\ddot{C}$ n 320 - 640 mg, nguy 4 l $\ddot{C}$ n.

Tr $\ddot{I}$  em: 6- 12 tu $\ddot{e}$ i: d $\rightarrow$ ng h $\ddot{e}$ cn d $\ddot{b}$ ch uèng m $\ddot{c}$ i l $\ddot{C}$ n 320 mg, nguy 3 l $\ddot{C}$ n.

#### \* *Chế phẩm phối hợp magnesi hydroxyd và nhôm hydroxyd*

- D $\rightarrow$ ng h $\ddot{e}$ cn d $\ddot{b}$ ch ch $\ddot{o}$ a magnesi hydroxyd 195 mg v $\mu$  nh $\ddot{a}$ m hydroxyd 220mg trong 5mL. Ng- $\ddot{e}$ i lí n uèng m $\ddot{c}$ i l $\ddot{C}$ n 10- 20 mL

- D $\rightarrow$ ng vi $\hat{a}$ n: ch $\ddot{o}$ a magnesi hydroxyd 400 mg v $\mu$  nh $\ddot{a}$ m hydroxyd 400 mg. Ng- $\ddot{e}$ i lí n m $\ddot{c}$ i l $\ddot{C}$ n nhai 1- 2 vi $\hat{a}$ n, t $\ddot{e}$ i  $\circ$ a 6 l $\ddot{C}$ n mét nguy.

\* Ch $\hat{o}$  ph $\ddot{E}$ m phèi h $\ddot{I}$ p thuộc kh $\ddot{o}$ ng acid v $\mu$  simeticon: d $\rightarrow$ ng vi $\hat{a}$ n ho $\ddot{E}$ c d $\rightarrow$ ng h $\ddot{e}$ cn d $\ddot{b}$ ch (ch $\ddot{o}$ a magnesi hydroxyd 195 mg, nh $\ddot{a}$ m hydroxyd 220 mg v $\mu$  simeticon 25 mg trong 5 ml. Ng- $\ddot{e}$ i lí n uèng m $\ddot{c}$ i l $\ddot{C}$ n 5- 10 mL, nguy 4 l $\ddot{C}$ n).

### 1.3. Thuốc làm giảm bài tiết acid clohydric và pepsin của dạ dày

#### 1.3.1. *Thuốc kháng histamin H<sub>2</sub>*

##### 1.3.1.1. *Đặc điểm chung*

##### C $\sim$ ch $\hat{o}$ t $\ddot{c}$ d $\ddot{o}$ ng

Do c $\ddot{a}$ ng thøc g $\ddot{C}$ n gièng ví i histamin, c $\ddot{a}$ c thuèc kh $\ddot{o}$ ng histamin H<sub>2</sub> tranh ch $\ddot{E}$ p ví i histamin t $\ddot{I}$ i receptor H<sub>2</sub> v $\mu$  kh $\ddot{a}$ ng c $\ddot{a}$  t $\ddot{c}$  d $\ddot{o}$ ng tr $\ddot{a}$ n receptor H<sub>1</sub>. Tuy receptor H<sub>2</sub> c $\ddot{a}$  è nh $\hat{i}$ òu m $\ddot{a}$  nh- th $\ddot{u}$ nh m $\ddot{I}$ ch, kh $\ddot{I}$  qu $\ddot{P}$ ln, tim, nh- $\ddot{u}$ ng thuèc kh $\ddot{o}$ ng histamin H<sub>2</sub> t $\ddot{c}$  d $\ddot{o}$ ng ch $\ddot{y}$ òu t $\ddot{I}$ i c $\ddot{a}$ c receptor H<sub>2</sub> è d $\rightarrow$ ng. Thuèc kh $\ddot{o}$ ng histamin H<sub>2</sub> ng $\sim$ n c $\ddot{P}$ ln b $\ddot{u}$ i ti $\ddot{O}$ t d $\ddot{b}$ ch v $\ddot{b}$  do b $\ddot{E}$ t k $\ddot{u}$  nguy $\hat{o}$ n nh $\ddot{a}$ n n $\ddot{u}$ o l $\ddot{u}$ m t $\ddot{I}$ ng ti $\ddot{O}$ t histamin t $\ddot{I}$ i d $\rightarrow$ ng (c- $\ddot{e}$ ng ph $\ddot{a}$  giao c $\ddot{P}$ lm, thøc  $\sim$ n, gastrin, b $\ddot{u}$ i ti $\ddot{O}$ t c $\sim$  s $\ddot{e}$ ).

T $\ddot{c}$  d $\ddot{o}$ ng c $\ddot{a}$ n thuèc kh $\ddot{o}$ ng histamin H<sub>2</sub> ph $\ddot{E}$  thuéc v $\mu$ o li $\ddot{o}$ u l- $\ddot{I}$ ng, thuèc l $\ddot{u}$ m gi $\ddot{P}$ m ti $\ddot{O}$ t c $\ddot{P}$ s $\ddot{e}$  l- $\ddot{I}$ ng v $\mu$  n $\ddot{a}$ ng  $\circ$ é HCl trong d $\ddot{b}$ ch v $\ddot{b}$

Chỗ ®ønh

- Loát d<sup>1</sup> d<sup>2</sup>y - t<sub>2</sub> trung l<sup>1</sup>nh t<sup>1</sup>nh, k<sup>0</sup> c<sup>1</sup> loát do d<sup>1</sup>ng thuèc chèng vi<sup>a</sup>m kh<sup>1</sup>ng steroid.
- B<sup>0</sup>n<sup>h</sup> truo ng-<sup>1</sup>c d<sup>1</sup> d<sup>2</sup>y - thuc qu<sup>1</sup>n.
- Héi chøng t<sup>1</sup>ng ti<sup>1</sup>t acid d<sup>1</sup>ch v<sup>b</sup> (Héi chøng Zollinger - Ellison)
- L<sup>um</sup> gi<sup>1</sup>m ti<sup>1</sup>t acid d<sup>1</sup>ch v<sup>b</sup> trong mét sè tr-êng h<sup>1</sup>p loát <sup>1</sup>-êng ti<sup>a</sup>u h<sup>1</sup>a kh<sup>1</sup>c c<sup>1</sup> li<sup>a</sup>n quan <sup>1</sup>ñn t<sup>1</sup>ng ti<sup>1</sup>t d<sup>1</sup>ch v<sup>b</sup> nh- loát mi<sup>1</sup>ng n<sup>1</sup>o d<sup>1</sup> d<sup>2</sup>y - ruét...
- L<sup>um</sup> gi<sup>1</sup>m c<sup>1</sup>c tri<sup>1</sup>u chøng rèi lo<sup>1</sup>n ti<sup>a</sup>u h<sup>1</sup>a (n<sup>1</sup>ng r<sub>1</sub>t, kh<sup>1</sup>a ti<sup>a</sup>u, t<sup>1</sup> chua) do thoa acid d<sup>1</sup>ch v<sup>b</sup>.
- L<sup>um</sup> gi<sup>1</sup>m nguy c<sup>1</sup> h<sup>1</sup>t ph<sup>1</sup>i acid d<sup>1</sup>ch v<sup>b</sup> khi g<sup>1</sup>y m<sup>1</sup>a ho<sup>1</sup>c khi sinh <sup>1</sup> (Héi chøng Mendelson).

Chèng chỗ ®ønh v<sup>b</sup> th<sup>1</sup>n træng

- Chèng chỗ ®ønh: qu<sup>1</sup>, m<sup>1</sup>ñn ví i thuèc
- Th<sup>1</sup>n træng: tr-íc khi d<sup>1</sup>ng thuèc kh<sup>1</sup>ng histamin H<sub>2</sub>, ph<sup>1</sup>i lo<sup>1</sup>i tr<sup>1</sup>o kh<sup>1</sup>l n<sup>1</sup>ng ung th- d<sup>1</sup> d<sup>2</sup>y, <sup>1</sup>ec bi<sup>1</sup>t ë ng-êi t<sup>1</sup>o trung ni<sup>a</sup>n tr<sup>1</sup>e l<sup>1</sup>a n<sup>1</sup>v<sup>1</sup> thuèc c<sup>1</sup> th<sup>1</sup> che l<sup>1</sup>Ep c<sup>1</sup>c tri<sup>1</sup>u chøng, l<sup>um</sup> ch<sup>1</sup>Em ch<sup>1</sup>En <sup>1</sup>o<sup>1</sup>n ung th-.

C<sup>1</sup>a nh<sup>1</sup>y c<sup>1</sup>l<sup>1</sup>m ch<sup>1</sup>Do gi<sup>1</sup>a c<sup>1</sup>c thuèc trong nhãm kh<sup>1</sup>ng histamin H<sub>2</sub>.

D<sup>1</sup>ng th<sup>1</sup>n træng, gi<sup>1</sup>m li<sup>1</sup>u v<sup>b</sup>/ ho<sup>1</sup>c k<sup>1</sup>Do d<sup>1</sup>ui kho<sup>1</sup>ng c<sup>1</sup>c gi<sup>1</sup>a c<sup>1</sup>c l<sup>1</sup>cn d<sup>1</sup>ng thuèc ë ng-êi suy th<sup>1</sup>n.

Th<sup>1</sup>n træng ë ng-êi suy gan, phô n<sup>1</sup>÷ c<sup>1</sup> thai v<sup>b</sup> cho con b<sup>1</sup>o (ngõng thuèc ho<sup>1</sup>c ngõng cho con b<sup>1</sup>o).

T<sup>1</sup>c d<sup>1</sup>ng kh<sup>1</sup>ng mong mu<sup>1</sup>n

Ía ch<sup>1</sup>ly v<sup>b</sup> c<sup>1</sup>c rèi lo<sup>1</sup>n ti<sup>a</sup>u h<sup>1</sup>a kh<sup>1</sup>c, t<sup>1</sup>ng enzym gan, <sup>1</sup>au <sup>1</sup>Çu, ch<sup>1</sup>a ng m<sup>1</sup>Et, ph<sup>1</sup>t ban. Hi<sup>1</sup>om g<sup>1</sup>Ep vi<sup>a</sup>m t<sup>1</sup>oy c<sup>1</sup>Ep, ch<sup>1</sup>Em nh<sup>1</sup>hp tim, ngh<sup>1</sup>ln nh<sup>1</sup> th<sup>1</sup>Et, l<sup>1</sup>En l<sup>1</sup>en, tr<sup>1</sup>cm c<sup>1</sup>l<sup>1</sup>m, l<sup>1</sup>o gi<sup>1</sup>c (<sup>1</sup>ec bi<sup>1</sup>t ë ng-êi gi<sup>1</sup>), rèi lo<sup>1</sup>n v<sup>b</sup> m<sup>1</sup>u, ph<sup>1</sup>ln øng qu<sup>1</sup>, m<sup>1</sup>ñn.

Chøng vó to ë <sup>1</sup>µn «ng v<sup>b</sup> thi<sup>1</sup>u n<sup>1</sup>ng t<sup>1</sup>nh d<sup>1</sup>oc g<sup>1</sup>Ep ë ng-êi d<sup>1</sup>ng cimetidin nhi<sup>1</sup>u h<sup>1</sup>n c<sup>1</sup>c thuèc kh<sup>1</sup>ng histamin H<sub>2</sub> kh<sup>1</sup>c.

T<sup>1</sup>-ng t<sup>1</sup>c thuèc

- Do pH d<sup>1</sup> d<sup>2</sup>y t<sup>1</sup>ng khi d<sup>1</sup>ng thuèc kh<sup>1</sup>ng histamin H<sub>2</sub> n<sup>1</sup>a n<sup>1</sup> l<sup>um</sup> gi<sup>1</sup>m h<sup>1</sup>Ep thu c<sup>1</sup>na mét sè thuèc nh- penicilin V, ketoconazol, itraconazol...

- Cimetidin øc ch<sup>1</sup>O cytochrome P<sub>450</sub> ë gan n<sup>1</sup>a n<sup>1</sup> l<sup>um</sup> t<sup>1</sup>ng t<sup>1</sup>c d<sup>1</sup>ng v<sup>b</sup> <sup>1</sup>éc t<sup>1</sup>nh c<sup>1</sup>na nhi<sup>1</sup>u thuèc nh- warfarin, phenytoin, theophyllin, propranolol, benzodiazepin...

Ranitidin c<sup>1</sup>a t<sup>1</sup>-ng t<sup>1</sup>c n<sup>1</sup>g<sup>1</sup> nh-<sup>1</sup>ng ë m<sup>1</sup>c <sup>1</sup>é th<sup>1</sup>Ep h<sup>1</sup>n nhi<sup>1</sup>u (k<sup>1</sup>dm 2 - 4 l<sup>1</sup>cn).

Famotidin v<sup>b</sup> nizatidin kh<sup>1</sup>ng g<sup>1</sup>y t<sup>1</sup>-ng t<sup>1</sup>c ki<sup>1</sup>u n<sup>1</sup>g<sup>1</sup>.

Mét sè th<sup>1</sup>ng sè d<sup>1</sup> c<sup>1</sup> <sup>1</sup>éng h<sup>1</sup>ac c<sup>1</sup>na thuèc kh<sup>1</sup>ng histamin H<sub>2</sub>

Tên thuốc	Sinh khả dụng (%)	Gắn protein huyết tương (%)	Thể tích phán bố Vd (L/kg)	t/2 (giờ)	Qua rau thai	Qua sữa
Cimetidin	60- 70	20	2	1	+	+
Ranitidin	50	15	2- 3	1,3	+	+
Famotidin	40- 45	15- 20	3	1,2	?	+
Nizatidin	> 70	35	1- 2	1,3	?	+

### 1.3.1.2. Các thuốc

#### Cimetidin

Hết thu nhanh khi uèng. Uèng 200 mg cimetidin cã t,c dông n°ng pH vµ gi¶m ®au trong 1,5 giê. Liòu 400 mg tr-í c khi ®i ngñ gi- ®-í c pH cña d¹ dµy > 3,5 suét c¶ ®a m. Ví i liòu 1,0g/ 24 giê, tû lò l¹n sÑo lµ 60% sau 4 tu n vµ 80% sau 8 tu n.

Liòu dµng ®iòu trø loÐt d¹ dµy - t, trung ®e ng- i l n: uèng m i l n 400 mg, ngµy 2 l n (vµo b a "n s, ng vµ tr-í c khi ®i ngñ) hoặc 800 mg tr-í c khi ®i ngñ. Thời gian dµng ¶t nh t 4 tu n ® i v  i loÐt t, trung vµ 6 tu n ® i v  i loÐt d¹ dµy.

Liòu duy tr : 400 mg tr-í c khi ®i ngñ

Khi loÐt n ng hoặc ng- i b nh n n nhi u, ti m b p hoặc t nh mạch ch m (¶t nhất trong 5 ph t) m i l n 200 mg, c, ch 4- 6 gi  mét l n. Gi¶m liòu ®e ng- i suy thận.

Liòu dµng ®e trẻ em: tr  tr n 1 tu i m i ngµy uống 25 - 30 mg/ kg, chia làm nhiều l n. Tr  d i 1 tu i m i ngµy uống 20 mg/ kg, chia làm nhiều lần.

Cimetidin g y nhi u t,c dông không mong muốn, của nhi u t- ng t,c thu c h n c,c thu c kh ng histamin H<sub>2</sub> kh c. V  v y, trong tr- ng h p c n ph i h p nhi u thu c, kh ng n n ch n cimetidin.

#### Ranitidin

T,c dông m nh h n cimetidin 4 - 10 l n, nh- g ¶t g y t,c dông không mong muốn vµ ¶t t- ng t,c thu c h n cimetidin.

Liòu dµng: u ng m i lần 150 mg, ngµy 2 l n (vào buổi s, ng vµ bu i t i) hoặc 300 mg vào buổi t i trong 4- 8 tuần. Liòu duy tr : 150 mg vào buổi t i.

Tiêm bắp hoặc t nh mạch ch m (¶t nhất trong 2 ph t, ph li pha lo- ng 50 mg trong 20 mL): m i l n 50 mg, c, ch 6 - 8 gi  mét l n.

#### Famotidin

T,c dông m nh h n cimetidin 30 l n.

Liều dùng: uèng mèi nguy 40 mg tr-í c khi ®i ngñ trong 4 - 8 tuñn.

Liều duy trì: 20 mg tr-í c khi ®i ngñ.

Tia m tñnh m¹ch chÉm hoÆc truyòn tñnh m¹ch (pha trong natri clorid 0,9%) mèi lñn 20 mg, c, ch 12 giê mét lñn cho ®ñn khi dñng ®-í c ®-êng uèng.

### Nizatidin

T,c dñng vµ liòu l-í ng t--ng tù ranitidin, nh-nç Ýt t,c dñng kh«ng mong muèn h-n c,c thuéc kh,ng histamin H<sub>2</sub> kh,c.

### **1.3.2. Thuốc úc ché H<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup>- ATPase (bơm proton)**

#### **1.3.2.1. Đặc điểm chung**

##### C- chØ t,c dñng

C,c thuéc øc chØ b-m proton lµ nh-ñng "tiòn thuéc", kh«ng cä ho¹t tñnh è pH trung tñnh. Ở tõ bµo thµnh d¹ dñy (pH acid), chóng ®-í c chuyòn thµnh c,c chÉt cä ho¹t tñnh, g¾n vµo b-m proton, øc chØ ®Æc hiÖu vµ kh«ng hãi phôc b-m nøy. Do ®ã, c,c thuéc øc chØ b-m proton lµm gi¶m bµi tiÖt acid do bÉt kú nguyªn nh®n g× v× ®ã lµ con ®-êng chung cuèi cïng cña sù bµi tiÖt aci d. Thuéc rÈt Ýt ¶nh h-êng ®ñn khèi l-í ng dþch v, sù bµi tiÖt pepsin vµ yÖu tè néi t¹i cña d¹ dñy. Dñng mét liòu, bµi tiÖt acid è d¹ dñy bþ øc chØ trong kho¶ng 24 giê (so s,nh ví i thuéc kh,ng histamin H<sub>2</sub>, tèi ®a chØ 12 giê). Bµi tiÖt acid chØ trë l¹i sau khi enzym mí i ®-í c tæng hî p.. Tù lò liòu sÑo cä thØ ®-í t 95% sau 8 tuñn.

##### ChØ ®ønh

- Loðt d¹ dñy- t,c trung lµnh tñnh.

Phßng vµ ®iòu trþ c,c tr-êng hî p loðt do dñng thuéc chèng viªm kh«ng steroid.

- BÖnh truo ng-í c d¹ dñy- thùc qu¶n khi cä triÒu chøng nÆng hoÆc biÖn chøng.

- Héi chøng Zollinger- Ellison (kÓ c¶ tr-êng hî p ®. kh,ng ví i c,c thuéc kh,c).

- Dù phæng hýt ph¶li acid khi g®y mª.

##### Chèng chØ ®ønh vµ thËn træng

- Chèng chØ ®ønh: qu, mÆn ví i thuéc

- ThËn træng: suy gan, phô n÷ cä thai hoÆc cho con bô. Ph¶i lo¹i trö kh¶ nñng ung th- d¹ dñy tr-í c khi dñng thuéc øc chØ b-m proton.

##### T,c dñng kh«ng mong muèn

Nái chung thuéc dung n¹p tèt. Cä thØ gÆp kh« miÖng, rèi lo¹n tiªu hää, tñng enzym gan, ®au ®Çu, chäng mÆt, rèi lo¹n thþ gi,c, thay ®æi vÔ m,u, viªm thËn, liÖt d--ng, ph¶n øng dþøng.

Do lµm gi¶m ®é acid trong d¹ dñy, nªn lµm tñng nguy c- nhiÔm khuÈn ®-êng tiªu hää, cä thØ g®y ung th- d¹ dñy.

##### T--ng t,c thuéc

- Do pH d<sup>1</sup> dηy t<sup>o</sup>ng n<sup>a</sup>n l<sup>u</sup>m gi<sup>u</sup>m h<sup>u</sup>p thu m<sup>et</sup> s<sup>e</sup> thu<sup>c</sup> nh- ketoconazol, itraconazol...
- Omeprazol  $\varnothing$ c ch<sup>o</sup> cytochrom P<sub>450</sub>  $\ddot{e}$  gan n<sup>a</sup>n l<sup>u</sup>m t<sup>o</sup>ng t<sup>c</sup> d<sup>o</sup>ng v<sup>u</sup> <sup>®</sup>éc t<sup>u</sup>nh c<sup>n</sup>a diazepam, phenytoin, warfarin, nifedipin... Lansoprazol  $\ddot{t}$  l<sup>u</sup>nh h<sup>u</sup>-<sup>u</sup>ng <sup>®</sup>Ôn cytochrom P<sub>450</sub>, trong khi pantoprazol kh<sup>u</sup>ng l<sup>u</sup>nh h<sup>u</sup>-<sup>u</sup>ng <sup>®</sup>Ôn enzym n<sup>g</sup>y.
- Clarithromycin  $\varnothing$ c ch<sup>o</sup> chuy<sup>u</sup>nh h<sup>aa</sup> c<sup>n</sup>a omeprazol, l<sup>u</sup>m t<sup>o</sup>ng n<sup>a</sup> ng <sup>®</sup>é omeprazol trong m<sup>u</sup> l<sup>u</sup>n g<sup>u</sup>p hai l<sup>u</sup>cn.

### 1.3.2.2. Các thuốc

#### Omeprazol

Lo<sup>d</sup>t d<sup>1</sup> dηy- t<sup>o</sup>ng: u<sup>eng</sup> m<sup>c</sup>i ng<sup>u</sup>y m<sup>et</sup> l<sup>u</sup>cn 20 mg trong 4 tu<sup>c</sup>n n<sup>u</sup> lo<sup>d</sup>t t<sup>o</sup>ng, trong 8 tu<sup>c</sup>n n<sup>u</sup> lo<sup>d</sup>t d<sup>1</sup> dηy. Tr<sup>u</sup>-<sup>u</sup>ng h<sup>u</sup>p b<sup>o</sup>nh n<sup>g</sup>ng ho<sup>u</sup>c t<sup>i</sup> ph<sup>,t</sup> c<sup>a</sup> th<sup>o</sup> t<sup>o</sup>ng li<sup>u</sup>u t<sup>i</sup> 40 mg m<sup>et</sup> ng<sup>u</sup>y (u<sup>eng</sup> ho<sup>u</sup>c ti<sup>a</sup>m t<sup>u</sup>nh m<sup>1</sup>ch).

D<sup>u</sup> ph<sup>u</sup>ng t<sup>i</sup> ph<sup>,t</sup>: 10- 20 mg/ ng<sup>u</sup>y

- H<sup>u</sup>u ch<sup>o</sup>ng Zollinger- Ellison: li<sup>u</sup>u kh<sup>u</sup>i <sup>®</sup>Çu 60 mg/ ng<sup>u</sup>y. Sau <sup>®</sup>ã <sup>®</sup>ì<sup>u</sup>u ch<sup>o</sup>nh li<sup>u</sup>u trong kho<sup>u</sup>ng 20- 120 mg/ ng<sup>u</sup>y tu<sup>u</sup> <sup>®</sup>, p<sup>o</sup>ng l<sup>o</sup>m s<sup>u</sup>ng.

#### Esomeprazol

L<sup>u</sup> <sup>®</sup>ång ph<sup>u</sup>n c<sup>n</sup>a omeprazol.

M<sup>c</sup>i ng<sup>u</sup>y u<sup>eng</sup> 20- 40 mg trong 4- 8 tu<sup>c</sup>n

#### Pantoprazol

U<sup>eng</sup> m<sup>c</sup>i ng<sup>u</sup>y m<sup>et</sup> l<sup>u</sup>cn 40 mg v<sup>u</sup>o bu<sup>a</sup>i s<sup>,ng</sup> trong 2 - 4 tu<sup>c</sup>n n<sup>u</sup> lo<sup>d</sup>t t<sup>o</sup>ng ho<sup>u</sup>c 4 - 8 tu<sup>c</sup>n n<sup>u</sup> lo<sup>d</sup>t d<sup>1</sup> dηy. Tr<sup>u</sup>-<sup>u</sup>ng h<sup>u</sup>p b<sup>o</sup>nh n<sup>g</sup>ng c<sup>a</sup> th<sup>o</sup> ti<sup>a</sup>m t<sup>u</sup>nh m<sup>1</sup>ch ch<sup>u</sup>Em ho<sup>u</sup>c truy<sup>u</sup>n t<sup>u</sup>nh m<sup>1</sup>ch m<sup>c</sup>i ng<sup>u</sup>y m<sup>et</sup> l<sup>u</sup>cn 40 mg <sup>®</sup>Ôn khi ng-<sup>u</sup>i b<sup>o</sup>nh c<sup>a</sup> th<sup>o</sup> u<sup>eng</sup> l<sup>u</sup>i <sup>®</sup>-<sup>u</sup>c.

#### Lansoprazol

- Lo<sup>d</sup>t d<sup>1</sup> dηy: m<sup>c</sup>i ng<sup>u</sup>y u<sup>eng</sup> 30 mg v<sup>u</sup>o bu<sup>a</sup>i s<sup>,ng</sup> trong 8 tu<sup>c</sup>n.

- Lo<sup>d</sup>t t<sup>o</sup>ng: m<sup>c</sup>i ng<sup>u</sup>y u<sup>eng</sup> 30 mg v<sup>u</sup>o bu<sup>a</sup>i s<sup>,ng</sup> trong 4 tu<sup>c</sup>n.

- Li<sup>u</sup>u duy tr<sup>x</sup>: 15 mg/ ng<sup>u</sup>y.

#### Rabeprazole

M<sup>c</sup>i ng<sup>u</sup>y u<sup>eng</sup> 20 mg v<sup>u</sup>o bu<sup>a</sup>i s<sup>,ng</sup> trong 4 - 8 tu<sup>c</sup>n n<sup>u</sup> lo<sup>d</sup>t t<sup>o</sup>ng ho<sup>u</sup>c 6- 12 tu<sup>c</sup>n n<sup>u</sup> lo<sup>d</sup>t d<sup>1</sup> dηy.

**Lưu ý:** c<sup>,c</sup> thu<sup>c</sup>  $\varnothing$ c ch<sup>o</sup> b<sup>-</sup>m proton b<sup>o</sup> ph<sup>,</sup> hu<sup>u</sup> trong m<sup>c</sup>i tr<sup>u</sup>-<sup>u</sup>ng acid n<sup>a</sup>n ph<sup>u</sup>gi<sup>u</sup> d<sup>u</sup>ng d<sup>u</sup>ng vi<sup>a</sup>n bao tan trong ru<sup>e</sup>t. Khi u<sup>eng</sup> ph<sup>u</sup>gi<sup>u</sup> nu<sup>et</sup> nguy<sup>a</sup>n c<sup>u</sup> vi<sup>a</sup>n v<sup>u</sup>i n<sup>u</sup> i<sup>c</sup> (kh<sup>u</sup>ng nhai, nghi<sup>u</sup>on) v<sup>u</sup> u<sup>eng</sup> c<sup>,ch</sup> xa b<sup>o</sup>a <sup>u</sup>n (tr<sup>u</sup>-<sup>u</sup>c khi <sup>u</sup>n s<sup>,ng</sup>, tr<sup>u</sup>-<sup>u</sup>c khi <sup>u</sup>i ng<sup>u</sup>n t<sup>e</sup>i).

### 1.4. Các thuốc khác

#### 1.4.1. Các muối bismuth

§-<sup>u</sup>c d<sup>u</sup>ng d<sup>u</sup>ng d<sup>u</sup>ng keo subcitrat (trikalium dicitrato), subsalicylat...

C, c muèi bismuth cã t,c dōng:

- B¶o v  t  b o ni m mạc d  d y do l m t ng ti t dịch nh y v  bicarbon at,  c ch  hoạt t nh c n pepsin.
- Bao ph n ch n l c l n ®, y   lo t, t o chelat v  i protein, l m th nh h ng r o b¶o v    lo t ch ng l i s  t n c ng c n acid v  pepsin.
- Diệt *Helicobacter pylori*.

Khi d ng riêng, c,c mu i bismuth ch  diệt ®- c *H.pylori*   khoảng 20% ng- i b nh, nh- ng khi ph i h p v i kh ng sinh v  thu c  c ch  b-m proton, c  th  t i 95% ng- i b nh ti t tr  ®- c *H.pylori*. V  th  bismuth ®- c coi l u th nh phần quan trọng trong c ng th c ph i h p thu c.

Bismuth d ng keo  t h p thu qua ®- ng u ng (ch  khoảng 1%) n n  t gây ® c v i li u th ng th- ng. N u d ng li u cao hoặc d ng k o dài c  th  g y bệnh n  o.

Ch ng ch  ® nh: qu, m n v i i thu c, suy thận n ng, ph  n  c  thai.

T,c d ng không mong muốn: bu n n n, n n, ®en mi ng, ®en l- i, ®en ph n (th n tr  ng   ng- i c  ti n s  ch ly m,u ®- ng ti u h a, v  d  nh m v i ®i ti n ph n ®en).

Ch  ph m: Bismuth subcitrat vi n n n 120 mg

Uống m i lần 1 vi n, ngày 4 l n vào 30 ph t tr- c c,c b -a  n v  2 gi  sau b -a  n t i, hoặc m i l n u ng 2 viên, ngày 2 l n vào 30 ph t tr- c b -a  n s ng v  t i. Si u tr  trong 4- 8 tuần.

Kh ng d ng ®  ®i u tr  duy tr , nh- ng c  th  ®i u tr  nh c l i sau 1 th ng.

\* Ch  ph m ph i h p ranitidin v  mu i bismuth: ranitidin bismuth citrat

  d  d y ranitidin bismuth citrat ®- c ph n ly t h nh ranitidin v  bismuth, do ®  c  c  hai t,c d ng c n h p ch t bismuth v  c n ranitidin.

U ng m i lần 400 mg, ngày 2 l n trong 4 - 8 tuần n u lo t t, trung hoặc 8 tu n n u lo t d  d y l nh t nh. Kh ng d ng ®i u tr  duy tr .

#### 1.4.2. Sucralfat

Sucralfat l u ph c h p c n nh m hydroxyd v  sulfat sucrose. Gi ng nh- bismuth, sucralfat  t h p thu, ch n y u c  t,c d ng t i ch .

Thu c g n với protein xuất tiết t i   lo t, bao ph n v t lo t, b¶o v    lo t kh i b  t n c ng b i acid dịch v , pepsin v  acid m t. Ngoài ra, sucralfat c n k ch thích s n xuất prostaglandin (E<sub>2</sub>, I<sub>1</sub>) t i ch , n ng pH dịch v , h p ph  c,c mu i m t.

Th n tr ng khi d ng   ng- i suy thận (tr nh d ng khi suy thận n ng) do nguy cơ t ng n ng ®  nh m trong m,u, ph  n  c  thai v  cho con b .

 t g y t,c d ng không mong muốn, ch n y u l u c,c r i loạn ti u hóa.

Uèng mçi ngụy 4,0g, chia lµm 2- 4 lÇn vµo 1 giê tr-íc c,c b÷a "n vµ tr-íc khi ®i ngñ, trong 4- 8 tuÇn.

Sucralfat lµm gi¶m hÊp thu cña nhiØu thuÈc, v× vËy ph¶li uèng c,c thuÈc nµy tr-íc sucralfat 2 giê.

### **1.4.3. Misoprostol**

Lµ prostaglandin E<sub>1</sub> tæng hî p, cã t,c dông kÝch thÝch c¬ chØ b¶o vØ ë niªm m¹c d¹ dµy vµ gi¶m bµi tiÔt acid, lµm t“ng liØn vÔt loÐt d¹ dµy - t, trung hoÆc dù phßng loÐt d¹ dµy do dïng thuÈc chÈng viªm kh«ng steroid.

Do hÊp thu ®-íc vµo m,u nªn g°y nhiØu t,c dông kh«ng mong muÈn: buÈn n«n, ®Çy bÔng, khä tiªu, ®au quÆn bÔng, tiªu ch¶y, ch¶y m,u °m ®¹o bÊt th-êng, g°y sÈy thai, ph,t ban, chäng mÆt, h¹ huyØt ,p.

ChÈng chØ ®Þnh dïng misoprostol ë phô n÷ cã thai (hoÆc dù ®Þnh cã thai) vµ cho con bÓ.

ThÊn træng: bÖnh m¹ch n· o, bÖnh tim m¹ch v× nguy c¬ h¹ huyØt ,p.

LiØu dïng:

- LoÐt d¹ dµy- t, trung: mçi ngụy 800 µg chia lµm 2- 4 lÇn vµo b÷a "n vµ tr-íc khi ®i ngñ, trong 4- 8 tuÇn.

- Dù phßng loÐt d¹ dµy- t, trung do dïng thuÈc chÈng viªm kh«ng steroid: mçi lÇn uèng 200 µg, ngụy 2- 4 lÇn cïng ví i thuÈc chÈng viªm kh«ng steroid.

### **1.5. Kháng sinh diệt Helicobacter pylori**

NÔu ®. x,c ®Þnh ®-íc sù cã mÆt cña *H. pylori* trong loÐt d¹ dµy – t, trung (b»ng test ph,t hiØn), ph¶li dïng c,c ph,c ®å diÖt *H.pylori* ®Ó vÔt loÐt liØn nhanh vµ tr,nh t,i ph,t.

Ph,c ®å phæ biØn nhÆt, ®¹t hiØu qu¶ cao, ®¬n gi¶n, sln cã vµ chi phÝ hî p lý lµ ph,c ®å dïng 3 thuÈc trong 1 tuÇn (one- week triple- therapy) gm m t thuÈc øc chØ b¬m proton vµ 2 kh,ng sinh: amoxicilin ví i clari thromycin hoÆc metronidazol. Ph,c ®å nµy diÖt trö ®-íc *H.pylori* trong h¬n 90% tr-êng hî p.

Gií i thiØu m t s  ph,c ®å dïng 3 thuÈc trong 1 tuÇn ®Ó diÖt trö *H.pylori*:

<b>Thuốc ức chế bài tiết acid</b>	<b>Kháng sinh</b>		
	<i>Amoxicilin</i>	<i>Clarithromycin</i>	<i>Metronidazol</i>
Esomeprazol  m�ci lÇn 20 mg, ngụy 2 lÇn	M�ci lÇn 1 g, ngụy 2 lÇn	M�ci lÇn 500 mg, ngụy 2 lÇn	
		M�ci lÇn 500 mg, ngụy 2 lÇn	M�ci lÇn 400 mg, ngụy 2 lÇn
Lansoprazol  m�ci lÇn 30 mg, ngụy 2 lÇn	M�ci lÇn 1 g, ngụy 2 lÇn	M�ci lÇn 500 mg, ngụy 2 lÇn	
	M�ci lÇn 1 g, ngụy		M�ci lÇn 400 mg,

DUỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

## SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA

	2 İçn		ngüyü 2 İçn
	Macı İçn 500 mg, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 400 mg, ngüyü 2 İçn	
Omeprazol macı İçn 20 mg, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 1 g, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 500 mg, ngüyü 2 İçn	
	Macı İçn 500 mg, ngüyü 3 İçn		Macı İçn 400 mg, ngüyü 3 İçn
		Macı İçn 500 mg, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 400 mg, ngüyü 2 İçn
Pantoprazol macı İçn 40 mg, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 1 g, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 500 mg, ngüyü 2 İçn	
		Macı İçn 500 mg, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 400 mg, ngüyü 2 İçn
Rabeprazol macı İçn 20 mg, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 1 g, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 500 mg, ngüyü 2 İçn	
		Macı İçn 500 mg, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 400 mg, ngüyü 2 İçn
Ranitidin bismuth citrat macı İçn 400 mg, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 1 g, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 500 mg, ngüyü 2 İçn	
	Macı İçn 1 g, ngüyü 2 İçn		Macı İçn 400 mg, ngüyü 2 İçn
		Macı İçn 500 mg, ngüyü 2 İçn	Macı İçn 400 mg, ngüyü 2 İçn

Nếu xe lõi ti pht nhìùu lçn, xe lõi to, ca nhìùu xe lõi to ho£c cc tr-êng hp lõi to khng<sup>®</sup>, pøng ví i phc <sup>®</sup>å 3 thuec, ding "phc <sup>®</sup>å 4 thuec trong 2 tuçn" gåm thuec øc chõ b-m proton, muëi bismuth vp 2 khng sinh.

Công cā thó phèi hīp tinidazol ho&ec tetracyclin ví i c,c kh,ng sinh kh,c vñ thu c  c ch o b ui tiết acid  O diệt tr  H. pylori.

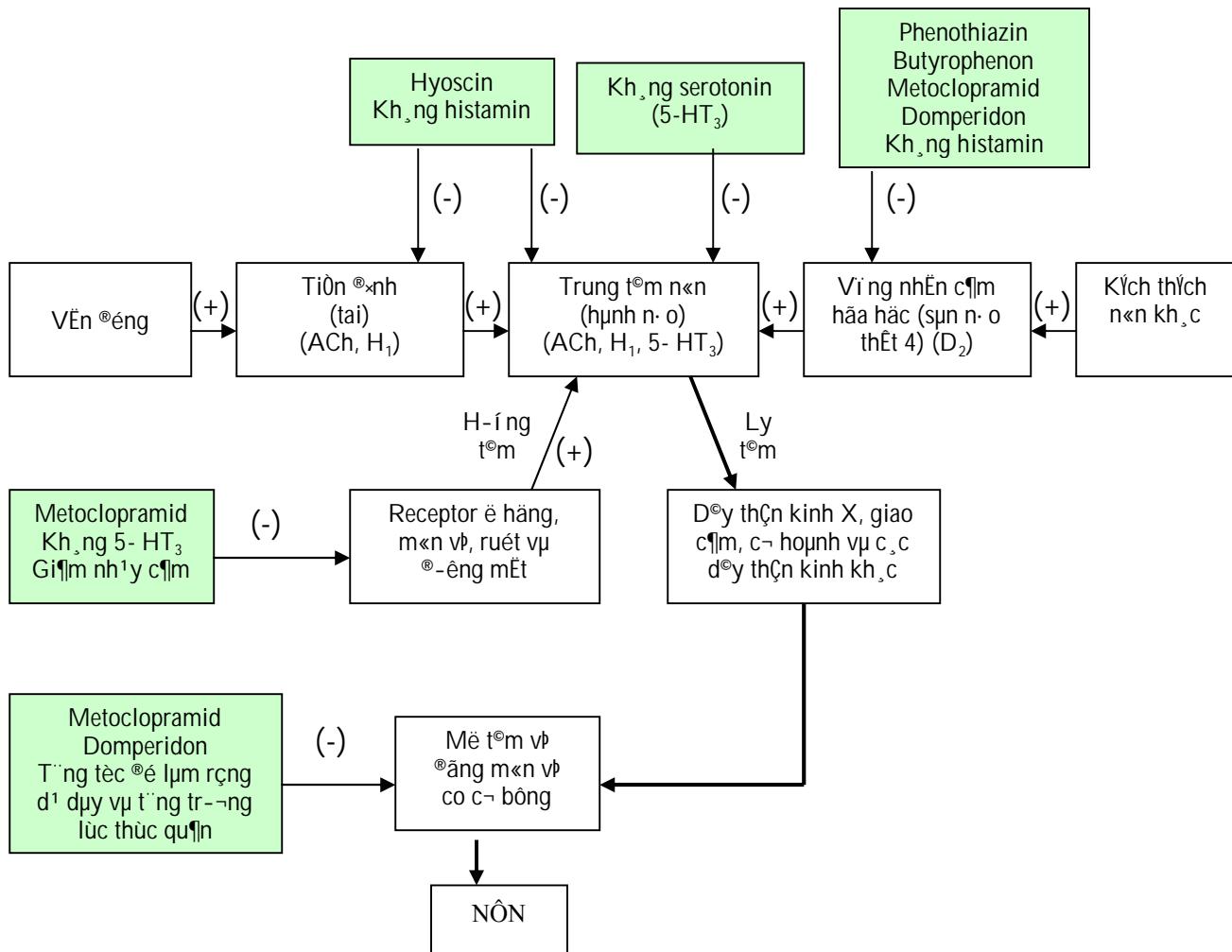
## 2. THUỐC ĐIỀU CHỈNH CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG VÀ BÀI TIẾT CỦA ĐƯỜNG TIÊU HÓA

Ş-êng ti<sup>a</sup>u hää cä chöc n<sup>o</sup>ng vËn ®éng ®Ø hÊp thu c<sub>1</sub>c chÊt dinh d-ì ng, ®iön gi¶i, n-í c vp bpu tiöt c<sub>1</sub>c chÊt cÆn b. Khi rèi lo<sup>1</sup>n c<sub>1</sub>c chöc n<sup>o</sup>ng npy sї sinh ra c<sub>1</sub>c triØu chøng buän n«n, n«n, ch-í ng bông, khä ti<sup>a</sup>u, t<sub>1</sub>o bän, ti<sup>a</sup>u ch¶y... Ngoui viÖc ch÷a triØu chøng, thçy thuéc cÇn t×m nguy<sup>a</sup>n nh¢n ®Ø ®iØu trþ.

### **2.1. Thuốc kích thích và điều chỉnh vận động đường tiêu hóa**

### 2.1.1. Thuốc gây nôn

Nếu lú mét phún x<sup>1</sup> phọc hít p, bao gồm có thát hang - mìn v<sup>b</sup>, mè t<sup>c</sup>m v<sup>b</sup>, có thát c<sup>d</sup> hojn<sup>h</sup> v<sup>b</sup> c<sup>e</sup> bông, k<sup>f</sup>t qu<sup>g</sup> lú c<sup>h</sup>c ch<sup>i</sup>t ch<sup>j</sup>a trong d<sup>k</sup> d<sup>l</sup>y b<sup>m</sup> t<sup>n</sup>ng ra ngo<sup>p</sup> qua <sup>q</sup>-êng mi<sup>r</sup>ng. Trung t<sup>s</sup>m n<sup>t</sup>n n<sup>u</sup>m <sup>v</sup> h<sup>w</sup>nh n<sup>x</sup> o, c<sup>y</sup>h<sup>z</sup>u s<sup>u</sup> chi ph<sup>u</sup> c<sup>u</sup>nh c<sup>u</sup> trung t<sup>s</sup>m cao h-n lú m<sup>a</sup> <sup>u</sup>o v<sup>b</sup> v<sup>c</sup>ng nh<sup>d</sup>nh c<sup>e</sup>lm h<sup>f</sup>aa h<sup>g</sup>c <sup>h</sup> s<sup>i</sup>n n<sup>j</sup> o th<sup>k</sup>t 4 (area postrema) hay "trigger zone" (H<sup>l</sup>nh 27.3)



H<sup>l</sup>nh 27.3: V<sup>b</sup> tr<sup>u</sup>, c<sup>u</sup> ch<sup>u</sup>t<sup>u</sup>c d<sup>u</sup>ng c<sup>u</sup>nh n<sup>u</sup>n v<sup>b</sup> thu<sup>u</sup>c ch<sup>u</sup>ng n<sup>u</sup>n

Cá 3 lo<sup>u</sup>i thu<sup>u</sup>c g<sup>u</sup>y n<sup>u</sup>n:

#### 2.1.1.1. Thuốc gây nôn trung ương:

Lú thu<sup>u</sup>c k<sup>l</sup>ch th<sup>l</sup>ch v<sup>b</sup>ng nh<sup>d</sup>nh c<sup>e</sup>lm h<sup>f</sup>aa h<sup>g</sup>c "trigger": apomorphin, èng 5 mg ti<sup>u</sup>m d-í i da. Tr<sup>u</sup> em d<sup>u</sup>ng li<sup>u</sup>u 1/20 - 1/10 mg/ kg.

#### 2.1.1.2. Thuốc gây nôn ngoại biên

Lý thuerc cā t,c dōng kÝch thÝch c,c ngän d°y thçn kinh l-ì i, hÇu vµ d°y phØ vØ t¹i ni'am m¹c d¹ dµy.

- Sång sulfat 0,3 g/ 100mL n-í c, cä thØ uèng th³m sau 10 - 20 phót.

- Kïm sulfat 0,6- 2 g/ 200 mL n-í c.

### 2.1.1.3. Thuoc gäy nôn có cơ chế hỗn hợp

Ipecac hoÆc ipecacuanha: bét vµng sÉm ®ùng trong nang 1 - 2g, hoÆc r-î u thuerc 5 - 20 mL, hoÆc siro 15 mL, cä thØ dïng nh½c l¹i tông 15 phót cho ®Ôn khi n«n.

Thuerc g°y n«n ®-î c chØ ®ønh trong c,c ngé ®éc cÈp tÝnh qua ®-êng tiªu hää, nh-ng trong thuc hµnh th-êng röa d¹ dµy sї têt h-n.

Kh«ng dïng thuerc g°y n«n cho ng-êi ®. h«n mª hoÆc nhiÔm ®éc chÈt ¸n da.

## 2.1.2. Thuoc làm tăng nhu động ruột

### 2.1.2.1. Thuoc nhuận tràng

Lý thuerc lµm t°ng nhu ®éng chñ yØu è ruét giµ, ®Èy nhanh c,c chÈt chøa trong ruét giµ ra ngoipi. ChØ dïng thuerc nhuËn trung khi ch¾c ch¾n bþ t,o bän, tr,nh l¹m dōng thuerc v× cä thØ g°y hÆu qu¶ h¹ kali m,u vµ mÈt tr--ng lùc ®¹i trung. HiÔm khi cÇn ®iØu trþ t,o bän kÐo dµi, trô è mét sè ng-êi cao tuæi.

Cä thØ phßng t,o bän b»ng chØ ®é ¸n c°n b»ng, ®ñ n-í c vµ chÈt x-, vÆn ®éng hî p lý.

Theo c- chØ t,c dōng, thuerc nhuËn trung ®-î c chia thµnh 5 nhäm chÝnh. Mét sè thuerc nhuËn trung cä c- chØ t,c dōng hcñ hî p.

- Thuerc nhuËn trung lµm t°ng khèi l-î ng ph°n: methylcellulose.

- Thuerc nhuËn trung kÝch thÝch: kÝch thÝch trùc tiØp c- tr-n thµnh ruét lµm t°ng nhu ®éng ruét, cä thØ g°y co cøng bøng: bisacodyl, glycerin, nhäm anthraquinon, c,c thuerc c-êng phä giao c¶lm, docusat natri...

- ChÈt lµm mØm ph°n: paraphin láng, dÇu arachis.

- Thuerc nhuËn trung thÈm thÆu, cä t,c dōng gi÷ l¹i dþch trong lßng ruét: muèi magnesi, lactulose, sorbitol, macrogol, glycerin...

- Dung dþch lµm s¹ch ruét dïng tr-í c khi phÆu thuËt ®¹i trung, soi ®¹i trung hoÆc chuËn bþ chiØu chôp X - quang ®¹i trung, kh«ng dïng ®iØu trþ t,o bän.

#### Bisacodyl

- Bisacodyl lµm t°ng nhu ®éng ruét do kÝch thÝch ®\_m rèi thçn kinh trong thµnh ruét, ®ång thêi lµm t°ng tÝch lòi ion vµ dþch trong lßng ®¹i trung.

- ChØ ®ønh:

. T,o bän do c,c nguyªn nh°n kh,c nhau.

. Lµm s¹ch ruét tr-í c khi phÆu thuËt.

. Chuẩn bột chôm X-quang  $\text{^{51}Cr}$  trung.

- Chèng châm  $\text{^{51}Cr}$  phnh:

Tỷc ruét, viam ruét thoa, châm mủ trực trung, viam d<sup>1</sup> dmy - ruét.

- Tc dōng khung mong muèn:

Th-êng gáp  $\text{^{51}Cr}$  au bông, buân nnn. Ít gáp kých øng trực trung khi  $\text{^{51}Cr}$  thuéc. D<sup>1</sup>ng d<sup>1</sup>ng nguy l<sup>1</sup>m gi<sup>1</sup>m tr-n<sup>g</sup> lùc  $\text{^{51}Cr}$  trung v<sup>1</sup>p h<sup>1</sup> kali m<sup>1</sup>u.

- Liòu d<sup>1</sup>ng:

. Tc o bân: uèng 5- 10 mg v<sup>1</sup>p buæi t<sup>1</sup> ho<sup>1</sup>c  $\text{^{51}Cr}$  trực trung vi<sup>1</sup>n 10 mg v<sup>1</sup>p buæi s<sup>1</sup>ng .

Trâm d-í i 10 tuæi uèng 5 mg v<sup>1</sup>p buæi t<sup>1</sup> ho<sup>1</sup>c  $\text{^{51}Cr}$  trực trung vi<sup>1</sup>n 5 mg v<sup>1</sup>p buæi s<sup>1</sup>ng.

. Chuẩn bột chôm X-quang  $\text{^{51}Cr}$  trung ho<sup>1</sup>c ph<sup>1</sup>u thu<sup>1</sup>t: ng-éi lí n uèng m<sup>1</sup>ci l<sup>1</sup>cn 10 mg l<sup>1</sup>oc  $\text{^{51}Cr}$  ngñ, trong 2 nguy liòn tr-í c khi chôm chi<sup>1</sup>u ho<sup>1</sup>c ph<sup>1</sup>u thu<sup>1</sup>t. Trâm d<sup>1</sup>ng n<sup>o</sup>a liòu ng-éi lí n.

L-u ý: d<sup>1</sup>ng vi<sup>1</sup>n bao bisacodyl  $\text{^{51}Cr}$  ph<sup>1</sup>on r-é ruét, do  $\text{^{51}Cr}$  khung  $\text{^{51}Cr}$  nhai ho<sup>1</sup>c nghi<sup>1</sup>on vi<sup>1</sup>n thuéc.

Khung d<sup>1</sup>ng thuéc qu<sup>1</sup>, 7 nguy, trõ khi cã h-í ng d<sup>1</sup>ng cña th<sup>1</sup>cy thuéc.

### Magnesi sulfat

L<sup>1</sup>u thuéc nhu<sup>1</sup>n trung th<sup>1</sup>em th<sup>1</sup>eu. Do  $\text{^{51}Cr}$  h<sup>1</sup>ep thu, magnesi sulfat l<sup>1</sup>um t<sup>1</sup>ng ,p l<sup>1</sup>uc th<sup>1</sup>em th<sup>1</sup>eu trong l<sup>1</sup>ng ruét, gi<sup>1</sup>n-í c, l<sup>1</sup>um t<sup>1</sup>ng thô t<sup>1</sup>ch l<sup>1</sup>ng ruét, g<sup>1</sup>y k<sup>1</sup>ch th<sup>1</sup>ch t<sup>1</sup>ng nhu  $\text{^{51}Cr}$  ruét.

Uèng magnesi sulfat liòu th<sup>1</sup>ep (5g) cã tc d<sup>1</sup>ng th<sup>1</sup>ng m<sup>1</sup>Et v<sup>1</sup>p nhu<sup>1</sup>n trung, liòu cao (15 - 30g) cã tc d<sup>1</sup>ng t<sup>1</sup>ky.

Tiêm tĩnh mạch magnesi sulfat có tác dụng chống co giật trong sản khoa.

Chèng châm  $\text{^{51}Cr}$ : c<sup>1</sup>c b<sup>1</sup>nh c<sup>1</sup>Ep  $\text{^{51}Cr}$  -êng ti<sup>1</sup>u h<sup>1</sup>aa.

Th<sup>1</sup>en træng: suy th<sup>1</sup>en, suy gan, ng-éi cao tuæi, suy nh-í c.

Liòu d<sup>1</sup>ng nhu<sup>1</sup>n trung: ng-éi lí n v<sup>1</sup>p trâm tr<sup>1</sup>n 12 tuæi: 10g; 6 - 11 tuổi: 5g; 2- 5 tuổi: 2,5g. Pha thuốc trong cốc nước đầy (ít nhất trong 240 ml) uống trước bữa ăn sáng. Thuốc tác dụng trong 2- 4 giờ.

### 2.1.2.2. Thuốc tẩy

Là thuốc tác dụng ở cả ruột non và ruột già, dùng tống mọi chất chứa trong ruột ra ngoài (chất độc, giun sán) nên thường chỉ dùng 1 lần.

#### Thuốc tẩy muối

Là các muối ít được hấp thu, làm tăng áp lực t<sup>1</sup>hẩm thấu, giữ nước, làm tăng thể tích lòng ruột.

Thường dùng megnesi sulfat, natri sulfat uống 15 - 30g với nhiều nước.

### Thuốc tẩy dầu

Thường dùng dầu thầu dầu (ricin) có chứa triglycerid của acid ricinoleic. Dưới tác dụng của lipase tụy tạng, triglycerid bị thuỷ phân, giải phóng acid ricinoleic. Acid này có tác dụng kích thích niêm mạc ruột non làm tăng nhu động ruột và tăng xuất tiết. Mặt khác, khi acid ricinoleic chuyển thành natri ricinoleat, thì chất này không bị hấp thu, có tác dụng như thuốc tẩy muối. Liều lượng uống 15 - 30g.

Dầu ricin có thể làm dễ dàng hấp thu một số thuốc qua ruột, gây ngộ độc: ví dụ khi dùng cùng với một số thuốc chống giun sán.

Khi điều trị ngộ độc thuốc cấp tính, thường dùng thuốc tẩy muối, không dùng thuốc tẩy dầu.

### **2.1.3. Thuốc điều hòa chức năng vận động đường tiêu hóa**

Các thuốc loại này có tác dụng phục hồi lại nhu động đường tiêu hóa đã bị “ý”, dùng điều trị chứng đầy bụng, khó tiêu không do loét.

#### **2.1.3.1. Thuốc kháng dopamin ngoại biên**

##### Domperidon

Domperidon là thuốc đối kháng với dopamin chỉ ở ngoại biên vì không qua được hàng rào máu — não. Vì vậy có tác dụng:

- Chống nôn trung ương: ức chế các receptor dopamin ở vùng nhận cảm hóa học ở sàn não thất IV (nằm ngoài hàng rào máu - não).
- Làm tăng tốc độ đẩy các chất chứa trong dạ dày xuống ruột do làm giãn vùng đáy dạ dày, tăng co hang vị, làm giãn rộng môn vị sau bữa ăn.
- Tăng trương lực cơ thắt thực quản, chống trào ngược dạ dày - thực quản.
- Tăng biên độ và tần số của nhu động tá tràng, điều hòa nhu động đường tiêu hóa.

Chỉ định: điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn cấp, đặc biệt ở người bệnh đang điều trị bằng thuốc độc tế bào; chướng bụng, khó tiêu sau bữa ăn do thức ăn chậm xuống ruột.

Chống chỉ định: chảy máu đường tiêu hóa, tắc ruột cơ học, nôn sau khi mổ, trẻ em dưới 1 tuổi.

Tác dụng không mong muốn: nhức đầu, tăng prolactin máu (chảy sữa, rối loạn kinh nguyệt, đau tức vú)

Liều dùng: uống 10- 60 mg/ ngày, trước bữa ăn 15 - 30 phút. Không dùng thường xuyên hoặc dài ngày.

##### Metoclopramid

Khác với domperidon, metoclopramid phong bế receptor của dopamin, đối kháng với tác dụng của dopamin cả ở trung ương và ngoại biên do thuốc dễ dàng qua được hàng rào máu — não.

Ở ngoại biên, metoclopramide có tác dụng tương tự như domperidone. Do có tác dụng cả trên trung ương, metoclopramide có tác dụng an thần và có thể gây phản ứng loạn trương lực cơ cấp tính (co thắt cơ xương và cơ mặt, các cơn vận nhãm), thường xảy ra ở người bệnh là nữ trẻ hoặc người rất già.

Chỉ định: chống nôn, chống trào ngược dạ dày - thực quản, đầy bụng khó tiêu, chuẩn bị chụp X-quang dạ dày hoặc đặt ống thông vào ruột non.

Chống chỉ định: động kinh, chảy máu đường tiêu hóa, tắc ruột cơ học hoặc thủng ruột.

Tác dụng không mong muốn: ỉa chảy, buồn ngủ, phản ứng ngoại tháp (loạn trương lực cơ cấp), mệt mỏi, yếu cơ.

Liều dùng: uống 5- 10mg/ lần, ngày 3 lần. Có thể dùng đường tiêm (bắp, tĩnh mạch) hoặc truyền tĩnh mạch nếu bệnh nặng.

#### *2.1.3.2. Thuốc cường phó giao cảm đường tiêu hóa: Cisaprid.*

Cisaprid kích thích giải phóng ACh ở đầu tận cùng của đám rối thần kinh tạng, khôn g kích thích trực tiếp receptor M hoặc phong toả ChE nên tác dụng chỉ khu trú ở ruột, tạng. Khác với metoclopramide, cisaprid kích thích vận động tất cả các phần của đường tiêu hóa, kể cả thực quản và ruột già.

Tác dụng: tăng nhu động thực quản, tăng áp lực qua tâm vị. Tăng nhu động dạ dày - tá tràng nên làm nhanh rõ ràng dạ dày. Tăng chuyển vận của dạ dày - ruột non- ruột già.

Chỉ định: Trào ngược dạ dày - thực quản. Chậm tiêu. Táo bón mạn tính.

Liều dùng: uống mỗi lần 5 - 20mg, ngày 2- 4 lần, trước bữa ăn 30 phút.

#### *2.1.3.3. Thuốc tác dụng trên hệ enkephalinergic tại ruột*

Các receptor của hệ enkephalinergic tại ruột có tác dụng điều hòa nhu động: tác dụng kích thích trên cơ giảm vận động và tác dụng chống co thắt trên cơ tăng vận động

#### Trimebutin

Kích thích receptor enkephalinergic ở ruột khi có rối loạn.

Chỉ định: hội chứng kích thích ruột/ liệt ruột sau mổ. Rối loạn chức năng tiêu hóa: đau bụng, chậm tiêu, tiêu chảy/ táo bón.

Liều dùng: uống mỗi lần 100 - 200 mg, ngày 3 lần.

#### Racecadotril

Chất ức chế enkephalinase có hồi phục tại ruột, làm giảm tiết dịch ruột và điện giải của niêm mạc ruột khi bị viêm hoặc độc tố vi khuẩn kích thích. Không có tác dụng trên ruột bình thường và không ảnh hưởng đến nhu động ruột nên dùng trong tiêu chảy cấp.

Liều dùng: uống mỗi lần 100 mg, ngày 3 lần trước các bữa ăn.

Không dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi

## **2.2. Thuốc chống co thắt và làm giảm nhu động đường tiêu hóa**

### **2.2.1. Thuốc chống nôn**

Các thuốc chống nôn được chỉ định trong các chứng nôn do có thai, sau mổ, nhiễm khuẩn, nhiễm độc (do nhiễm acid, do urê máu cao), say tàu xe và do tác dụng phụ của thuốc, nhất là các thuốc chống ung thư.

**2.2.1.1. Gây tê ngọn dây cảm giác ở dạ dày :** khí CO<sub>2</sub>, natri citrat, procain

**2.2.1.2. Thuốc ức chế phó giao cảm :** atropin, scopolamin, benzatropin

**2.2.1.3. Thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>:** diphenhydramin, hydroxyzin, cinnarizin, cyclizin, promethazin. Ngoài kháng H<sub>1</sub>, các thuốc này còn có tác dụng kháng M cholinergic và an thần kinh (xin xem bài “Histamin và thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>”)

**2.2.1.4. Thuốc kháng receptor D<sub>2</sub> (hệ dopaminergic)**

Thuốc có tác dụng ức chế receptor dopamin ở vùng nhận cảm hóa học ở sàn não thất IV. Ngoài ra, thuốc còn ức chế các receptor D<sub>2</sub> ngoại biên ở đường tiêu hóa.

- Loại phenothiazin: clopromazin, perphenazin.
- Loại butyrophenon: haloperidol, droperidol
- Domperidon, metoclopramid.

**2.2.1.5. Thuốc kháng serotonin**

Phòng và điều trị buồn nôn, nôn do hóa trị liệu ung thư, do chiếu xạ hoặc sau phẫu thuật.

Các thuốc:

- Ondansetron: uống hoặc tiêm tĩnh mạch 8 - 32 mg/ ngày.
- Granisetron: uống hoặc tiêm tĩnh mạch 1 - 3 mg/ ngày.
- Dolasetron mesilat: uống hoặc tiêm tĩnh mạch 12,5 - 200 mg/ ngày.

**2.2.1.6. Các thuốc khác**

- Benzodiazepin: lorazepam, alprazolam
- Corticoid: dexamethason, methylprednisolon. Cơ chế chưa hoàn toàn biết rõ, có một phần tác dụng ức chế trung tâm nôn.

### **2.2.2. Thuốc chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa**

Do có tác dụng chống co thắt cơ trơn theo các cơ chế khác nhau, các thuốc này được dùng điều trị triệu chứng các cơn đau do co thắt đường tiêu hóa, đường mật và cả đường sinh dục, tiết niệu.

**2.2.2.1. Thuốc huỷ phó giao cảm**

Atropin sulfat:

Huỷ phó giao cảm cả trung ương và ngoại biên (xin xem bài “Thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật”)

### Hyoscine N-butylbromide

Vì mang amin bậc 4 nên không vào được thân kinh trung ương, chỉ có tác dụng huỷ phó giao cảm ngoại biên.

Tác dụng không mong muốn: khô miệng, mạch nhanh, bí đái, táo bón, rối loạn đi tiêu tiết mắt.

Chống chỉ định: glôcôm góc đóng, phì đại tuyến tiền liệt, nhược cơ, tắc liệt ruột, hẹp môn vị, rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Liều dùng: mỗi lần uống 10 - 20 mg, ngày 3 - 4 lần.

#### *2.2.2. Thuốc chống co thắt cơ trơn trực tiếp*

##### Papaverine hydrochloride

Papaverine là một alkaloid trong nhựa khô của quả cây thuốc phiện, không có tác dụng giảm đau, gây ngủ giống morphin. Tác dụng chủ yếu của papaverine là làm giãn cơ trơn đường tiêu hóa, đường mật và đường tiết niệu.

Chống chỉ định: quá mẫn với thuốc, bloc nhĩ - thất hoàn toàn, mang thai (có thể gây độc cho thai).

Tác dụng không mong muốn: đỏ bừng mặt, nhịp tim nhanh, chóng mặt, nhức đầu, ngủ gà, rối loạn tiêu hóa, viêm gan.

Liều dùng: uống hoặc tiêm (bắp, tĩnh mạch) mỗi lần 30 - 100mg, ngày 2 - 3 lần.

##### Alverine citrate

Là thuốc chống co thắt, tác dụng trực tiếp lên cơ trơn đường tiêu hóa và tử cung. So với papaverine, tác dụng mạnh hơn 3 lần n hưng độc tính kém 3 lần.

Chống chỉ định: tắc nghẽn ruột hoặc liệt ruột, mất trương lực ruột kết.

Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, phản ứng dị ứng.

Liều dùng: mỗi lần uống 60 - 120 mg, ngày 1 - 3 lần.

Các thuốc khác: mebeverine, dicyclomine, phloroglucinol, drotaverine.

## **2.3. Thuốc chống tiêu chảy**

Trong điều trị tiêu chảy, ngoài việc điều trị nguyên nhân, vấn đề ưu tiên trong mọi trường hợp là đánh giá và xử lý đúng những rối loạn nước và điện giải. Các thuốc làm giảm triệu chứng (hấp phụ, bao phủ niêm mạc, giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột) có thể dùng trong một số trường hợp tiêu chảy ở người lớn, nhưng không nên dùng ở trẻ em vì chúng không làm giảm được sự mất dịch và điện giải, mà còn có thể gây ra nhiều tác dụng có hại.

#### *2.3.1. Thuốc uống bù nước và điện giải (ORS, Oresol)*

##### *2.3.1.1. Thành phần và cơ chế tác dụng*

- Thành phần một gói bột (ORS của Unicef)

Natri clorid: 3,5g;

Kali clorid: 1,5g;

Natribicarbonat: 2,5g;

Glucose: 20,0g.

Nước để hòa tan: 1 gói/ 1 lít.

- Cơ chế tác dụng: sự hấp thu của natri và nước ở ruột được tăng cường bởi glucose (hoặc carbohydrate khác). Glucose hấp thu tích cực ở ruột kéo theo hấp thu natri (hệ thống đồng vận chuyển glucose-natri ở ruột non).

Bù kali trong tiêu chảy cấp đặc biệt quan trọng ở trẻ em, vì trẻ mất kali trong phân cao hơn người lớn.

Bicarbonat (hoặc citrat) có tác dụng khắc phục tình trạng nhiễm toan chuyển hóa trong tiêu chảy.

**2.3.1.2. Chỉ định:** phòng và điều trị mất nước và điện giải mức độ nhẹ và vừa.

**2.3.1.3. Chống chỉ định:**

Giảm niệu hoặc vô niệu do giảm chức năng thận. Mất nước nặng (phải truyền tĩnh mạch dung dịch Ringer lactat). Nôn nhiều và kéo dài, tắc ruột, liệt ruột.

**2.3.1.4. Tác dụng không mong muốn:**

Nôn nhẹ, tăng natri máu, suy tim do bù nước quá mức.

**2.3.1.5. Liều dùng:**

- Mất nước nhẹ: uống 50 ml/ kg trong 4 - 6 giờ đầu.

- Mất nước vừa: uống 100 ml/ kg trong 4 - 6 giờ đầu. Sau đó điều chỉnh theo mức độ khát và đáp ứng với điều trị.

Cần tiếp tục cho trẻ bú mẹ hoặc ăn uống bình thường. Có thể cho uống nước trắng giữa các lần uống ORS để tránh tăng natri máu.

### **2.3.2. Các chất hấp phụ, bao phủ niêm mạc ruột**

Do có trọng lượng phân tử cao, cấu trúc phiến mỏng, tính chất dẻo dai nên các chất này có khả năng gắn với protein của niêm mạc đường tiêu hóa, tạo thành một lớp mỏng bao phủ, bảo vệ niêm mạc.

- *Atapulgit*: ngoài tác dụng tạo màng bảo vệ niêm mạc ruột, thuốc còn hấp phụ các độc tố của vi khuẩn, các khí trong ruột, có tác dụng cầm máu tại chỗ.

Liều dùng: gói bột 3g atapulgit hoạt hóa, uống 2 - 3 gói/ ngày.

Không dùng trong điều trị tiêu chảy cấp ở trẻ em.

- *Smecta*: gói bột 3g, 2- 3 gói/ ngày, uống xa bữa ăn.

### **2.3.3. Các chất làm giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột**

### *Loperamid*

Tác dụng: loperamid là opiat tổng hợp nhưng có rất ít tác dụng trên thần kinh trung ương. Loperamid làm giảm nhu động ruột, kéo dài thời gian vận chuyển qua ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa, tăng vận chuyển nước và chất điện giải từ lòng ruột vào máu, tăng trương lực cơ thắt hậu môn.

Chỉ định: điều trị triệu chứng tiêu chảy cấp không có biến chứng hoặc tiêu chảy mạn ở người lớn.

Chống chỉ định: mẫn cảm với thuốc, khi cần tránh ức chế nhu động ruột, viêm đại tràng nặng, tổn thương gan, hội chứng lỵ, trướng bụng.

Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, táo bón, đau bụng, trướng bụng, chóng mặt, nhức đầu, dị ứng.

Liều dùng:

- Người lớn: lúc đầu uống 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2 mg cho tới khi ngừng tiêu chảy. Liều tối đa: 16 mg/ ngày. Không dùng quá 5 ngày trong tiêu chảy cấp.

- Trẻ em: không dùng thường qui trong tiêu chảy cấp. Chỉ dùng cho trẻ em trên 6 tuổi khi thật cần thiết. Mỗi lần uống 2 mg, ngày 2 - 3 lần tùy theo tuổi.

Ngừng thuốc nếu thấy không có kết quả sau 48 giờ.

### *2.3.4. Vi khuẩn và nấm*

#### *2.3.4.1. Lactobacillus acidophilus*

Vi khuẩn sản xuất acid lactic và 2 chất diệt khuẩn: lactocidin và acidophilin. Có khả năng tổng hợp vitamin nhóm B.

Bình thường, các vi khuẩn cộng sinh trong lòng ruột có sự cân bằng giữa vi khuẩn huỷ saccharose và các vi khuẩn huỷ protein. Một số chất tấn công vào vi khuẩn huỷ saccharose như rượu, stress, nhiễm khuẩn, kháng sinh đã gây ra sự mất cân bằng, làm tăng vi khuẩn huỷ protein, dẫn đến rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, táo bón, trướng bụng)

*Lactobacillus acidophilus* có tác dụng lập lại thăng bằng vi khuẩn cộng sinh trong ruột, kích thích vi khuẩn huỷ saccharose phát triển, kíp thích miễn dịch không đặc hiệu của niêm mạc ruột (tăng tổng hợp IgA) và diệt khuẩn.

Chỉ định: các tiêu chảy do loạn khuẩn ở ruột

Chế phẩm: Antibio: gói bột 1g chứa 100 triệu vi khuẩn sống.

Người lớn uống mỗi lần 1 gói, ngày 3 lần. Trẻ em uống mỗi ngày 1- 2 gói.

#### *2.3.4.2. Saccharomyces boulardii*

Là nấm men có tác dụng tổng hợp vitamin nhóm B, kìm khuẩn, diệt *Candida albicans*, kích thích miễn dịch không đặc hiệu.

Chỉ định: dự phòng và điều trị tiêu chảy do dùng kháng sinh, tiêu chảy cấp.

Vì nấm men là các tế bào sống nên không được trộn vào nước hay thức ăn nóng (trên 50°C), quá lạnh hoặc có rượu. Không dùng cùng với các thuốc chống nấm.

Chế phẩm: Ultra- levure, viên nang chứa *Saccharomyces boulardii* đông khô 56,5mg. Mỗi lần uống 1 viên, ngày 4 lần.

## **2.4. Thuốc lợi mật và thuốc thông mật**

### **2.4.1. Thuốc lợi mật**

Phân biệt hai loại:

- Thuốc lợi mật nước (secretin, thuốc cường phó giao cảm) làm tăng bài tiết nước và điện giải của tế bào biểu mô đường mật, gây tăng tiết mật loãng.
- Thuốc lợi mật thực thụ kích thích tế bào gan tăng bài tiết mật giống như mật sinh lý. Tuỳ theo nguồn gốc, có:

#### **2.4.1.1. Thuốc lợi mật có nguồn gốc động vật**

Đó là muối mật, các acid mật, hoặc mật toàn phần đã loại bỏ sắc tố và cholesterol

Chế phẩm: Bilifluine, viên nang 0,1g, uống 2 viên trước mỗi bữa ăn trưa và tối.

#### **2.4.1.2. Thuốc lợi mật có nguồn gốc thực vật : nghệ, actiso, boldo.**

Thường dùng chế phẩm phối hợp nhiều cây thuốc

#### **2.4.1.3. Thuốc lợi mật tổng hợp**

- Cyclovalon: viên bao đường 50 mg, uống 6 - 12 viên/ ngày
- Anéhol trithion: dạng thuốc hạt có 0,0125g/ hạt. Mỗi ngày uống 3 - 6 hạt.

### **Chỉ định chung của các thuốc lợi mật**

- Điều trị triệu chứng các rối loạn tiêu hóa: trướng bụng, đầy hơi, ợ hơi, buồn nôn
- Điều trị phụ trợ chống táo bón

**Chống chỉ định:** tắc mật và suy gan nặng

### **2.4.2. Thuốc thông mật**

Là những thuốc gây co thắt túi mật, đồng thời làm giãn cơ tròn Oddi. Mật hoàn toàn thoát khỏi túi mật.

Về mặt sinh lý, tác dụng này phụ thuộc vào cholecystokinin pancreaticozinin (CCK - PZ) do tá tràng tiết ra khi lipid và peptid từ dạ dày trào n xuống. Hầu như các thuốc có tác dụng thông mật là do làm bài tiết CCK - PZ.

**Chỉ định:** các rối loạn tiêu hóa như đầy bụng, chậm tiêu, ợ hơi, buồn nôn

**Chống chỉ định:** sỏi đường mật, có tiền sử amip.

Các thuốc: Sorbitol gói bột 5g. Mỗi lần pha 1 gói trong nư óc, uống trước bữa ăn.

Magnesi sulfat: uống 2 - 5g

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của thuốc kháng acid magnesi hydroxyd và nhôm hydroxyd.
2. Trình bày cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của thuốc kháng histamin  $H_2$  và thuốc ức chế  $H^+ / K^+$ - ATPase.
3. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các muối bismuth.
4. Vẽ sơ đồ để phân tích vị trí, cơ chế tác dụng và nêu chỉ định điều trị của các thuốc gây nôn và chống nôn.
5. Trình bày về phân loại và cơ chế tác dụng của các thuốc nhuận tràng và thuốc tẩy thường dùng.
6. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của bisacodyl và magnesi sulfat.
7. Nêu các nhóm thuốc điều hòa chức năng vận động đường tiêu hóa. Mỗi nhóm kể tên 1-2 thuốc đại diện.
8. Trình bày cơ chế tác dụng, tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của domperidone và metoclopramid.
9. Trình bày cơ chế tác dụng, tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của hyoscin N- butylbromid, papaverin và alverin citrat.
10. Trình bày tác dụng, áp dụng điều trị của ORS.
11. Trình bày tác dụng, áp dụng điều trị của các thuốc chống tiêu chảy: atapulgit, loperamide, vi khuẩn lactobacillus acidophilus, nấm saccharomyces boulardii.

Phân biệt tác dụng của thuốc lợi mật và thuốc thông mật, áp dụng điều trị của các thuốc này.

## Bài 28: THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN HÔ HẤP

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Phân biệt được cơ chế tác dụng của thuốc làm long đờm, thuốc chữa ho, thuốc chữa hen, thuốc dùng trong hồi sức hô hấp.
2. Trình bày được tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của:
  - *N-acetylcysteine, bromhexine*
  - *Codein, dextromethorphan*
  - *Thuốc cường β<sub>2</sub> adrenergic, thuốc huỷ phó giao cảm (ipratropium), theophyllin.*
  - *Glucocorticoid (trong điều trị hen)*
  - *Cafein và nikethamide*
3. Nêu được cách sử dụng thuốc trong điều trị hen.

### 1. THUỐC LÀM THAY ĐỔI BÀI TIẾT DỊCH KHÍ - PHẾ QUẢN

Dịch khí- phế quản được bài tiết:

- Từ các tế bào niêm mạc: các tế bào hình đài tiết dịch nhày (do có nhiều mucoprotein và mucopolysaccharid) và các tế bào thanh dịch tiết dịch lỏng, độ quánh thấp.
- Từ các tuyến tiết dưới niêm mạc: là tuyến hỗn hợp tiết nước hoặc dịch nhày. Acetylcholin và các thuốc cường phó giao cảm làm tăng bài tiết dịch khí - phế quản.

Dịch khí- phế quản là chất làm dịu tự nhiên của niêm mạc đường hô hấp. Dịch nhày có tác dụng bám dính các hạt bụi, vi khuẩn, sau đó nhờ hệ thống lông mao đầy chúng ra ngoài.

#### 1.1. Thuốc làm giảm tiết dịch

Thuốc huỷ phó giao cảm hoặc thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>. Thực tế ít dùng vì có thể làm chất tiết đặc quánh, khó tống ra ngoài, dễ gây xẹp phế nang.

#### 1.2. Thuốc làm long đờm

##### 1.2.1. Thuốc làm tăng dịch tiết

Là thuốc làm tăng bài tiết dịch ở đường hô hấp, bảo vệ niêm mạc chống lại các tác nhân kích thích và khi làm tan được những tác nhân đó sẽ cho phép loại trừ chúng dễ dàng. Có 2 cơ chế tác dụng:

*1.2.1.1. Kích thích các receptor* từ niêm mạc dạ dày để gây phản xạ phó giao cảm làm tăng bài tiết dịch ở đường hô hấp, nhưng liều có tác dụng thường làm đau dạ dày và có thể gây nôn. Một số thuốc thường dùng là:

- Natri iodid và kali iodid: uống 1 - 2g/ ngày. Dùng kéo dài làm tích luỹ iod. Không dùng cho phụ nữ có thai, trẻ em, người bị bướu giáp.
- Natri benzoat: uống 1 - 4 g/ ngày. Dùng kéo dài làm tích luỹ Na<sup>+</sup>.
- Amoni acetat: 0,5- 1g/ ngày. Không dùng ở người suy gan hoặc suy thận
- Ipecac hoặc ipecacuanha, hoạt chất là emetin. Dùng liều thấp (tối đa 1,4 mg alcaloid) trong trường hợp ho có đờm. Liều cao gây nôn.

#### *1.2.1.2. Kích thích trực tiếp các tế bào xuất tiết*

Thường dùng các tinh dầu bay hơi như terpin, gaicol, eucallyptol. Những tinh dầu này còn có tác dụng sát khuẩn.

Không dùng gaicol cho trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

#### *1.2.2. Thuốc làm tiêu chất nhày*

Các thuốc này làm thay đổi cấu trúc, dẫn đến giảm độ nhớt của chất nhày, vì vậy các “nút” nhày có thể dễ dàng di chuyển ra khỏi đường hô hấp nhờ hệ thống lông chuyển hoặc sự khạc đờm. Những thuốc có nhóm thiol tự do (như acetylcystein) có tác dụng cắt đứt các cầu nối disulfit —S—S— của các sợi mucopolysaccharid nên làm lỏng dịch tiết của niêm mạc phế quản.

Các thuốc làm tiêu chất nhày có thể làm phá vỡ hàng rào chất nhày bảo vệ ở dạ dày, phải thận trọng ở những người có tiền sử loét dạ dày - tá tràng.

##### *1.2.2.1. N-acetylcystein*

Dùng làm thuốc tiêu chất nhày trong bệnh nhày nhót, các bệnh lý hô hấp có đờm nhày quánh như trong viêm phế quản cấp hoặc mạn. Còn dùng làm thuốc giải độc khi dùng quá liều paracetamol.

Không dùng ở người có tiền sử hen (nguy cơ phản ứng co thắt phế quản)

Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, nôn, buồn ngủ, nhức đầu, phản ứng dị ứng.

Không dùng đồng thời với các thuốc chống ho hoặc các thuốc làm giảm bài tiết dịch phế quản.

Liều dùng: Uống mỗi lần 200 mg, ngày 3 lần.

Khí dung 3- 5 mL dung dịch 20%, 3- 4 lần/ ngày.

Nhỏ trực tiếp vào khí quản 1 - 2 mL dung dịch 10- 20%, mỗi giờ 1 lần. Do tác dụng nhanh, đôi khi có thể làm tràn dịch trong khí quản nếu người bệnh không có khả năng ho để tổng ra ngoài kịp thời. Có thể hút đờm loãng bằng máy hút.

##### *1.2.2.2. Bromhexin (Bisolvon)*

Dùng điều trị những rối loạn hô hấp đi kèm với ho có đờm. Khi điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp, bromhexin làm tăng sự xâm nhập của một số kháng sinh vào dịch bài tiết phế quản, tăng đáp ứng với kháng sinh.

Thận trọng ở người có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, bệnh hen, suy gan hoặc suy thận nặng. Tác dụng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa, tăng nhẹ enzym gan, chóng mặt, nhức đầu, phát ban ở da. Khí dung bromhexin đôi khi gây ho hoặc co thắt phế quản ở những người nhạy cảm.

Liều dùng: uống mỗi lần 8 - 16 mg, ngày 3 lần.

Có thể dùng đường khí dung, tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm.

*1.2.2.3. Các thuốc khác:* Carbocistein, mucothiol, mecytein...

## 2. THUỐC CHỮA HO

Ho lú cù chõ tù vò sinh lý quan träng ®Ó tèng ra ngoài cù c dò vÈt è phòn trän cña ®-êng h« hÈp cù thõ g®y t¾c ®-êng thè. Ho cùng cù thõ lú triØu chøng cña mét sè rèi lo¹n trong cù thõ (hen, truo ng-îc d¹ dñy - thùc qu¶n...), mµ khi ®iØu trø nh÷ng bÖnh nøy sì gi¶m ho, nh-ng nhiØu khi cùng cùn ®iØu trø triØu chøng.

Chù dñg thuèc gi¶m ho trong tr-êng hîp ho kh«ng cù ®êm (ho khi cùm cùm, ho do kÿch øng, dò øng), ho nhiØu lúm ng-éi bÖnh mót máí, mÈt ngñ.

Kh«ng dñg thuèc lúm gi¶m ho trong tr-êng hîp ho cù ®êm (trong bÖnh viªm phØ qu¶n m¹n, gi·n phØ qu¶n...) v× ho ®-îc coi nh- cù chõ b¶o vò cù lì i, lúm s¹ch ®-êng thè.

Cù thuèc gi¶m ho ®-îc chia lúm 2 lo¹i:

### 2.1. Thuốc giảm ho ngoại biên

Lúm gi¶m nh¹y cùm cña cù receptor g®y ph¶n x¹ ho è ®-êng h« hÈp

- Thuèc lúm dòu ho do cù t,c dông b¶o vò, bao phñ cù receptor cùm gi ,c è hæng, hçu: glycerol, mÈt ong, cù siro ®-êng mña...

- Thuèc g®y tª cù ngän d®y thçn kinh g®y ph¶n x¹ ho: benzonat, b¹c hµ (menthol), lidocain, bupivacain.

### 2.2. Thuốc giảm ho trung ương

Cù thuèc nøy øc chõ trùc tiØp, lúm n°ng cao ng-ì ng kÿch thÿch cù a trung tºm ho è hµnh tuù, ®ång thêi cù t,c dông an thçn, øc chõ nhÑ trung tºm h« hÈp.

#### 2.2.1. Alcaloid của thuốc phiện và các dẫn xuất

##### 2.2.1.1. Codein

Codein (methylmorphin) lú alcaloid cña thuèc phiØn. Trong cù thõ, kho¶ng 10% codein b¢ khõ methyl thµnh morphin.

So ví i morphin, codein ®-îc hÈp thu tèt h-n khi uèng, Ýt g®y t,o bän hoÆc co thÿt ®-êng mÈt, Ýt g®y øc chõ h« hÈp vµ Ýt g®y nghiØn h-n nh-ng t,c dông gi¶m ®au còng kđm h-n.

ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI  
SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA

Codein cǎ t,c dōng gi|m ho do øc chõ truc ti|p trung t|m ho, nh-ng l|um kh« v|p t|ng ®é qu,nh cña d|ch ti|t ph|n. D|ng codein trong tr-êng h|p ho khan g|y kh|a ch|u, m|t ngñ v|p trong c,c chøng ®au nhñ v|p v|o|a.

Chèng ch| ®pnh: mÉn c|l|m v| i thuèc, tr| em d-í i 1 tuæi, bÖnh gan, suy h« h|p, phô n÷ cã thai.

LiÙu d|ng ®iÙu tr| ho khan: uèng mci l|cn 10- 20 mg, nguy 3 – 4 l|cn.

#### 2.2.1.2. *Pholcodin*

T,c dōng gi|m ho m|nh h-n codein 1,6 l|cn, Ýt g|y t,c dōng kh«ng mong muèn h-n.

LiÙu d|ng: 5- 15 mg/ nguy

#### 2.2.1.3. *Thuốc giảm ho không gây nghiện*

\* Dextromethorphan:

Lµ ch|t tæng h|p, ®ång ph|n D cña morphin nh-ng kh«ng t,c dōng l|n c,c receptor cña morphin n|n kh«ng g|y nghiØn, kh«ng cã t,c dōng gi|m ®au v|p r|t t,c dōng an thçn. Do øc chõ trung t|m ho, dextromethorphan cã t,c dōng chèng ho t-»ng tù codein, nh-ng Ýt g|y t,c dōng phô h-n.

Dextromethorphan ch| ®pnh tèt trong tr-êng h|p ho khan, m|n tÝnh.

Chèng ch| ®pnh: qu,mÉn v| i thuèc, tr| em d-í i 2 tuæi, ®ang ®iÙu tr| b»ng thuèc øc chõ monoaminoxydase (MAO).

Th|n træng: ng- i cã nguy c- hoÆc ®ang suy gi|m h« h|p, tiÙn s| b| hen, d|p øng.

LiÙu d|ng: uèng mci l|cn 10- 20 mg, 4 gi / l|cn hoÆc mci l|cn 30 mg, 6 - 8 gi / l|cn, t i ®a 120 mg/ nguy.

\* Noscapin:

T,c dōng, c,ch d|ng, t,c dōng kh«ng mong muèn v|p th|n træng t-»ng tù nh-dextromethorphan.

Kh«ng d|ng cho phô n÷ cã kh|l n|ng mang thai (v|x nguy c- g|y ®ét biØn)

LiÙu d|ng: mci l|cn 15 - 30 mg, nguy 3 l|cn.

#### 2.2.2. *Thuốc giảm ho kháng histamin*

Mét sè thuèc cã t,c dōng kh|ng histamin H<sub>1</sub> trung -»ng v|p ngo|i bi|n (kh|ng H<sub>1</sub> thõ h|o 1) ®ång th i cã t,c dōng chèng ho, kh|ng cholinergic, kh|ng serotonin v|p an t h n.

Ch| ®pnh: c,c chøng ho khan do d|p øng, do kÝch th ch, nh t l|p v  ban ®a|m.

T,c dōng an th n cña thuèc l|p ®iÙu b t l i khi d|ng thuèc ban nguy, nh-ng cã th  thu n l i khi ho ban ®a|m.

C,c thuèc:

- Alimemazin: ng- i l n uèng 5 - 40mg/ nguy, chia nhiÙu l|cn.

Trị em: 0,5- 1 mg/ kg/ ngày, chia nhiều lần.

- Diphenhydramin: mỗi lần uống 25 mg, 4 - 6 giờ/ lần.

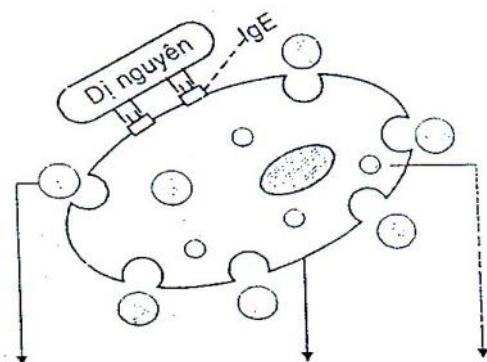
### 3. THUỐC CHỮA HEN PHẾ QUẢN

#### 3.1. Đại cương

Hen phổi quanh lumen hít chênh viarm mìn tinh <sup>®</sup>-êng hít hít, cản gia tăng tinh phổi ởng cản phổi quanh ví i c,c t,c nh<sup>c</sup>n g<sup>c</sup>y k<sup>c</sup>ch, g<sup>c</sup>y n<sup>a</sup>n t<sup>c</sup>nh tr<sup>c</sup>ng co th<sup>c</sup>t, ph<sup>c</sup>i n<sup>c</sup>, t<sup>c</sup>ng xu<sup>c</sup>t ti<sup>c</sup>t è phổi quanh, lumen t<sup>c</sup>c ngh<sup>c</sup>n <sup>®</sup>-êng th<sup>c</sup>.

Hen phổi quanh cản thô do d<sup>c</sup>b<sup>c</sup> ơng (boi, ph<sup>c</sup>n hoa, l<sup>c</sup>ng vò, thuc ph<sup>c</sup>em...) ho<sup>c</sup>c kh<sup>c</sup>ng do d<sup>c</sup>b<sup>c</sup> ơng (nhi<sup>c</sup>m khu<sup>c</sup>n, r<sup>c</sup>o<sup>c</sup>n néi ti<sup>c</sup>t, g<sup>c</sup>ng s<sup>c</sup>c, d<sup>c</sup>ng thu<sup>c</sup>c chêng vi<sup>c</sup> m kh<sup>c</sup>ng steroid...)

Ở ng-êi hen do d<sup>c</sup>b<sup>c</sup> ơng, khi ti<sup>c</sup>t p<sup>c</sup>xoc ví i d<sup>c</sup>b<sup>c</sup> nguy<sup>c</sup>n, r<sup>c</sup>t nhi<sup>c</sup>t ch<sup>c</sup>t trung gian haa hac <sup>®</sup>-t<sup>c</sup>c gi<sup>c</sup>p<sup>c</sup>i phâng t<sup>c</sup> d<sup>c</sup>ng b<sup>c</sup>o (t<sup>c</sup> b<sup>c</sup>o mastocyt), g<sup>c</sup>y nhi<sup>c</sup>t c<sup>c</sup> d<sup>c</sup>ng è phổi quanh v<sup>c</sup> c<sup>c</sup> n<sup>c</sup>i kh<sup>c</sup>c trong c<sup>c</sup> thô.



#### *Giải phóng từ hạt*

*Giải phóng ngay*

Histamin

Protease

Heparin

Yếu tố ho<sup>c</sup>i tö u (TNF)

#### *Giải phóng từ màng*

*Chuyển hóa lipid, sau*

hàng phút

C<sub>c</sub>c prostaglandin

(PGD<sub>2</sub>)

C<sub>c</sub>c leucotrien(LTC<sub>4</sub>,D<sub>4</sub>)

Yếu tố ho<sup>c</sup>t haa ti<sup>c</sup>u

c<sup>c</sup>u(PAF)

#### *Sản xuất cytokin*

*Tổng hợp ARN<sub>m</sub> và protein*

mới, sau hàng giờ

C<sub>c</sub>c Interleukin (IL)

IL 1 IL 3

IL 4 IL 5

IL 6 IL 8

TNF

**Hình 28.1. Các chất trung gian hóa học được giải phóng khỏi dương bào trong phản ứng dị ứng**

Nóu ph, t hiÖn ®-t c dØ nguyªn g©y bÖnh, cä thØ ®iØu trØ b»ng ph-¬ng ph, p gi¶m mÉn c¶m ®Æc hiÖu.

SiØu trØ kh«ng ®Æc hiÖu bÖnh hen, theo c¬ chØ bÖnh sinh, cä hai nhäm thuéc ®-t c dïng:

- C, c thuéc lµm gi· n phØ qu¶n: thuéc c-êng  $\beta_2$  adrenergic, thuéc huû phã giao c¶m, theophyllin.

- C, c thuéc chèng viªm: corticoid, cromolyn natri.

Thuéc kh, ng leucotrien (montelukast, zafirlukast) lµm gi¶m t,c dông co thât phØ q u¶n vµ g©y viªm cña LTD<sub>4</sub>.

### 3.2. Thuốc làm giãn phế quản

#### 3.2.1. Thuốc cường $\beta_2$ adrenergic

##### 3.2.1.1. Cơ chế tác dụng

C-tr¬n ®-êng h« hÆp cä nhiØu receptor  $\beta_2$ , khi bØ kÝch thÝch sÍ g©y gi· n c¬ tr¬n khÝ phØ qu¶n do lµm t»ng AMPv trong tØ buo.

Khi dïng d-í i d¹ng khÝ dung, c, c thuéc c-êng  $\beta_2$  øc chØ gi¶li phäng histamin vµ leucotrien khái d-ì ng buo è phæi, lµm t»ng chøc phÆn cña hÖ thèng l«ng mao, gi¶m tÝnh thÊm cña mao m¹ch phæi vµ øc chØ phospholipase A<sub>2</sub>, t»ng kh¶i n»ng chèng viªm cña corticoid khÝ dung.

##### 3.2.1.2. Phân loại

C, c thuéc c-êng  $\beta_2$  adrenergic ®-t c chia lµm 2 lo¹i:

- Lo¹i cä t,c dông ng¼n (short acting  $\beta_2$  agonist: SABA): salbutamol, terbutalin, fenoterol... chñ yØu dïng ®Ø c¾t c¬n hen; Dïng d-í i d¹ng hÝt, t,c dông sau 2 - 3 phót, kÐo dµi 3- 5 giê.

- Lo¹i cä t,c dông dµi (long acting  $\beta_2$  agonist: LABA): salmeterol, formoterol... g¾n vµo receptor  $\beta_2$  m¹nh h-n salbutamol, t,c dông kÐo dµi kho¶ng 12 giê, dïng phèi hîp ví i corticoid ®Ø dù phßng dµi h¹n vµ kiÓm so,t hen.

##### 3.2.1.3. Tác dụng không mong muốn và thận trọng

- T,c dông kh«ng mong muèn th-êng gÆp: ®, nh trèng ngùc, nhØp tim nhanh, run nhÑ (®Æc biØt è ®Çu ngan tay). HiØm gÆp: nhøc ®Çu, mÆt ngñ, gi· n m¹ch ngo¹i biªn, lo¹n nhØp tim, h¹ kali m,u, t»ng glucose vµ acid bÐo tù do trong m,u, ph¶n øng qu, mÉn. Dïng ®-êng khÝ dung cä thØ g©y co thât phØ qu¶n.

Dïng nhiØu l¢n sÍ cä hiÖn t-í ng quen thuéc nhanh do sè l-í ng receptor  $\beta_2$  cña phØ qu¶n gi¶m d¢n (c¬ chØ ®iØu hØa gi¶m), bÖnh nh©n cä xu h-í ng ph¶i t»ng liØu.

- ThÆn træng: c-êng tuyØn gi,p, bÖnh tim m¹ch, t»ng huyØt ,p, lo¹n nhØp tim, ®, i th,o ®-êng, ®ang ®iØu trØ b»ng MAOI.

### 3.2.1.4. Các thuốc

#### - Salbutamol

Chữ ®phnh: hen, thíc nghin ®-êng hu hep hai phoc ®-í c, chèng ®Í non.

Liòu ding:

. C-n hen chép: hut ®phnh liòu mci lçn 100 - 200 µg (1- 2 xbt), tei ®a 3- 4 lçn/ nguy. Hoæc: tiãm bãp hoæc tiãm d-í i da mci lçn 500 µg, nhãc líi sau mci 4 giãe nóu cçn.

. C-n hen chép nghiãm træng: dung døch khu dung 2,5 – 5 mg, tei ®a 4 lçn/ nguy hoæc tiãm tñnh m¹ch ch m 250 µg, ding nhãc líi nóu cçn.

. S o ph ng c-n hen do g ng sức: hut 100 - 200 µg (1- 2 xbt) tru c khi v n ®éng 15- 30 ph ot, hoæc uèng 2- 4 mg tr-í c khi v n ®éng 2 giãe.

Ding ®-êng khu dung, n ang ®é thu c trong m u ch  b ng 1/10 - 1/50 so với liòu uèng.

#### - Terbutalin

Chữ ®phnh: gièng nh- salbutamol

Liòu ding: c-n hen chép: hut 250 - 500 µg (1- 2 lçn xbt), tei ®a 3- 4 lçn/ nguy, hoæc tiãm d-í i da, tiãm bãp hoæc tñnh m¹ch ch m 250 - 500 µg, tei ®a 4 lçn/ nguy.

Bambuterol l u ti n thu c c na terbutalin, mci nguy uèng mét lçn 10 - 20 mg tr-í c khi ®i ng n

#### - Salmeterol

Chữ ®phnh: ®iòu tr  dù ph ng d ui hun b nh hen, thíc nghin ®-êng hu hep phoc hai ®-í c (k  c  hen ban ®am v  ph ng co th t ph  qu ln do g ng sức) è ng- i ph li ®iòu tr  b ng thu c giãn ph  qu ln th- eng xuyên, b nh ph ai thíc nghin m¹n t nh.

Liòu ding:

. B nh hen: mci lçn hut 50 - 100 µg (2- 4 xbt), 2 lçn/ nguy.

Trẻ em tr n 4 tuổi: mci lçn hut 50 µg (2 xbt), 2 lçn/ nguy.

. B nh ph ai thíc nghin m¹n t nh: mci lçn hut 50 µg (2 xbt), 2 lçn/ nguy.

### 3.2.2. Thuốc huỷ phô giao cảm

Ipratropium bromid (Atrovent) l u d nh xuất amin b c 4, ding ®-êng hut. Khi khu dung, ch  khoảng 1% thu c ®-í c hup thu, 90% b  nuốt vào ®-êng tiãu h a, kh ng ®-í c hup thu, th li theo ph n n n  t gây t c d ng không mong muốn toàn th n.

T c dụng gi n ph  qu ln c na ipratropium tr n ng- i b nh hen th- eng ch m v  kh ng m¹nh b ng thu c c- eng  $\beta_2$  t c d ng ng n (SABA), n n th- eng ch  ®-í c ph ei h p s  d ng khi c c thu c SABA kh ng ® n m¹nh hoæc c a t c d ng ph  n ng. Ph ei h p ipratropium v i SABA l um gi n ph  qu ln m¹nh h n, cho ph  p gi lm liòu SABA n n hun ch  ®-í c t c

dòng phô cña SABA. Khý dung ipratropium cã t,c dòng tèi ®a sau 30 - 60 phót, thêi gian t,c dòng kđo dµi 3- 6 giê.

Ipratropium còng cã t,c dòng tèt trong ®iòu trØ bÖnh phæi t%c nghïn m¹n tñnh.

Thñen træng: tñng nh-n ,p, phx ®1i tuyñn tiòn liÖt vµ t%c nghïn dßng ch¶y ra tñ bµng quang, cã thai vµ cho con b o.

T,c dòng kh«ng mong muốn: kh« miÖng, bu n n«n, t,o b n, ®au ®Çu.

Liòu d i ng: h t ®phnh liòu: m ci l n 20- 40 µg (1- 2 x t), 3-4 l n/ nguy.

Berodual (ipratropium bromid + fenoterol): m ci l n x t c  20 µg ipratropium vµ 50 µg fenoterol. Liòu th ng th- ng 1- 2 x t/ l n, nguy 3 l n.

Oxitropium cã t,c dòng t- ng t u nh- ipratropium.

### 3.2.3. *Theophylin và d n xuất*

Theophylin l p base xanthin (c i ng v  i cafein vµ theobromin) c  nhi u trong ch l, c  ph , ca cao.

#### 3.2.3.1. *C ch  t c dụng v  t c dụng d ng d ng*

Do  c chế phosphodiesterase - enzym gi ng h a AMPv, theophylin l pum t ng AMPv trong t  b o n n t,c dòng t- ng t u thu c c- ng adrenergic.

- Tr n học h p: l pum gi n ph  qu n, ® ng th i k ch thích trung tâm học h p   h nh n o, l pum t ng bi n ®  v  t n s  h c h p.

- Trên tim mạch: l pum t ng bi n ® , t n s  v  l-u l- ng tim, t ng s  d ng oxy c n  c- tim v  t ng l-u l- ng mạch vành.

- Tr n th n kinh trung - ng: t,c dòng kích thích th n kinh trung - ng k m cafein, l pum d ng cho c,c hoạt ® ng c n  v n o, g y m t ng n c  th  do t,c dòng l n h  th ng l- i k ch thích.

- L pum gi n c- tr- n ®- ng m t v  niệu qu n.

- T,c dòng l i niệu k m theobromin.

Theophylin ®- c chuyển h a qua gan. N ng ®ở trong huyết t- ng, thời gian b n th i c n  theophylin thay ® i ®,ng k  trong m t s  t nh tr ng sinh l y v  b nh l y (t ng trong suy tim, xơ gan, nhiễm virus, ng- i cao tuổi) hoặc do t- ng t,c thu c, trong khi gi i i h n an toàn giữa li u ®i u tr  v  li u ® c c n  theophylin kh  h p. T,c dòng gi n ph  qu n c n  theophylin kh ng m nh b ng c,c thu c k ch thích  $\beta_2$ , trong khi nguy c- xuất hiện c,c t,c dòng không mong muốn kh  cao, v  v y theophylin kh ng ®- c l u ch n ®Çu ti n trong c t c- hen.

Hiện nay, theophylin u ng gi i phóng nhanh  t ®- c d i ng trong ®i u tr  hen, ch n y u d i ng theophylin gi i ph ng ch m, duy tr  ® n n ng ®  thu c trong mẫu trong 12 gi  ®  ®i u tr  dù ph ng v  ki m soát hen v  ® m. Trong c- hen n ng, theophylin ®- c d i ng

phèi hít ví i c,c thuès c-êng  $\beta_2$  hoăc corticoid  $\circledast$  ljm t'ng t,c dōng gi·n phõ qu n, nh-nh l'i cã th  ljm t'ng t,c dōng không mong muốn của thu c c-êng  $\beta_2$  (h<sup>1</sup> kali m,u).

Theophylin c a th  d ng  $\circledast$ -êng ti m l u aminophylin, h n h p c a theophylin v  ethylendiamin, tan trong n- c g p 20 l n so v  i theophylin  $\circledast$ -n  $\circledast$ ec. Trong  $\circledast$ i u tr  c-n hen n ng, ti m t nh mạch aminophylin r t ch m (t  nhất trong 20 ph t).

### 3.2.3.2. Ch ng ch  đ nh v  th n trọng

Ch ng ch   $\circledast$ nh: qu, m n v  i thu c, lo t d<sup>1</sup> d uy - t, trung ti n triển, r i loạn chuyển hóa porphyrin,  $\circledast$  ng kinh kh ng ki m so,t  $\circledast$ -t c.

Th n tr ng: bệnh tim, t ng huyết ,p, c-êng gi,p, ti n s  lo t d<sup>1</sup> d uy- t, trung, suy gan,  $\circledast$  ng kinh, c  thai v  cho con b , ng- i cao tuổi,  $\circledast$ ang b  s t, d ng c ng c,c thu c  c ch  enzym chuyển hóa thu c ở gan.

3.2.3.3. Tác dụng không mong muốn: th- ng g p nhịp tim nhanh, t nh tr ng k ch thích, b n ch n, bu n n n, n n.  t g p: k ch  ng  $\circledast$ -êng ti u h a,  $\circledast$ au  $\circledast$  u, ch ng m t, m t ng n, run, co giật, loạn nhịp tim, h<sup>1</sup> huy t ,p, ph n  ng d   ng.

### 3.2.3.4. Li u d ng:

Vi n theophylin gi i ph ng ch m (Theostat, Nuelin SA): m i l n uống 200 - 400 mg, c,c ch 12 gi  u ng 1 l n.

Hen ban  $\circledast$ m: u ng m t lần duy nhất vào buổi t i v  i li u b ng t ng li u dùng trong m t ng y.

. Aminophylin: u ng m i lần 100 - 300 mg, ngày 3- 4 l n, sau b a ăn.

Ti m t nh mạch ch m  t nhất trong 20 ph t li u 5 mg/ kg.

## 3.3. Thu c ch ng viêm

### 3.3.1. Glucocorticoid (GC)

Glucocorticoid c a hi u quái r t t t trong  $\circledast$ i u tr  hen, do thu c c a t,c d ng ch ng viêm, ljm giảm phi  n , giảm b i ti t dịch nh y vào l ng ph  qu n v  ljm giảm c,c ph n  ng d   ng. Glucocorticoid ph c h i  $\circledast$ ,p  ng c a c,c receptor  $\beta_2$  v  i c,c thu c c-êng  $\beta_2$  adrenergic (xin xem thêm bài “Hormon vào th t th n”).

- *D ng dưới dạng h t của t,c d ng t t,  $\circledast$ 0  $\circledast$ i u tr  d u ph ng hen khi ng- i b nh ph i d ng thu c c-êng  $\beta_2$  nhi u h n 3 l n/ tu n,  t g y t,c d ng không mong muốn toàn th n. B t buộc phải d ng thu c  $\circledast$ 0  $\circledast$ en  $\circledast$ 1t l i i  ch t i  $\circledast$ a v  ljm giảm nguy cơ t ng n ng c a hen.*

T,c d ng không mong muốn t i ch  th- ng g p khi d ng GC h t l u nhi m nấm *Candida* mi ng h ng, kh n tiếng v  ho. D ng li u cao k o dài c a th  l i i  ch t i  $\circledast$ a v  ljm giảm nguy cơ t ng n ng c a hen.

C,c GC d ng  $\circledast$ -êng h t: beclometason dipropionate, budesonid v  fluticasone propionate. (ba thu c n y c a t,c d ng t ng  $\circledast$ -ng nhau), ciclesonide, mometasone furoate.

\* Beclometason dipropionat (Becotide): khý dung ®phnh liòu mci lcn 100 - 400 µg, 2 lcn/ ngý, sau ®ä ®iòu chñnh theo ®, p øng cña ng-êi bñnh.

\* Budesonid (Pulmicort): hýt mci lcn 200 µg, 2 lcn/ ngý.

Chõ phñm phèi híp: Symbicort chøa formoterol vµ budesonid ví i c,c hñm l-ñng formoterol/ budesonid mci lcn xpt lµ 4,5 µg/ 80 µg; 4,5µg/ 160 µg; 9µg/ 320µg.

Ng-êi lí n vµ trí em træn 12 tuæi: mci lcn 1 - 2 xpt, ngý 2 lcn.

Síòu trø duy træ: 1 lcn xpt/ ngý.

\* Fluticasone propionate: hýt ®phnh liòu mci lcn 100 - 250 µg, 2 lcn/ ngý.

trí em 4- 16 tuæi: mci lcn 50- 100 µg, 2 lcn/ ngý

Chõ phñm phèi híp: Seretide chøa salmeterol vµ fluticasone propionate ví i c,c hñm l-ñng salmeterol / fluticasone propionate mci lcn xpt lµ 25 µg/ 50 µg; 25 µg/ 125 µg; 25 µg/ 250 µg

Ng-êi lí n vµ trí em træn 12 tuæi: mci lcn 2 xpt, ngý 2 lcn.

Dñ ng chõ phñm cä hñm l-ñng thuëc phií híp ví i mœc ®é nñng cña bñnh hen.

\* Ciclesonide: ng-êi lí n xpt mci ngý mét lcn 160 µg.

\* Mometasone furoate: ng-êi lí n hýt 200 - 400 µg vµo buæi tèi hoæc chia lµm 2 lcn trong ngý.

- Dùng toàn thân: ®iòu trø c-n hen cÊp nñng hoæc ®Ó kiÓm so,t hen m¹n tñnh nñng.

. Hen nñng cÊp tñnh: ng-êi lí n uèng prednisolone 40 - 50 mg/ ngý, Ýt nhñEt trong 5 ngý (trí em 1- 2 mg/ kg/ ngý, trong 3 ngý), sau ®ä ®iòu chñnh liòu theo ®, p øng cña ng-êi bñnh, hoæc ti'am tñnh m¹ch hydrocortisone 400 mg/ ngý, chia lµm 4 lcn.

. Hen m¹n tñnh nñng kh«ng ®, p øng ®Çy ®ñ ví i c,c thuëc chèng hen kh,c, hýt GC liòu cao phèi híp ví i uèng GC mci ngý mét lcn vµo buæi s,ng. Tæm liòu thÊp nhñEt ®ñ kiÓm so,t ®-Íc triÖu chøng

### 3.3.2. Cromolyn natri

- T,c dñng: øc chõ d-ì ng bµo cña phæi gi¶i phñng c,c chñt trung gian hää häc do ®, p øng ví i c,c kÝch thÝch hoæc do t-ñng t,c kh,ng nguyªn - kh,ng thØ IgE.

Úc chõ t,c dñng ho¹t hää cña c,c peptid hää h-íng ®éng træn b¹ch cÇu trung tñnh, -a acid hoæc ®-n nh®n.

Cromolyn natri chñ cä t,c dñng phñng c-n, ngñn ngóa ®, p øng hen ví i c,c kÝch thÝch do dñ øng hoæc kh«ng do dñ øng, ®-Íc dñng ®iòu trø dñi hñn sñ m trong hen, kh«ng cä t,c dñng ®iòu trø c-n hen cÊp. Trí em ®, p øng ví i thuëc tèt h-n ng-êi lí n.

Nhñ chung t,c dñng dù phñng hen cña cromolyn natri kñm hiÖu qu¶i h-n so ví i GC ®-éng hýt.

- Cromolyn natri d<sup>i</sup>ng theo <sup>®</sup>-êng h<sup>Y</sup>t, <sup>Y</sup>t <sup>®</sup>-t c h<sup>Y</sup>p thu n<sup>a</sup>n <sup>Y</sup>t g<sup>Y</sup>y <sup>®</sup>éc t<sup>Y</sup>nh to<sup>Y</sup>n th<sup>c</sup>n.
- T<sup>,c</sup> d<sup>o</sup>ng kh<sup>Y</sup>ng mong mu<sup>Y</sup>n: ho, co th<sup>Y</sup>t nh<sup>Y</sup>N ph<sup>Y</sup>O qu<sup>Y</sup>n, nh<sup>Y</sup>oc <sup>®</sup>Cu, bu<sup>Y</sup>n ng<sup>Y</sup>n, r<sup>e</sup>i lo<sup>Y</sup>n ti<sup>Y</sup>u h<sup>Y</sup>a, ph<sup>Y</sup>n o<sup>Y</sup>ng qu<sup>Y</sup>, m<sup>Y</sup>n.
- Li<sup>Y</sup>u d<sup>i</sup>ng: h<sup>Y</sup>t m<sup>c</sup>i l<sup>Y</sup>ch 10 mg (2 x<sup>Y</sup>t, nguy 4 l<sup>Y</sup>ch c<sup>,ch</sup> <sup>®</sup>Ôu nhau).

Ph<sup>Y</sup>ng c<sup>,n</sup> hen do g<sup>Y</sup>ng s<sup>Y</sup>c, kh<sup>Y</sup> l<sup>Y</sup>nh, t<sup>,c</sup> nh<sup>c</sup>n m<sup>c</sup>i tr-êng: h<sup>Y</sup>t 10 mg (2 x<sup>Y</sup>t) ngay tr-í c khi ti<sup>Y</sup>p x<sup>c</sup>c v<sup>i</sup> i c<sup>,c</sup> y<sup>Y</sup>u t<sup>e</sup> g<sup>Y</sup>y c<sup>,n</sup>.

### 3.3.3. Thu<sup>Y</sup>c kh<sup>Y</sup>ng leucotrien

Thu<sup>Y</sup>c kh<sup>Y</sup>ng leucotrien ng<sup>Y</sup>n c<sup>Y</sup>n t<sup>,c</sup> d<sup>o</sup>ng c<sup>a</sup>a c<sup>,c</sup> cysteinyl leucotrien <sup>ë</sup> <sup>®</sup>-êng h<sup>Y</sup> h<sup>Y</sup>p. Ch<sup>Y</sup>ng c<sup>a</sup> t<sup>,c</sup> d<sup>o</sup>ng khi d<sup>i</sup>ng ri<sup>Y</sup>ng ho<sup>Y</sup>c khi ph<sup>Y</sup>ei h<sup>Y</sup>p v<sup>i</sup> GC h<sup>Y</sup>t (t<sup>,c</sup> d<sup>o</sup>ng hi<sup>Y</sup>p <sup>®</sup>ång c<sup>Y</sup>ng).

- Ch<sup>Y</sup> <sup>®</sup>b<sup>Y</sup>nh: <sup>®</sup>i<sup>Y</sup>u tr<sup>Y</sup>p dù ph<sup>Y</sup>ng hen

Ph<sup>Y</sup>ei h<sup>Y</sup>p v<sup>i</sup> thu<sup>Y</sup>c c-êng  $\beta_2$  v<sup>Y</sup>p GC <sup>®</sup>-êng h<sup>Y</sup>t <sup>®</sup>Ô <sup>®</sup>i<sup>Y</sup>u tr<sup>Y</sup>p hen m<sup>Y</sup>nh t<sup>Y</sup>nh n<sup>Y</sup>ng

- T<sup>,c</sup> d<sup>o</sup>ng kh<sup>Y</sup>ng mong mu<sup>Y</sup>n: r<sup>e</sup>i lo<sup>Y</sup>n ti<sup>Y</sup>u h<sup>Y</sup>a, kh<sup>Y</sup> mi<sup>Y</sup>ng, kh<sup>Y</sup> t<sup>,</sup>, <sup>®</sup>au <sup>®</sup>Cu, ch<sup>Y</sup>ng m<sup>Y</sup>t, r<sup>e</sup>i lo<sup>Y</sup>n gi<sup>Y</sup>Ec ng<sup>Y</sup>n, <sup>®</sup>au kh<sup>Y</sup>i p, <sup>®</sup>au c<sup>,</sup>, phi<sup>Y</sup>, ph<sup>Y</sup>n o<sup>Y</sup>ng nh<sup>Y</sup>y c<sup>Y</sup>m. C<sup>a</sup> th<sup>Y</sup>o g<sup>Y</sup>p h<sup>Y</sup>ei ch<sup>Y</sup>ng Churg- Strauss (c<sup>a</sup> ti<sup>Y</sup>n s<sup>Y</sup>o hen, th-êng vi<sup>Y</sup>m m<sup>Y</sup>oi, vi<sup>Y</sup>m xoang, vi<sup>Y</sup>m m<sup>Y</sup>ch v<sup>Y</sup>p t<sup>Y</sup>ng b<sup>Y</sup>ch c<sup>Y</sup>u -a eosin).

- C<sup>,c</sup> thu<sup>Y</sup>c:

. *Montelukast*: Ng-êi l<sup>Y</sup>í n: nhai ho<sup>Y</sup>c u<sup>Y</sup>ng 10 mg tr-í c khi <sup>®</sup>i ng<sup>Y</sup>n.

Tr<sup>Y</sup> em 6 th<sup>,ng</sup> – 5 tu<sup>Y</sup>ai: 4 mg/ nguy, 6- 14 tu<sup>Y</sup>ai: 5 mg/ nguy

Th<sup>Y</sup>ñn tr<sup>Y</sup>ng khi d<sup>i</sup>ng <sup>ë</sup> ng-êi mang thai v<sup>Y</sup>p cho con b<sup>Y</sup>o

. *Zafirlukast*: u<sup>Y</sup>ng m<sup>c</sup>i l<sup>Y</sup>ch 20 mg, nguy 2 l<sup>Y</sup>ch.

Kh<sup>Y</sup>ng d<sup>i</sup>ng cho tr<sup>Y</sup> em d-í 12 tu<sup>Y</sup>ai, suy gan, cho con b<sup>Y</sup>o.

Th<sup>Y</sup>ñn tr<sup>Y</sup>ng khi d<sup>i</sup>ng <sup>ë</sup> ng-êi cao tu<sup>Y</sup>ai, ng-êi mang thai, suy then.

## 3.4. S<sup>Y</sup> dụng thu<sup>Y</sup>c trong điều tr<sup>Y</sup> hen

### 3.4.1. Đường d<sup>o</sup>ng thu<sup>Y</sup>c

C<sup>,c</sup> thu<sup>Y</sup>c <sup>®</sup>i<sup>Y</sup>u tr<sup>Y</sup>p hen c<sup>a</sup> th<sup>Y</sup>o d<sup>i</sup>ng b<sup>Y</sup>ng c<sup>,c</sup> <sup>®</sup>-êng kh<sup>Y</sup>c nhau:

+ *Đường h<sup>Y</sup>t*: thu<sup>Y</sup>c <sup>®</sup>-t c <sup>®</sup>-a tr<sup>Y</sup>c ti<sup>Y</sup>p v<sup>Y</sup>p <sup>®</sup>-êng h<sup>Y</sup> h<sup>Y</sup>p n<sup>a</sup>n <sup>®</sup>1t n<sup>Y</sup>ng <sup>®</sup>é cao t<sup>Y</sup>i <sup>®</sup>ã, li<sup>Y</sup>u h<sup>Y</sup>t th-êng th<sup>Y</sup>p h<sup>Y</sup>-n li<sup>Y</sup>u u<sup>Y</sup>ng, gi<sup>Y</sup>m <sup>®</sup>-t c<sup>,c</sup> d<sup>o</sup>ng kh<sup>Y</sup>ng mong mu<sup>Y</sup>n to<sup>Y</sup>n th<sup>c</sup>n .

. H<sup>Y</sup>t <sup>®</sup>b<sup>Y</sup>nh li<sup>Y</sup>u l<sup>Y</sup>p ph-<sup>Y</sup>ng ph<sup>Y</sup>p thu<sup>Y</sup>n v<sup>Y</sup>p c<sup>a</sup> hi<sup>Y</sup>u qu<sup>Y</sup>l khi s<sup>Y</sup>o d<sup>o</sup>ng thu<sup>Y</sup>c <sup>®</sup>i<sup>Y</sup>u tr<sup>Y</sup>p hen m<sup>Y</sup>c <sup>®</sup>é nh<sup>Y</sup>N v<sup>Y</sup>p trung b<sup>Y</sup>nh. S<sup>Y</sup>i<sup>Y</sup>u r<sup>Y</sup>t quan tr<sup>Y</sup>ng l<sup>Y</sup>p ph<sup>Y</sup>l<sup>Y</sup>i h<sup>Y</sup>-í ng d<sup>Y</sup>ng-êi b<sup>Y</sup>nh th<sup>Y</sup>t c<sup>Y</sup>ñn th<sup>Y</sup>ñn v<sup>Y</sup>o c<sup>,ch</sup> s<sup>Y</sup>o d<sup>o</sup>ng <sup>®</sup>óng d<sup>o</sup>ng c<sup>o</sup> h<sup>Y</sup>t <sup>®</sup>b<sup>Y</sup>nh li<sup>Y</sup>u <sup>®</sup>Ô <sup>®</sup>1t k<sup>Y</sup>t qu<sup>Y</sup>l t<sup>e</sup> -u.

. Bu<sup>Y</sup>ng h<sup>Y</sup>t (spacing devices) t<sup>Y</sup>o ra m<sup>Y</sup>t khoang gi<sup>Y</sup>a d<sup>o</sup>ng c<sup>o</sup> h<sup>Y</sup>t v<sup>Y</sup>p mi<sup>Y</sup>ng, d<sup>i</sup>ng t<sup>e</sup>t h<sup>Y</sup>-n <sup>ë</sup> ng-êi gi<sup>Y</sup>p, tr<sup>Y</sup> em, nh<sup>Y</sup>ng ng-êi kh<sup>Y</sup>a s<sup>Y</sup>o d<sup>o</sup>ng d<sup>o</sup>ng c<sup>o</sup> h<sup>Y</sup>t <sup>®</sup>b<sup>Y</sup>nh li<sup>Y</sup>u <sup>®</sup>óng c<sup>,ch</sup>, ho<sup>Y</sup>c d<sup>i</sup>ng

khi hít corticoid liều cao  $\geq 800 \mu\text{g}/\text{ngày}$  thường thuộc về một vụ hàng, do gây nhiễm nấm *Candida*. Đến nay-điều bịnh phổi sóc mảng sau khi hít thường.

. Dung dịch khử dung thêng dùng trong cản hen nặng cần tách tách hít, dùng cát ng副主席 i oxygen ở trong bịnh viễn.

- *Dường uống*: khi khung thóh dùng bong  $\beta_2$ -êng hít hoạc  $\beta_2$ -êng hít kđm hiếu quí. Dùng  $\beta_2$ -êng uèng gây nhiễm tách đông khung mong muộn toàn thân  $\beta_2$ -êng hít.

- *Dường tiêm*: các thuốc cản hen nặng  $\beta_2$ , corticoid hoạc aminophylin chung dùng  $\beta_2$ -êng tiêm trong cần cản hen nặng, tách tách, khi  $\beta_2$ -êng khử dung khung  $\beta_2$  hoạc khung phi hít.

### 3.4.2. Xử trí hen

- Cát cản hen: hít thường cản  $\beta_2$  tách đông ngón (SABA) cát hiếu quí nhét.

- Siêu trào duy trào, kiềm soát bụi hen: phèi hít corticoid hít vụ thường cản  $\beta_2$  tách đông bụi (LABA) hít cát hiếu quí nhét.

Nếu hen vền ch-a kiềm soát  $\beta_2$ -êng, cồn nhóc phèi hít tham ví i uèng mét trong các thuốc sau: theophylin giồi phẳng chém, thuốc cản  $\beta_2$  giồi phẳng chém, thuốc khung leucotrien hoạc corticoid.

Xem xét lối  $\beta$  sau mươi 3 tháng  $\geq 800 \mu\text{g}/\text{ngày}$  chung chõ  $\beta$  sau trào cho phi hít.

- Cơn hen nặng cấp tính: thở oxy, khí dung dung dịch SABA, corticoid (uống, tiêm tĩnh mạch).

- Dự phòng cơn co thắt phế quản khi gắng sức, do khí lạnh hoặc do tác nhân môi trường: hít cromolyn natri hoặc SABA (hít, uống).

## 4. THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là tình trạng bệnh đặc trưng bởi rối loạn thông khí tắc nghẽn không có khả năng phục hồi hoàn toàn. Sự hạn chế thông khí thường tiến triển từ từ và liên quan đến phản ứng viêm bất thường của phổi do các phân tử hoặc khí độc hại.

Các yếu tố nguy cơ của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: hút thuốc lá, khói bụi do ô nhiễm môi trường, nhiễm khuẩn đường hô hấp và yếu tố di truyền (thiếu  $\alpha_1$  antitrypsin).

Đặc điểm của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là tình trạng viêm nhiễm thường xuyên ở toàn bộ đường dẫn khí và nhu mô phổi, dẫn đến xơ hóa đường thở và phá huỷ phế nang. Vì vậy, để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, trước hết phải loại bỏ các yếu tố nguy cơ.

Các thuốc điều trị bệnh bao gồm:

### 4.1. Thuốc giãn phế quản: để điều trị triệu chứng của bệnh

- Hít thuốc cường  $\beta_2$  tác dụng ngắn (salbutamol, terbutalin, fenoterol) hoặc thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn (ipratropium) khi cần thiết.

- Nếu bệnh tiến triển nặng: phối hợp thuốc cường  $\beta_2$ , thuốc kháng cholinergic và/ hoặc theophyllin.
- Tiotropium là thuốc kháng cholinergic tác dụng kéo dài dùng để điều trị duy trì trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, không dùng trong co thắt phế quản cấp.
- Hít mỗi ngày một lần 18  $\mu\text{g}$ . Không dùng cho người dưới 18 tuổi.

#### 4.2. Glucocorticoid:

Phối hợp LABA và GC dạng hít để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mức độ trung bình và nặng. Ngừng phối hợp nếu không thấy ích lợi sau 4 tuần.

Nếu bệnh tiến triển nặng hơn: dùng thuốc giãn phế quản (dung dịch khí dung) và thở oxy, uống GC trong thời gian ngắn.

#### 4.3. Các thuốc khác

- Tiêm vaccin cúm mỗi năm một lần, vaccin phòng phế cầu.
- Dùng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn.
- Thuốc làm loãng đờm (acetyl cystein, carbocistein...) trong  $\text{O}_2$  t $\text{c}$  c $\text{h}$  kh $\text{e}$ c  $\text{O}_2$  d $\text{e}$ n $\text{h}$  qu $\text{u}$ nh.
- Sử dụng c $\text{h}$ ết c $\text{h}$ ết  $\alpha_1$  antitrypsin.

### 5. THUỐC KÍCH THÍCH HÔ HẤP

Ngoài cafein l $\mu$  thu $\text{e}$ c t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng -u ti $\text{a}$ n tr $\text{a}$ n v $\text{a}$  n $\cdot$  o, c $\text{c}$  thu $\text{e}$ c kh $\text{c}$   $\text{O}_2$  u c $\text{a}$  t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng ch $\text{n}$  y $\text{O}_2$  tr $\text{a}$ n h $\text{u}$ nh n $\cdot$  o. Ví i li $\text{u}$   $\text{O}_2$  i li $\text{u}$  tr $\text{b}$ , tr $\text{a}$ n ng- $\text{e}$ i b $\text{x}$ nh th- $\text{e}$ ng kh $\text{e}$ ng c $\text{a}$  t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng r $\text{a}$  r $\text{u}$ ng. Ví i li $\text{u}$  cao, c $\text{c}$  thu $\text{e}$ c  $\text{O}_2$  g $\text{y}$  co gi $\text{E}$ t, l $\text{o}$ c  $\text{O}_2$  l $\mu$  co gi $\text{E}$ t c $\text{o}$ ng, r $\text{a}$ i ngay sau  $\text{O}_2$  chuy $\text{u}$ n sang co gi $\text{E}$ t rung. C $\text{-}$  ch $\text{O}$  c $\text{n}$ a t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng co gi $\text{E}$ t ch-a  $\text{O}_2$ - $\text{t}$ c ho $\text{u}$ n to $\text{u}$ n bi $\text{O}$ t r $\text{a}$ , nh- $\text{ng}$  n $\text{a}$ i chung l $\mu$  l $\mu$ m gi $\text{u}$ m ng- $\text{t}$  ng k $\text{y}$ ch th $\text{y}$ ch c $\text{n}$ a th $\text{c}$ n kinh trung - $\text{u}$ ng. Tr $\text{a}$ n trung t $\text{c}$ m h $\text{e}$  h $\text{E}$ p, c $\text{c}$  thu $\text{e}$ c  $\text{O}_2$  c $\text{a}$  t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng k $\text{y}$ ch th $\text{y}$ ch,  $\text{O}_2$  i l $\text{E}$ p v $\text{i}$  t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng c $\text{n}$ a barbiturat.

#### 5.1. Cafein và các alcaloid dẫn xuất của xanthin

L $\text{E}$ y  $\text{e}$  l $\text{u}$ , ch $\text{l}$ , h $\text{e}$ t c $\text{u}$  ph $\text{a}$ , h $\text{e}$ t c $\text{u}$ la, cacao, ho $\text{c}$ c c $\text{a}$  th $\text{O}$  t $\text{a}$ ng h $\text{e}$ p t $\text{o}$  acid u ric. C $\text{a}$  3 ch $\text{E}$ t  $\text{O}_2$ - $\text{t}$ c d $\text{i}$ ng trong  $\text{O}_2$  i li $\text{u}$  tr $\text{b}$  l $\mu$  cafein, theophyllin v $\mu$  theobromin, trong c $\text{u}$ ng th $\text{e}$ c  $\text{O}_2$  c $\text{a}$  nh $\text{c}$ n purin.

##### 5.1.1. Tác dụng

- Tr $\text{a}$ n v $\text{a}$  n $\cdot$  o, cafein c $\text{a}$  t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng r $\text{a}$  r $\text{O}$ t l $\mu$ m m $\text{E}$ t c $\text{u}$ m gi $\text{c}$  m $\text{O}$ t nh $\text{a}$ c, bu $\text{a}$ n ng $\text{n}$ , l $\mu$ m t $\text{u}$ ng qu $\text{u}$ , tr $\text{u}$ nh h $\text{e}$ ng ph $\text{E}$ n, t $\text{u}$ ng c $\text{h}$ ết c $\text{h}$ ết c $\text{a}$  t $\text{c}$  gi $\text{c}$  quan, l $\mu$ m ý ki $\text{u}$ n  $\text{O}_2$  nhanh, tr $\text{u}$ nh minh m $\text{E}$ n. N $\text{O}$ u d $\text{i}$ ng thu $\text{e}$ c li $\text{a}$ n t $\text{o}$ c v $\mu$  k $\text{D}$ o d $\text{u}$ i th $\text{x}$  sau g $\text{a}$ i  $\text{O}_2$  n $\cdot$  h $\text{e}$ ng ph $\text{E}$ n th- $\text{e}$ ng ti $\text{O}$ p theo g $\text{a}$ i  $\text{O}_2$  n $\cdot$   $\text{c}$  ch $\text{O}$ , m $\text{O}$ t m $\text{a}$ i.
- Tr $\text{a}$ n h $\text{O}$  th $\text{e}$ ng tim m $\text{e}$ ch: theophyllin t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng m $\text{e}$ nh h $\text{e}$ n cafein. K $\text{y}$ ch th $\text{y}$ ch tr $\text{u}$ c ti $\text{O}$ p tr $\text{a}$ n c $\text{-}$  tim l $\mu$ m tim  $\text{O}_2$  nhanh, m $\text{e}$ nh, t $\text{u}$ ng l $\text{u}$  l $\text{-}$  i $\text{u}$ ng tim v $\mu$  l $\text{u}$  l $\text{-}$  i $\text{u}$ ng m $\text{e}$ ch v $\mu$ nh. Tr $\text{a}$ n c $\text{-}$  th $\text{e}$ ng nguy $\text{a}$ n v $\text{N}$ n, do c $\text{B}$ n c $\text{a}$  t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng k $\text{y}$ ch th $\text{y}$ ch trung t $\text{c}$ m d $\text{e}$ y th $\text{c}$ n kinh X n $\text{a}$ n c $\text{a}$  t $\text{c}$  d $\text{o}$ ng

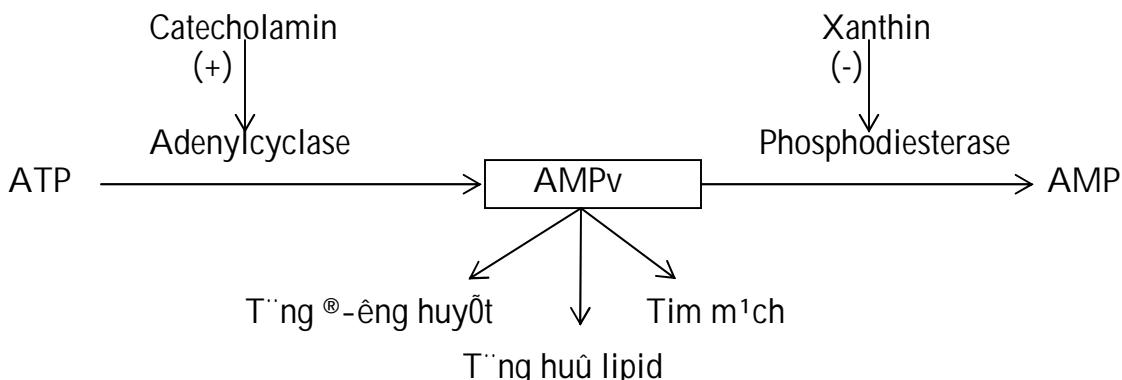
ng- $\hat{\alpha}$  c l<sup>1</sup>i. Vx vEy, t,c dōng cña cafein tr<sup>a</sup>n tim l<sup>u</sup> phoc t<sup>1</sup>p, tuu theo li<sup>0</sup>u: li<sup>0</sup>u nhN l<sup>u</sup>m tim  $\circ$ Ep chEm, li<sup>0</sup>u cao l<sup>u</sup>m tim  $\circ$ Ep nhanh. Li<sup>0</sup>u  $\circ$ i<sup>0</sup>u tr<sup>p</sup> l<sup>u</sup>m thay  $\circ$ æi huy<sup>0</sup>t p.

- Tr<sup>a</sup>n h<sup>c</sup> hEp: K<sup>c</sup>ch th<sup>c</sup>ch trung t<sup>c</sup>m h<sup>c</sup> hEp  $\circ$  h<sup>c</sup>nh n-o, l<sup>u</sup>m gi-n ph<sup>0</sup> qu<sup>0</sup>n v<sup>u</sup> gi-n m<sup>1</sup>ch ph<sup>æ</sup>i do t,c dōng truc ti<sup>0</sup>p tr<sup>a</sup>n c<sup>c</sup> tr<sup>c</sup>n. T,c dōng cung r<sup>a</sup> khi trung t<sup>c</sup>m h<sup>c</sup> hEp  $\circ$ . b<sup>b</sup>  $\circ$ c ch<sup>0</sup> b<sup>b</sup>i thu<sup>c</sup>c m<sup>a</sup>, thu<sup>c</sup>c ng<sup>n</sup> hay morphin.

- Tr<sup>a</sup>n c<sup>c</sup> quan: l<sup>u</sup>m gi-n m<sup>1</sup>ch th<sup>c</sup>n v<sup>u</sup> l<sup>u</sup>i ni<sup>0</sup>u. L<sup>u</sup>m t<sup>c</sup>ng ti<sup>0</sup>t d<sup>b</sup>ch v<sup>u</sup> c<sup>c</sup>s<sup>e</sup>, t<sup>c</sup>ng t<sup>c</sup>nh acid cña d<sup>b</sup>ch v<sup>u</sup> do truc ti<sup>0</sup>p k<sup>c</sup>ch th<sup>c</sup>ch ni<sup>a</sup>m m<sup>1</sup>c d<sup>1</sup> d<sup>b</sup>y v<sup>u</sup> k<sup>c</sup>ch th<sup>c</sup>ch qua trung t<sup>c</sup>m ph<sup>a</sup> giao c<sup>0</sup>m.

### 5.1.2. Cơ chế tác dụng

- Gi<sup>0</sup>i ph<sup>a</sup>ng catecholamin
- Huy  $\circ$ éng calci v<sup>u</sup>  $\circ$ c ch<sup>0</sup> s<sup>u</sup> thu h<sup>a</sup>i calci v<sup>u</sup>o t<sup>o</sup> l-<sup>1</sup>i n<sup>e</sup>i b<sup>u</sup>o.
- Úc ch<sup>0</sup> phosphodiesterase, l<sup>u</sup>m v<sup>u</sup>ng b<sup>b</sup>n v<sup>u</sup> t<sup>c</sup>ng AMPc. Catecholamin còng l<sup>u</sup>m t<sup>c</sup>ng AMPc nh<sup>c</sup>ng l<sup>u</sup> do k<sup>c</sup>ch th<sup>c</sup>ch adenylycyclase, t<sup>c</sup>ng t<sup>c</sup>ng h<sup>b</sup>p AMPv t<sup>o</sup> ATP. Vx vEy,  $\circ$ . gi<sup>0</sup>i th<sup>c</sup>ch  $\circ$ - $\hat{\alpha}$  c nh<sup>0</sup>u t,c dōng gi<sup>c</sup>ng nhau gi<sup>c</sup>a catecholamin v<sup>u</sup> cafein tr<sup>a</sup>n tim m<sup>1</sup>ch, ph<sup>0</sup> qu<sup>0</sup>n, m<sup>et</sup> s<sup>e</sup> chuy<sup>0</sup>n h<sup>a</sup>a nh- t<sup>c</sup>ng  $\circ$ - $\hat{\alpha}$ ng huy<sup>0</sup>t, t<sup>c</sup>ng hu<sup>u</sup> lipid (xin xem trong b<sup>u</sup>i "Thu<sup>c</sup>c t,c dōng tr<sup>a</sup>n h<sup>o</sup> th<sup>c</sup>n kinh th<sup>c</sup>uc v<sup>E</sup>t").



### 5.1.3. Áp dụng điều trị

Qu<sup>a</sup>, tr<sup>c</sup>nh h<sup>c</sup>-ng ph<sup>a</sup>n cña th<sup>c</sup>n kinh trung -<sup>c</sup>ng b<sup>b</sup> gi<sup>0</sup>m, hen, suy tim (kh<sup>c</sup>ng d<sup>1</sup>ng trong tr<sup>c</sup>ng h<sup>b</sup>p vi<sup>a</sup>m c<sup>c</sup> tim), ph<sup>æ</sup>i h<sup>b</sup>p v<sup>u</sup>i thu<sup>c</sup>c h<sup>1</sup> s<sup>e</sup>t ( $\circ$ 0  $\circ$ èi kh<sup>c</sup>ng v<sup>u</sup>i t,c dōng  $\circ$ c ch<sup>0</sup> tim cña c,c thu<sup>c</sup>c n<sup>u</sup>y).

Li<sup>0</sup>u l-<sup>1</sup>ng:

- Ông ti<sup>a</sup>m cafein natri benzoat 0,07g/ mL, ti<sup>a</sup>m d-<sup>1</sup>i da ho<sup>0</sup>c ti<sup>a</sup>m b<sup>u</sup>p 1 - 2  $\hat{\alpha}$ ng/ ng<sup>u</sup>y.
- Theophyllin m<sup>et</sup> l<sup>u</sup>n u<sup>u</sup>ng 200 mg, ng<sup>u</sup>y 2 l<sup>u</sup>n.

### 5.2. Nikethamid

L<sup>u</sup> thu<sup>c</sup>c t<sup>c</sup>ng h<sup>b</sup>p, l<sup>u</sup>m nh<sup>b</sup>p th<sup>c</sup>e nhanh v<sup>u</sup> s<sup>c</sup>u do k<sup>c</sup>ch th<sup>c</sup>ch qua ph<sup>0</sup>n x<sup>1</sup> xoang c<sup>0</sup>nh, nh<sup>c</sup>ng t,c dōng ch<sup>c</sup>nh l<sup>u</sup> k<sup>c</sup>ch th<sup>c</sup>ch truc ti<sup>0</sup>p c,c trung t<sup>c</sup>m  $\circ$  h<sup>c</sup>nh n-o. Kh<sup>c</sup>ng c<sup>a</sup> t,c dōng truc ti<sup>0</sup>p tr<sup>a</sup>n tim v<sup>u</sup> m<sup>1</sup>ch m<sup>u</sup>.

Chỗ ®phnh trong c,c tr-êng hî p suy tim m1ch vµ h« hÊp.

Ti^m d-í i da, b^p thbt hoÆc tñnh m1ch chËm, mci lÇn 1 èng 1mL (dung dÞch 25%), mci nguy 3 èng. Uèng dung dÞch 25% mci lÇn X - XX giât, nguy 2- 3 lÇn.

### 5.3. Bemegrid

C«ng thoc haa hác gÇn gièng barbiturat, nh-ng cã t,c dông ®èi kh,ng vÍ i ba rbiturat. Bemegrid kÝch thÝch truc tiÖp c,c trung t^m h« hÊp vµ tuÇn hoµn ë hµnh n· o, lµm t«ng nhþp tim, t«ng huyÖt ,p, t«ng bi^n ®é h« hÊp.

LiÒu cao còng g^y c,c c-n co giËt, nh-ng ph1m vi an toµn réng h-n, dÔ sô dông h-n, n^n cã xu h-í ng ®-î c sô dông trong ®iÒu trØ mét sè bÖnh t^m thÇn b»ng c,c c-n co giËt.

Ngoµi t,c dông tr^n thÇn kinh trung -ng, bemegrid cßn kÝch thÝch c,c sî i thÇn kinh vËn ®éng, lµm dÔ dµng sù vËn chuyÖn xung t,c thÇn kinh qua c,c n-ron, n^n cßn ®-î c dìng ®iÒu trØ mét sè chøng vi^m d^y thÇn kinh, ®au th¾t l-ng h«ng...

LiÒu l-í ng: nhiÔm ®éc barbiturat cã thÓ ti^m hµng gam vµo tñnh m1ch lµm nhiÔm lÇn tuú theo tñh tr¹ng nhiÔm ®éc.

Ti^m b^p 25- 50 mg ®0 ®iÒu trØ vi^m d^y thÇn kinh.

### 5.4. Doxapran hydrochlorid

- Chỗ ®phnh: dìng trong tr-êng hî p suy h« hÊp cÊp, suy gi¶m h« hÊp sau mæ
- Chèng chỗ ®phnh: t«ng huyÖt ,p nÆng, tñh tr¹ng hen, bÖnh m1ch vµnh, nhiÔm ®éc do tuyÖn gi,p, ®éng kinh, t¾c nghïn c- hác ë ®-êng h« hÊp.
- T,c dông kh«ng mong muèn: chäng mÆt, to,t mà h«i, t«ng huyÖt ,p vµ nhþp t im. T,c dông kh«ng mong muèn trong giai ®o^n sau mæ bao gồm: co còng c- cõc bé, t«ng ho^t ®éng, lÉn lén, ¶o gi,c, ho, khä thë, co th¾t thanh qu¶ln, co th¾t phÔ qu¶ln, nhþp nhanh xoang, nhþp tim chËm, ngo^i t^m thu, bun n n, n n, tiÖt n-í c bt.
- LiÒu dìng:

. Suy gi¶m h« hÊp sau mæ: ti^m tñnh m1ch (ýt nhÆt trong 30 gi^y) 1 - 1,5 mg/ kg, nh¾c l^i n u c n thiÔt sau 1 giê hoÆc truyÖn tñnh m1ch 2 - 3 mg/ phót. SiÒu ch nh liÒu theo ®,p øng của ng- i bÖnh.

. Suy h« hÊp cÊp: truyÖn tñnh m1ch 1,5 - 4 mg/ phót, ®iÒu ch nh theo ®,p øng của ng- i bÖnh. Dìng c ng vÍ i oxygen vµ ph¶i theo d ai th-êng xuy^n ,p su t khÝ trong m,u vµ pH m,u.

Kh«ng dìng cho trẻ em.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân biệt được cơ chế tác dụng của hai nhóm thuốc làm long đờm.

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

2. *Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của N-acetylcystein và bromhexin.*
3. *Trình bày cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc chữa ho.*
4. *Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc chữa ho: codein, dextromethorphan.*
5. *Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của thuốc cường  $\beta_2$  adrenergic (salbutamol, salmeterol), ipratropium và theophyllin.*
6. *Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của glucocorticoid trong điều trị hen.*
7. *Nêu cách sử dụng thuốc trong điều trị hen.*
8. *Trình bày nguyên tắc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.*
9. *Trình bày cơ chế tác dụng, tác dụng và chỉ định điều trị của cafein, nikethamide, doxapram.*

## Bài 29: THUỐC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được vai trò sinh lý, được động học và chỉ định của sắt.*
2. *Phân tích được nguồn gốc, vai trò sinh lý, chỉ định của vitamin B<sub>12</sub>, acid folic, erythropoitin, và nguyên tắc điều trị thiếu máu.*

### 1. ĐẠI CƯƠNG

#### 1.1. Định nghĩa thiếu máu

Thiếu máu là tình trạng giảm số lượng hồng cầu hoặc huyết sắc tố hoặc hematocrit dưới mức bình thường so với người cùng tuổi, cùng giới khoẻ mạnh.

- Đối với nam giới được coi là thiếu máu khi: số lượng hồng cầu dưới 4 triệu hoặc hemoglobin dưới 12 g/ 100 mL hoặc hematocrit dưới 36%.
- Đối với nữ giới được coi là thiếu máu khi: số lượng hồng cầu dưới 3,5 triệu hoặc hemoglobin dưới 10 g/ 100 mL hoặc hematocrit dưới 30%.

#### 1.2. Nguyên nhân thiếu máu

Thiếu máu do rất nhiều nguyên nhân có thể : do chấn thương, sau phẫu thuật, do giun móc, tóc, rong kinh, trĩ, loét dạ dày - tá tràng, do tan máu ở người có bất thường về hemoglobin, thiếu G<sub>6</sub>PD, bệnh tự miễn, do thuốc hoặc hóa chất, sốt rét hoặc do tuỷ xương kém hoạt động hoặc không hoạt động hoặc do thiếu hụt các thành phần tổng hợp hemoglobin, sản xuất hồng cầu.

Dựa vào chỉ số nhiễm sắc và kích thước hồng cầu thiếu máu được xếp thành 3 loại:

- . Thiếu máu nhược sắc: hồng cầu nhỏ và chỉ số nhiễm sắc < 1
- . Thiếu máu đẳng sắc: hồng cầu bình thường và chỉ số nhiễm sắc = 1
- . Thiếu máu ưu sắc: hồng cầu to và chỉ số nhiễm sắc > 1

### 2. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU

Trong quá trình điều trị thiếu máu phải kết hợp điều trị nguyên nhân với dùng thuốc hoặc với điều trị triệu chứng và bồi dưỡng cơ thể.

- Trường hợp mất máu cấp với khối lượng lớn: cần phải truyền máu ngay. Trong khi chờ đợi máu phải truyền nước muối sinh lý hoặc Ringer lactat và tìm nguyên nhân, vị trí chảy máu để điều trị.
- Mất máu mạn tính do giun tóc, móc, rong kinh, trĩ, sốt rét dùng các thuốc điều trị nguyên nhân kết hợp với bổ sung sắt và bồi dưỡng cơ thể.

- Thiếu máu do giảm sản xuất hồng cầu: có thể dựa vào thể tích trung bình hồng cầu để dùng các thuốc. Hồng cầu nhỏ khi thể tích trung bình dưới 70 fl. Ngược lại hồng cầu gọi là to khi thể tích trung bình > 110 fl.

. Trường hợp thiếu máu hồng cầu nhỏ: dùng sắt kết hợp với vitamin B<sub>6</sub> và tăng lượng protid, lipid trong khẩu phần ăn và điều trị nguyên nhân.

. Thiếu máu hồng cầu to phải tìm nguyên nhân điều trị kết hợp dùng B<sub>12</sub> hoặc acid folic.

. Thiếu máu do tan máu: dùng các phương pháp hạn chế nguyên nhân gây tan máu kết hợp với dùng acid folic.

### **3. CÁC THUỐC CHỮA THIẾU MÁU**

#### **3.1. Sắt**

##### **3.1.1. Vai trò và nhu cầu sắt của cơ thể**

Cơ thể người lớn chứa khoảng 3 - 5 gam sắt, trong đó 1,5- 3 gam tồn tại trong hồng cầu, phần còn lại 0,5 gam chứa trong sắc tố cơ (myoglobin), một số enzym xanthinoxidase, α-glycerophosphatoxidase.

Ở người bình thường, nhu cầu sắt hàng ngày khoảng 0,5 - 1 mg . Phụ nữ giai đoạn có kinh nguyệt hoặc có thai, cho con bú nhu cầu sắt cao hơn khoảng 1 - 2 mg và 5- 6 mg trong 24 giờ.

Khi thiếu hụt sắt, cơ thể không chỉ có thay đổi sự tạo máu, mà còn thay đổi chức năng của nhiều enzym quan trọng. Do vậy, bổ sung sắt là biện pháp rất quan trọng để điều trị thiếu máu nhược sắc.

##### **3.1.2. Động học của sắt trong cơ thể**

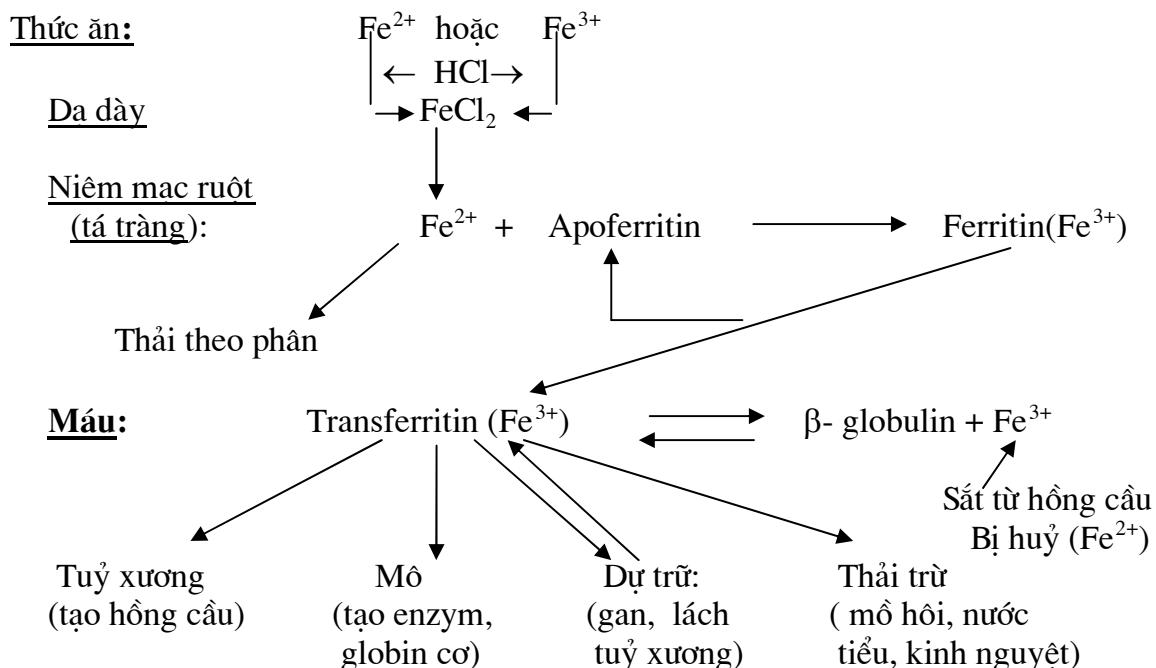
Nguồn cung cấp sắt hàng ngày cho cơ thể chủ yếu từ các thức ăn có nguồn gốc động vật và thực vật. Thức ăn chứa lượng sắt trên 5 mg trong 100 gam: gan, tim, trứng, thịt nạc, giá đập, hoa quả.

\* **Ở dạ dày:** sắt từ nguồn thức ăn có thể ở dạng ion Fe<sup>2+</sup> hoặc Fe<sup>3+</sup>. Fe<sup>2+</sup> được hấp thu dễ dàng qua niêm mạc dạ dày, ruột; còn Fe<sup>3+</sup> sẽ kết hợp với albumin niêm mạc đường tiêu hóa, nên không hấp thu được, gây kích thích niêm mạc ống tiêu hóa. Muốn hấp thu được, Fe<sup>3+</sup> phải được chuyển thành Fe<sup>2+</sup> nhờ tác dụng của acid hydrochloric ở dạ dày.

\* **Tại ruột:** Fe<sup>2+</sup> được gắn với một albumin ở tế bào niêm mạc ruột là apoferritin để tạo thành ferritin đi vào máu. Apoferritin là chất mang sắt, có nhiệm vụ đưa sắt vào máu xong quay trở lại niêm mạc ruột để vận chuyển tiếp sắt. Khi cơ thể thiếu sắt thì số lượng apoferritin tăng lên để làm tăng hấp thu sắt và ngược lại. Một số chất như vitamin C, protein có chứa nhóm - SH làm Fe<sup>3+</sup> chuyển thành Fe<sup>2+</sup> dễ hấp thu. Nhưng có một số chất cản trở hấp thu như: phosphat, acid nucleic, acid phytic, tanin, tetracyclin.

\* **Trong máu:** sắt tách ra từ ferritin và được gắn với β-globulin, chất vận chuyển sắt đặc hiệu tạo thành transferritin. Dạng phức hợp sắt được chuyển đến các mô như tuỷ xương, có một phần ở dạng dự trữ còn một phần để tạo ra hồng cầu và các enzym (Hình 28.1).

\* *Ở mô:* sắt đi vào trong tế bào được phải thông qua transferritin receptor ở màng tế bào. Nhờ quá trình nhập bào, phức hợp transferritin receptor đi vào trong tế bào giải phóng ra ion sắt. Sau khi giải phóng sắt trong nội bào, transferritin quay lại màng tế bào để làm nhiệm vụ vận chuyển sắt tiếp. Khi thiếu hụt sắt thì số lượng transferritin receptor tăng và giảm ferritin (giảm dự trữ sắt) và ngược lại, khi lượng sắt trong cơ thể tăng cao thì số lượng transferritin receptor giảm xuống và tăng dạng dự trữ sắt lên (ferritin) và tăng thải trừ sắt qua phân, mô hô hấp và nước tiểu.



Hình 28.1. Sơ đồ vận chuyển sắt trong cơ thể

### 3.1.3. Sự thiếu hụt sắt

Sự thiếu hụt sắt có thể do:

- Cung cấp không đầy đủ, gặp ở những người có mức sống thấp.
- Mất cân bằng giữa cung và cầu: phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em đang lớn.
- Giảm sự hấp thu sắt ở đường tiêu hóa: gặp ở những người cắt một phần dạ dày, viêm ruột, thiếu apoferritin, dùng một số thuốc hoặc thức ăn chứa một số chất ngăn cản sự hấp thu sắt.
- Chảy máu: đường tiêu hóa (giun tóc, giun móc, trĩ), tử cung cấp hoặc mạn tính (rong kinh)...

### 3.1.4. Chỉ định

- Thiếu máu thiếu sắt do các nguyên nhân khác nhau.

- Phụ nữ có thai, cho con bú, chứng xanh lướt của phụ nữ.

### **3.1.5. Chế phẩm và liều lượng**

Trong điều trị sắt có thể dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với một số ion hoặc và các vitamin.

Trên lâm sàng sắt có thể dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch chậm. Tiêm tĩnh mạch khi bệnh nhân không dung nạp hoặc rối loạn hấp thu sắt theo đường uống hoặc người suy thận mạn tính kèm theo phải lọc máu. Hiện có 2 chế phẩm sắt dextran và sắt sucrose dùng tiêm chậm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Khi dùng cần phải thử với liều thấp trước để đề phòng phản ứng phản vệ. Các chế phẩm sắt thường dùng đường uống trên lâm sàng đều ở dạng muối sulfat, clorid, fumarat, gluconat, aminoat và ascorbat.

- Người lớn liều trung bình 2-3 mg/ kg cân nặng tương đương 200 mg/ ngày.

- Trẻ nhỏ liều trung bình 5 mg/ kg cân nặng/ ngày.

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú liều trung bình 4 - 6 mg/ kg cân nặng/ ngày.

Trong quá trình điều trị cần theo dõi lượng hemoglobin. Khi hemoglobulin máu trở về giá trị bình thường cần tiếp tục uống thuốc trong 3 -4 tháng để tạo sự bão hòa dự trữ sắt.

### **3.1.6. Tác dụng không mong muốn**

- Khi dùng đường uống: lợm giọng, buồn nôn, nôn, táo bón, ỉa chảy, kích ứng đường tiêu hóa.

- Khi dùng đường tiêm: đau tại chỗ tiêm, đau đầu, buồn nôn, nôn, sốt, shock kiểu phản vệ khi tiêm tĩnh mạch do vậy khi dùng cần phải tiêm tĩnh mạch chậm.

### **3.1.7. Sự quá liều lượng**

Ngộ độc sắt do quá liều ít gặp ở người lớn, nhưng hay gặp ở trẻ em. Ở trẻ em liều 1- 2 g có thể gây tử vong. Triệu chứng ngộ độc có thể xuất hiện sau khi uống nhầm 30 phút đến vài giờ.

- Khi gặp ngộ độc, ngoài biện pháp điều trị tích cực và điều trị triệu chứng, các biện pháp loại trừ chất độc như gây nôn, rửa ruột bằng dung dịch natribicarbonat hoặc phosphat cũng được sử dụng. Khi sắt trong máu cao trên 3,5 mg/ L phải dùng deferoxamin tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp hoặc có thể dùng deferipron đường uống. Hai thuốc này có tác dụng tạo chelat với ion sắt.

## **3.2. Vitamin B<sub>12</sub>**

### **3.2.1. Nguồn gốc**

Vitamin B<sub>12</sub> là tên chung chỉ 5 cobalamid: cyanocobalamin, hydroxycobalamin, methyl cobalamin và 5- deoxyadenosylcobalamin. Vitamin B<sub>12</sub> và cyanocobalamin được dùng để chỉ tất cả các cobalamid có hoạt tính ở người. Nhưng trên thực tế chỉ có 2 cobalamid: cyanocobalamin và hydroxycobalamin được dùng trong điều trị vì các cobalamid này đóng vai trò coenzym của nhiều phản ứng chuyển hóa, đặc biệt là sự tổng hợp ADN. Hơn thế nữa, các cobalamid này ổn định hơn các cobalamid khác.

Tế bào cơ thể không tự tổng hợp được vitamin B<sub>12</sub>. Nguồn cung cấp vitamin B<sub>12</sub> nhiều nhất là gan, thịt, cá, trứng. Trong thực vật không có vitamin B<sub>12</sub>.

### **3.2.2. Dược động học của vitamin B<sub>12</sub>**

Trong thức ăn vitamin B<sub>12</sub> (yếu tố ngoại lai) được dịch vị và protease giải phóng ra khỏi các liên kết với protein và được gắn ngay với glycoprotein ở dạ dày (yếu tố nội). Phức hợp vitamin B<sub>12</sub>- yếu tố nội xuống ruột tác động lên receptor đặc hiệu trên niêm mạc h้อง tràng và được chuyển vào máu. Trong máu vitamin B<sub>12</sub> gắn vào β-globulin có nguồn gốc ở gan gọi là transcobalamin II. Phức hợp vitamin B<sub>12</sub>- transcobalamin nhanh chóng được phân phối vào các mô đặc biệt là nhu mô gan. Ngoài transcobalamin II, vitamin B<sub>12</sub> còn được gắn vào transcobalamin I và III. Phức hợp transcobalamin I - B<sub>12</sub> là dạng dự trữ của vitamin B<sub>12</sub>. Gan là cơ quan dự trữ 90% lượng vitamin B<sub>12</sub> của cơ thể (1-10 mg). Vitamin B<sub>12</sub> được thải trừ qua phân, nước tiểu. Vì có chu kỳ gan ruột, cho nên có trường hợp sau cắt dạ dày 3-4 năm mới có biểu hiện thiếu vitamin B<sub>12</sub>.

### **3.2.3. Vai trò của vitamin B<sub>12</sub>**

Vitamin B<sub>12</sub> là chất cho methyl nên rất cần cho sự chuyển hóa acid folic để tổng hợp acid nhân giúp cho tế bào nhân lên phát triển.

- Chuyển homocystein thành methionin và 5-methyltetrahydrofolic thành acid tetrahydrofolic.
- Chuyển L-methylmalonyl-CoA thành succinyl-CoA trong chuỗi các phản ứng chuyển hóa glucid, lipid thông qua chu trình Krebs.
- Duy trì nồng độ myelin bình thường trong các neuron của hệ thống thần kinh.

### **3.2.4. Thiếu hụt vitamin B<sub>12</sub>**

Nhu cầu hàng ngày của vitamin B<sub>12</sub> phụ thuộc vào tuổi, giới, tình trạng bệnh lý và nằm trong khoảng từ 0,3-2,6 µg.

*Thiếu vitamin B<sub>12</sub> có thể do:* Cung cấp không đầy đủ, giảm hấp thu do giảm yếu tố nội, viêm ruột, cắt h้อง tràng, bệnh tụy tạng gây thiếu protease, tự sinh kháng thể chống yếu tố nội, rối loạn chu kỳ gan ruột hoặc do giảm số lượng, chất lượng transcobalamin II do di truyền. Khi thiếu vitamin B<sub>12</sub> gây nên thiếu máu ưu sắc hồng cầu to (thiếu máu ác tính Biermer), tổn thương neuron hệ thần kinh: phù nề, mất myelin. Có thể gây chết neuron thần kinh ở tuỷ sống, vỏ não, gây rối loạn cảm giác, vận động ở chi, rối loạn trí nhớ, rối loạn tâm thần. Ở người cao tuổi có thể gặp tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B<sub>12</sub> nhưng không có dấu hiệu thiếu máu.

### **3.2.5. Chỉ định- chống chỉ định**

- Thiếu máu ưu sắc hồng cầu to Biermer.
- Viêm đau dây thần kinh, rối loạn tâm thần.
- Suy nhược cơ thể, chậm phát triển, già yếu.
- Nhiễm độc, nhiễm khuẩn.

- Không dùng thuốc cho người dị ứng với thuốc và ung thư các thể khác nhau.

### **3.2.6. Chế phẩm và cách dùng**

Vitamin B<sub>12</sub> có thể dùng dưới dạng đơn chất hoặc kết hợp với các vitamin và các muối kim loại để uống hoặc tiêm bắp hay tiêm dưới da. Hiện nay có 2 chế phẩm được dùng với hàm lượng khác nhau là cyanocobalamin và hydroxycobalamin nhưng hydroxycobalamin được sử dụng nhiều hơn vì tồn tại trong cơ thể lâu hơn cyanocobalamin.

Chỉ định dùng dạng thuốc và liều lượng dựa vào nguyên nhân và tổn thương do thiếu vitamin B<sub>12</sub> gây ra.

- Thiếu hụt vitamin B<sub>12</sub> do yếu tố nội phải dùng dạng tiêm.

- Trong điều trị thiếu máu, suy nhược cơ thể... chỉ cần dùng liều trung bình 100 µg/ ngày, nhưng trong trường hợp viêm dây thần kinh, rối loạn trí nhớ, rối loạn tâm thần phải dùng dạng tiêm liều 500, 1000, 5000 µg/ ngày.

### **3.3. Acid folic (vitamin L<sub>1</sub>, vitamin B<sub>9</sub>)**

Là sự kết hợp của pteridin, acid paraaminobenzoic và acid glutamic.

Acid folic không chỉ có nhiều trong thịt, cá, trứng, gan, men bia mà còn có trong rau xanh, hoa quả. Khi nấu chín thức ăn, đặc biệt là rau xanh 90% acid folic bị phân hủy.

#### **3.3.1. Dược động học và vai trò của acid folic**

Acid folic trong thức ăn tồn tại dưới dạng folatpolyglutamat. Dạng này cũng là kho dự trữ folat ở trong các tế bào người.

- \* Ở đường tiêu hóa, folatpolyglutamat bị thuỷ phân tạo thành folat monoglutamat và bị khử để tạo thành methyltetrahydrofolat (MTHF). Nhờ hoạt tính của enzym pteroyl - γ-glutamyl- carboxypeptidase ở niêm mạc ruột, MTHF được hấp thu và đi vào máu.

- \* Trong máu, methyltetrahydrofolat được vận chuyển đến mô và thông qua nhập bào, MTHF vào trong tế bào.

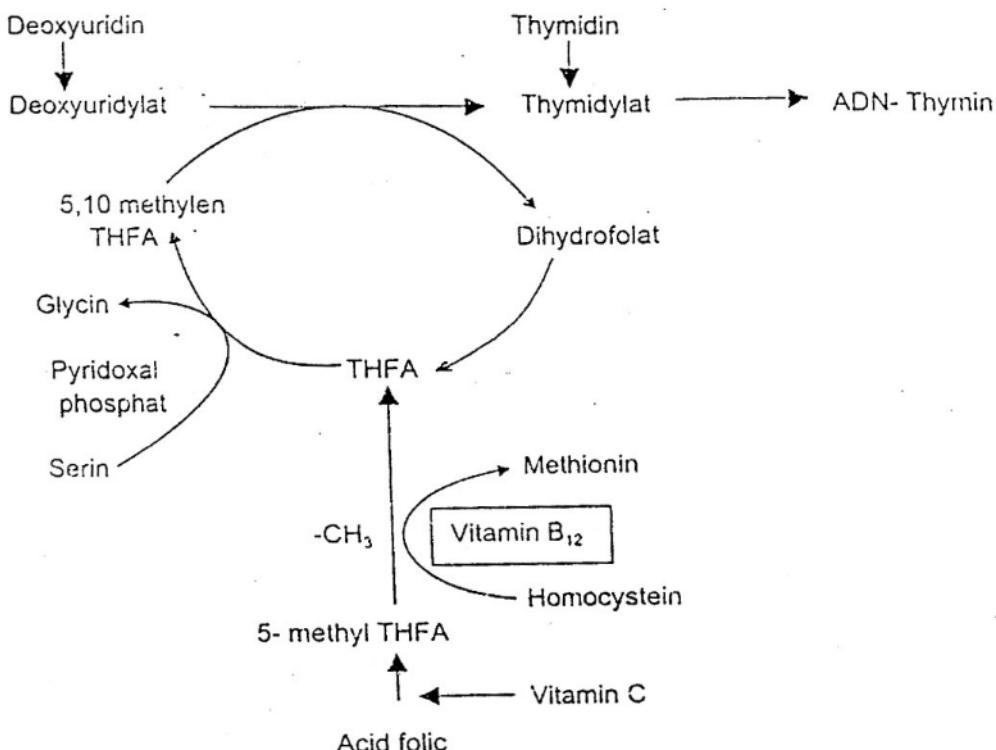
- \* Trong tế bào của mô, methyltetrahydrofolat đóng vai trò chất cho methyl để chuyển vitamin B<sub>12</sub> thành methylcobalamin. Methylcobalamin giúp chuyển homocysteine thành methionine. Sau khi mất methyl, methyltetrahydrofolat sẽ thành tetrahydrofolat, tham gia vào một số quá trình chuyển hóa quan trọng như:

- Chuyển serin thành glycine với sự tham gia của vitamin B<sub>6</sub>.

- Chuyển deoxyuridylate thành thymidylate để tạo ADN - thymine.

Ngoài ra, tetrahydrofolate còn tham gia vào quá trình chuyển hóa histidine và tổng hợp base purine.

- \* Ở gan, methyltetrahydrofolate một phần tham gia chuyển hóa, phần khác đưa vào mật thải xuống tá tràng. Ở tá tràng, MTHF được tái hấp thu trở lại. Rượu làm giải phóng MTHF từ tế bào gan vào mật làm giảm nồng độ folate trong máu (hình 29.2)

Hình 29.2. Vai trò của acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong chuyển hóa

### 3.3.2. Sự thiếu hụt acid folic

- Hàng ngày, người lớn cần 25 - 50 µg, phụ nữ có thai, cho con bú và trẻ em cần 100 - 200 µg. Khi cung cấp không đầy đủ hoặc do mất cân bằng giữa cung và cầu hoặc do một số bệnh làm giảm hấp thu hoặc do một số thuốc kháng chuyển hóa trong điều trị ung thư, primaquin, trimethoprim, sulfonamid hoặc do tan máu gây nên thiếu hụt acid folic.

Khi thiếu hụt acid folic sẽ gây nên thiếu máu hồng cầu to không kèm tổn thương thần kinh

### 3.3.3. Chỉ định

- Thiếu máu hồng cầu to không có dấu hiệu tổn thương thần kinh.
- Thiếu máu tan máu.
- Giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt.
- Dự phòng thiếu hụt acid folic khi dùng một số thuốc, phụ nữ có thai, cho con bú.

### **3.3.4. Chế phẩm và liều lượng**

Acid folic được bào chế dưới dạng uống hoặc tiêm bắp hoặc tĩnh mạch có dạng đơn chất hoặc phối hợp với các vitamin khác và các muối kim loại.

Liều trung bình từ 2- 5 - 15 mg/ 24 giờ.

### **3.4. Các thuốc chống thiếu máu khác**

Ngoài sắt, acid folic và vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>2</sub>, vitamin B<sub>6</sub>, đồng và Cobalt cũng có tác dụng chống thiếu máu.

### **3.5. Erythropoietin**

Là yếu tố điều hòa sự nhân lên của tế bào gốc trong tuỷ xương, kích thích sự trưởng thành của hồng cầu non và giải phóng hồng cầu khỏi tuỷ xương đi vào tuần hoàn. Yếu tố này có cấu trúc protein gồm 165 acid amin, phân tử lượng 30400, được sản xuất chủ yếu ở tế bào cạnh cầu thận, thứ yếu ở tế bào gan.

Trong máu người không thiếu máu có nồng độ erythropoietin dưới 20 UI/L và được gắn vào glucose không có tác dụng dược lý. Khi cơ thể thiếu máu, thiếu oxy sự tổng hợp và bài tiết của yếu tố này tăng lên gấp 100 lần so với bình thường. Khi cầu thận bị viêm cấp hoặc mạn tính hay tổn thương tuỷ xương hoặc thiếu sắt, sự bài tiết erythropoietin giảm xuống rõ rệt, gây nên thiếu máu. Chính vì lý do đó, erythropoietin được chỉ định chủ yếu trong các trường hợp thiếu máu do viêm thận. Ngoài ra, erythropoietin còn được dùng trong thiếu máu do bệnh AIDS, điều trị thuốc chung ung thư, thiếu máu do mất máu sau phẫu thuật và phòng thiếu máu ở trẻ đẻ non trọng lượng thấp.

- Chế phẩm và liều dùng:

+ Epoetin alpha (Epojen; Eprex) ống tiêm chứa 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 8000, 10000 và lọ chứa 40000 đơn vị, là erythropoietin người tái tổ hợp nhờ kỹ thuật tái tổ hợp ADN. Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 50 - 100 đơn vị/ kg thể trọng, 3 lần trong một tuần. Ở người có suy thận mạn tính thuốc có t/t/2 từ 4 - 12 giờ.

+ Epoetin beta ( NeoRecormon ) ống tiêm chứa 500, 1000, 2000, 4000, 5000, 6000, 10000 và lọ chứa 50000, 100000 đơn vị. Thuốc có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch liều khởi đầu 40-60 đơn vị /tuần trong 4 tuần liền, sau đó tùy theo đáp ứng của cơ thể mà điều chỉnh liều phù hợp.

Khi dùng thuốc điều trị, nên cung cấp thêm sắt nhằm giúp tuỷ xương sinh sản nhanh hồng cầu. Do thuốc có thể gây tăng thể tích máu và hematocrit và tăng sức cản ngoại vi, nên phải chỉnh liều cho phù hợp với bệnh nhân bị bệnh thận có cao huyết áp.

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. *Trình bày vai trò sinh lý, đặc điểm được động học và chỉ định của sắt.*
2. *Trình bày nguồn gốc, vai trò sinh lý, và chỉ định của vitamin B12.*
3. *Trình bày nguồn gốc, vai trò sinh lý và chỉ định của acid folic.*

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

4. *Trình bày nguồn gốc vai trò , chỉ định của erythropoietin và nguyên tắc điều trị thiếu máu.*

## Bài 30: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU VÀ TIÊU FIBRIN

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của vitamin K.
2. So sánh được cơ chế tác dụng, động học và áp dụng điều trị của dẫn xuất coumarin và heparin.
3. Phân tích được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc làm tiêu fibrin và chống tiêu fibrin.

### 1. THUỐC TÁC DỤNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

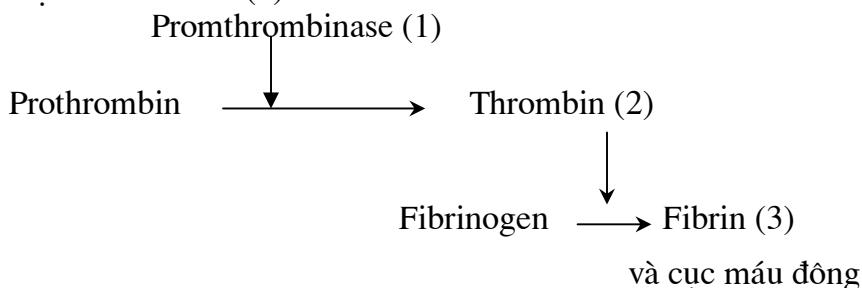
#### 1.1. Cơ chế đông máu

Đông máu là một quá trình máu chuyển từ thể lỏng thành thắt đặc do chuyển fibrinogen thành fibrin không hòa tan và các sợi fibrin này bị trùng hợp tạo thành mạng lưới giam giữ các thành phần của máu làm máu đông lại.

Bình thường, trong máu và trong các mô có các chất gây đông và chất chống đông, nhưng các chất gây đông ở dạng tiền chất, không có hoạt tính. Khi mạch máu bị tổn thương sẽ hoạt hóa các yếu tố đông máu theo kiểu dây truyền làm cho máu đông lại.

Quá trình đông máu xảy ra qua 3 giai đoạn :

- Giai đoạn tạo thành phức hợp prothrombinase (1)
- Giai đoạn tạo thành thrombin (2)
- Giai đoạn tạo thành fibrin (3)



##### 1.1.1. Giai đoạn tạo thành phức hợp prothrombinase

Là quá trình phức tạp và kéo dài nhất thông qua hai cơ chế nội sinh và ngoại sinh tạo ra phức hợp prothrombinase.

\* Cơ chế ngoại sinh:

Khi mạch máu tổn thương, máu tiếp xúc với vị trí tổn thương. Mô ở vị trí tổn thương giải phóng ra yếu tố III (thromboplastin mô) và phospholipid. Yếu tố III, IV (calcii) cùng yếu tố VII, và phospholipid mô hoạt hóa yếu tố X. Yếu tố X hoạt hóa cùng với yếu V, phospholipid mô và ion calcii tạo thành phức hợp prothrombinase.

\* Cơ chế nội sinh :

Đồng thời khi máu tiếp xúc với vị trí tổn thương sẽ làm hoạt hóa yếu tố XII và tiểu cầu làm giải phóng phospho lipid. Yếu tố XII hoạt hóa yếu tố XI và yếu tố XI hoạt hóa yếu tố IX. Yếu tố IX cùng với yếu tố VIII hoạt hóa, phospho lipid tiểu cầu và Ca<sup>+2</sup> hoạt hóa yếu tố X. Yếu tố X, yếu tố V, cùng với phospho lipid tiểu cầu và Ca<sup>+2</sup> tạo nên phức hợp prothrombinase.

### **1.1.2. Giai đoạn tạo thành thrombin**

Prothrombinase tạo ra theo cơ chế ngoại sinh và nội sinh cùng với ion calcii xúc tác cho phản ứng chuyển prothrombin thành thrombin

### **1.1.3. Giai đoạn tạo thành fibrin và cục máu đông**

Dưới tác dụng của thrombin, fibrinogen dạng hòa tan chuyển thành fibrin không hòa tan. Các sợi fibrin nối lại với nhau và dưới tác dụng của yếu tố XIII hoạt hóa tạo ra mạng lưới fibrin bền vững giam giữ các thành phần của máu làm máu đông lại.

## **1.2. Thuốc làm đông máu**

### **1.2.1. Thuốc làm đông máu toàn thân**

#### **1.2.1.1. VitaminK (K: Koagulation - đông máu)**

+ Có 3 nguồn cung cấp vitamin K :

- Vitamin K<sub>1</sub> (phytonadion, phulloquinon) có nguồn gốc thực vật.
- Vitamin K<sub>2</sub> (menaquinon) do vi khuẩn gram âm đường ruột tổng hợp.
- Vitamin K<sub>3</sub> (menadion) có nguồn gốc tổng hợp.

+ Vitamin K tan trong lipid, nhưng riêng vitamin K<sub>3</sub> ở dạng muối natribisulfit hoặc muối tetra natri tan trong nước vào cơ thể bị chuyển hóa thành vitamin K<sub>3</sub>.

\* Vai trò sinh lý :

+ Vitamin K giúp cho gan tổng hợp các yếu tố đông máu như prothrombin (II), VII, IX và X.

- Cơ chế : Bình thường, các yếu tố II, VII, IX và X ở dạng tiền chất. Khi có mặt vitamin K với vai trò cofactor cần thiết cho enzym ở microsom gan xúc tác chuyển các tiền chất thành các chất có hoạt tính bởi sự chuyển acid glutamic gần acid amin cuối cùng của các tiền chất thành γ - carboxyglutamyl. Chất này cũng có mặt trong protein được bài tiết từ cốt bào và có vai trò trong sự tạo xương.

\* Dấu hiệu của sự thiếu hụt :

Nhu cầu hàng ngày khoảng 1 µg/kg. Khi thiếu hụt sẽ xuất hiện bầm máu dưới da, chảy máu đường tiêu hóa, răng miệng, đái ra máu, chảy máu trong sọ.

\* **Dược động học :**

Vitamin K tan trong dầu, khi hấp thu cần có mặt của acid mật. Loại tan trong dầu thông qua hệ bạch huyết vào máu, còn dạng tan trong nước hấp thu đi trực tiếp vào máu. Vitamin K<sub>1</sub> được hấp thu nhờ vận chuyển tích cực còn K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> được hấp thu nhờ khuyếch tán thụ động.

Sau hấp thu vitamin K<sub>1</sub> tập trung nhiều ở gan và bị chuyển hóa nhanh thành chất có cực thải ra ngoài theo phân và nước tiểu.

\* **Độc tính :**

Mặc dù có phạm vi điều trị rộng, nhưng có thể gặp thiếu máu tan máu và chết do vàng da tan máu ở trẻ dưới 30 tháng tuổi dùng vitamin K<sub>3</sub>.

Vitamin K<sub>3</sub> còn gây kích ứng da, đường hô hấp, gây đái albumin, gây nôn và có thể gây tan máu ở người thiếu G<sub>6</sub>PD.

\* **Chỉ định và liều dùng :**

Vitamin K có thể uống hoặc tiêm bắp, dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch (dạng tan trong nước) với liều 100 - 200mg/ngày cho những bệnh nhân :

- Thiếu vitamin K do nguyên nhân khác nhau.
- Chuẩn bị phẫu thuật (để phòng chảy máu trong và sau phẫu thuật). Những trường hợp này phải dùng thuốc trước 2 - 3 ngày.
- Giảm prothrombin máu
- Ngộ độc dẫn xuất coumarin.

*1.2.1.2. Calci clorid:*

Ca<sup>+2</sup> cần để hoạt hóa các yếu tố VIII, IX và X để chuyển prothrombin sang thrombin .

Liều trung bình: uống 2 - 4g mỗi ngày, dùng cách quãng từng thời kỳ 3 - 4 ngày, rồi nghỉ. Tiêm tĩnh mạch cho những trường hợp chảy máu: 20ml dung dịch 5%. Thuốc tiêm ra ngoài tĩnh mạch sẽ gây loét. Tuyệt đối cấm tiêm bắp thịt.

*1.2.1.3. Coagulen*

Là tinh chất máu toàn phần, đặc biệt có tinh chất của tiểu cầu. Dùng trong ngoại khoa ở người bệnh ưa chảy máu và trong những trạng thái chảy máu (ban chảy máu, đi ngoài ra máu v.v...).

Uống 1-5 ống mỗi ngày (ống 20ml).

Hemocoagulen: ống tiêm 5ml. Trường hợp nặng, có thể tiêm tới 4 ống mỗi ngày.

*1.2.1.4. Carbazochrom (Adrenoxyl):*

Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch, nên làm giảm thời gian chảy máu. Tác dụng sau khi tiêm 6-24 giờ (tiêm bắp 1,5 - 4,5 mg mỗi ngày hoặc uống 10-30 mg mỗi ngày).

Chữa chảy máu do giòn mao mạch hoặc phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt.

#### *1.2.1.5. Ethamsylat và dobesilat calci:*

Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch. Dùng phòng chảy máu cấp trong phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt, rong kinh.

Mỗi ngày tiêm bắp 250-500mg hoặc uống 750-1500mg.

#### *1.2.1.6. Vitamin P (flavonoid, rutosid rutin và dãy xuất):*

Rutosid và dãy xuất nguồn gốc thực vật có hoạt tính vitamin P đều giảm tính thấm thành mạch và làm tăng sức kháng mao mạch do ức chế sự tự oxy hóa của adrenalin, và ức chế COMT ở gan, do đó kéo dài tác dụng của hormon này.. Hoạt tính vitamin P biểu hiện rõ trên sự tổng hợp mucopolysacharid và glycoprotein của mô liên kết. Uống 20 -40mg mỗi ngày, chữa giòn mao mạch và tăng tính đàn hồi mạch máu, có tác dụng sau khi uống 6 giờ.

### **1.2.2. Thuốc làm đông máu tại chỗ**

#### *1.2.2.1. Enzym làm đông máu*

\* Thrombokinase (prothrombinase): là tinh chất của phủ tạng người và động vật, thường lấy ở não và phổi. Tinh chất này chứa thrombokinase và cả những yếu tố đông máu khác. Tác dụng không chắc chắn bằng thrombin. Dùng khi chảy máu ít, tại chỗ, thường xuyên (chảy máu cam, răng miệng) và cả trong trường hợp chảy máu nhiều (phổi hợp với băng chặt).

\* Thrombin: Chuyển fibrinogen thành fibrin đơn phân, rồi thành fibrin polymer không tan trong huyết tương.

Chỉ dùng tại chỗ, tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch (vì máu đang chảy sẽ gây đông máu nguy hiểm).

Uống để chữa chảy máu dạ dày.

#### *1.2.2.2. Những loại khác*

- Các keo cao phân tử giúp tăng nhanh đông máu : Pectin, albumin v.v...
- Gelatin, fibrin dạng xốp tăng diện tiếp xúc, qua đó hủy tiểu cầu nhiều hơn, máu đông nhanh hơn.
- Muối kim loại nặng: Làm biến chất albumin, làm kết tủa fibrinogen và các protein khác của máu. Hay dùng dung dịch  $FeCl_3$  10% bôi tại chỗ hoặc tẩm bông  $FeCl_3$  đắp lên vết thương.

- Thuốc làm săn: Làm co mao mạch nhỏ, nên chống đông. Thường dùng tanin, muối Al, Pb, Zn hoặc KMnO<sub>4</sub> pha loãng.

### 1.3. Thuốc chống đông máu

#### 1.3.1. Thuốc dùng ở phòng thí nghiệm và ngoài cơ thể

- Để giảm vỡ tiểu cầu, ống nghiệm phải tráng parafin, colodion, phim silicon. Ống nghiệm bằng pyrex làm máu đông chậm hơn là khi dùng loại bình thường.

- Dùng natri oxalat, natri fluorid để ngăn tác động của Ca<sup>+</sup><sup>2</sup>.

- Natri citrat tạo phức hợp với Ca<sup>+</sup><sup>2</sup>; kết hợp với fibrinogen và các yếu tố II, VII, IX, X nên làm chậm đông máu. Máu dự trữ để truyền cho người bệnh thường có natri citrat (3 -4,0 gam/0,5l máu), vào cơ thể, nồng độ đó bị pha loãng, không có tai biến chảy máu in vivo. Nếu truyền nhiều, cần chú ý đến độc tính của natri citrat.

- Chất còng cua (chelating agents) như dinatri tetracemate (muối natri của acid etylen diamine tetracetic, EDTA, Complexon III, Sequestren) có tác dụng gấp Ca<sup>+</sup><sup>2</sup>.

#### 1.3.2. Thuốc dùng ở lâm sàng

Trong thực tế hay dùng ba loại :

- Úc chế sự tổng hợp của các yếu tố đông máu ở gan (yếu tố II, VII, IX, X): Loại này chỉ tác dụng in vivo: dẫn xuất coumarin và indandion.

- Úc chế tác dụng của các yếu tố đông máu : Loại này tác dụng cả in vivo và in vitro: heparin.

- Chống kết dính tiểu cầu: aspirin, dipyridamol, ticlopidin, clopidogel.

#### 1.3.2.1. Thuốc chống đông đường uống : Dẫn xuất của coumarin và indandion:

Là thuốc tổng hợp, độc bảng B.

- Dẫn xuất 4-hydroxycoumarin có: warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, dicoumarol, coumetarol, tromexan.

- Dẫn xuất indadion có : phenylindadion, clophenindion.

#### \* Cơ chế tác dụng :

Do dẫn xuất coumarin và indandion có cấu trúc gần giống vitamin K, nên úc chế cạnh tranh enzym epoxid-reductase làm cản trở sự khử vitamin K-epoxid thành vitamin K cần thiết cho sự carboxyl hóa các tiền yếu tố đông máu dưới sự xúc của carboxylase thành các yếu tố đông máu II, VII, IX và X. Vì thế các thuốc nhóm này còn được gọi là thuốc kháng vitamin K.

#### \* Dược động học :

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nhưng xuất hiện tác dụng sau khi uống 24-36 giờ. Các thuốc gắn vào protein tỷ lệ rất cao, tromexan 90%, warfarin 97%, phenprocoumon 99%.

Nhiều dẫn xuất của coumarin chuyển hóa qua hệ enzym oxy hóa ở microsom gan như : dicoumarol, warfarin, tromexan...

Chất chuyển hóa thải trừ qua nước tiểu và mật - nhiều thuốc có chu kỳ gan ruột. Thuốc có thể đi qua rau thai, qua sữa. Nồng độ thuốc trong rau thai và trẻ em bú mẹ cao có thể gây xuất huyết cho thai nhi và trẻ bú mẹ. Nếu uống thuốc vào 3 tháng đầu thai kỳ có thể gây cho trẻ sơ sinh một số dị thường ở mũi, mắt, xương.

\* **Độc tính :**

- Dùng liều cao, kéo dài gây rối loạn thẩm phân mao mạch, xuất huyết, rất nguy hiểm ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng, chấn thương, cao huyết áp.
- Dị ứng, rụng tóc, viêm gan, thận, tăng bạch cầu ura acid, nhưng lại giảm hoặc mất bạch cầu hạt.
- Nước tiểu đỏ màu da cam.

\* Khi phối hợp dẫn xuất coumarin và indandion với một số thuốc có thể xảy ra tương tác dẫn đến thay đổi dược động học hoặc tác dụng .

- Thuốc làm thay đổi dược động học của coumarin và indandion :

+ Giảm hấp thu coumarin qua ống tiêu hóa:

Thuốc làm tăng pH dạ dày, thuốc nhuận tràng, thuốc kháng cholinergic, dầu parafin, than hoạt, cholestyramin (tạo phức với couramin).

+ Thuốc đẩy coumarin ra khỏi protein - huyết tương :

Clofibrat, phenylbutazon, sulfa mid, tolbutamid, salicylat, acid ethacrylic

+ Thuốc ức chế chuyển hóa coumarin ở microsom gan:

Allopurinol, chloramphenicol, cimetidin, diazepam, metronidazol, phenylbutazon, sulfapyrazon, thuốc chống trầm cảm loại ba vòng.

+ Thuốc cảm ứng enzym ở microsom gan làm tăng chuyển hóa coumarin: barbiturat, rifampicin...

\* Áp dụng @iùu tr@ :

- Ch@ ®phnh :

+ Ph@ng ho@c ch@ a b@nh t@%c ngh@n m@ch nh-: vi@m t@nh m@ch, t@%c m@ch ph@i, nh@i m@u c@ tim.

+ Di@t chu@t : warfarin.

- Chèng ch@ ®phnh: Phô n@ c@ thai, cho con bú; cao huyết , p, vi@m t@y c@p; lo@t d@ d@y - t@, trung ti@n tri@n; tai bi@n m@ch m@u n@ o v@p t@ng ch@ly m@u.

- Li@u l-@ng - c@ch di@ng :

+ T@c d@ng chèng ®ng phô thu@c v@p t@ng c@, th@.

- + Trong qu<sup>á</sup> tr<sup>nh</sup> i<sup>Ø</sup>u tr<sup>b</sup>ng d<sup>En</sup> xu<sup>t</sup> coumarin ho<sup>ac</sup> indandion ph<sup>pli</sup> gi<sup>pm</sup> l i<sup>Ø</sup>u d<sup>c</sup>n v<sup>p</sup> c<sup>ñ</sup>n theo d<sup>ai</sup> th<sup>e</sup>i gian Quick, th<sup>e</sup>i gian Howell <sup>®</sup> ch<sup>nh</sup> i<sup>Ø</sup>u nh<sup>m</sup> duy tr<sup>x</sup> t<sup>u</sup> l<sup>Ø</sup> prothrombin kho<sup>ng</sup> 20% so v<sup>i</sup> b<sup>x</sup>nh th-êng. Sau khi d<sup>i</sup>ng 36 -48 gi<sup>h</sup> l<sup>um</sup> x<sup>d</sup>t nghi<sup>Ø</sup>m <sup>®</sup> nh gi<sup>s</sup>, t<sup>c</sup> d<sup>ong</sup>, ch<sup>a</sup>n i<sup>Ø</sup>u duy tr<sup>x</sup> phi<sup>s</sup> h<sup>ip</sup>. Giai <sup>®</sup>o<sup>1</sup>n <sup>®</sup>i<sup>Ø</sup>u tr<sup>b</sup> duy tr<sup>x</sup> c<sup>ø</sup> sau 2 tu<sup>c</sup>n cho x<sup>d</sup>t nghi<sup>Ø</sup>m 1 l<sup>Ø</sup>n.
  - + T<sup>c</sup> d<sup>ong</sup> ch<sup>e</sup>ng <sup>®</sup>ng c<sup>ñ</sup>a thu<sup>c</sup> l<sup>u</sup> gi<sup>s</sup> n ti<sup>Ø</sup>p, li<sup>a</sup>n quan <sup>®</sup>Øn s<sup>u</sup> t<sup>a</sup>ng h<sup>ip</sup> c<sup>s</sup>, c<sup>y</sup><sup>Ø</sup>u t<sup>e</sup> <sup>®</sup>ng m<sup>s</sup>u <sup>ë</sup> gan n<sup>a</sup>n xu<sup>t</sup> hi<sup>Ø</sup>n t<sup>c</sup> d<sup>ong</sup> ch<sup>Em</sup> v<sup>p</sup> ch<sup>Ø</sup> t<sup>c</sup> d<sup>ong</sup> trong c<sup>v</sup> th<sup>Ø</sup>, kh<sup>ng</sup> c<sup>a</sup> t<sup>c</sup> d<sup>ong</sup> trong <sup>è</sup>ng nghi<sup>Ø</sup>m. Mu<sup>en</sup> <sup>®</sup>it hi<sup>Ø</sup>u qu<sup>p</sup> ch<sup>e</sup>ng <sup>®</sup>ng c<sup>ñ</sup>n ph<sup>pli</sup> c<sup>a</sup> th<sup>e</sup>i gian.
  - + C<sup>ñ</sup>n theo d<sup>ai</sup> nh<sup>ng</sup> tri<sup>Ø</sup>u ch<sup>e</sup>ng ch<sup>pli</sup> m<sup>s</sup>u nh<sup>a</sup> ch<sup>e</sup>ng t<sup>a</sup> qu<sup>s</sup> i<sup>Ø</sup>u : Ch<sup>pli</sup> m<sup>s</sup>u cam, ch<sup>pli</sup> m<sup>s</sup>u l<sup>i</sup>i, ch<sup>pli</sup> m<sup>s</sup>u tr<sup>Ø</sup>, n-íc ti<sup>Ø</sup>u c<sup>a</sup> v<sup>Ø</sup>t m<sup>s</sup>u, t<sup>o</sup> m<sup>s</sup>u <sup>ë</sup> da v.v...
  - + Khi qu<sup>s</sup> i<sup>Ø</sup>u ho<sup>ac</sup> ng<sup>e</sup> <sup>®</sup>ec d<sup>En</sup> xu<sup>t</sup> coumarin ho<sup>ac</sup> indandion d<sup>i</sup>ng vitamin K <sup>®</sup> Ø i<sup>Ø</sup>u tr<sup>b</sup>.
  - + D<sup>ua</sup> v<sup>p</sup>o th<sup>e</sup>i gian xu<sup>t</sup> hi<sup>Ø</sup>n t<sup>c</sup> d<sup>ong</sup>, c-êng <sup>®</sup>é t<sup>c</sup> d<sup>ong</sup> c<sup>s</sup>, c<sup>y</sup><sup>Ø</sup>u thu<sup>c</sup> <sup>®</sup>Ø ch<sup>a</sup>n th<sup>e</sup>i gian d<sup>i</sup>ng thu<sup>c</sup> phi<sup>s</sup> h<sup>ip</sup>. Hi<sup>Ø</sup>n nay c<sup>a</sup> 3 nh<sup>a</sup>m ch<sup>nh</sup>nh :
- L<sup>Ø</sup>u duy tr<sup>x</sup> c<sup>s</sup>, c<sup>y</sup><sup>Ø</sup>u thu<sup>c</sup> <sup>®</sup>ei kh<sup>s</sup>ng vitamin K <sup>®</sup>-<sup>^</sup>c t<sup>Ø</sup>p h<sup>ip</sup> trong b<sup>¶</sup>ng 30.1.

**Bảng 30.1: Liều duy trì của các d<sup>an</sup> xu<sup>t</sup> coumarin và indandion**

Tên thuốc	Biệt dược	Thời gian bán thải (giờ)	Liều duy trì (mg/ngày)
Acenocumarol	Sintrom,	24	1-8
Dicumarol		24-96	50-100
Phenindion	Pindione	5-10	50-150
Ethylbiscoumacetat	Tromexan	1-2	450 - 600
Warfarin	Coumadin	36	3-9

### 1.3.2.2. Heparin

Thu<sup>c</sup> b<sup>¶</sup>ng B, v<sup>o</sup>a c<sup>a</sup> t<sup>c</sup> d<sup>ong</sup> trong c<sup>v</sup> th<sup>Ø</sup> v<sup>p</sup> ngo<sup>p</sup>i c<sup>v</sup> th<sup>Ø</sup>.

\* Ngu<sup>a</sup>n g<sup>e</sup>c:

Heparin l<sup>o</sup>c <sup>®</sup>Çu t<sup>x</sup>m th<sup>Ø</sup>y n<sup>’</sup>m 1916 b<sup>e</sup>i McLean v<sup>p</sup> c<sup>a</sup> nh<sup>i</sup>Ø u <sup>ë</sup> gan n<sup>a</sup>n <sup>®</sup>At t<sup>a</sup>n heparin. Ngo<sup>p</sup>i gan ra, heparin c<sup>Ø</sup>n <sup>®</sup>-<sup>^</sup>c t<sup>x</sup>m th<sup>Ø</sup> <sup>ë</sup> th<sup>Ø</sup>n, ph<sup>æ</sup>i, h<sup>1</sup>ch b<sup>1</sup>ch huy<sup>Ø</sup>t, ni<sup>a</sup>m m<sup>1</sup>c ruét.

Hi<sup>Ø</sup>n nay heparin <sup>®</sup>-<sup>^</sup>c chi<sup>Ø</sup>t xu<sup>t</sup> t<sup>o</sup> ni<sup>a</sup>m m<sup>1</sup>c ruét l<sup>i</sup>n ho<sup>ac</sup> ph<sup>æ</sup>i tr<sup>c</sup>u, b<sup>Ø</sup> ho<sup>ac</sup> b<sup>s</sup>n t<sup>a</sup>ng h<sup>ip</sup>.

\* C<sup> </sup>u tr<sup>c</sup> :

Heparin kh<sup>ng</sup> ph<sup>pli</sup> <sup>®</sup>-n ch<sup>Et</sup>. L<sup>u</sup> m<sup> </sup>t anion mucopolysacharid ho<sup>ac</sup> glycosaminoglycan. Trong c<sup> </sup>u tr<sup>c</sup> c<sup>a</sup> nh<sup>a</sup>m sulfat v<sup>p</sup> carboxylic. Nh<sup>a</sup>m sulfat c<sup>ñ</sup>n thi<sup>Ø</sup>t cho s<sup>u</sup> g<sup> </sup>n antithrombin v<sup>i</sup> thrombin. T<sup>u</sup> l<sup>Ø</sup> l<sup>u</sup> hu<sup> </sup>nh trong ph<sup>c</sup>n t<sup>o</sup> heparin chi<sup>Ø</sup>m 13,6%.

\* T<sup> </sup>nh ch<sup>Et</sup> :

+ Lại acid néi sinh m<sup>1</sup>nh nh<sup>Et</sup>, c<sup>a</sup> <sup>®</sup>é ion h<sup>aa</sup> m<sup>1</sup>nh, r<sup>Et</sup> tan trong n-íc v<sup>µ</sup> t<sup>Ý</sup>ch <sup>®</sup>i<sup>Ö</sup>n <sup>®</sup>m <sup>ë</sup> pH sinh lý.

+ V<sup>÷</sup>ng b<sup>Ô</sup>n <sup>ë</sup> pH tr<sup>a</sup>n 6,5. Sun s<sup>»</sup>i trong 20 phót <sup>ë</sup> nhi<sup>Ö</sup>t <sup>®</sup>é 120<sup>°</sup>C v<sup>É</sup>n c<sup>ß</sup>n t<sup>,</sup>c d<sup>Ô</sup>ng. Nh-<sup>ng</sup> u<sup>è</sup>ng b<sup>Ø</sup>p ph<sup>®</sup>n h<sup>ny</sup> <sup>ë</sup> <sup>®</sup>-éng ti<sup>a</sup>u h<sup>aa</sup> m<sup>Et</sup> ho<sup>1</sup>t t<sup>Ý</sup>nh.

+ Træng I-<sup>î</sup>ng ph<sup>®</sup>n tö kh<sup>,</sup>c nhau dao <sup>®</sup>éng tö 2 -20 kDa nh-<sup>ng</sup> t<sup>,</sup>c d<sup>Ô</sup>ng sinh h<sup>ac</sup> gi<sup>è</sup>ng nhau. Khi heparin c<sup>a</sup> træng I-<sup>î</sup>ng ph<sup>®</sup>n tö tö 2 -7 kDa g<sup>a</sup>i l<sup>u</sup> heparin træng I-<sup>î</sup>ng ph<sup>®</sup>n tö th<sup>È</sup>p.

\* T<sup>,</sup>c d<sup>Ô</sup>ng :

- Chèng <sup>®</sup>«ng m<sup>,</sup>u.

- Chèng <sup>®</sup>«ng v<sup>ân</sup> ti<sup>Ô</sup>u c<sup>ç</sup>u do k<sup>Ý</sup>ch th<sup>Í</sup>ch tæng h<sup>î</sup>p v<sup>µ</sup> b<sup>ø</sup>u ti<sup>Ô</sup>t y<sup>Ô</sup>u t<sup>ë</sup> ho<sup>1</sup>t ho<sup>,</sup> plasmin tæ ch<sup>ø</sup>c (t-PA).

- H<sup>1</sup> lipoprotein m<sup>,</sup>u <sup>®</sup>Æc bi<sup>Ö</sup>t l<sup>u</sup> triglycerid do gi<sup>¶</sup>i ph<sup>ang</sup> lipase gi<sup>ó</sup>p thu<sup>û</sup> ph<sup>®</sup>n triglycerid th<sup>un</sup>h acid b<sup>Ø</sup>o v<sup>µ</sup> glycerol. T<sup>,</sup>c d<sup>Ô</sup>ng n<sup>uy</sup> xu<sup>Ê</sup>t hi<sup>Ô</sup>n <sup>ë</sup> nh-<sup>ng</sup> li<sup>Ô</sup>u th<sup>È</sup>p h<sup>-</sup>n li<sup>Ô</sup>u c<sup>a</sup> t<sup>,</sup>c d<sup>Ô</sup>ng chèng <sup>®</sup>«ng m<sup>,</sup>u. C<sup>a</sup> hi<sup>Ô</sup>n t-<sup>î</sup>ng t<sup>“</sup>ng lipoprotein h<sup>ei</sup> øng (rebound) khi ngõng heparin.

- T<sup>“</sup>ng t<sup>,</sup>c d<sup>Ô</sup>ng c<sup>ñ</sup>a c<sup>,</sup>c y<sup>Ô</sup>u t<sup>ë</sup> ph<sup>,</sup>t tri<sup>Ô</sup>n nguy<sup>®</sup>a n<sup>ø</sup>o s<sup>î</sup> i c<sup>a</sup> t<sup>Ý</sup>nh acid ho<sup>Æ</sup>c base (aFGF v<sup>µ</sup> bFGF) l<sup>u</sup>m t<sup>“</sup>ng s<sup>ù</sup> ph<sup>®</sup>n b<sup>ø</sup>o tö b<sup>ø</sup>o néi m<sup>«</sup> mao m<sup>1</sup>ch, tö b<sup>ø</sup>o c<sup>¬</sup> tr<sup>-</sup>n, tö b<sup>ø</sup>o trung m<sup>«</sup> g<sup>®</sup>y ra s<sup>ù</sup> t<sup>®</sup>n t<sup>1</sup>o m<sup>1</sup>ch.

\* C<sup>¬</sup> ch<sup>Ø</sup> chèng <sup>®</sup>«ng m<sup>,</sup>u :

- B<sup>x</sup>nh th-éng antithrombin III trong huy<sup>Ö</sup>t t-<sup>-</sup>ng ph<sup>¶</sup>ln øng ch<sup>È</sup>m ch<sup>1</sup>p ví i thrombin v<sup>µ</sup> c<sup>,</sup>c y<sup>Ô</sup>u t<sup>ë</sup> <sup>®</sup>«ng m<sup>,</sup>u IX, X, XI, XII <sup>®</sup>. ho<sup>1</sup>t h<sup>aa</sup> l<sup>u</sup>m m<sup>Et</sup> t<sup>,</sup>c d<sup>Ô</sup>ng c<sup>ñ</sup>a c<sup>,</sup>c y<sup>Ô</sup>u t<sup>ë</sup> n<sup>uy</sup>. Khi c<sup>a</sup> m<sup>Et</sup> heparin, heparin t<sup>1</sup>o ph<sup>ø</sup>c ví i antithrombin III. Ph<sup>ø</sup>c h<sup>î</sup>p heparin - antithrombin III th<sup>oc</sup> <sup>®</sup>Éy nhanh ph<sup>¶</sup>ln øng gi<sup>à</sup>a antithrombin v<sup>µ</sup> thrombin; antithrombin ví i c<sup>,</sup>c y<sup>Ô</sup>u t<sup>ë</sup> IX, X, XI v<sup>µ</sup> XII. H<sup>Ê</sup>u qu<sup>¶</sup> c<sup>,</sup>c y<sup>Ô</sup>u t<sup>ë</sup> chèng <sup>®</sup>«ng <sup>®</sup>. <sup>®</sup>it ho<sup>1</sup>t h<sup>aa</sup> m<sup>Et</sup> hi<sup>Ô</sup>u l<sup>u</sup>c nhanh, m<sup>Et</sup> kh<sup>¶</sup>n<sup>”</sup>ng chuy<sup>Ô</sup>n fibrinogen th<sup>un</sup>h fibrin.

- Nh<sup>ac</sup> t<sup>Ý</sup>ch <sup>®</sup>i<sup>Ö</sup>n <sup>®</sup>m do c<sup>a</sup> ch<sup>ø</sup>a c<sup>,</sup>c g<sup>ec</sup> sulfat n<sup>ø</sup>n heparin <sup>®</sup>. l<sup>u</sup>m bi<sup>Ö</sup>n d<sup>1</sup>ng thrombin v<sup>µ</sup> prothrombin l<sup>u</sup>m ch<sup>ø</sup>ng d<sup>Ø</sup>d<sup>ø</sup>ng t<sup>1</sup>o ph<sup>ø</sup>c ví i antithrombin.

\* D-<sup>î</sup>c <sup>®</sup>éng h<sup>ac</sup>

U<sup>è</sup>ng kh<sup>«</sup>ng h<sup>È</sup>p thu v<sup>µ</sup> b<sup>Ø</sup>p ph<sup>®</sup>n hu<sup>û</sup> <sup>ë</sup> <sup>®</sup>-éng ti<sup>a</sup>u h<sup>aa</sup>. Do v<sup>É</sup>y, ph<sup>¶</sup>i ti<sup>a</sup>m d-<sup>î</sup>i da, ti<sup>a</sup>m t<sup>Ý</sup>nh m<sup>1</sup>ch, kh<sup>«</sup>ng ti<sup>a</sup>m b<sup>¶</sup>p. Heparin b<sup>Ø</sup>p heparinase ph<sup>,</sup> hu<sup>û</sup> v<sup>µ</sup> th<sup>¶</sup>i tr<sup>o</sup>nhanh. Sau khi ti<sup>a</sup>m 1 gi<sup>ê</sup>, 30-50% <sup>®</sup>-<sup>î</sup>c th<sup>¶</sup>i qua n-íc ti<sup>Ô</sup>u. Kh<sup>«</sup>ng <sup>®</sup>i qua rau thai.

Th<sup>é</sup>i gian b<sup>,</sup>n th<sup>¶</sup>i ph<sup>ø</sup>c thu<sup>éc</sup> v<sup>ø</sup>o li<sup>Ô</sup>u I-<sup>î</sup>ng. Li<sup>Ô</sup>u cao v<sup>µ</sup> <sup>ë</sup> ng-éi suy gan, th<sup>È</sup>n th<sup>x</sup> th<sup>é</sup>i gian b<sup>,</sup>n th<sup>¶</sup>i c<sup>ñ</sup>a thu<sup>éc</sup> d<sup>ø</sup>i.

\* T<sup>,</sup>c d<sup>Ô</sup>ng kh<sup>«</sup>ng mong mu<sup>è</sup>n.

- Ch<sup>¶</sup>ly m<sup>,</sup>u, gi<sup>¶</sup>m ti<sup>Ô</sup>u c<sup>ç</sup>u, tri<sup>Ô</sup>n ch<sup>ø</sup>ng n<sup>uy</sup> th-éng xu<sup>Ê</sup>t hi<sup>Ô</sup>n sau khi ti<sup>a</sup>m heparin 7 -14 ng<sup>uy</sup> v<sup>µ</sup> h<sup>ai</sup> ph<sup>ø</sup>c sau khi ngõng thu<sup>éc</sup>.

- Dùng, nhoc ®Çu, n n, g y n t ®au, hoại t  g n n u ti m d i da d i ng y. D ng k o dài v  i li u tr n 15000 ®n v /ng y g y lo  ng x -ng.

- T ng AST, ALT.

\* Áp d ng ®i u tr :

- Ch  ®ph : ph ng, ch ng huy t khối. T c d ng t ng khi d ng kết h i p v  i c c thu c ch ng ® ng v n ti u c u nh : aspirin, c c thu c ch ng viêm phi steroid kh c, dipyridamol, ticlopidin v.v...v  s  m t t c dụng khi tr n l n v  i gentamicin, colistin, cefaloridin do b  k t t a.

- Ch ng ch  ®ph :

+ T ng -a ch y m u; lo t d i d y - t , tr ng ti n triển; v t th -ng.

+ Gi m ch c năng gan, th n; c  thể suy nh - c, viêm n i t m m c, n i m tri ng, lao ti n triển.

- Ch  ph m v  li u d ng :

+ L  5000 - 25000 ®n v /ml

M t ®n v  heparin l p l -t ng heparin ng n c n ®- c s  ® ng ® c 1ml huy t t -ng ®. ®- c l m m t calci b i citrat.

+ Li u d ng tu  thu c vào t ng b nh nh n. Th ng th - ng truyền t nh mạch 6000 ®n v /trong 6 gi  v  i t c ®  1000 ®n v /gi .

Ho c truyền t nh mạch kh i ®Çu 5000 - 10000 ®n v , sau ®  cách 4-6 gi  truyền 5000 - 10000 ®n v . Li u tiếp theo ph  thuộc vào thời gian ® ng m u v  thời gian Howell.

- Khi qu  li u ph i ng ng h parin ngay v  ti m tĩnh mạch ch m protamin sulfat ®  trung h sa v  i t c ®  50 ®n v /ph t.

Protamin sulfat l p protein ki m tr ng l -t ng ph n t  th p, th i tr  nhanh hơn heparin nh -ng c  kh i n ng ph n ly ph c h i p antithrombin III -heparin v  kết h i p v  i heparin l m m t t c dụng ch ng ® ng.

M t mg protamin sulfat trung h sa ®- c 100 ®n v  heparin.

\* Hiện c  heparin tr ng l -t ng ph n t  th p, nh -ng c  t c d ng sinh học ch  ®ph , ch ng ch  ®ph  v  tai bi n g n gi ng heparin nguồn gốc t u nhiên. Tuy nhiên, c  t c d ng ® i kh ng y u t  X hoạt h a m nh v  thời gian t c d ng d i h n heparin th ng th - ng. Do vậy, ch  c n ti m d i da m t l n/ng y. M t s  heparin tr ng l -t ng ph n t  th p ®ang ®- c s  d ng t m t t trong b ng 30.2.

**B ng 30.2: Ch  ph m v  li u l ng m t s  heparin trọng l ng ph n t  th p**

T�n gốc	Bi�t dược	H�m l�ng	Li�u d�ng/ng�y
Certoparin	Alphaparin	3000 ®n v�/0,3ml	3000 ®n v�
Dalteparin	Fragmin	12500, 25000®n v� /ml	2500 ®n v�
Enoxaparin	Clexan	100mg/ml	20 mg(2000 ®n v�)

Reviparin	Clivarin	1432 $\text{U}/\text{ml}$	1432 $\text{U}/\text{ml}$
Tinzaparin	Innohep	10000 $\text{U}/\text{ml}$	3500 $\text{U}/\text{ml}$

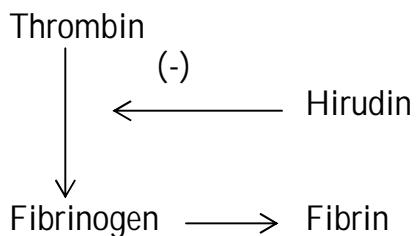
### 1.3.2.3. Heparinoid tổng hợp:

Là polysacharid bao ester hóa béo acid sulfuric, có công thức hóa học gần giống heparin, nhưng tinh chất đồng giống heparin hơn là tinh chất đồng chitosan.

- Partiol tinh chất đồng kđm heparin 7 IU/ml.
- Trebuton tinh chất đồng yodium heparin 3-4 IU/ml.

### 1.3.2.4. Hirudin

Là một peptid có 65 acid amin, trung bình pH ở 7000 - 9000. Một chất hoạt động trong tuyỷn có thể ẽ trong thức quan trọng của nó, và nó có tinh chất đồng chitosan ở mức độ cao hơn tinh chất đồng của thrombin thông qua sự tác động phọc với thrombin lạm cho fibrinogen chuyển thành fibrin.



Để thử Hirudin trong chẩn đoán xác định hoạt tính chất cản trở thrombin (Hirudin-toleranz-test; Hirudin test). Hiểu chia sẻ một đặc điểm trung gian với các chất chống đông.

Trong tương lai nhờ kỹ thuật gen có thể sản xuất được hirudin ở số lượng trong điều trị, chitosan huyết khai.

## 1.4. Thuốc chống kết dính tiểu cầu

Tiều chất lúu nhau tách bạch cầu khống chế nhau, hình thành tủy sinh trưởng nội mạc mao mạch. Trong bao mao mạch mao mạch có chất cản trở tinh chất dính vú kít tò nhanh khi thay đổi mao mạch bao tần thay đổi tinh chất tiều chất lúu dính vú nhanh bao tần thay đổi vú dính vú nhau thay đổi tống lúp tách ra nốt tròn tiều chất lúu cản trở gai lúu ở thành mao Hayem. Trong quá trình kít dính, tiều chất lúu cản trở giật phẳng ra phospholipid giúp tháo rời nhau tách ra phọc hít p prothrombinase.

Sử dụng tiều chất lúu nhau tách ra màng xơ vữa tăng mao mạch vú gây tắc mao mạch.

Hiểu chất mèt se thuộc chitosan kít dính tiều chất lúu nhau tách  $\text{U}/\text{ml}$  số lượng trong mao mạch tăng phổi vú điều trị huyết khai như: thuốc chitosan viamin phi steroid (aspirin), dipyridamol, ticlopidine, clopidogrel vú thuộc protein IIb/IIIa.

### 1.4.1. Aspirin (acid acetylsalicylic)

Ngoài tinh chất đồng hít se, giảm đau, chitosan viamin, aspirin cản trở tinh chất đồng chitosan  $\text{U}/\text{ml}$ .

- Cửu chõ : xin xem bài “Thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm”.
- Dùng liều duy nhất 10mg/kg c<sup>o</sup>n n<sup>g</sup>ang, c<sup>o</sup>ch qu<sup>o</sup>ng 48 gi<sup>o</sup>i, aspirin ợc chõ 90% cyclooxygenase c<sup>o</sup>n ti<sup>u</sup>u c<sup>u</sup>, r<sup>u</sup>t l<sup>u</sup>nh h-ëng <sup>®</sup>On cyclooxygenase c<sup>o</sup>n néi m<sup>u</sup> mao m<sup>u</sup>ch n<sup>a</sup>n l<sup>u</sup>nh h-ëng kh<sup>u</sup>ng <sup>®</sup>, ng k<sup>o</sup>sù t<sup>u</sup>ng h<sup>u</sup>p c<sup>o</sup>n a prostacyclin I<sub>2</sub>. Do v<sup>u</sup>Ey, t<sup>u</sup>c d<sup>o</sup>ng chèng k<sup>o</sup>t d<sup>u</sup>nh ti<sup>u</sup>u c<sup>u</sup> vu k<sup>o</sup>d<sup>u</sup>i thi<sup>u</sup> gian ch<sup>u</sup>ly m<sup>u</sup> e li<sup>u</sup>u n<sup>g</sup>y l<sup>u</sup>t<sup>u</sup>i <sup>®</sup>a. Dùng liều cao aspirin kh<sup>u</sup>ng ch<sup>u</sup> ợc chõ COX e ti<sup>u</sup>u c<sup>u</sup> m<sup>u</sup> c<sup>u</sup>nh ợc chõ COX e néi m<sup>u</sup> mao m<sup>u</sup>ch n<sup>a</sup>n hi<sup>u</sup>u qu<sup>o</sup>l<sup>u</sup> chống kết dính tiểu cầu không cao.
- Ngoài ức chế COX ở tiểu cầu, aspirin còn làm ổn định màng tiểu cầu, hạn chế sự giải phóng ADP và phospholipid nên giảm sự kết dính tiểu cầu và tăng thời gian chảy máu.
- Chỉ định: dùng aspirin trong phòng và điều trị huyết khối động - tĩnh mạch với liều duy trì 75 mg/ngày..
- Chống chỉ định và tác dụng không mong muốn (xin xem bài thuốc hạ sốt, giảm đau và chống viêm).
- Hết sức thận trọng khi phối hợp aspirin với thuốc chống kết dính tiểu cầu khác và thuốc chống đông máu như heparin, dẫn xuất coumarin.

#### **1.4.2. Dipyridamol (Persantone, Peridamol)**

Vừa có tác dụng giãn mạch vành, vừa có tác dụng chống đông vón tiểu cầu do :

- + Úc chế sự nhập adenosin vào tiểu cầu và úc chế adenosin desaminase làm tăng adenosin trong máu. Adenosin tác động lên A<sub>2</sub>-receptor làm giảm sự đông vón tiểu cầu.
- + Úc chế phosphodiesterase làm tăng AMP<sub>v</sub> trong tiểu cầu.

- Chỉ định: thuốc được phối hợp với warfarin trong phòng huyết khối ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo.

#### **1.4.3. Ticlopidin (Ticlid)**

- Do ticlopidin tương tác với glycoprotein IIb/IIIa receptor của fibrinogen làm úc chế sự gắn fibrinogen vào tiểu cầu hoạt hóa, ngăn cản sự kết dính tiểu cầu.

Ngoài ra, thuốc còn làm tăng prostaglandin D<sub>2</sub> và E<sub>2</sub> góp phần chống đông vón tiểu cầu và tăng thời gian chảy máu.

- Thuốc được dùng để phòng huyết khối ở bệnh nhân bị bệnh tổn thương mạch não hoặc mạch vành với liều 500mg/ngày. Không dùng thuốc cho trẻ em. Khi dùng có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: chảy máu, buồn nôn, ỉa chảy, giảm bạch cầu trung tính.

#### **1.4.4. Clopidogrel (Plavix)**

- Thuốc có tác dụng chống đông vón tiểu cầu do:

- + Úc chế chọn lọc thụ thể ADP của tiểu cầu.
- + Ngăn cản sự hoạt hóa glycoprotein IIb/IIIa của fibrinogen trên tiểu cầu, làm giảm sự gắn fibrinogen vào tiểu cầu.

- Uống liều duy nhất 75mg/ngày để phòng đông vón tiểu cầu.

#### **1.4.5. Các chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa receptor:**

Glycoprotein IIb/IIIa có vai trò làm tăng sự gắn của fibrinogen vào receptor trên tiểu cầu. Một số thuốc gắn vào glycoprotein IIb/IIIa receptor ngăn cản sự gắn của fibrinogen vào tiểu cầu có tác dụng chống đông vón tiểu cầu.

+ Abcimab (Reopro): là một kháng thể đơn dòng, khởi đầu tiêm chậm tĩnh mạch 250 mcg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 125 nanogam/kg/phút (tối đa 10mcg/phút).

+ Eptifibatid (Integrilin): là peptid tổng hợp, khởi đầu tiêm tĩnh mạch 180 mcg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 2 mcg/kg/phút liên tục trong 72 -96 giờ.

+ Tirofiban (Aggrastat): khởi đầu tiêm chậm tĩnh mạch 400 nanogam/kg/phút trong 30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch 100 mcg/kg/phút trong ít nhất 48 giờ.

## **2. THUỐC TIÊU FIBRIN**

Cục máu đông có thể tan trở lại nhờ quá trình tiêu fibrin. Đó là quá trình ngược với đông máu. Bình thường, enzym plasmin xúc tác cho sự tiêu fibrin trong máu ở thể không hoạt tính gọi là plasminogen. Trong điều kiện nhất định, các chất hoạt hóa (kinase, act ivator) được giải phóng ra khỏi tổ chức, hoạt hóa plasminogen tạo thành plasmin. Plasmin vừa tạo thành giúp fibrin trở thành chất phân huỷ tan được.

### **2.1. Urokinase ( Abbokinase)**

Là endopeptidase, gồm 2 chuỗi đa peptid chứa 411 acid amin, trọng lượng phân tử 53000, được phân lập từ nước tiểu người (URO = urine = nước tiểu) hoặc từ nuôi cấy tế bào phôi thận người.

Urokinase xúc tác cho phản ứng cắt liên kết peptid của plasminogen (plasminogen có 791 acid amin) tạo thành lys-plasminogen và chuyển thành plasmin. Lysin cuối cùng của plasmin là vị trí gắn có ái lực cao với fibrin giúp cho sự thuỷ phân fibrin.

UK bị chuyển hóa ở gan và có thời gian bán thải 15 -20 phút. Thuốc chỉ được tiêm tĩnh mạch, khởi đầu 1.000 - 4.500 đơn vị/kg thể trọng, sau đó duy trì 4.400 đơn vị/giờ. Thuốc hầu như không có tính kháng nguyên, không bị trung hòa bởi kháng thể, nhưng có thể gây sốt.

### **2.2. Streptokinase ( SK, Streptase)**

Gồm một chuỗi đapeptid, phân tử lượng 48000, được phân lập từ liên cầu tan máu nhóm A.

Streptokinase kết hợp với plasminogen theo tỷ lệ đồng phân tử (equimolar) tạo thành phức hợp SK-plasminogen. Phức hợp này cắt liên kết arginin -valin ở vị trí 560 của plasminogen chuyển thành SK-plasmin có hoạt tính tiêu fibrin.

Ngoài tiêu fibrin, streptokinase còn xúc tác cho phản ứng thuỷ phân nucleoprotein thành các base purin tự do và pyrimidin nucleotid, do vậy làm loãng các dịch đông đặc như mủ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều thấp thời gian bán thải khoảng 18 phút, nhưng khi tiêm liều cao hoặc liều thấp kéo dài thì thời gian bán thải đạt 83 phút vì hết hiện tượng kết hợp kháng thể kháng streptokinase do đã bão hòa. Thuốc bị chuyển hóa và thải trừ qua thận.

- Trong quá trình dùng thuốc có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: chảy máu, dị ứng hay gặp vào ngày thứ 8, nên sau khi dùng thuốc 8 ngày, cần phải chuyển sang dùng thuốc khác.

- Liều dùng :

+ Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 500.000 đơn vị trong 30 phút, sau đó mỗi giờ tiêm 100.000 - 150.000 đơn vị và dùng trong 24 - 48 giờ liền. Trong nhồi máu cơ tim có thể truyền tĩnh mạch 1500000 đơn vị trong 60 phút.

+ Có thể hòa tan 20.000 - 100.000 đơn vị vào 5-20ml nước muối sinh lý để tiêm thẳng vào túi mủ sau 6 - 24 giờ hút ra.

### **2.3. Anitreplase (Aminase)**

Là phức hợp của plasminogen người tinh khiết và streptokinase của vi khuẩn đã được acetyl hoá để bảo vệ vị trí hoạt động của enzym. Khi sử dụng, nhóm acetyl được thuỷ phân, giải phóng phức hợp streptokinase - chất tiền hoạt hoá thành phức hợp, hoạt hoá plasminogen thành plasmin. Thuốc có tác dụng trên plasminogen của cục máu đông mạnh hơn plasminogen tự do nên làm tan cục huyết khối nhanh. Ngoài cơ chế trên thuốc còn làm giảm yếu tố V, VIII và chất ức chế tiêu fibrin α-2-antiplasmin.

### **2.4. Chất hoạt hoá plasminogen mô(t -PA, Alteplase)**

Là một protease sản phẩm của kỹ thuật tái tạo gen chứa 527 acid amin có tác dụng trên plasminogen gắn với fibrin mạnh gấp vài trăm lần plasminogen tự do. Khi lượng fibrin thấp tác dụng chuyển plasminogen thành plasmin thấp. Thuốc có thời gian bán thải ngắn 5-10 phút. Trong nhồi máu cơ tim cấp tiêm tĩnh mạch 15 mg sau đó truyền tĩnh mạch 50 mg trong 30 phút và trong 60 phút tiếp theo truyền 35 mg (tổng liều truyền trong 90 phút không vượt quá 100 mg).

### **2.5. Reteplase (r-PA, Retavase, Rapilysin)**

Là chất hoạt hoá plasminogen tái tổ hợp thuộc thế hệ thứ 3, tác dụng giống Alteplase nhưng cường độ và thời gian xuất hiện tác dụng nhanh hơn. Thuốc được dùng trong nhồi máu cơ tim cấp khởi đầu tiêm chậm tĩnh mạch 10 đơn vị trong 2 phút sau đó cứ 30 phút tiêm thêm 10 đơn vị.

### **2.6. Tenecteplase (Metalyse)**

Thuốc mới có tác dụng tiêu fibrin và chỉ định như reteplase, tiêm tĩnh mạch toàn bộ liều 500-600 mcg/kg nhưng không vượt quá 50mg.

### **2.7. Chỉ định và chống chỉ định của các thuốc tiêu fibrin**

\* Chỉ định:

- Tắc nghẽn động, tĩnh mạch

- Nhồi máu cơ tim
- Viêm mủ, đọng máu màng phổi hoặc ở các khớp xương hay các hạch dùng streptokinase tại chỗ.
- Bơm vào ống dẫn lưu mủ để tránh tắc (streptokinase).

**\* Chống chỉ định:**

Sau khi phẫu thuật chưa quá 8 ngày; mới đẻ hoặc sảy thai chưa quá 4 ngày; cao huyết áp nghiêm trọng, quá trình cầm máu bất thường; cơ địa dị ứng; mới dùng streptokinase chưa quá 6 tháng; mới bị bệnh do liên cầu; có thai (thuốc không qua rau thai, nhưng để phòng bong rau sớm); chảy máu đường tiêu hóa nặng trong vòng 3 tháng; tiền sử tai biến mạch máu não; viêm màng ngoài tim cấp; phẫu thuật động mạch chủ; viêm tụy cấp; bệnh gan nặng.

## 2.8. Chất hoạt hóa plasminogen

Là những chất giúp giải phóng chất hoạt hóa (kinase, activator) để hoạt hóa plasminogen hoặc tăng tổng hợp plasminogen và cuối cùng làm cho fibrin trở thành chất phân hủy tan được. Thường dùng ethylestrenol, phenformin, nicotinamid. Dùng khi cơ thể không tự giải phóng được chất hoạt hóa, ví dụ khi ứ máu tĩnh mạch do tai biến huyết khối tĩnh mạch, hoặc phòng tái phát viêm tĩnh mạch (dùng ethylestrenol cùng phenformin).

## 3. THUỐC CHỐNG TIÊU FIBRIN

Có trạng thái bệnh làm tiêu nhanh fibrin, gây chảy máu trầm trọng, ví dụ khi người bị bệnh tăng plasmin trong máu.

Plasmin không những làm tiêu fibrin, mà còn kết hợp với một số yếu tố đông máu và hủy hoại chúng, làm cơ chế đông máu càng rối loạn.

Những phân tử mới sinh do fibrin bị hủy cũng kết hợp lại với fibrin để cho phức hợp không đông được nữa. Những chất phân huỷ này còn làm cho tiểu cầu không ngưng kết thành cục được. Kết quả làm chảy máu trầm trọng.

Thuốc làm giảm sự tiêu fibrin sẽ có tác dụng cầm máu. Hiện có một số thuốc chống tiêu fibrin đang được sử dụng trên lâm sàng để cầm máu.

### 3.1. Aprotinin (Trasylol)

Là thuốc ức chế protease gồm 58 acid amin, có 3 cầu nối disulfur, phân tử lượng 6500, lấy từ tuyến mang tai, phổi, gan. Điều chế đất liền, thời gian bán thải ngắn: 150 phút; chỉ tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch với liều lượng tùy thuộc vào chỉ định. Phòng chảy máu khi phẫu thuật tim mở liều 2000000 đơn vị, chảy máu do tăng plasmin máu khởi đầu 500000-1000000 đơn vị.

Thuốc tạo phức với plasmin để cho phức hợp mới “aprotinin -plasmin” không có hoạt tính plasmin. Aprotinin còn ức chế được các enzym huỷ protein khác nữa, như trypsin, chymotrypsin, kalikrein.

Aprotinin thải qua nước tiểu dưới dạng mất hoạt tín h, nên không dùng để chống tiêu fibrin đường tiết niệu. Dùng nhiều lần có thể gây những phản ứng quá mẫn ở người có cơ địa dị ứng.

### 3.2. Thuốc tổng hợp

#### 3.2.1. Acid $\omega$ - aminocaproic

Có cấu trúc giống lysine có tác dụng chống tiêu fibrin nhờ hai nhóm amin và carboxyl cách nhau 0,7nm, ức chế sự hoạt hóa của plasminogen, kìm hãm không cho plasmin tác động lên fibrin, làm cho fibrin không bị giáng hóa bởi plasmin nữa.

Thuốc không ức chế được các chất hoạt hóa plasminogen (kinase, activator). Thuốc có thể uống 24 gam chia làm 4 lần trong ngày hoặc tiêm chậm tĩnh mạch 5 -7,5g để dự phòng hoặc điều trị chảy máu.

#### 3.2.2. Acid tranexamic (Cyclokapron )

Là đồng đẳng và có tính chất, tác dụng giống acid  $\omega$ - aminocaproic, có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống để phòng chảy máu sau mổ tuyến tiền liệt, nhổ răng ở người bị hemophilia hoặc quá liều thuốc tiêu cục máu đông hoặc phụ nữ bị đa kinh với liều 2 - 4g/24 giờ, chia làm 3 lần .

### 3.3. Áp dụng điều trị của thuốc chống tiêu fibrin

- Chỉ định: Dùng trong trạng thái tiêu fibrin nguyên phát, tiêu fibrin cấp, dự phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt v.v...

- Chống chỉ định: Độc tính của Acid  $\omega$ - aminocaproic và acid tranexamic rất ít, tuy nhiên cần dùng thận trọng khi suy thận nặng (có thể gây tích luỹ thuốc), khi có tiền sử hoặc đã có biểu hiện huyết khối tắc tĩnh mạch hoặc động mạch.

Vị trí tác dụng của thuốc tiêu fibrin và chống tiêu fibrin xin xem trong cuốn “Dược lý học lâm sàng.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của vitamin K.*
2. *Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của heparin.*
3. *Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của dẫn xuất coumarin.*
4. *Trình bày cơ chế tác dụng chống đông vón tiểu cầu và áp dụng điều trị của aspirin.*
5. *Trình bày cơ chế tác dụng tiêu fibrin và áp dụng điều trị của urokinase và streptokinase.*
6. *Trình bày cơ chế tác dụng tiêu fibrin và áp dụng điều trị của anistreplase và chất hoạt hóa plasminogen mő.*

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA**

7. *Trình bày cơ chế tác dụng chống tiêu fibrin và áp dụng điều trị của aprotinin và acid ω- aminocaproic.*

*Hãy so sánh được động học và cơ chế tác dụng của heparin và dẫn xuất coumarin .*

## Bài 31: THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPOPROTEIN MÁU

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng, tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của các thuốc ảnh hưởng đến hấp thu và thải trừ lipid máu: cholestyramin, colestipol.
2. Nêu được cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, áp dụng điều trị của các thuốc ảnh hưởng đến sinh tổng hợp lipid: acid nicotinic, dẫn xuất của acid fibrat, dẫn xuất statin, probucol.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Tăng lipoprotein máu là một yếu tố gây nên vữa xơ động mạch và bệnh mạch vành. Để điều trị rối loạn lipoprotein máu, ngoài thay đổi chế độ ăn, đặc biệt là ăn ít lipid, tăng cường hoạt động thể lực là những biện pháp rất quan trọng, thì không thể thiếu được các thuốc hạ lipoprotein máu.

#### 1.1. Cấu trúc và phân loại lipoprotein

Ở trong máu, các lipid không tan được, vì vậy phải kết hợp với protein nhờ liên kết Van der-Walls để tạo thành lipoprotein. Nhờ tạo thành lipoprotein, tan được trong nước để vận chuyển đến các mô. Lipoprotein có dạng hình cầu với đường kính 100-500 A° gồm 2 thành phần chính:

- Phần ưa nước (phần vỏ) chứa apoprotein, cholesterol tự do và phospholipid.
- Phần kỵ nước (trung tâm) chứa cholesterol este hoá, triglycerid.

Protein gắn vào các lipid có nguồn gốc tại niêm mạc ruột hoặc tại gan gọi là apolipoprotein. Dựa vào cấu trúc các acid amin, phân tử lượng và các chức năng, apolipoprotein được xếp thành các nhóm khác nhau theo thứ tự chữ cái A, B, C, D, E. Trong mỗi nhóm, lại được xếp thành dưới nhóm, ví dụ nhóm A gồm A1, A2, A4; nhóm B gồm B48, B100; C gồm C1, C2, C4 và nhóm E gồm E1, E2, E4.

Do tỉ lệ protein và lipid khác nhau nên tỉ trọng dao động từ 0,9 đến trên 1,2. Dựa vào tỷ trọng, lipoprotein được xếp thành 5 loại có chức năng khác nhau.

- Hạt vi thể dưỡng chất (chylomicron)
- Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL: very low density lipoprotein)
- Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL: low density lipoprotein)
- Lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL: intermediate density lipoprotein)
- Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL: high density lipoprotein)

Trong mỗi tế bào, đặc biệt là tế bào gan, tế bào nội mô mao mạch có chứa bộ phận nhận cảm đặc hiệu LDL gọi là LDL-receptor. Receptor này có chức năng nhập LDL vào trong tế bào và giải phóng lipid thông qua enzym trong lysosom. Khi lượng cholesterol trong tế bào tăng cao so với nhu cầu, sự tổng hợp LDL-receptor ở màng tế bào giảm xuống. Ngược lại, khi lượng cholesterol trong nội bào giảm, thì sự tổng hợp LDL-receptor ở màng tế bào tăng lên.

Cho đến nay, cơ chế vận chuyển cholesterol của HDL vẫn còn chưa được biết rõ. Theo một số tác giả, thì dưới tác dụng của lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), cùng với sự hoạt hóa apolipoprotein AI, cholesterol tự do của VLDL và LDL bị ester hóa đi vào phần trung tâm không phân cực của HDL; HDL sẽ vận chuyển cholesterol này đến gan và bị chuyển hóa. HDL có vai trò rất quan trọng trong bệnh vữa xơ động mạch, khi HDL trong máu  $< 0,3\text{g/l}$ , thì tỷ lệ vữa xơ động mạch cao và ngược lại khi nồng độ HDL  $> 0,76\text{ g/l}$  thì tỷ lệ vữa xơ động mạch rất thấp. Một thuốc hạ lipoprotein tốt là thuốc làm giảm mạnh LDL và gây tăng HDL rõ rệt.

Mỗi tế bào cũng tự tổng hợp cholesterol từ acetyl CoA nhờ hydroxymethyl glutaryl-CoA-reductase (HMG-CoA-reductase). Hoạt tính của enzym này bị giảm khi lượng cholesterol trong tế bào tăng cao và ngược lại, hoạt tính tăng khi lượng cholesterol trong nội bào giảm xuống.

## **1.2. Tăng lipoprotein máu và phân loại sự tăng lipoprotein máu**

Ở cơ thể bình thường, nồng độ các lipoprotein trong máu tồn tại trong trạng thái cân bằng động. Khi có rối loạn trạng thái cân bằng động này sẽ gây nên rối loạn chuyển hóa lipoprotein máu. Sự rối loạn có thể do:

- Tăng cường cholesterol, triglycerid ngoại sinh.
- Rối loạn chức năng xúc tác chuyển hóa lipoprotein của lipoproteinase.
- Yếu tố toàn thân làm tăng chuyển hóa glucid, protid để tổng hợp lipid và tăng hoạt động của số hormon làm giảm thuỷ phân lipid ở trong cơ, gan và mỡ như bệnh đái tháo đường, hội chứng thận hư, tăng ure máu, suy giáp, nghiện rượu, dùng thuốc tránh thai, corticoid, ức chế  $\beta$ - giao cảm...
- Yếu tố di truyền: Ở một số người có rối loạn chuyển hóa lipoprotein, mang tính chất di truyền. Ở những người này, thấy có sự giảm số lượng LDL-receptor hoặc giảm chất lượng receptor này.

Dựa vào tăng các loại lipoprotein sự tăng lipoprotein máu được chia thành 6 typ khác nhau: I, IIa, IIb, III, IV và V.

Đến nay, 99% hội chứng tăng lipoprotein máu thuộc typ IIa, IIb và IV. Nhiều thuốc hạ lipoprotein đã được nghiên cứu và được dùng trên lâm sàng với nhiều cơ chế khác nhau, nhưng chưa có thuốc nào có tác dụng tốt trên tất cả các typ của rối loạn lipoprotein máu.

## **2. THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPOPROTEIN MÁU**

Dựa vào cơ chế tác dụng trên lipoprotein, thuốc được chia thành 2 nhóm chính:

- *Làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid*

- *Làm giảm tổng hợp lipid.*

## **2.1. Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid**

Là những thuốc có tính hấp thụ mạnh, tạo phức với acid mật, làm giảm quá trình nhũ hóa các lipid ở ruột, dẫn đến giảm hấp thu và tăng thải lipid qua phân. Ngoài ra, các thuốc nhóm này gián tiếp làm tăng chuyển hóa cholesterol tạo thành acid mật thông qua sự thoát ức chế hydroxylase ở microsom gan (hydroxylase là enzym điều hòa tổng hợp acid mật từ cholesterol bị ức chế bởi acid mật), và làm tăng số lượng và hoạt tính LDL - receptor ở màng tế bào.

### **2.1.1. Cholestyramin**

Là chất nhựa trao đổi ion, có tính base mạnh, không tan trong nước, uống hầu như không hấp thu qua đường tiêu hóa, nhưng không ảnh hưởng đến các enzym ở các đường tiêu hóa.

Do có sự trao đổi ion clo với acid mật mang điện âm tạo nên phức hợp nhựa gắn acid mật không hấp thu làm tăng thải acid mật qua phân; ức chế chu kỳ gan ruột của acid mật làm tăng sự tổng hợp acid mật từ cholesterol bởi sự thoát ức chế hydroxylase. Do giảm acid mật nên thuốc cũng làm giảm sự hấp thu sterol nguồn tổng hợp cholesterol..

Thuốc bắt đầu có tác dụng hạ LDL trong máu sau khi dùng 4 -7 ngày và tác dụng tối đa trong vòng 2 tuần. Trên hầu hết bệnh nhân, thuốc làm tăng triglycerid từ 5 - 20% so với trước khi điều trị, nhưng dần dần sẽ trở về giá trị ban đầu trong vòng 4 tuần. Cholestyramin làm tăng HDL-cholesterol khoảng 5% và giảm LDL-cholesterol khoảng 10 - 35% tùy theo liều lượng, và được chỉ định tốt ở bệnh nhân tăng lipoprotein máu typ IIa.

Do tạo được phức với acid mật, nên thuốc có thể gây rối loạn đường tiêu hóa như: buồn nôn, đầy bụng, táo bón, hạ prothrombin. Ngoài ra do tính hấp thu mạnh, nên thuốc còn làm giảm hấp thu một số thuốc khi dùng cùng đường uống như: digitoxin, pheylbutazon, phenobarbital, clorothiazid, thuốc chống đông dẫn xuất c oumarin, thyroxin. Để tránh tương tác thuốc, những thuốc trên nên uống một giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng cholestyramin.

+ Chế phẩm và liều dùng:

- Cholestyramin (Questran) gói bột 4g, uống 16 -32 gam trong 24 giờ chia làm 2 - 4 lần.

### **2.1.2. Colestipol**

Là polyme của diethylpentamin và epiclohydrin, tan trong nước, hút ẩm rất mạnh. Tác dụng, cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn giống như cholestyramin.

Chế phẩm:

Colestipol (Colestid) gói 5 gam hoặc viên 1 gam, uống 10 -30 gam/24 giờ, chia 2-4 lần. Thuốc được chỉ định trong tăng lipoprotein máu typ II.

### **2.1.3. Neomycin**

Là kháng sinh nhóm aminoglycosid, uống làm hạ lipoprotein máu, đặc biệt là hạ LDL - cholesterol (không phụ thuộc vào tác dụng kháng khuẩn) và được chỉ định trong tăng lipoprotein máu typ IIa.

- Uống liều 0,5 - 2g/24 giờ.
- Tác dụng không mong muốn (xin đọc bài “Kháng sinh”).

#### **2.1.4 .Ezetimib**

Là thuốc ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột được dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với dẫn xuất statin trong trường hợp tăng cholesterol máu do chế độ ăn hoặc do di truyền với liều 10 mg /ngày. Khi dùng thuốc có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như: ỉa chảy, đau bụng, đau đầu, phù mạch và phát ban. Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 10 tuổi và người giảm chức năng gan .

### **2.2. Thuốc làm giảm tổng hợp lipid**

Gồm những dẫn xuất của acid fibric ( bezafibrat, ciprofibrat, fenofibrat và gemfibrozil); dẫn xuất statin (pravastatin, simvastatin, lovastatin, rosuvastatin); acid nicotinic; probucol.

Các dẫn xuất acid fibric tăng hoạt tính lipoproteinlipase, các dẫn xuất statin có cấu trúc gần giống với HMG-CoA nên ức chế cạnh tranh HMG -CoA-reductase (hydroxymethylglutaryl - CoA- reductase) làm giảm tổng hợp cholesterol, đồng thời cũng làm tăng sinh LDL-receptor ở màng tế bào.

Acid nicotinic là một vitamin dùng để điều trị bệnh Pellagra, nhưng cũng làm hạ lipoprotein máu. Tác dụng này được thông qua bởi sự tăng sinh LDL -receptor và ức chế sự tích tụ AMP trong mỡ, tăng hoạt tính triglyceridlipase làm giảm LDL -cholesterol.

Probucol có cấu trúc hóa học hoàn toàn khác với nhóm thuốc trên, cơ chế tác dụng của thuốc vẫn còn chưa được giải thích đầy đủ. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh thuốc làm tăng chuyển hóa LDL-cholesterol không thông qua LDL-receptor vì ở người tăng lipoprotein máu có thiếu hụt LDL-receptor do di truyền, thuốc vẫn còn tác dụng. Có tác giả cho rằng probucol ngăn cản oxy hóa của acid béo và làm giảm khả năng tiếp nhận LDL của tế bào nội mô.

#### **2.2.1. Acid nicotinic (Vitamin PP, Vitamin B3, Niacin)**

Là vitamin tan trong nước, có nhiều trong gan, thịt, cá, rau, quả và ngũ cốc. Vì khuẩn ruột có thể tổng hợp một lượng nhỏ vitamin PP.

Ngoài vai trò NAD, NADP tham gia vào chuyển hóa protid, glucid và oxy hóa trong chuỗi hô hấp tế bào ở các mô, acid nicotinic còn làm hạ lipoprotein máu rõ rệt. Sau 1 - 4 ngày điều trị, vitamin PP làm giảm triglycerid 20 - 80%. Đối với LDL-cholesterol, thuốc có tác dụng rõ sau 5 - 7 ngày. Sau 3 - 5 tuần điều trị thuốc có tác dụng tối đa. Cơ chế tác dụng của thuốc có thể do giảm sản xuất và tăng thải VLDL, ức chế phân huỷ lipid, giảm cung cấp acid béo cho gan, giảm tổng hợp triglycerid, giảm vận chuyển triglycerid, VLDL và giảm sản xuất LDL. Thuốc gây tăng HDL-cholesterol nhưng cơ chế chưa rõ ràng.

Khi thiếu hụt vitamin PP nặng sẽ gây bệnh pellagra có biểu hiện viêm da, ỉa chảy và rối loạn trí nhớ.

- Để giảm tác dụng không mong muốn đặc biệt là nóng bong ,ngứa nửa người trên của thuốc, nên uống thuốc vào bữa ăn với liều tăng dần, khởi đầu 300 -600 mg chia làm 3 lần trong ngày sau 3 - 4 tuần đó sẽ dùng liều duy trì 2-6 g/ngày. Một số tác giả khuyên nên uống aspirin 160 - 325 mg/24 giờ cũng có thể làm giảm tác dụng không mong muốn của acid nicotinic.

Thuốc được chỉ định trong tăng lipoprotein máu typ II, III, IV và V. Nên phối hợp với cholestyramin và colestipol trong điều trị sẽ giảm được liều 1 lượng và giảm tác dụng không mong muốn của thuốc. Ngoài ra, vitamin PP còn được chỉ định trong trường hợp thiếu máu và phụ nữ dùng thuốc tránh thai.

### **2.2.2. Dẫn xuất của acid fibric**

Các thuốc nhóm này hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, gắn mạnh vào protein huyết t và có tác dụng rất khác nhau trên lipoprotein máu, nhưng có cùng một cơ chế chung là tăng hoạt tính lipoprotein lipase ở trong tế bào đặc biệt là tế bào cơ, dẫn đến làm tăng thuỷ phân triglycerid và tăng thoái hóa VLDL. Sự tăng HDL -cholesterol với cơ chế chưa rõ ràng. Các chế phẩm fenofibrat (Lypanthyl), bezafibrat (Bezalip), gemfibrozil (Lopid) và ciprofibrat ( Lipanor) đang được ưu tiên lựa chọn sử dụng trong tăng triglyceride nhưng do còn có tác dụng trên LDL nên còn được dùng trong tăng lipoprotein typ II, III, IV và V với liều lượng từ 200 mg-1200 mg tùy từng chế phẩm.Thuốc có rất ít tác dụng không mong muốn, tuy nhiên có thể gặp rối loạn tiêu hóa, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi và đau cơ, tiêu cơ vân( đặc biệt ở người giảm chức năng thận), thiếu máu, tăng nhẹ transaminase, giảm phosphatase kiềm.

- Chống chỉ định giống nhau với tất cả các thuốc cùng nhóm:

- + Giảm chức năng gan, thận và sỏi mật.
- + Người có thai, cho con bú, trẻ em dưới 10 tuổi.

### **2.2.3. Dẫn xuất statin**

Các thuốc nhóm này ức chế HMG-CoA nên làm giảm LDL-cholesterol từ 25-45% tùy theo từng thuốc và liều lượng. Tác dụng hạ triglycerid kém hơn dẫn xuất acid fibric nên được lựa chọn ưu tiên trong những trường hợp tăng cholesterol máu đặc biệt typ II, III, IV và V.

Do đi qua được rau thai và sữa nên thuốc không dùng cho người có chức năng gan, thận giảm nặng, phụ nữ có thai và cho con bú, trẻ em dưới 18 tuổi vì thuốc có thể gây bất thường ở xương của súc vật thí nghiệm . Dùng lâu dài thuốc gây tăng transaminase gấp 3- 4 lần bình thường, ngừng thuốc enzym lại trở về bình thường. Khi điều trị cần theo dõi chức năng gan và creatinin phosphokinase.

+ Thuốc có tác dụng không mong muốn giống nhau:

- Đau cơ, tiêu cơ vân, sẩn ngứa, đau đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa và tăng cao transaminase trong máu.

- Các thuốc trong nhóm được tóm tắt trong bảng 30.1.

**Bảng 30.1: Chế phẩm và liều lượng một số thuốc trong nhóm statin**

Tên gốc	Biệt dược	Liều lượng (mg/ngày)
Atorvastatin	Lipitor	10-40
Fluvastatin	Lescol	200-400
Lovastatin	Mevacor	20- 80
Pravastatin	Vasten	10-40
Rosuvastatin	Crestor	10-20
Simvastatin	Lodales	10- 40

#### 2.2.4. Probucol (Lorelco, Lurselle)

Có cấu trúc hoàn toàn khác với các thuốc đã nêu trên. Rất tan trong lipid nhưng hấp thu kém. Thức ăn làm tăng sự hấp thu thuốc. Do tan trong lipid, nên thuốc đọng lại lâu trong cơ thể. Sau khi ngừng thuốc 6 tháng, nồng độ thuốc chỉ giảm 80% so với nồng độ tối đa trong máu. Thuốc làm hạ LDL-C thất thường, không làm hạ triglycerid. Thuốc gây hạ HDL-cholesterol mạnh và kéo dài nên nó chỉ được lựa chọn trong điều trị sau các thuốc khác.

Probucol là chất chống oxy hóa mạnh nên có tác dụng chống xơ vữa mạnh ở súc vật thí nghiệm.

Khi dùng thuốc có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: ỉa chảy, đầy bụng, đau bụng, buồn nôn.

Không dùng thuốc ở những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim, có khoảng QTc kéo dài, phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em dưới 18 tuổi, đang dùng các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, III, chống trầm cảm loại 3 vòng, dẫn xuất phenothiazin.

- Viên 250 mg, ngày uống 500mg chia 2 lần.

#### 2.2.5. D-Thyroxin

D-Thyroxin là đồng phân quay phải của L-Thyroxin mất một số tác dụng của hormon tuyến giáp, nhưng lại có tác dụng hạ lipoprotein máu mạnh do tăng chuyển cholesterol thành acid mật và tăng thải sterol qua phân.

Được chỉ định cho trẻ em có lipoprotein máu cao. Không dùng cho người có bệnh tim vì dễ có cơn nhồi máu cơ tim và cơn đau vùng trước tim. Liều khởi đầu 1mg, sau đó tăng dần, tối đa 4-8 mg/24 giờ. Với liều này, không thấy có phản ứng có hại.

### **2.2.6. Các acid béo không no đa trị họ omega 3**

Trong dầu một số loại cá đặc biệt là cá hồi, cá ngừ, cá trích, cá thu có chứa một số acid béo không no đa trị họ Omega 3 có tác dụng làm giảm triglycerid và VLDL nhưng ít ảnh hưởng đến LDL và HDL-cholesterol trong máu. Có 2 acid béo không no họ Omega 3 hay dùng là:

-Omega-3-acid ethylesters: 1 gam biệt dược Omacor 90% omega -3-acid ethylesters chứa 46% acid eicosapentaenolic(EPA) , 38 % acid docosahexaenoic (DHA) và 4 mg α-tocopherol.

-Omega-3-marin triglyceride: 1 gam biệt dược Maxepa chứa 170 mg acid eicosapentaenolic(EPA), 115 mg acid docosahexaenoic (DHA) và dưới 100 đơn vị vitamin A và 10 đơn vị vitamin D.

Liều lượng các chế phẩm xin xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Để hạn chế sự tăng và giúp hạ triglycerid và các lipoprotein máu, nên tăng cường ăn cá, đặc biệt là cá hồi, cá thu, cá ngừ, cá trích trung bình 30g/ngày hoặc 3 lần/tuần.

### **2.2.7. Một số thuốc điều trị rối loạn lipoprotein mới**

- Hai thuốc mới đang được thử nghiệm trên lâm sàng pha II và III ở người có rối loạn lipoprotein máu:

+ BMS-201038 là chất ức chế microsomal triglycerid transfer protein làm giảm sự vận chuyển triglycerid và các lipid không phân cực đến apolipoprotein và giảm sự bài tiết triglycerid từ ruột dẫn đến giảm triglycerid và VLDL -cholesterol.

+ Avasimibe : thuốc ức chế ACAT1 và ACAT2(cholesterol acyltransferase) làm giảm sự ester hoá cholesterol ở gan, ruột, đại thực bào và giảm tổng hợp acid mật thông qua sự cảm ứng hydroxylase gây nên giảm chylomicron, VLDL, LDL -cholesterol và triglycerid.

## **3. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPOPROTEIN MÁU**

Để hạn chế nguy cơ gây bệnh tim mạch cần phải hạ LDL và tăng HDL trong máu. Theo một số nghiên cứu cho thấy muốn ngăn chặn được bệnh mạch vành nguyên phát hoặc thứ phát cần phải giảm cholesterol toàn phần trong máu 20 -25 % hoặc LDL khoảng 30 %. Nhằm đạt hiệu quả điều trị cần phải áp dụng một số nguyên tắc sau:

- Trước tiên phải có chế độ ăn thích hợp để duy trì trọng lượng bình thường và giảm lipoprotein máu. Ở những người có chỉ số khối cơ thể (BMI —body mass index ) cao hơn bình thường, cần có chế độ ăn chứa < 300 mg cholesterol, acid béo bão hòa chiếm 10%, acid béo không bão hòa 10 -15%, glucid 50 - 60% và protein chiếm 10 - 20% tổng số calo/ngày.

- Điều trị nguyên nhân gây tăng lipoprotein máu như: đái tháo đường, suy giáp, hội chứng thận hư, tăng ure máu.

- Giảm hoặc chấm dứt các nguy cơ gây tăng lipoprotein máu như: hút thuốc lá, uống rượu, dùng các thuốc corticoid, thuốc tránh thai, thuốc ức chế β- adrenergic.

- Tăng cường hoạt động thể lực.
- Sau 3 - 6 tháng thay đổi chế độ ăn, tăng cường hoạt động thể lực và điều trị các nguyên nhân và loại bỏ các nguy cơ mà lipoprotein máu vẫn cao thì phải dùng thuốc hạ lipoprotein máu.
- Tuỳ theo cơ chế tác dụng, các thuốc có thể được dùng riêng rẽ hoặc hợp 2 hoặc 3 thuốc có cơ chế khác nhau để đạt được tác dụng hiệp đồng trong điều trị như :
  - + Cholestyramin với dẫn xuất statin;
  - + Cholestyramin phối hợp với acid nicotinic hoặc cholestyramin phối hợp với dẫn xuất statin và acid nicotinic.
  - + Các thuốc thuộc dẫn xuất statin được lựa chọn trước tiên cho tăng cholesterol còn dẫn xuất acid fibric ưu tiên cho trường hợp tăng triglycerid. Hai dẫn xuất này có thể dùng riêng rẽ hoặc kết hợp trong những trường hợp tăng lipoprotein hỗn hợp. Nhưng phải thận trọng và theo dõi tác dụng không mong muốn, đặc biệt là dấu hiệu tiêu cơ vân. Do có tăng nguy cơ tiêu cơ vân nên gemfibrozil và dẫn xuất statin không dùng phối hợp trong điều trị.
- Trong quá trình điều trị, ngoài việc thường xuyên theo dõi lượng lipoprotein máu để đánh giá hiệu quả điều trị, bệnh nhân còn được theo dõi tác dụng không mong muốn do thuốc gây ra như viêm cơ, tiêu cơ vân, tăng transaminase, rối loạn điện tim v.v...

#### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của cholestyramin và colestipol.*
2. *Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng áp dụng điều trị của acid nicotinic và probucol.*
3. *Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của dẫn xuất acid fibric.  
Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của dẫn xuất statin.*

## Bài 32: THUỐC HẠ GLUCOSE MÁU

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của insulin*
2. *Trình bày được phân loại, cơ chế tác dụng, và áp dụng điều trị của dẫn xuất sulfonylure và cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của dẫn xuất biguanid và acarbose và các thuốc khác.*

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Ở cơ thể bình thường, glucose máu được duy trì ở nồng độ hằng định nhờ sự cân bằng giữa insulin và glucagon, hormon tăng trưởng, cortisol, thyroxin và catecholamin. Khi có rối loạn sự cân bằng của hệ thống này, đặc biệt là giảm số lượng, chất lượng cũng như sự nhạy cảm của các tế bào đối với insulin sẽ gây ra bệnh tăng glucose máu.

Dựa vào số lượng insulin và mức độ nhạy cảm của tế bào với insulin, bênh đái tháo đường được chia thành hai nhóm:

- Nhóm phụ thuộc insulin còn gọi là tăng glucose máu typ I, thường gặp ở người già, trẻ, dưới 40 tuổi có giảm số lượng tế bào  $\beta$  ở tuyến tụy và nồng độ insulin máu rất thấp. Điều trị dùng insulin.
- Nhóm không phụ thuộc insulin còn gọi là tăng glucose máu typ II, thường gặp ở người lớn tuổi, không giảm số lượng nhưng có giảm chức năng gây nên sự rối loạn bài tiết insulin của tế bào  $\beta$ , nồng độ insulin trong máu bình thường hoặc cao và có hiện tượng kháng insulin ở các mô ngoại vi. Ngoài ra, còn có tăng glucagon và giảm đáp ứng của tế bào  $\beta$  với GLP1(glucagon like peptid 1)và với GIP(glucose dependent insulin tropic peptid ). Theo các thống kê, 80 -90% bệnh nhân có tăng glucose máu thuộc typ II. Thuốc điều trị chủ yếu là các thuốc chống đái tháo đường tổng hợp dùng đường uống.

### 2. CÁC THUỐC HẠ GLUCOSE MÁU

Hiện nay có 2 cách phân loại thuốc hạ glucose máu:

\* Theo cơ chế tác dụng, thuốc hạ glucose máu được chia thành 5 nhóm chính:

- Insulin
- Thuốc kích thích bài tiết insulin: sulfonylure, nateglinid.
- Các thuốc làm tăng nhạy cảm của tế bào với insulin: dẫn xuất biguanid, nhóm thiazolidindion.
- Thuốc ức chế  $\alpha$  - glucosidase.
- Các thuốc bắt chước incretin (GLP1, GIP) và thuốc ức chế DPP4(dipeptidyl peptidase 4).

\* Theo đường dùng và nguồn gốc, các thuốc hạ glucose máu được chia thành 2 nhóm chính:

- Insulin
- Thuốc hạ glucose máu dùng đường uống.

## 2.1. Insulin

Insulin là một hormon gây hạ đường huyết do tuyến tuy tiết ra. Ngày nay, dựa vào cấu trúc, insulin có thể được bán tổng hợp từ insulin lợn hoặc nhờ kỹ thuật tái tổ hợp gen thông qua vi khuẩn hoặc nấm. Để đánh giá tác dụng và độ tinh khiết, insulin được quy thành đơn vị chuẩn quốc tế. Một đơn vị insulin (1 IU) là lượng insulin cần để làm giảm glucose máu ở thỏ nặng 2,5kg nhịn đói xuống còn 45mg/100ml và gây co giật sau khi tiêm 5 giờ và bằng 40 µg insulin.

### 2.1.1. Tác dụng và cơ chế tác dụng

Tất cả tế bào của người và động vật đều chứa receptor đặc hiệu cho insulin. Receptor của insulin là một glycoprotein gồm 2 đơn vị dưới α nằm mặt ngoài tế bào và hai đơn vị dưới β nằm mặt trong tế bào. Bốn đơn vị này gắn đối xứng nhau bằng cầu disulfid. Thông qua receptor này, insulin gắn vào dưới đơn vị α gây kích thích tyrosinkinase của đơn vị dưới β làm hoạt hóa hệ thống vận chuyển glucose ở màng tế bào ( glucose transporters = GLUT), làm cho glucose đi vào trong tế bào một cách dễ dàng, đặc biệt là tế bào cơ, gan và tế bào mỡ. Hiện nay người ta đã phát hiện ra 5 chất vận chuyển glucose phân bố ở những tế bào khác nhau. Tác dụng làm hạ glucose máu của insulin xuất hiện nhanh chỉ trong vòng vài phút sau khi tiêm tĩnh mạch và bị mất tác dụng bởi insulinase.

Cơ chế tác dụng xin đọc thêm bài “Hormon”.

### 2.1.2. Tác dụng không mong muốn

Nhìn chung, insulin rất ít độc, nhưng cũng có thể gặp :

- Dị ứng: Có thể xuất hiện sau khi tiêm lần đầu hoặc sau nhiều lần tiêm insulin, tỷ lệ dị ứng nói chung thấp.
- Hạ glucose máu: Thường gặp khi tiêm insulin quá liều, gây chảy mồ hôi, hạ thân nhiệt, co giật, thậm chí có thể hôn mê.
- Phản ứng tại chỗ tiêm: Ngứa, đau, cứng (teo mỡ dưới da) hoặc u mỡ vùng tiêm. Để tránh tác dụng phụ này, nên thay đổi vị trí tiêm thường xuyên.
- Tăng đường huyết hồi ứng (rebound): Gặp ở những bệnh nhân dùng insulin liều cao sau khi ngừng thuốc.

### 2.1.3. Chế phẩm

Dựa vào được động học và nhu cầu điều trị insulin được xếp thành 3 nhóm chế phẩm khác nhau:

#### 2.1.3.1. Insulin tác dụng nhanh:

+ Insulin hydrochlorid: Thời gian xuất hiện tác dụng sau khi tiêm 1 giờ và đạt tối đa sau 3 giờ và kéo dài tác dụng khoảng 6 giờ. Thuốc được sử dụng trong hôn mê do đái tháo đường, 1ml chứa 20-40 đơn vị, có thể tiêm bắp, dưới da, tĩnh mạch.

+ Nhũ dịch Insulin - kẽm: Chỉ tiêm dưới da; sau khi tiêm 1 giờ bắt đầu xuất hiện tác dụng và kéo dài khoảng 14 giờ.

#### *2.1.3.2. Insulin tác dụng trung bình:*

- Insophan insulin: (NPH - Neutral Protamin Hagedorninsulin) dạng nhũ dịch, là sự phối hợp insulin, protamin và kẽm trong môi trường đậm phosphat. Cứ 100 đơn vị insulin, có thêm 0,4mg protamin. Tiêm dưới da, tác dụng xuất hiện sau 2 giờ và kéo dài khoảng 24 giờ.

- Lente insulin: Dạng nhũ dịch, tiêm dưới da xuất hiện tác dụng sau 2 giờ và kéo dài khoảng 24 giờ.

#### *2.1.3.3. Insulin tác dụng chậm:*

Insulin protamin kẽm: Chế phẩm dạng nhũ dịch, cứ 100 đơn vị insulin có kèm theo 0,2mg protamin. Thời gian xuất hiện tác dụng sau khi tiêm dưới da 4-6 giờ và kéo dài tới 37 giờ.

Insulin kẽm tác dụng chậm (Ultralente insulin) tiêm dưới da, thời gian xuất hiện tác dụng và kéo dài tác dụng gần giống insulin protamin - kẽm.

#### *2.1.4. Áp dụng điều trị*

- Tất cả các bệnh nhân tăng glucose máu thuộc тип I đều được chỉ định dùng insulin. Ngoài ra, insulin còn được chỉ định cho bệnh nhân tăng glucose máu тип II, sau khi đã thay đổi chế độ ăn và dùng các thuốc chống tăng glucose máu tổng hợp không có tác dụng.

- Tăng glucose máu sau cắt bỏ tụy tạng, ở phụ nữ có thai.

- Tăng glucose máu có ceton máu và niệu cao.

Trên cơ sở định lượng insulin trong máu của người bình thường, ta thấy lượng insulin bài tiết trung bình vào khoảng 18 - 40 đơn vị/24 giờ, một nửa số đó được gọi là insulin cơ sở, lượng insulin còn lại được bài tiết theo bữa ăn. Vì vậy, để duy trì lượng glucose máu ổn định, insulin nên dùng khoảng 0,2 - 0,5 đơn vị cho 1 kilogam thể trọng/24 giờ.

Cho đến nay, duy nhất có insulin là dùng đường tiêm, còn các thuốc hạ glucose máu khác có cơ chế tác dụng khác nhau nhưng đường dùng duy nhất là uống để điều trị tăng glucose máu typ II sau ít nhất 3 tháng đã thay đổi chế độ ăn, tăng cường tập luyện thể lực không có kết quả. Các thuốc này không thay thế chế độ ăn giảm glucid, giảm năng lượng và tăng cường hoạt động thể lực trong quá trình điều trị. Dựa vào cơ chế, các thuốc chống tăng glucose máu đường uống được chia thành:

- Thuốc kích thích bài tiết insulin
- Thuốc làm tăng nhạy cảm của tế bào đích với insulin
- Thuốc làm giảm hấp thu glucose ở ruột.

- Các thuốc bắt chước incretin(incretin mimetic) và thuốc ức chế DPP4(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor).

## 2.2. Thuốc kích thích bài tiết insulin

### 2.2.1. Dẫn xuất Sulfonylure

Từ những năm 1942, Janbon và cộng sự đã phát hiện được tác dụng hạ glucose máu của một số sulfonamid ở súc vật thí nghiệm và bệnh nhân điều trị thương hàn. Nhờ phát hiện này, carbutamid, một sulfonamid được tổng hợp có tác dụng hạ glucose máu, sử dụng trên lâm sàng. Nhưng do có tác dụng ức chế tuy xương, thuốc đã bị lãng quên. Son g nhu cầu điều trị bệnh đái tháo đường ngày càng cao, khoảng 20 thuốc đã được tổng hợp và dựa vào cường độ tác dụng và dược động học các thuốc xếp thành hai thế hệ I và II.

- Thế hệ I gồm: tolbutamid, acetohexamid, tolazamid, clopropamid.
- Thế hệ II: tác dụng mạnh gấp khoảng 100 lần và có thời gian tác dụng dài hơn thế hệ I nên chỉ cần dùng 1 lần trong một ngày, gồm: glibenclamid, glipizid, gliclazid.

**Bảng 32.1: Tóm tắt một số thông số dược động học và liều dùng một số thuốc nhóm sulfonylure**

Thế hệ	Thuốc	Cường độ tác dụng	Nồng độ cao nhất trong máu sau khi uống (giờ)	Thời gian bán thải (giờ)	Thời gian kéo dài tác dụng (giờ)	Liều trung bình (gam)/24 giờ
Thế hệ 1	Tolbutamid (Orabet®)	1	3-5	5-6	6-12	0,5-2,0
	Acetohexamid (Dymelor)		2-4	4-5	12-24	0,25-1,25
	Tolazamid (Tolinase)		4-8	7	12-24	0,1-0,75
	Clopropamid (Meldian.)	5-10	2-4	18-35	40-60	0,1-0,5
Thế hệ 2	Glibenclamid (Maninil.)	100-200	4-5	4-5	24	0,0025-0,02
	Glipizid (Glucotrol)	100-200	1-3	4	10-16	0,005-0,02

#### 2.2.1.1. Cơ chế tác dụng:

Dựa vào những nghiên cứu thực nghiệm trên tuyến tụy cô lập, đảo tụy cô lập và nuôi cấy tế bào β, Pfeifer và cộng sự (1981) đã chứng minh rằng, tác dụng hạ glucose máu của các dẫn xuất sulfonylure là do tác dụng trên receptor bê mặt  $K^+$ ATPase của tế bào β ở đảo Langerhans làm chậm kênh  $K^+$  nhạy cảm với ATP, gây giảm  $K^+$  đi vào trong tế bào tạo ra sự khử cực màng dẫn đến mở kênh calci làm tăng lượng calci từ ngoại bào đi vào trong tế bào, kích thích giải phóng insulin.

Một số nghiên cứu gần đây chứng minh các thuốc này còn làm tăng số lượng và tăng tính nhạy cảm receptor của insulin ở bạch cầu đơn nhân to, tế bào mỡ, hồng cầu, do đó làm tăng tác dụng của insulin. Theo Krall (1985), các dẫn xuất sulfonylure có tác dụng kích thích giải phóng ra somatostatin, chính somatostatin ức chế giải phóng glucagon, cho nên cũng gây hạ glucose máu.

Ngoài ra, người ta còn thấy thuốc có tác dụng ức chế insulinase, ức chế sự kết hợp insulin với kháng thể kháng insulin và sự kết gắn với protein huyết tương.

#### *2.2.1.2. Dược động học*

Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau khi uống khoảng 2-4 giờ, gắn vào protein huyết tương 92-99% chủ yếu là albumin. Gắn mạnh nhất là glibenclamid, gắn kém nhất là clopropamid.

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Tolbutamid chuyển hóa nhờ phản ứng oxy hóa thông qua hệ enzym chuyển hóa ở microsomes gan thành một số chất chuyển hóa vẫn còn tác dụng như hydroxymethyl-tolbutamid, 4-hydroxymethyl-tolazamid. Clopropamid không bị chuyển hóa sẽ thải trừ qua thận.

Thận là đường thải trừ chủ yếu của các thuốc hạ glucose máu dùng đường uống. Riêng glibenclamid thải chủ yếu qua gan, vì vậy được chỉ định cho những bệnh nhân tăng glucose máu có chức năng thận suy yếu.

#### *2.2.1.3. Chỉ định:*

- Tất cả bệnh nhân tăng glucose máu typ II, không phụ thuộc insulin.
- Người béo bệu trên 40 tuổi có insulin máu dưới 40 đơn vị một ngày.

#### *2.2.1.4. Chống chỉ định:*

- Tăng glucose máu typ I, phụ thuộc insulin
- Người có thai, cho con bú, suy chức năng gan, thận
- Tăng glucose máu nặng trong tình trạng tiền hôn mê hoặc hôn mê.

#### *2.2.1.5. Tác dụng không mong muốn:*

- Hạ glucose máu, dị ứng, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, vàng da tắc mật.
- Tan máu, thoái hóa bạch cầu hạt.
- Phản ứng giống disulfuram khi dùng clopropamid cùng rượu (gấp khoảng 1-15% bệnh nhân).
- Hạ natri máu hay gấp với clopropamid, do có tác dụng giống ADH (ở 50% bệnh nhân).

#### *2.2.1.6. Tương tác thuốc:*

Thuốc thế hệ I gắn mạnh vào protein huyết gây nên cạnh tranh ở vị trí gắn với một số thuốc: dicoumarol, diphenylhydantoin, salicylat, phenylbutazon, sulfonamid. Thế hệ II không có tương tác kiểu này.

Cloramphenicol, IMAO, probenecid làm tăng tác dụng hạ glucose máu của cả hai thế hệ I và II, nhưng corticoid, thuốc tránh thai, diphenylhydantoin, rifampicin, INH, các phenothiazin lại gây giảm tác dụng hạ glucose máu của thuốc.

Thuốc ức chế  $\beta$ -adrenergic dùng cùng với các dẫn xuất sulfonylure gây nhịp tim nhanh, thay đổi huyết động học và tăng tác dụng hạ glucose máu vì vậy tránh dùng phối hợp.

### **2.2.2 Loại không phải sulfonylure**

#### **2.2.2.1. Nateglinid:**

Là dẫn xuất của D-phenylalanin có tác dụng kiểm soát sự tăng đường huyết sau bữa ăn, do vậy sẽ cải thiện tình trạng tăng đường huyết sau khi ăn ở bệnh nhân tăng glucose máu typ II.

Trong cơ thể, nateglinid gắn vào receptor đặc hiệu (SUR 1) ở tế bào  $\beta$  của tụy làm chẹn kênh  $K^+$  nhạy cảm với ATP, gây khử cực màng tế bào làm mở kênh calci. Calci kích thích giải phóng insulin. Do thuốc có đặc điểm gắn nhanh và tách ra nhanh khỏi receptor đặc hiệu nên kích thích bài tiết insulin nhanh, nên nhanh chóng kiểm soát đường huyết sau khi ăn. Nhưng cũng do thuốc tách ra khỏi receptor đặc hiệu nhanh làm rút ngắn giai đoạn kích thích bài tiết insulin, làm giảm nguy cơ tăng cao insulin trong máu nên tránh được tình trạng hạ glucose máu và sự suy kiệt tế bào  $\beta$  của tụy.

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, thức ăn tăng hấp thu thuốc. Sau uống liều duy nhất 60mg, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 55 phút. Thuốc gắn vào protein huyết với tỷ lệ 99% và có thời gian bán thải 1,4 - 2 giờ. Trong cơ thể thuốc bị chuyển hóa qua Cyt-P<sub>450</sub> (CyP<sub>3</sub>A<sub>4</sub>, CYP<sub>2</sub>C<sub>9</sub>) ở gan và thải trừ qua mật và qua nước tiểu.

Thuốc có phạm vi an toàn rộng, ít độc tính. Nghiên cứu trên lâm sàng với liều 60, 120, 180mg uống trước bữa ăn 20 phút, có tác dụng kiểm soát đường huyết sau ăn rõ rệt. Thuốc có thể dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với metformin để kiểm soát sự tăng đường huyết sau ăn ở người tăng glucose máu typ II.

#### **2.2.2.2. Repaglinid**

Giống như nateglinid, repaglinid cũng có tác dụng kiểm soát đường huyết nhanh sau khi ăn do vậy cách dùng giống nhau với liều khởi đầu 500 mcg sau đó điều chỉnh liều phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân nhưng không vượt quá 16 mg/ngày.

### **2.3.Thuốc làm tăng nhạy cảm của tế bào đích với insulin**

#### **2.3.1. Dẫn xuất của biguanid**

Các dẫn xuất của biguanid có cấu trúc hoàn toàn khác với dẫn xuất sulfonylure gồm: phenformin (phenethylbiguanid) do gây acid lactic máu, nên đã bị đình chỉ lưu hành trên thị trường, hiện chỉ còn metformin (dimethylbiguanid).

Mặc dù các thuốc này có tác dụng hạ glucose máu rõ rệt ở những người tăng glucose máu, nhưng cơ chế tác dụng còn chưa được rõ. Một số tác giả cho rằng, thuốc tác dụng thông qua sự tăng dung nạp glucose, ức chế sự tạo glucose và tăng tổng hợp glycogen ở gan do tăng hoạt tính glycogensynthetase và làm tăng tác dụng của insulin ở tế bào

ngoại vi. Ngoài ra, thuốc còn hạn chế hấp thu glucose ở ruột. Thuốc không tác dụng trực tiếp trên tế bào  $\beta$  của đảo Langerhans, và chỉ có tác dụng khi có mặt insulin nội sinh, nên thuốc được chỉ định ở bệnh nhân tuy có khả năng bài tiết insulin.

- Metformin (Glucophage): Hấp thụ kém qua đường tiêu hóa, không gắn vào protein huyết tương, không bị chuyển hóa, thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải khoảng 1,3 - 4,5 giờ, thời gian tác dụng khoảng 6-8 giờ, liều trung bình 0,5-2,5g/24 giờ, tối đa 3g/24 giờ và được chia làm 3 lần sau các bữa ăn hàng ngày.

+ Giống như dẫn xuất sulfonylure, metfomin được chỉ định dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuốc khác cho bệnh nhân tăng glucose máu typ II sau khi điều chỉnh chế độ ăn và tập luyện thể lực không có hiệu quả. Metformin có thể kết hợp với một số thuốc khác để kích thích buồng trứng trong điều trị vô sinh. Không dùng thuốc ở người tăng glucose máu có ceton máu cao và có ceton niệu, phụ nữ có thai, cho con bú.

+ Thuốc có thể gây rối loạn tiêu hóa, acid hóa máu do tăng acid lactic đặc biệt ở bệnh nhân có kèm theo giảm chức năng gan, thận.

### **2.3.2.Các thuốc thuộc nhóm thiazolidindion**

Là những thuốc có cấu trúc và cơ chế tác dụng hoàn toàn khác với dẫn xuất sulfonylure và biguanid. Các thuốc nhóm này là những chất chủ vận và có ái lực cao với PPAR  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ ). Receptor này ở trong nhân tế bào chịu trách nhiệm điều hòa một số gen liên quan đến sự chuyển hóa lipid và glucose. Khi thuốc gắn vào receptor gây nên sự tương tác với ADN đặc hiệu làm hoạt hóa giải mã gen, làm tăng nhạy cảm của tế bào với insulin giúp tăng chuyển hóa glucid và lipid. Trên thực nghiệm, người ta thấy các thuốc làm tăng chuyển hóa glucose và tăng số lượng insulin receptor ở màng tế bào, tăng tổng hợp glycogen thông qua tăng hoạt tính glycogensynthetase và tăng sử dụng glucose ở ngoại vi.

Các thuốc dẫn xuất thiazolidindion có thể dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với metformin hoặc các thuốc trong nhóm sulfonylure nhưng không phối hợp với insulin để điều trị tăng glucose máu typ II. Thuốc không được dùng cho người bị suy gan, suy tim, phụ nữ có thai, cho con bú. Trong quá trình điều trị cần thường xuyên theo dõi chức năng gan. Hai thuốc trong nhóm sử dụng nhiều hiện nay là :

- Pioglitazon (Actos) viên 15,30,45 mg, uống 15 -45 mg/ngày.
- Rosiglitazon (Avandia) viên 4;8 mg, uống 4 -8 mg/ngày.

### **2.4. Thuốc làm giảm hấp thu glucose ở ruột: acarbose (Glucobay®):**

Thuốc được chỉ định ở bệnh nhân tăng glucose máu typ II kèm theo béo bụng. Cơ chế tác dụng của thuốc không liên quan đến sự bài tiết insulin ở tế bào  $\beta$  của tụy mà thông qua sự ức chế  $\alpha$ - glucosidase ở bờ bàn chải niêm mạc ruột non. Ngoài ra, thuốc còn ức chế, glucoamylase, maltase ở ruột. Cuối cùng, làm giảm hấp thu glucose gây hạ glucose máu.

Thuốc có thể gây rối loạn tiêu hóa như trướng bụng, tiêu chảy và đau bụng.

Khi điều trị, cần điều chỉnh liều cho phù hợp với từng bệnh nhân, nhưng nhìn chung liều trung bình cho người lớn 300mg trong 24 giờ. Các thuốc kháng acid, cholestyramin, một số chất hấp phụ mạnh và chế phẩm chứa enzym tiêu hóa làm giảm tác dụng của acarbose.

Không dùng thuốc ở những người có rối loạn chức năng hấp thu, phụ nữ có thai, cho con bú và trẻ em dưới 18 tuổi.

## 2.5. Các thuốc bắt chước incretin (incretin mimetic) và thuốc ức chế DPP4(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor).

Gần đây người ta tìm ra 2 peptid hormon GLP1, GIP gọi chung là incretin có nguồn gốc tại niêm mạc ruột, có tác dụng điều hoà glucose máu sau khi ăn thông qua sự kích thích bài tiết insulin và làm chậm sự tháo rỗng dạ dày. Trên cơ sở phát hiện này liraglutid và exenatid hai chất giống incretin (incretin mimetic) đang được thử nghiệm lâm sàng pha II và III trên bệnh nhân tăng glucose máu typ II.

GLP1 kích thích bài tiết insulin sau khi ăn rất mạnh, ngoài ra còn ức chế bài tiết glucagon, làm chậm sự tháo rỗng dạ dày, kích thích sự sao chép gen glucokinase và GLUT2 nhưng lại mất tác dụng nhanh do bị enzym dipeptidylpeptidase phá huỷ nên có thời gian bán thải dưới 2 phút. Vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin là các chất ức chế DPP4 làm kéo dài tác dụng của GLP1 đang được thử nghiệm lâm sàng pha II trên bệnh nhân tăng glucose máu typ II.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của insulin.*
2. *Trình bày cách phân loại, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của nhóm sulfonylurea.*
3. *Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của nhóm biguanid và acarbose.*
4. *Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của nateglinid và nhóm thiazolidindion.*

## Bài 33: HISTAMIN VÀ THUỐC KHÁNG HISTAMIN

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Nêu được vai trò sinh lý và bệnh lý của histamin*
2. *Trình bày được cơ chế tác dụng, cách phân loại, chỉ định và độc tính của thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>.*

### 1. HISTAMIN

#### 1.1. Sinh tổng hợp và phân bố histamin

Histamin là chất trung gian hóa học quan trọng có vai trò trong phản ứng viêm và dị ứng, trong sự bài tiết dịch vị và cũng có chức năng như chất dẫn truyền thần kinh và điều biến thần kinh, được tạo ra do sự khử carboxyl của histidin dưới sự xúc tác của decarboxylase. Do histamin tích điện dương nên dễ dàng liên kết với chất tích điện âm như protease, chondroitin sulfat, proteoglycan hoặc heparin tạo thành phức hợp không có tác dụng sinh học. Phức hợp này được dự trữ trong các hạt trong dường bào, bạch cầu ưa base, tế bào niêm mạc dạ dày, ruột, tế bào thần kinh v.v... Da, niêm mạc, cây khí phế quản là những mô có nhiều dường bào nên dự trữ nhiều histamin.

#### 1.2. Sự giải phóng histamin

Nhiều yếu tố kích thích sự giải phóng histamin, nhưng chủ yếu là do phản ứng kháng nguyên - kháng thể xảy ra trên bề mặt dường bào. Khi có phản ứng kháng nguyên - kháng thể làm thay đổi tính thấm của màng tế bào với ion calci làm tăng calci đi vào trong nội bào, đồng thời tăng giải phóng calci từ kho dự trữ nội bào. Ca<sup>+2</sup> nội bào tăng làm vỡ các hạt dự trữ giải phóng histamin.

Ánh sáng mặt trời, bóng, nọc độc của côn trùng, morphin, D-tubocurarin làm tăng giải phóng histamin. Ngoài ra, một số yếu tố khác cũng được giải phóng trong phản ứng dị ứng như: yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF); các prostaglandin, bradykinin, leucotrien.

#### 1.3. Chuyển hóa histamin

Histamin có thể chuyển hóa qua 2 con đường khác nhau nhờ histaminase và N-methyltransferase tạo thành acid imidazol acetic và met hylhistamin không có tác dụng sinh học.

#### 1.4. Receptor của histamin

Hiện nay đã tìm thấy 4 receptor khác nhau của histamin là H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> và H<sub>4</sub>. Sự phân bố số lượng receptor và chức năng của từng loại receptor rất khác nhau.

Khi histamin gắn vào receptor H<sub>1</sub> sẽ làm tăng IP<sub>3</sub> (inositol 1,4,5-triphosphat) và diacylglycerol từ phospholipid. IP<sub>3</sub> làm tăng giải phóng calci từ lối nội bào.

Diacylglycerol (DAG) và calci làm hoạt hóa protein lipase C, protein kinase phụ thuộc  $\text{Ca}^{+2}$ /calmodulin và phospholipase A<sub>2</sub> ở các tế bào đích khác nhau gây các phản ứng sinh học khác nhau.

Histamin gắn vào receptor H<sub>2</sub> kích thích adenylcyclase làm hoạt hóa protein kinase phụ thuộc AMP<sub>v</sub> ở các tế bào đích gây nên phản ứng sinh học. Receptor H<sub>2</sub> có nhiều ở niêm mạc dạ dày, khi kích thích gây tăng tiết dịch vị acid (xin xem bài “Thuốc chữa viêm loét dạ dày”. Cimetidin, ranitidin, famotidin là những thuốc kháng trên receptor H<sub>2</sub>.

Receptor H<sub>3</sub> là receptor trước synap, có mặt ở nút tận cùng neuron hệ histaminergic ở thân kinh trung ương, có vai trò điều hòa sinh tổng hợp và giải phóng histamin. Cũng giống receptor H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, receptor H<sub>3</sub> là receptor cặp với protein G và được phân bố trong nhiều mô. Hiện nay đã tìm được một số chất chủ vận và đối kháng trên receptor H<sub>3</sub>: thioperamide, iodophenpropit, clobenpropit, Imipromidin, Burimamid.

Receptor H<sub>4</sub> có mặt ở tế bào ưa acid, dưỡng bào, tế bào T và tế bào hình cây(dendritic cell). Thông qua receptor này histamin làm thay đổi hoá hướng động một số tế bào và sự sản xuất cytokin. Các chất đối kháng trên receptor H<sub>4</sub> đang nghiên cứu có tác dụng chống viêm *invivo* và có tác dụng chống hen và viêm đại tràng trên mô hình động vật thực nghiệm.

## **1.5. Tác dụng sinh học của histamin**

### ***1.5.1. Trên hệ tim-mạch***

- Histamin làm giãn các mạch máu nhỏ, tiêu động mạch, mao mạch và tiêu tĩnh mạch làm giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp và tăng cường dòng máu đến mô: thông qua receptor H<sub>1</sub> sự xuất hiện tác dụng nhanh, cường độ mạnh nhưng không kéo dài, còn đối với receptor H<sub>2</sub> sự xuất hiện tác dụng giãn mạch chậm, nhưng kéo dài.

- Thông qua receptor H<sub>1</sub> histamin làm co tế bào nội mô mao mạch, tách sự kết gắn các tế bào nội mô làm bộc lộ màng cơ bản tạo thuận lợi cho sự thoát dịch và protein ra ngoại bào gây phù nề, nóng, đỏ, đau.

- Trên tim: Histamin có tác dụng trực tiếp trên cơ tim và thần kinh nội tại làm tăng co bóp cả tâm nhĩ, tâm thất, chậm khứ cực nút xoang và chậm dẫn truyền nhĩ thất.

### ***1.5.2. Trên khí-phế quản - phổi:***

Thông qua receptor H<sub>1</sub> histamin làm co cơ trơn khí phế quản, gây cơn hen. Ngoài ra, histamin còn gây xuất tiết niêm mạc khí phế quản, gây viêm phù nề niêm mạc và tăng tính thấm mao mạch phổi.

### ***1.5.3. Trên hệ tiêu hóa***

Histamin làm tăng tiết dịch acid thông qua receptor H<sub>2</sub>, làm tăng nhu động và bài tiết dịch ruột.

### ***1.5.4. Cơ trơn***

Ở một số loài vật, histamin làm tăng co bóp cơ trơn tử cung, nhưng tử cung người, cơ trơn bàng quang, niệu đạo, túi mật rất ít bị ảnh hưởng.

### **1.5.5. Hệ bài tiết**

Histamin làm tăng bài tiết nước mắt, nước mũi, nước bọt, dịch tụy.

### **1.5.6. Trên hệ thần kinh**

Kích thích đầu mút sợi thần kinh ngoại vi gây ngứa, đau. Trên thần kinh trung ương histamin gây giảm thân nhiệt, gây mất ngủ, có thể chán ăn, tăng tiết ADH. Tác dụng này thông qua cả 2 loại receptor  $H_1$  và  $H_2$ .

## **2. CÁC THUỐC KHÁNG HISTAMIN**

### **2.1. Cấu trúc - phân loại**

Có nhiều chất đối kháng chọn lọc trên 3 receptor khác nhau của histamin. Thuốc đối kháng  $H_2$  receptor (xin đọc bài thuốc chữa viêm loét dạ dày). Các chất đối kháng  $H_3$  đang trong giai đoạn nghiên cứu. Trong phạm vi bài này, chỉ giới thiệu thuốc đối kháng chọn lọc trên receptor  $H_1$ .

Dựa vào được động học, tác dụng, các thuốc kháng  $H_1$  được xếp thành 2 thế hệ:

\* Thế hệ I: gồm các thuốc có thể đi qua hàng rào máu não dễ dàng, có tác dụng trên receptor  $H_1$  cả trung ương và ngoại vi, có tác dụng an thần mạnh, chống nôn và có tác dụng kháng cholinergic giống atropin.

\* Thế hệ II: gồm các thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não, có thời gian bán thải dài, ít tác dụng trên  $H_1$  trung ương, chỉ có tác dụng trên  $H_1$  ngoại vi, không có tác dụng kháng cholinergic, không an thần và không có tác dụng chống nôn, chống say tàu xe.

**Bảng 33.1: Liều lượng một số thuốc kháng histamin  $H_1$**

Tên gốc	Tên biệt dược	Liều lượng cho người lớn (mg)
<b>Thế hệ I</b>		
- Alimemazin	Allerlene	5 - 20
- Brompheniramin	Dimetan	4 - 12
- Carbinoxamin	Cardec	4 - 8
- Clemastin	Tavist	1,3 - 2,7
- Clopheniramin	Chlor- Trimeton	4 - 12
- Cyclizin	Marexin	50
- Dimenhydrinat	Dramamin	50 - 100
- Dimethinden	Fenistil	4

- Diphenhydramin	Benadryl	2,5 - 50
- Hydroxyzin	Atarax	25 - 100
- Meclizin	Antivert	12,5 - 50
- Promethazin	Phenergan	10 - 25
- Pyrilamin	Nisaval	25-50
<b>Thể hệ II</b>		
- Acrivastin	Semprex	24; không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi
- <b>Astemizol</b>	Hismanal	<b>Có tác dụng không mong muốn trên tim hiện không được sử dụng</b>
- Cetirizin	Zyrtec	5 - 10
- Desloratadin (chất chuyển hóa của Loratadin)	Aerius*	5
- Fexofenadin(chất chuyển hóa của terfenadin)	Telfast	60
- Loratadin	Claritin	10
- Mizolastin	Mizollen	10
<b>Terfenadin</b>	Seldan	<b>Có tác dụng không mong muốn trên tim hiện không được sử dụng</b>

## 2.2. Tác dụng dược lý

### 2.2.1. Tác dụng kháng histamin thực thụ

Thuốc kháng histamin  $H_1$  ức chế có cạnh tranh với histamin tại receptor  $H_1$  làm mất các tác dụng của histamin trên receptor. Khi dư thừa histamin, thì histamin đẩy chất đối kháng ra khỏi receptor, từ đó thuốc giảm hoặc hết tác dụng kháng histamin.

Để có tác dụng dược lý kéo dài, cần tìm chất vừa đối kháng cạnh tranh và không cạnh tranh, khi đó thuốc chậm bị đẩy khỏi receptor bởi histamin. Terfenadin, astemizol... có hai kiểu ức chế (có cạnh tranh và không cạnh tranh) với histamin tại receptor, nên tác dụng dài hơn nhưng do có nhiều tác dụng không mong muốn trên tim nên hai thuốc này hiện nay không được sử dụng.

Thuốc kháng  $H_1$  có tác dụng dự phòng tốt hơn là chữa, vì khi histamin được giải phóng tạo hàng loạt phản ứng và sẽ giải phóng đồng thời các chất trung gian khác mà thuốc

kháng  $H_1$  không đối kháng được. Tác dụng của thuốc mạnh nhất ở cơ trơn phế quản, cơ trơn ruột. Thuốc cho kết quả không rõ rệt trong chữa hen hoặc chữa những bệnh tắc nghẽn phế quản. Cần phối hợp hai loại kháng  $H_1$  và kháng  $H_2$  để ức chế toàn vẹn sự hạ huyết áp do histamin gây nên.

### **2.2.2. Tác dụng khác**

- Trên thần kinh trung ương: Các thuốc kháng histamin thế hệ I có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, làm dịu, giảm khả năng tập trung tư tưởng, ngủ gà, chóng mặt. Tác dụng ức chế receptor  $H_1$  trung ương này có thể kéo theo tác dụng kháng cholinergic, làm tăng tác dụng làm dịu, giảm khả năng nhớ.

Một số thuốc kháng  $H_1$  thế hệ II, do tính ưa nước và có ái lực với receptor  $H_1$  ngoại biên, nên ít qua hàng rào máu - não, và rất ít có tác dụng trung ương, ví dụ fexofenadin, loratadin...

- Trên thần kinh thực vật:

+ Kháng cholinergic (ức chế hệ M).

Nhiều thuốc kháng  $H_1$  thế hệ I như promethazin, dimenhydrinat, diphenhydramin...) có tác dụng kháng cholinergic ngay với liều điều trị và trong một số trường hợp phải chống chỉ định.

+ Thay đổi hệ giao cảm: Promethazin ức chế receptor  $\alpha$ -adrenergic, làm hạ huyết áp. Diphenhydramin, dexclopheniramin... ức chế thu hồi catecholamin, làm tăng tiềm lực tác dụng của catecholamin.

- Chống say tàu xe —chống nôn: Do kháng cholinergic, an thần, chống nôn; tốt nhất là promethazin (có hiệu lực ngang scopolamin). Hiện nay diphenhydramin (Nautamin) và dimenhydrin hay được dùng chống nôn trên lâm sàng.

- Chống ho: Nhiều thuốc kháng  $H_1$  chống được ho theo cơ chế ngoại biên do ức chế sự co phế quản gây phản xạ ho (promethazin, oxomemazin, doxylamin, dexclopheniramin...) nhưng hiệu lực kém thuốc chống ho trung ương. Thuốc kháng  $H_1$  làm tăng tiềm lực của thuốc giãn phế quản khác (như các amin cường giao cảm loại ephedrin).

- Tác dụng khác:

+ Kháng serotonin receptor tại vùng dưới đồi gây kích thích ăn ngon (cyproheptadin, doxylamin).

+ Chống ngứa, gây tê (không có liên hệ với tác dụng kháng histamin), như mepyramin, diphenhydramin.

### **2.3. Tương tác thuốc**

<i>Thuốc dùng cùng kháng <math>H_1</math></i>	<i>Biểu hiện tác dụng</i>
Rượu ethylic, thuốc ngủ, thuốc làm dịu, an thần kinh, thuốc giảm đau nguồn gốc trung ương	Làm tăng tác dụng trung ương của thuốc kháng $H_1$

Thuốc kháng cholinergic: - Loại atropin, scopolamin - Thuốc an thần kinh (trừ butyrophonen) - Thuốc chống trầm cảm loại ba vòng, ức chế MAO, thuốc chống Parkinson, dispyramid, thuốc chống co thắt	Làm tăng tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng H <sub>1</sub>
Thuốc cường phó giao cảm và ức chế cholinesterase: Ambenoniclorid, neostigminbromid, pyridostigminbromid, fluostigmin, paraoxon	Đối kháng với tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng H <sub>1</sub>

## 2.4. Tác dụng không mong muốn

### 2.4.1. Do tác dụng trung ương

Thay đổi tuỳ theo từng cá thể, thường biểu hiện ức chế thần kinh (ngủ gà, khó chịu, giảm phản xạ, mệt), mất kết hợp vận động, chóng mặt. Những biểu hiện trên tăng mạnh nếu dùng thuốc kháng H<sub>1</sub> cùng rượu ethylic hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương. Cấm dùng khi lái xe, đang vận hành máy móc hoặc làm việc nơi nguy hiểm (trên cao).

Ở một số người, tác dụng biểu hiện ở dạng kích thích (nhất là ở trẻ còn bú): Mất ngủ, dễ kích động, nhức đầu, có khi co giật nếu liều cao.

Để hạn chế tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương có thể giảm liều hàng ngày hoặc dùng lúc chiều tối, hoặc dùng loại kháng H<sub>1</sub> thế hệ II.

### 2.4.2. Do tác dụng kháng cholinergic

Khô miệng, hiccups; khạc đờm khó; khó tiêu tiện, bí đại, liệt dương; rối loạn đi tiểu tiết thị giác, tăng áp lực trong mắt đặc biệt ở người có glôcôm góc đóng, đánh trống ngực; giảm tiết sữa.

### 2.4.3. Phản ứng quá mẫn và đặc ứng

Có thể gặp quá mẫn nghiêm trọng sau khi dùng thuốc kháng H<sub>1</sub> bôi ngoài, nhất là khi có xước da. Có quá mẫn chéo giữa các loại kháng H<sub>1</sub>. Biểu hiện ngoài da (ban đỏ, chàm) ngay cả khi uống hoặc tiêm, một phần được cắt nghĩa bởi vai trò là m giải phóng histamin của thuốc kháng H<sub>1</sub>.

### 2.4.4. Tác dụng không mong muốn khác

- Trên tim mạch: terfenadin, astemizol kéo dài khoảng QT có thể đưa đến hiện tượng xoắn đĩnh, hiện nay không dùng.

- Không dung nạp, thay đổi huyết áp, rối loạn máu (thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, thoái hóa bạch cầu hạt) tăng nhạy cảm với ánh sáng.

## 2.5. Chỉ định và chống chỉ định

### 2.5.1. Chỉ định

- Thuốc kháng H<sub>1</sub> chỉ thuần tuý chữa triệu chứng mà không chữa được nguyên nhân gây ra dị ứng.

Thuốc không làm thay đổi phản ứng khán g nguyên - kháng thể; không đổi kháng với những chất trung gian khác có vai trò rất quan trọng trong dị ứng, shock phản vệ, hen phế quản (như leucotrien). Như vậy, thuốc kháng H<sub>1</sub> hạn chế trong chữa hen, một số thuốc phòng được cơn hen (promethazin, clophen iramin, thiazinamin, diphenhydramin, clemasin...) có lẽ do kháng cholinergic. Kháng H<sub>1</sub> thế hệ II không kháng cholinergic như mepyramin dùng dự phòng co thắt phế quản khi tập luyện.

- Thuốc kháng H<sub>1</sub> ít hiệu quả khi cần tác dụng nhanh và mạnh (phù thanh mô n, phản vệ có hệ thống).

\* Chỉ định tốt nhất là:

- Dị ứng: sổ mũi mùa, bệnh da dị ứng (mày đay cấp tính, phù nề ban đỏ; ngứa do dị ứng (như trong chàm); phù Quincke; ngứa do côn trùng đốt; dị ứng thuốc.

- Bệnh huyết thanh.

- Chỉ định khác: Chữa say tàu xe (promethazin, diphenhydramin, diphenhydrinat...); gây ngủ (promethazin); phối hợp với thuốc ho để làm tăng tác dụng chống ho; kích thích ăn ngon (doxylamin, cyproheptadin) hiện nay không dùng; dùng cùng thuốc kháng cholinergic để phòng tai biến do phản xạ khi thăm dò bằng nội soi hoặc khi phẫu thuật (như khi chọc màng phổi).

### 2.5.2. Chống chỉ định

+ Liên quan tới tác dụng kháng cholinergic: Phì đại tuyến tiền liệt, glôcôm góc hẹp, nghẽn ống tiêu hóa và đường niệu, nhược cơ, khi dùng IMAO.

+ Do tác dụng gây dị ứng của thuốc kháng histamin: Quá mẫn với thuốc; không dùng thuốc kháng H<sub>1</sub> ngoài da khi tổn thương da.

+ Ở người có thai, không dùng cyclizin và dẫn xuất (có thể gây quái thai).

+ Không dùng các thuốc thế hệ II như terfenadin, astemizol với erythromycin, ketoconazol, itraconazol.

+ Khi lái tàu xe, vận hành máy móc.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò sinh lý và bệnh lý của histamin.
2. Trình bày đặc điểm được động học, tác dụng của thuốc kháng histamin thế hệ I.
3. Trình bày đặc điểm được động học, tác dụng của thuốc kháng histamin thế hệ II.
4. Trình bày các tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của thuốc kháng histamin thế hệ I và thế hệ II.

## Bài 34: VITAMIN

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của 3 vitamin tan trong dầu: A, D, E.
2. Trình bày được vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của 4 vitamin tan trong nước: B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> và vitamin C.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

- Vitamin là những hợp chất hữu cơ mà tế bào người và động vật không thể tự tổng hợp (trừ vitamin D), có mặt trong thức ăn với số lượng nhỏ, cấu trúc hoàn toàn khác với glucid, protid và lipid nhưng rất cần thiết cho một số phản ứng chuyển hóa giúp duy trì sự phát triển và sự sống bình thường, khi thiếu hụt sẽ gây nên bệnh lý đặc hiệu.

- Tuỳ theo giới và giai đoạn phát triển của cơ thể, nhu cầu vitamin rất khác nhau.

Có thể gặp thừa hoặc thiếu vitamin. Sự thiếu hụt vitamin do nhiều nguyên nhân và đồng thời có thể thiếu nhiều loại vitamin. Do vậy, trong điều trị cần phải tìm nguyên nhân và phối hợp nhiều loại vitamin khác nhau. Thực tế có thể gặp thừa vitamin, đặc biệt là các vitamin tan trong dầu.

Dựa vào tính chất hòa tan trong nước hay dầu các vitamin được xếp thành 2 nhóm:

- Các vitamin tan trong dầu: vitamin A, D, E, K thải trừ chậm, thừa sẽ gây nên bệnh lý thừa vitamin.

- Các vitamin tan trong nước: vitamin nhóm B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>8</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>) và vitamin C thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể, nhưng nếu dùng liều cao cũng gây nên ngộ độc.

### 2. CÁC VITAMIN TAN TRONG DẦU

#### 2.1. Vitamin A

##### 2.1.1. Nguồn gốc- cấu trúc và tính chất

Vitamin A có 3 dạng: retinol, retinal và acid retionic. Retinol là một rượu dưới dạng ester có nhiều trong gan, bơ, phomat, sữa, lòng đỏ trứng. Retinal dạng aldehyd của vitamin A. Có 3 tiền vitamin A: α, β, γ- caroten. β- caroten có nhiều trong củ, quả có màu như gấc, cà rốt hoặc rau xanh, vào cơ thể, chỉ có 1/6 lượng β- caroten chuyển thành retinol.

1E.R = 6 µg β- caroten = 3,3 IU vitamin A; (E.R là equivalent Retinal).

##### 2.1.2. Vai trò sinh lý

\* Trên thị giác:

Vitamin A chủ yếu là retinol và retinal đóng vai trò quan trọng trong hoạt động của thị giác. Thiếu vitamin A sẽ gây ra bệnh quáng gà, khô mắt, loét giác mạc. Acid retinoic không có tác dụng trên thị giác.

Cơ chế: trong máu vitamin A được chuyển thành trans - retinol và sau đó thành 11 - cis - retinol và 11 - cis - retinal. Trong bóng tối 11 - cis - retinal kết hợp với opsin tạo thành Rhodopsin. Rhodopsin là một sắc tố nhạy cảm với ánh sáng ở tế bào hình nón của võng mạc giúp cho võng mạc nhận được các hình ảnh khi thiếu ánh sáng.

Khi ra ánh sáng Rhodopsin bị phân huỷ thành opsin và trans - retinal. Trans - retinal có thể được chuyển thành cis - retinol hoặc trans - retinol đi vào máu tiếp tục chu kỳ của sự nhìn.

\* *Trên biểu mô và tổ chức da:*

Đặc biệt acid retinoic kích thích biệt hóa tế bào biểu mô, sinh tiết nhày, ức chế sự sừng hóa tế bào biểu mô.

Người thiếu vitamin A dễ bị mẫn cảm với các chất gây ung thư và các tế bào nền của biểu mô ở những vùng khác nhau tăng sản rõ rệt và giảm khả năng biệt hóa. Cơ chế tác dụng chống ung thư của vitamin A vẫn chưa được giải thích đầy đủ. Có thể vitamin A điều hòa sự sinh tổng hợp protein đặc biệt cần thiết cho sự biệt hóa tế bào của tổ chức biểu mô và ức chế sự nhân lên của tế bào ung thư.

\* *Trên chức năng miễn dịch:*

- Vitamin A tăng sức đề kháng của cơ thể. Thiếu vitamin A kích thước của tổ chức lympho thay đổi. β-caroten làm tăng hoạt động của tế bào diệt (Killer cell), tăng sự nhân lên của tế bào lympho B và T.

\* β-caroten có tác dụng chống oxy hóa mạnh được sử dụng trong phòng và chống lão hóa. Tham gia cấu tạo hạt vi thể dưỡng chất (Chylomicron).

### **2.1.3. Dấu hiệu thiếu hụt vitamin A**

Nhu cầu hàng ngày ở người lớn cần 4000 - 5000 đơn vị/ ngày, trẻ em từ 400- 1000 đơn vị/ ngày.

Khi thiếu vitamin A có các triệu chứng: tăng sừng hóa biểu mô, da khô, thoái hóa tuyến mồ hôi, nhiễm trùng da, quáng gà, khô màng tiếp hợp, khô giác mạc có thể gặp viêm loét giác mạc dễ dẫn đến mù loà và cơ thể dễ bị nhiễm trùng hô hấp, tiết niệu, sinh dục và chậm lớn, chán ăn.

### **2.1.4. Dấu hiệu thừa vitamin A**

Uống liều cao kéo dài dễ gây thừa vitamin A, biểu hiện: da khô, tróc vẩy, ngứa, viêm da, rung tóc, đau xương, tăng áp lực nội sọ, đau đầu, chán ăn, mệt mỏi, dễ bị kích thích và có thể gặp xuất huyết.

### **2.1.5. Dược động học**

Trên 90% retinol trong khẩu phần ăn dưới dạng retinolpalmitat. Nhờ enzym lipase của tụy ester này bị thuỷ phân giải phóng retinol để hấp thu. Retinol được hấp thu hoàn toàn ở ruột nhờ protein mang retinol CRBP (cellular retinol binding protein). Trong máu retinol gắn vào protein đi vào các tổ chức và được dự trữ ở gan, giải phóng ra protein mang retinol. Vitamin A thải qua mật dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và có chu kỳ gan - ruột. Không thấy dạng chưa chuyển hóa trong nước tiểu.

### 2.1.6. Chỉ định và liều dùng

\* *Chỉ định:*

- Bệnh khô mắt, quáng gà, trẻ chậm lớn dễ mắc các bệnh nhiễm trùng, suy dinh dưỡng, bệnh Kwashiorkor.
- Bệnh trứng cá, da, tóc, móng khô, bệnh á sừng, bệnh vẩy nến, các vết thương, vết bang.
- Hỗ trợ trong điều trị ung thư da, cổ tử cung, đại tràng, phổi và phòng -chống lão hóa .

\* *Chế phẩm và liều dùng:*

- Viên nang, viên nén 5000 ; 50000 đơn vị.
- Viên nang dầu cá chứa lượng vitamin A khác nhau tùy từng chế phẩm và thường dao động từ 200-800 đơn vị.
- Uống 5000 đơn vị mỗi ngày hoặc cách 10 - 15 ngày uống 50.000 đơn vị.
- Phụ nữ có thai uống dưới 2500 đơn vị/ ngày.

## 2.2. Vitamin D

### 2.2.1. Nguồn gốc- cấu trúc- tính chất

- Vitamin D<sub>1</sub> là hỗn hợp chống còi xương, tên mang tính chất lịch sử.
- Ergocalciferol (D<sub>2</sub>) có nguồn gốc tổng hợp thường được dùng trong điều trị.
- Cholecalciferol (D<sub>3</sub>) có nguồn gốc tự nhiên có thể chiết xuất từ dầu gan cá và một số cây họ cà (*Solanaceae*) hoặc cơ thể tự tổng hợp dưới tác dụng của tia cực tím.
- Vitamin D được coi như một hormon vì:
  - . Được tổng hợp ở dưới da đi vào máu đến cơ quan đích tạo nên tác dụng thông qua receptor đặc hiệu.
  - . Hoạt tính enzym hydroxylase xúc tác cho quá trình chuyển hóa vitamin D tạo thành chất có hoạt tính được điều hòa theo cơ chế điều khiển ngược thông qua nồng độ ion calci trong máu.
- Vitamin D<sub>2</sub> và D<sub>3</sub> dễ bị phân huỷ bởi ánh sáng, oxy, acid.

### 2.2.2. Vai trò sinh lý

- Tăng hấp thu calci ở ruột và tái hấp thu calci ở ống thận do kích thích tăng sinh các carrier vận chuyển calci. Phối hợp với hormon cận giáp điều hòa nồng độ calci trong máu.
- Tăng tích tụ calci trong xương, giảm bài tiết phosphat và giúp chuyển phosphat hữu cơ thành phosphat vô cơ.
- Oxy hóa citrat giúp cho sự hòa tan phức hợp calc i và điều hòa nồng độ calci.

### 2.2.3. Dấu hiệu thiếu vitamin D

Thiếu Vitamin D có thể do giảm hấp thu ở ruột, suy cận giáp, dùng thuốc ức chế enzym gan, người ít tiếp xúc với nắng. Thiếu vitamin D có dấu hiệu giảm calci và phosphat trong

máu, có thể gặp cơn hạ calci máu. Thiếu lâu dài dẫn đến còi xương ở trẻ em và nhuyễn xương ở người lớn.

#### **2.2.4. Dấu hiệu thừa vitamin**

Trẻ dưới 1 tuổi dùng liên tục 400 đơn vị/ ngày. Trẻ trên 1 tuổi dùng liên tục trên 1000 đơn vị / ngày có thể gây ngộ độc. Liều trên 50.000đơn vị / ngày có thể gây ngộ độc cả trẻ em và người lớn. Khi ngộ độc có biểu hiện tăng calci máu, chán ăn, mệt mỏi, đái nhiều, khát nước, nôn, ỉa chảy, rối loạn tâm thần. Tăng calci máu kéo dài gây calci hóa các tạng và có thể gặp suy thận. Gặp ngộ độc phải ngừng uống vita min D, có chế độ ăn ít calci, dùng glucocorticoid và truyền dịch.

#### **2.2.5. Dược động học**

Vitamin D được hấp thu ở ruột non; D<sub>3</sub> hấp thu tốt hơn D<sub>2</sub>. Trong máu vitamin D được gắn vào α - globulin và được tích luỹ ở gan và tổ chức mỡ. Để tạo thành chất có tác dụng, vitamin D được hydroxyl hóa qua 2 giai đoạn. Ở gan được chuyển thành 25 - hydroxycalciferol hay calcifediol sau đó đi vào máu đến thận bị hydroxyl hóa lần thứ 2 tạo thành 1 , 25 dihydroxylcalciferol hay calcitrol có hoạt tính. Enzym tham gia phản ứng hydroxyl hóa vitamin D ở gan và thận có thể gây cảm ứng hoặc tăng hoạt tính bởi sự thiếu vitamin D, calci, phosphat, hormon cận giáp, prolactin và estrogen.

Thải trừ chủ yếu qua mật, phần nhỏ thải qua nước tiểu. Thuốc hóa có chu kỳ gan ruột.

#### **2.2.6. Chỉ định- chế phẩm và liều dùng**

\* *Chỉ định:*

- Phòng và chống còi xương ở trẻ em, phòng và chống loãng xương, nhuyễn xương ở người lớn, người gãy xương lâu lành.
- Phòng và chống co giật trong suy cận giáp.
- Hội chứng Fanconi.

\* *Chế phẩm và liều dùng*

Một đơn vị quốc tế vitamin D bằng 25 nanogam ergocalciferol hoặc colecalciferol. Hiện nay có nhiều chế phẩm dạng viên nang, viên nén, dung dịch uống hoặc tiêm bắp chứa ergocalciferol, colecalciferol, alfacalcidol, calcitriol, hoặc dihydrotachysterol hàm lượng khác nhau.

- Phòng bệnh (trẻ em): uống 500- 1000 đơn vị/ ngày hoặc cách 6 tháng uống liều duy nhất 200.000 đơn vị.
- Điều trị còi xương: uống 10.000 - 20.000 đơn vị (chia 3 lần/ ngày). Người lớn uống 400 - 800 đơn vị/ ngày.
- Chống co giật do suy cận giáp: uống hoặc tiêm bắp 50. 000- 200.000 đơn vị/ ngày. Tuần dùng 2 lần.

### **2.3. Vitamin E**

#### **2.3.1. Nguồn gốc- cấu trúc- tính chất**

Vitamin E gồm 3 dạng:  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$ - tocopherol có cấu trúc và tác dụng được lý tương tự nhau. Riêng  $\alpha$ - tocopherol chiếm 90% lượng tocopherol trong tổ chức và có tác dụng sinh học cao nhất nên được sử dụng nhiều trên lâm sàng.

D -  $\alpha$ - tocopherol có hoạt tính mạnh hơn L-  $\alpha$  tocopherol, 1 mg d-  $\alpha$ - tocopherol = 1,5 đơn vị vitamin E.

Vitamin E có nhiều trong các hạt ngũ cốc, lúa mì, ngô, đậu, giá đỗ, dầu lạc, dầu olive, rau xanh, gan, mỡ, bơ, lòng đỏ trứng, bị từ từ mất tác dụng trong không khí, tia cực tím, nhiệt độ cao,  $FeCl_3$  và peroxid.

### 2.3.2. Vai trò sinh lý

- Tăng sản xuất tinh trùng và khả năng thụ thai, làm tổ của trứng đã thụ thai.
- Ngăn cản sự tạo thành gốc tự do, làm vững bền màng tế bào đặc biệt khi có mặt vitamin C và các chất có chứa nhóm SH.
- Tăng hấp thu và dự trữ vitamin A, nhưng lại làm giảm một số triệu chứng của sự thừa vitamin A.

### 2.3.3. Dấu hiệu thiếu hụt

Nhu cầu hàng ngày của người lớn là 10 - 30 mg. Thiếu hụt kéo dài sẽ gấp một số triệu chứng sau: giảm phản xạ, thất điệu, giảm nhạy cảm xúc giác, yếu cơ, teo cơ phì đại, giảm sản xuất tinh trùng, giảm khả năng thụ thai, doạ xảy thai, đẻ non, tổn thương cơ tim, thiếu máu, tan máu và rung giật nhĩn cầu.

### 2.3.4. Dấu hiệu thừa vitamin

Dùng liều cao trên 300 đơn vị/ ngày có thể gây buồn nôn, nôn, đầy hơi, đi lỏng, viêm ruột hoại tử. Tiêm tĩnh mạch có thể gây rối loạn chức năng gan - thận, do đó hiện nay không dùng.

### 2.3.5. Dược động học

Sau khi thuỷ phân ở ruột non, thông qua các hạt vi dưỡng chấp đi vào dòng bạch huyết vào máu. Trong máu gắn vào  $\beta$ -lipoprotein và được phân phối vào hầu hết các tổ chức. Dự trữ nhiều trong gan và tổ chức mỡ. Đi qua hàng rào rau thai kém.

### 2.3.6. Chỉ định và liều dùng

\* Chỉ định:

- Doạ xảy thai, phụ nữ bị xảy thai liên tiếp, vô sinh
- Teo cơ ; thiếu máu, tan máu, bệnh xơ cứng bì ở trẻ em và lipid máu cao.
- Chống lão hóa: vitamin E được phối hợp với coenzym Q, acid amin chứa lưu huỳnh hoặc  $\beta$ -caroten, vitamin C và selen.
- Cận thị tiến triển do giảm sự oxy hoá của  $\beta$ -caroten.
- Chứng đái dầm sau đẻ hoặc rối loạn kinh nguyệt.

\* Chế phẩm và liều dùng:

- Chế phẩm :

Viên nang: 200, 400, và 600 mg; viên nén hoặc viên bao đường: 10, 50, 100 và 200 mg;  
Ống tiêm : 30, 50, 100 hoặc 300 mg/mL

- Liều lượng: Thuốc có thể uống hoặc tiêm bắp. Liều thường dùng cho người có biểu hiện thiếu hụt cao gấp 4-5 lần nhu cầu hoặc 40-50 mg/ngày.

## 2.4. Vitamin K (xem bài "thuốc tác dụng trên quá trình đông máu")

### 3. CÁC VITAMIN TAN TRONG NƯỚC

#### 3.1. Vitamin B<sub>1</sub> (thiamin, Aneurin)

##### 3.1.1. *Nguồn gốc, cấu trúc và tính chất*

Có nhiều trong men bia (6- 10 mg/ 100g), cám gạo, đậu tương. Ngoài ra có lượng nhỏ vitamin B<sub>1</sub> trong sữa, trứng, thịt nạc, gan, thận.

Không ổn định với ánh sáng và độ ẩm. Mất hoạt tính trong môi trường trung tính và base. Ổn định tính chất ở pH = 4.

Enzym diphosphatkinase xúc tác cho sự chuyển hóa thiamin thành thiamin pyrophosphate bị ức chế bởi các chất kháng thiamin: neopyrithiamin và oxythiamin.

##### 3.1.2 . *Vai trò sinh lý*

- Dạng hoạt tính của thiamin là thiaminpyrophosphate có vai trò một coenzym của decarboxylase, transketolase giúp cho quá trình chuyển hóa pyruvate, α-ketoglutarate thành các aldehydes và acid carboxylic và chuyển hóa pentose trong chu trình hexosemonophosphate. Khi thiếu thiamin nồng độ pyruvate trong máu tăng cao và transketolase trong hồng cầu giảm rõ rệt.

- Tham gia tổng hợp acetylcholin và khử carboxyl của valin, leucine và isoleucine.

##### 3.1.3.*Dấu hiệu thiếu hụt*

Khi thiếu vitamin B1 có thể làm cho cơ thể mệt mỏi, chán ăn, giảm trí nhớ, đau, viêm dây thần kinh, giảm trương lực cơ.

Nếu thiếu nặng và kéo dài có thể dẫn đến bệnh tê phù Beri-Beri và suy tim, ngày nay ít gặp.

##### 3.1.4.*Được động học*

Hấp thu ở ruột nhờ quá trình vận chuyển tích cực, liều cao có thể khuếch tán thụ động qua niêm mạc ruột. Bão hòa ngưỡng hấp thu với liều 8 - 15 mg nhưng chia nhỏ liều và uống rải rác cùng với thức ăn sẽ tăng sự hấp thu.

Thiamin được tập trung cao nhất ở gan, não, thận, tim. Khi các mô quá nhu cầu thiamin sẽ bị thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa, hoặc dạng pyrimidin.

##### 3.1.5.*Chỉ định và liều dùng*

\* Chỉ định:

- Bệnh tê phù Beri- Beri
- Viêm đau dây thần kinh, đặc biệt ở người nghiện rượu, phụ nữ có thai.
- Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, khó tiêu, ỉa chảy kéo dài, viêm loét đại tràng.
- Bệnh tim mạch, người có chế độ nuôi dưỡng nhân tạo và nhược cơ.

\* Liều dùng:

- Trung bình người lớn uống 0,04 - 0,1g/ ngày hoặc tiêm bắp 0,05 g/ ngày.
- Liều cao 0,1- 1,0g/ ngày (chia 2- 3 lần) dùng để điều trị viêm dây thần kinh, đau khớp, đau mình mẩy.
- Khi nhu cầu sử dụng glucid tăng thì cần tăng liều lượng thiamin. Cứ 1000 calo có nguồn từ glucid cần 0,5 mg thiamin.

\* Không tiêm trực tiếp vitamin B<sub>1</sub> vào tĩnh mạch gây shock có thể dẫn đến tử vong. Có thể pha 100 mg thiamin trong 1 lít dung dịch glucose để nhỏ giọt tĩnh mạch.

### 3.2. Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin) và vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin)

- **Vitamin B<sub>2</sub>:** có màu vàng và có mặt trong hầu hết các thực phẩm, vi khuẩn ở ruột có khả năng tổng hợp vitamin B<sub>2</sub>. Ít tan trong nước hơn các vitamin nhóm B khác và dễ bị phân huỷ trong môi trường nước và base, là thành phần cấu tạo nên Flavomononucleotid (FMN) và Flavoadenindinucleotid (FAD). FMN và FAD là cofactor của cyt - c- reductase, oxydase và dehydrogenase giúp tăng cường chuyển hóa glucid, lipid, protid và vận chuyển điện tử trong chuỗi hô hấp tế bào.

Ít gặp thiếu hụt riêng rẽ vitamin B<sub>2</sub>. Ở những người nuôi dưỡng nhân tạo, viêm da, niêm mạc, thiếu máu và rối loạn thị giác có thể uống vitamin B<sub>2</sub> (5- 10 mg/ ngày).

- **Vitamin B<sub>6</sub>:** có mặt trong nhiều loại thực phẩm giống vitamin B<sub>1</sub> và rất dễ phân huỷ ở nhiệt độ cao hoặc tiếp xúc với chất oxy hóa hay tia cực tím. Dưới sự xúc tác của pyridoxalkinase, vitamin B<sub>6</sub> chuyển thành pyridoxalphosphat một coenzym của transaminase, decarboxylase và desaminase. Ngoài ra, vitamin B<sub>6</sub> còn tham gia tổng hợp GABA và chuyển hóa acid oxalic, vitamin B<sub>12</sub>, acid folic.

Có thể gặp thiếu vitamin B<sub>6</sub> ở người suy dinh dưỡng hoặc dùng INH, hydralazin, pencilamin...

Thuốc ®-c đิง ®-êng uèng, tiám býp hoëc d-í i da 0,05 - 0,1g/ ngày cho nh÷ng ng-êi cã viám døy thçn kinh ngoi vi, thçn kinh thø gi,c, x¬ v÷a ®éng m¹ch, ®éng kinh, chøng móa vén è trñ em, ng-êi say lµu xe, viám niám m¹c miÖng, thiØu mµu, gi¶m b¹ch cÇu h¹t hoëc khi đิง kìm 1 sè thuốc.

**3.3. Vitamin B<sub>3</sub> (acid nicotinic, Niacin, vitamin PP):** Xin xem bụi thuốc h¹ lipoprotein mµu.

### 3.4. Vitamin B<sub>5</sub> và B<sub>8</sub>

Ít gÆp thiØu hôt 2vitamin nµy riªng rí

### **Vitamin B5 (acid panthothenic) :**

Că mết trong h̄c̄u h̄t c,c lōi th̄c̄ ph̄m, l̄p th̄nh ph̄cn r̄t quan tr̄ng c̄ Eu t̄o n̄n coenzym A, giáp cho sù chuy᳚n h̄aa glucid, lipid, t̄eng h̄i p c,c sterol trong ᳚ā cā hormon steroid v̄p porphyrin. Thuộc ᳚ā-ī c ch̄l ᳚ph̄n trong rèi lōi chuy᳚n h̄aa do c,c nguy᳚n nh̄n kh,c nhau, bōnh ngōi da, chāng mết do kh,ng sinh aminoglycosid g᳚y ra, ph̄ng v̄p chèng s̄c sau mæ v̄p vīm nhīm ᳚-ēng h̄c̄ h̄p.

### **Vitamin B<sub>8</sub> (vitamin H, Biotin):**

Că nhīu trong c,c ph̄n t̄ng, l̄Bng ᳚á trong, c,, c,c lōi h̄t v̄p l̄p cofactor cña enzym carboxylase tham gia ph̄ln ᳚ng kh̄o carboxyl cña 4 c-, ch̄t: Pyruat - CoA, acetyl- CoA, Propionyl- CoA v̄p β- methylcrotonyl- CoA giáp cho sù chuy᳚n h̄aa glucid v̄p lipid. Tuy nhīn, vitamin B8 th-ēng ᳚ù-c ch̄l ᳚ph̄n trong bōnh da t̄ng t iōt b- nh̄n, bōnh nh̄n cā ch̄l ᳚é ᳚n nh̄n t̄o v̄p thīu h̄t enzym phô thuéc biotin cā t̄nh di truy᳚n.

## **3.5. Vitamin C (acid ascorbic)**

### **3.5.1. Nguồn gốc- tính chất**

- Că trong h̄c̄u h̄t rau, qū ᳚c bīt trong rau c̄li xoong, cam, quýt, chanh, b-ēi, c̄u chua. Tan m̄nh trong n-í c nh-ng dō b̄ ph̄n huû b̄i nhīt ᳚é, c,c ch̄t oxy h̄aa v̄p trong m̄i tr-ēng base.

### **3.5.2. Vai trò sinh lý**

Trong c-, thó, acid ascorbic b̄ oxy h̄aa t̄o th̄nh acid dehydroascorbic v̄n c̄n ᳚y ᳚n hōt t̄nh v̄p 2 ᳚iōn tö. S̄y l̄p ph̄ln ᳚ng thu᳚n ngh̄ch.

Nh̄ că nh̄m endiol trong ph̄n tö n̄n vitamin C l̄p cofactor cña nhīu ph̄ln ᳚ng oxy h̄aa kh̄o quan tr̄ng trong sù t̄eng h̄i p collagen, carnitin, chuy᳚n acid folic th̄nh acid folinic, ọc ch̄l hyaluronidase l̄um v̄ng bōn th̄nh m̄ch.

- Chuy᳚n dopamin th̄nh noradrenalin, t̄eng h̄i p serotonin tö tryptophan, t̄eng h̄i p hormon th-īng th̄n v̄p sù t̄eng h̄i p collagen, proteoglycan v̄p c,c th̄nh ph̄cn h̄u c-, kh,c ēr̄ng, x-̄ng, néi m̄c mao m̄ch.
- Giáp chuy᳚n Fe<sup>+3</sup> th̄nh Fe<sup>+2</sup> l̄um t̄ng sù h̄p thu s̄t ᳚ ruét.
- Ngōi ra, vitamin C c̄n cā t,c dōng hīp ᳚ng ví i vitamin E, β- caroten, selen l̄um nḡn c̄li sù t̄o ḡc tù do g᳚y ᳚é tö, b̄o t̄ng t̄eng h̄i p interferon, gīlm nh̄y c̄li cña tö b̄o ví i histamin.

### **3.5.3. Dấu hiệu thiếu hụt**

- Thīu tr̄cm tr̄ng vitamin C g᳚y bōnh Scorbust - nguy nay Ýt ḡp, ᳚iōn h̄nh cā d̄u hīu: ch̄y m̄u d-ī da, r̄ng mīng, rōng r̄ng, t̄ng sōng h̄aa nang l̄ng, vīm l̄i . - Thīu v̄ō ph̄li bīu hīu: mōt m̄ái, vīm l̄i, mīng, thīu m̄u, gīlm s̄oc ᳚ò kh,ng dō b̄ nhīm trīng.

### **3.5.4. Dấu hiệu thừa vitamin C**

Tuy Ýt t̄ch luü, nh-ng khi d̄i ng l̄i cao tr̄n 1g/ nguy v̄p d̄i nguy cā thó ḡp thoa vitamin C, bīu hīu: m̄t ngñ, k̄ch ᳚éng, ᳚i láng, vīm lōt d̄i d̄y - ruét, gīlm s̄oc bōn h̄ang c̄u

că thó g<sup>o</sup>y tan m<sub>u</sub> <sup>®</sup>Ac biöt e ng-êi thiõu G<sub>6</sub>PD. Phô n<sub>÷</sub> mang thai d<sup>i</sup>ng liõu cao d<sup>u</sup>i nguy că thó g<sup>o</sup>y bõnh Scorbust cho con. Că thó g<sup>o</sup>p sái th<sup>ẽ</sup>n oxalat do dehydroascorbic chuy<sup>õ</sup>n thunh acid oxalic v<sup>u</sup> t<sup>o</sup>ng huy<sup>õ</sup>t ,p.

### **3.5.5. Chỉ định và liều dùng**

\* Ch<sup>u</sup> <sup>®</sup>pnh:

- Ph<sup>ø</sup>ng v<sup>u</sup> <sup>®</sup>iõu tr<sup>ø</sup> bõnh Scorbust, ch<sup>u</sup>y m<sub>u</sub> do thiõu vitamin C.
- T<sup>o</sup>ng s<sup>o</sup>c <sup>®</sup>ò kh<sup>ø</sup>ng trong nhiõm tri<sup>ø</sup>ng, nhiõm <sup>®</sup>éc, thai ngh<sup>ø</sup>n.
- Thiõu m<sub>u</sub>, d<sup>ø</sup> ơng v<sup>u</sup> ng-êi nghiõn r-<sup>ø</sup>u, nghiõn thuèc l<sub>s</sub>.

\* Liõu d<sup>i</sup>ng:

- Uèng trung b<sup>x</sup>nh 0,2 - 0,5g/ nguy, n<sup>a</sup>n chia liõu nhá uèng nhiõu l<sup>c</sup>n trong nguy.
- Ti<sup>a</sup>m d<sup>ø</sup>i da ho<sup>æ</sup>c t<sup>õ</sup>nh m<sup>1</sup>ch kh<sup>ø</sup>ng v-<sup>ø</sup>t qu<sub>s</sub>, 1g/ nguy. Chó ý că thó g<sup>o</sup>p schock khi ti<sup>a</sup>m, <sup>®</sup>Ac biöt khi ti<sup>a</sup>m t<sup>õ</sup>nh m<sup>1</sup>ch.
- Tr<sup>ø</sup> em d<sup>i</sup>ng mét n<sup>ø</sup>a liõu ng-êi l<sup>í</sup>n.

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của vitamin A.
2. Trình bày vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của vitamin D.
3. Trình bày vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của vitamin E.
4. Trình bày vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của vitamin B<sub>1</sub>.
5. Trình bày vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của vitamin B<sub>2</sub> và vitamin B<sub>6</sub>.
6. Trình bày vai trò sinh lý và áp dụng điều trị của vitamin C.

## Bài 35: HORMON VÀ THUỐC KHÁNG HORMON

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của hormon giáp trạng và kháng giáp trạng tổng hợp.
2. Trình bày được tác dụng và cơ chế tác dụng của insulin
3. Trình bày được cơ chế tác dụng, áp dụng lâm sàng của glucocorticoid.
4. Phân tích được tác dụng không mong muốn của corticoid, cách theo dõi và phòng.
5. Nêu được tác dụng và áp dụng điều trị của androgen và thuốc kháng androgen.
6. Nêu được tác dụng và áp dụng điều trị của estrogen và thuốc kháng estrogen.
7. Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của progesteron và thuốc kháng progesteron.
8. Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc chống thụ thai.

### 1. HORMON TUYẾN GIÁP

Tuyến giáp sản xuất 2 loại hormon khác nhau:

- Thyroxin và triiodothyronin có vai trò quan trọng trong sự phát triển bình thường của cơ thể và chuyển hóa năng lượng.
- Calcitonin (thyrocalcitonin) là hormon điều hòa chuyển hóa calci và phospho.

#### 1.1. Thyroxin và triiodothyronin (T4 và T3)

##### 1.1.1. Tác dụng sinh lý

- Điều hòa phát triển cơ thể: kiểm tra hầu hết các quá trình tổng hợp protein và sự phát triển của hệ thần kinh. Rất nhiều enzym chuyển hóa lipid, protid và glucid chịu ảnh hưởng của thyroxin. Thiếu thyroxin thì enzym giảm hoạt động.

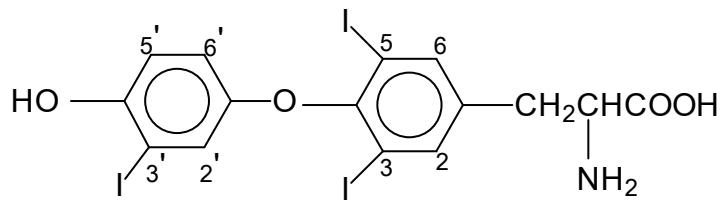
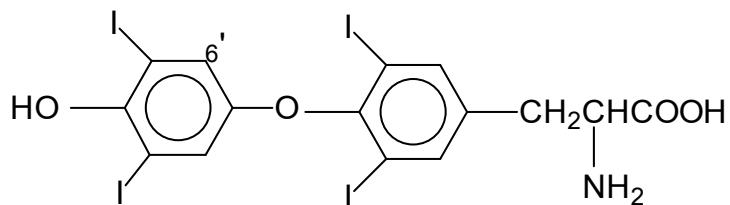
- Làm tăng quá trình chuyển hóa của cơ thể, đặc biệt là chuyển hóa của các tổ chức tim, gan, thận. Có vai trò quan trọng trong tạo nhiệt và điều hoà thân nhiệt của động vật đẻ nhiệt.

Khi chức phận tuyến giáp kém thì gây phù niêm dịch, chuyển hóa cơ sở giảm, thân nhiệt hạ, rụng tóc, mạch chậm, ruột giảm nhu động, kém ăn, sức khoẻ và trí khôn giảm (ở trẻ em, gọi là chứng đần độn). Ngoài các triệu chứng trên, trẻ chậm lớn, tuyến giáp to ra vì tuyến yên vẫn bài tiết thêm các chất kích thích tuyến giáp. Trong tuyến đầy chất dạng

keo, nhưng rất kém về số lượng hormon. Ở vài vùng núi, nước uống ít iod cũng gây bướu cổ địa phương. Bình thường mỗi ngày ta cần 0,075 g iod.

*Khi cường tuyến* thì gây Basedow: bướu cổ, mắt lồi, tay run, mạch nhanh, cholesterol máu giảm, chuyển hóa cơ sở tăng (vượt trên 20%). Thyroxin máu tăng, nhưng vì có rối loạn tiền yên- giáp, nên tuyến giáp vẫn to ra (cũng có trường hợp không to).

Tế bào tuyến có thyreoglobulin, khi bị thuỷ phân sẽ cho thyroxin (3,5 diiodothyrozin - T<sub>4</sub>) và 3, 5, 3' triiodotyronin (T<sub>3</sub>). Tỷ lệ T<sub>4</sub>/ T<sub>3</sub> trong thyreoglobulin là 5/1, nghĩa là phần lớn hormon được giải phóng là thyroxin, còn phần lớn T<sub>3</sub> tuần hoàn trong máu lại là từ chuyển hóa ngoại biên của T<sub>4</sub>. Tác dụng của T<sub>3</sub> mạnh hơn T<sub>4</sub> 3- 4 lần. Trong huyết tương, T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub> gắn vào thyroxin- binding globulin (TBG), dạng tự do của T<sub>4</sub> chỉ bằng khoảng 0,04% tổng lượng và T<sub>3</sub> là khoảng 0,4%.

3,5,3' triiodothyronine (T<sub>3</sub>)Thyroxine (T<sub>4</sub>)

Sự khử iod của T<sub>4</sub> có thể xảy ra ở vòng trong, tạo ra 3, 3', 5' triiodotyronin, được gọi là T<sub>3</sub> ngược (reverse T<sub>3</sub> hoặc r T<sub>3</sub>), không có hoạt tính. Thuốc chẹn β, corticoid, đói lâu ngày, ức chế enzym chuyển T<sub>4</sub> thành T<sub>3</sub>, làm giảm lượng T<sub>3</sub> và làm tăng r T<sub>3</sub> trong huyết tương.

Hormon TSH điều hòa sự thuỷ phân thyreoglobulin và sự nhập iod vào tuyến giáp. Ngược lại đậm độ thyroxyn và 3, 5, 3' triod tironin trong huyết tương điều hòa sự tiết TSH.

Trong huyết tương, có một gama globulin tổng hợp trong lympho tác động cũng tương tự như TSH, nhưng thời gian lâu hơn, đó là yếu tố L.A.T.S. (long - acting thyroid stimulator).

### **1.1.2. Chỉ định và chế phẩm**

Hai chỉ định chính là suy tuyến giáp (hay myxoedème) và bướu cổ địa phương.

- Thyreoidin; bột tuyến giáp khô của động vật (có 0,17 - 0,23% iod), uống 0,1- 0,2g mỗi lần, mỗi ngày uống 2- 3 lần. Liều tối đa một lần 0,3g, một ngày 1,0g.

- Thyroxin: viên 0,1 mg; dung dịch uống 1 giọt = 5 µg. Uống liều đầu 0,1 mg. Sau tăng dần từng 0,025 mg.

- Kali iodid: trộn 1 mg vào 100 g muối ăn thường gọi là muối iod để dự phòng bướu cổ địa phương.

- Levothyroxin (Levothyrox, Thyrax, Berithyrox) viên nén 25 - 50- 100- 150 µg.

Là chế phẩm tổng hợp có nhiều ưu điểm nên là thuốc được chọn lựa trong điều trị: thuốc có tính ổn định cao, thuần nhất, không có protein ngoại lai nên không gây dị ứng, dễ xác định nồng độ trong huyết tương, thời gian bán thải dài (7 ngày), giá thành hạ.

Liều lượng: đi từ liều thấp, tăng dần từng 25 µg tùy theo tình trạng bệnh và tuổi bệnh nhân.

## **1.2. Calcitonin**

### **1.2.1. Tác dụng sinh lý**

Là hormon làm hạ calci máu, có tác dụng ngược với hormon cận giáp trạng, do "tế bào C" của tuyến giáp bài tiết. Là một chuỗi đa peptid hoặc gồm 32 acid amin có trọng lượng phân tử là 3600. Tác dụng chính ở ba nơi:

- Xương: ức chế tiêu xương bằng ức chế hoạt tính của các huỷ cốt bào (ostéoclaste), đồng thời làm tăng tạo xương do kích thích tạo cốt bào (ostéoblaste).

- Thận: gây tăng thải trừ calci và phosphat qua nước tiểu do tác dụng trực tiếp. Tuy nhiên, do ức chế tiêu xương nên calcitonin làm giảm bài tiết  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  và hydroxyprolin qua nước tiểu.

- Ống tiêu hóa: làm tăng hấp thu calci

Tóm lại, calcitonin như một hormon dự trữ, hormon tiết kiệm calci vì nó làm ngừng sự huỷ xương và làm tăng hấp thu calci qua tiêu hóa.

### **1.2.2. Chỉ định**

- Calcitonin có tác dụng làm hạ calci - máu và phosphat- máu trong các trường hợp cường cận giáp trạng, tăng calci máu không rõ nguyên nhân ở trẻ em, nhiễm độc vitamin D, di căn ung thư gây tiêu xương, bệnh Paget (cả đồng hóa và dị hóa của xương đều tăng rất mạnh).

- Các bệnh loãng xương: sau mãn kinh, tuổi cao, dùng corticoid kéo dài.

- Ngoài ra, calcitonin còn có tác dụng giảm đau xương, được dùng trong các di căn ung thư.

### **1.2.3. Tác dụng không mong muốn**

- Triệu chứng tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng
- Triệu chứng về mạch máu: nóng mặt, đỏ mặt, nóng chi và cảm giác kiến bò.
- Thận: đi tiểu nhiều lần, đa niệu

### **1.2.4. Chế phẩm**

- Calcitonin: 100 UI/ ngày đầu, sau giảm xuống 50 UI mỗi tuần 3 lần.
- Calcitonin của cá hồi (salmon): Miacalcic

Ống 1 mL chứa 50 UI- chai xịt định liều 50 và 200 UI.

Tiêm dưới da hoặc xịt vào mũi 50 - 100 UI mỗi ngày hoặc cách ngày.

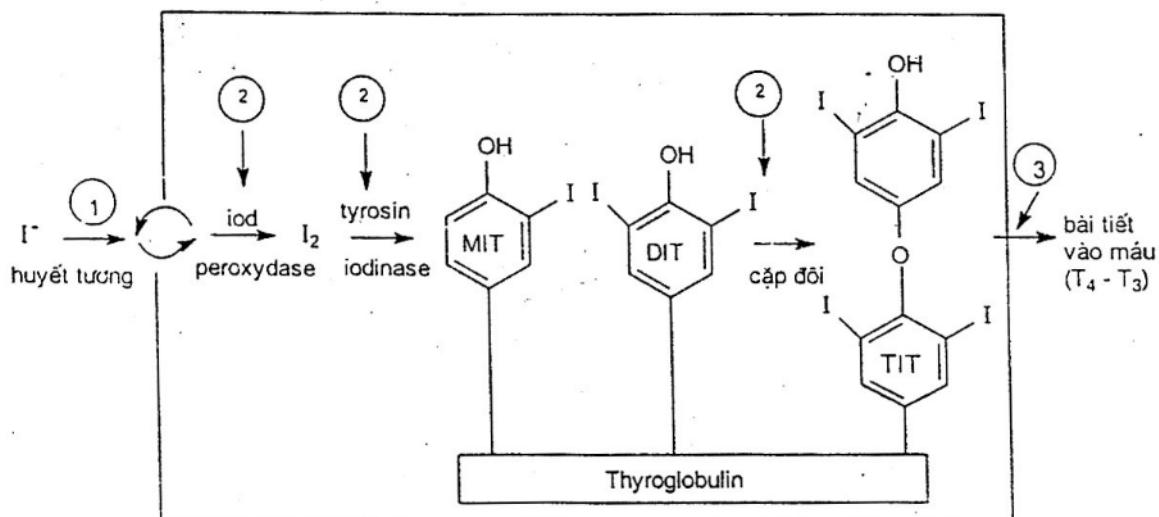
Calcitonin của cá hồi mạnh hơn calcitonin của người và lợn từ 10 - 40 lần và tác dụng lâu hơn 10 lần.

## **1.3. Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp**

Quá trình tổng hợp thyroxin có 4 giai đoạn:

- Gắn iodid vô cơ vào tuyến (iodid là iod dạng ion I<sup>-</sup>)
- Oxy hóa iodid thành iod tự do
- Tạo mono- và diiodotyrosin (MIT- DIT)
- Ghép 2 iodotyrosin thành L-thyroxin- tetraiodotyrosin T<sub>4</sub> (TIT) (xem hình )

Thuốc kháng giáp trạng được dùng để chữa cường giáp (bệnh Basedow). Có thể chia thành 4 nhóm:



Tuyến giáp

Hình 35.1. Vị trí tác dụng của thuốc kháng giáp trạng

MIT: moniodotyrosin, DIT: diiodo - tyrosin

(1): Thiocyanat, perclorat

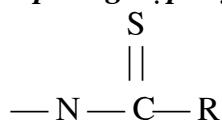
(2): Nhóm thiamid carbimazol, benzylthiouracil, propylthiouracil, methimazol

(3): Lithium

### 1.3.1. Thuốc úc ché gắn iodid vào tuyến

Úc ché quá trình vận chuyển iod như thiocyanat (SCN<sup>-</sup>), perclorat (ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>), nitrat. Độc vì thường gây mất bạch cầu hạt, không được dùng trong lâm sàng.

### 1.3.2. Thuốc úc ché trực tiếp tổng hợp thyroxin: Thioamid



#### 1.3.2.1. Cơ chế

Loại này không úc ché gắn iod vào tuyến giáp, nhưng úc ché tạo thành các phức hợp hữu cơ của iod do úc ché một số enzym như iod per oxydase, các enzym oxy hóa iod. Vì vậy tuyến không tổng hợp được mono- và diiodotyrosin.

#### 1.3.2.2. Độc tính

Dùng thuốc úc ché tổng hợp thyroxin kéo dài, lượng thyroxin giảm, làm tuyến yên tăng tiết TSH. TSH tăng, kích thích tuyến giáp nhập iod, làm tăng sinh, dẫn đến chứng phù niêm (tuyến giáp chứa nhiều chất dạng keo, nhưng ít hormon)

DUỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

**(SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA)**

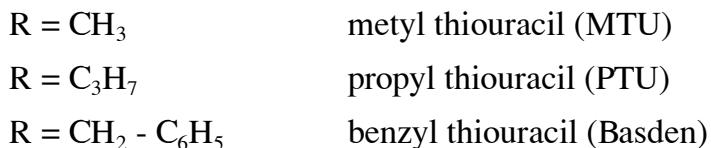
Nhóm thuốc này ít gây tai biến. Tai biến nặng nhất là giảm bạch cầu hạt (0,3 - 0,6%) thường xảy ra sau vài tháng điều trị. Vì vậy cần kiểm tra số lượng bạch cầu có định kỳ và nên dùng thuốc ngắn quãng.

Các tai biến khác: phát ban, sốt, đau khớp, nhức đầu, buồn nôn, viêm gan, viêm thận. Thường ngừng thuốc hoặc đổi thuốc khác sẽ hết.

### 1.3.2.3. Chế phẩm

Các loại thuốc này thường được dùng ở lâm sàng để chữa cường tuyến giáp, gồm:

- Aminothiazol: mỗi ngày 0,6- 0,8g. Giảm dần, rồi dùng liều duy trì 0,2g. Hiện nay ít dùng vì độc.
  - Thio- uracil: mỗi lần 0,5g. Mỗi ngày 2- 3 lần, tai biến 5,8%.



- Thiamazol (Basolan): mỗi ngày uống 15 - 60 mg. Tai biến 3,4%.
  - Carbimazol (Neomecazel): mỗi ngày uống 15 - 60 mg. Vào cơ thể chuyển thành methiazol, chất này mạnh gấp 10 lần PTU nên ưa dùng hơn.

#### 1.3.2.4. Cách dùng

Uống thuốc làm 3 giai đoạn:

- Tấn công: 3- 6 tuần với liều 150- 200 mg
  - Duy trì: 3- 6 tháng với liều 100 mg
  - Củng cố: hàng tháng. Liều hàng ngày bằng 1/4 liều tấn công.

### 1.3.3. *Iod*

Nhu cầu hàng ngày là 150 µg. Khi thức ăn không cung cấp đủ iod, sẽ gây bướu cổ đơn thuần. Trái lại, khi lượng iod trong máu quá cao sẽ làm giảm tác dụng của TSH trên AMPv. Làm giảm giải phóng thyroxin.

- Chỉ định: chuẩn bị bệnh nhân trước khi mổ cắt tuyến giáp.
  - Dùng cùng với thuốc kháng giáp trạng và thuốc phong toả β adrenergic trong điều trị tăng năng tuyến giáp.
  - Chế phẩm: dung dịch Lugol (iod 1g, kali iodid 2g, nước vừa đủ 20mL), uống XXX giọt mỗi ngày (XX giọt chứa 10mg iod).
  - Độc tính: thường ít và hồi phục khi ngừng dùng: trứng cá, sưng tuyến nước bọt, loét niêm mac, chảy mũi... (tương tự như nhiễm độc brom)

### **1.3.4. Phá huỷ tổ chức tuyến: iod phóng xạ**

### **1.3.5. Thuốc phong toả hệ adrenergic**

Nhiều triệu chứng của cường giáp là cường giao cảm. Vì vậy dùng guanethidin, reserpine. Nhưng tốt hơn cả là thuốc chẹn  $\beta$  propranolol. Nhóm thuốc này chỉ có tác dụng chữa triệu chứng, không tác dụng vào tuyến.

## **2. HORMON TUYẾN TỤY**

Đảo Langerhans của tuyến tụy có 4 loại tế bào bài tiết:

- Tế bào A ( $\alpha$ ) chiếm 20%, tiết glucagon và proglucagon
- Tế bào B ( $\beta$ ) chiếm 75%, tiết insulin, proinsulin và C peptid
- Tế bào C ( $\delta$ ) chiếm 3%, tiết somatostatin
- Tế bào F (PP) chiếm < 2%, tiết pancreatic polypeptid (PP)

Bài này chỉ trình bày 2 hormon quan trọng là insulin và glucagon.

### **2.1. Insulin**

Insulin là một protein có trọng lượng phân tử là 5800 Da, gồm 2 chuỗi peptid A (21 acid amin) và B (30 acid amin) nối với nhau bằng 2 cầu disulfid. Toàn bộ tuyến tụy của người có 8 mg insulin, tương đương 200 đơn vị sinh học. Khi đó, tuyến tụy tiết khoảng 40  $\mu$ g (1 đơn vị) insulin vào tĩnh mạch cửa. Glucose là tác nhân chủ yếu gây tiết insulin, thời gian bán thải trong huyết tương là 5 - 6 phút với insulin và khoảng 17 phút với proinsulin. Insulin bị giáng hóa chủ yếu ở gan và thận do bị cắt đường nối disulfid giữa chuỗi A và B bởi insulinase.

#### **2.1.1. Tác dụng và cơ chế**

Insulin điều hòa đường huyết tại các mô đích chủ yếu là gan, cơ và mỡ. Insulin là hormon chủ yếu kiểm tra sự thu hồi, sử dụng và dự trữ các chất dinh dưỡng cho tế bào. Insulin kích thích các quá trình đồng hóa của tế bào (sử dụng và dự trữ glucose, acid amin, acid béo), đồng thời ức chế các quá trình dị hóa (phân huỷ glycogen, mỡ và protein). Tác dụng chung là kích thích vận chuyển các cơ chất và ion vào trong tế bào, hoạt hóa và bất hoạt các enzym đặc hiệu.

Glucose nhập vào tế bào bằng sự khuếch tán thuận lợi nhờ vào các chất vận chuyển glucose (glucose transporters - GLUT):

GLUT 1 có ở mọi mô, đặc biệt là hồng cầu và não

GLUT 2 có ở tế bào  $\beta$  của tụy, ở gan, thận, ruột

GLUT 3 có ở não, thận, rau thai

GLUT 4 có ở cơ và mô mỡ

GLUT 5 có ở ruột và thận

Glucose được sử dụng là nhờ vào hệ thống enzym hexokinase để chuyển thành glucose - 6-phosphat (GGP). Sau đó G6P sẽ chuyển thành glycogen để dự trữ hoặc bị oxy hóa để cung cấp năng lượng cho mô. Hexokinase IV là một glucokinase được thấy kết hợp với GLUT 2 trong gan và tế bào  $\beta$  của tụy; hexokinase II lại được thấy kết hợp với GLUT 4 trong tế bào cơ vân, cơ tim và mô mỡ. Cả 2 hexokinase này đều được điều hòa bởi insulin ngay ở mức phiên mã di truyền.

#### *2.1.1.1. Tác dụng của insulin tại gan*

- Úc chế hủy glycogen (úc chế phosphorylase)
- Úc chế chuyển acid béo và acid amin thành keto acid
- Úc chế chuyển acid amin thành glucose
- Thúc đẩy dự trữ glucose dưới dạng glycogen (gây cảm ứng glucokinase và glycogen synthetase)
- Làm tăng tổng hợp triglycerid và VLDL.

#### *2.1.1.2. Tác dụng của insulin tại cơ vân*

- Làm tăng tổng hợp protein, tăng nhập acid amin vào tế bào
- Làm tăng tổng hợp glycogen, tăng nhập glucose vào tế bào

#### *2.1.1.3. Tác dụng của insulin tại mô mỡ*

- Làm tăng dự trữ triglycerid và làm giảm acid béo tự do trong tuần hoàn theo 3 cơ chế:
  - . Gây cảm ứng lipoproteinlipase tuần hoàn nên làm tăng thuỷ phân triglycerid từ lipoprotein tuần hoàn.
  - . Este hóa các acid béo từ thuỷ phân lipoprotein
  - . Úc chế trực tiếp lipase trong tế bào nên làm giảm lipo lyse của triglycerid dự trữ.

#### *2.1.2. Receptor của insulin*

Hầu như mọi tế bào của động vật có vú đều có receptor với insulin, nhưng số lượng rất khác nhau: màng tế bào hồng cầu chỉ có 40 receptor trong khi màng tế bào mỡ, tế bào gan có tới 300.000. Khi insulin gắn vào receptor, nó sẽ hoạt hóa các tyrosin kinase trong tế bào (người truyền tin thứ 2) và thúc đẩy các quá trình phosphoryl hóa gây ra sự chuyển vị của các chất vận chuyển glucose (GLUT) về phía màng tế bào để nhập glucose vào trong tế bào. Khi thiếu insulin, tế bào sẽ không sử dụng được glucose, glucose huyết sẽ tăng gọi là bệnh đái tháo đường. Có 2 loại (typ) đái tháo đường. (Xin xem thêm bài “Thuốc hạ glucose máu”).

- Đái tháo đường typ I, do tổn thương tế bào  $\beta$  của tụy, tụy không bài tiết đủ insulin nên phải điều trị bù bằng insulin ngoại lai, gọi là bệnh đái tháo đường phụ thuộc vào insulin. Bệnh thường gặp ở người trẻ, thể gầy.

- Đái tháo đường typ II, do tổn thương tại receptor (giảm số lượng hoặc giảm tính cảm thụ của receptor với insulin), insulin máu vẫn bình thường hoặc có khi còn tăng nên gọi là bệnh đái tháo đường không phụ thuộc vào insulin. Bệnh thường gặp ở người trên 40 tuổi, béo bệu.

### **2.1.3. Áp dụng điều trị**

- Bệnh đái tháo đường và các biến chứng của nó (xin xem thêm bài "Thuốc hạ glucose máu")

- Nôn, trẻ gầy yếu, kém ăn: dùng insulin với glucose

### **2.1.4. Các chế phẩm chính**

Các chế phẩm thường có nguồn gốc từ bò, lợn hoặc bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA của insulin người. Insulin bò mang tính kháng nguyên nhiều hơn lợn.

Các loại chế phẩm: xin xem bài “Thuốc hạ glucose máu”.

## **2.2. Glucagon**

Do tế bào alpha của đảo Langerhans tiết ra, glucagon có tác dụng tăng glucose máu, tăng acid lactic máu, tăng acid pyruvic máu, tăng acid béo tự do huyết tương.

Với liều cao, glucagon kích thích thượng thận bài tiết catecholamin.

Glucagon làm tăng sức co bóp của cơ tim, nhịp tim và cung lượng tim, hạ huyết áp, tương tự như isoprenalin (thuốc có tác dụng cường β adrenergic).

Liều cao làm giãn cơ trơn của ruột không thông qua AMPv.

### **2.2.1. Cơ chế tác dụng**

Glucagon hoạt hóa adenylcyclase, làm tăng đậm độ 3', 5' AMP vòng, 3', 5' AMP vòng hoạt hóa phosphorylase gan, chuyển glycogen thành glucose. Cơ vân không có receptor với glucagon.

Cơ chế này cũng giống như cơ chế về tác dụng của catecholamin hoạt hóa các receptor β adrenergic.

### **2.2.2. Chỉ định**

- Hạ glucose- máu do dùng quá liều insulin (kết hợp với glucose tiêm tĩnh mạch), hoặc cơn sốc insulin kéo dài.

- Sốc (glucagon được dùng thay isoprenalin).

- Đánh giá dự trữ glycogen trong gan, để phân loại các thể bệnh về glycogen.

### **2.2.3. Chế phẩm**

Glucagon: 1 mL = 1mg. Tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Tác dụng xuất hiện nhanh. Cường độ tác dụng phụ thuộc vào dự trữ glycogen của gan.

## **3. HORMON VỎ THƯỢNG THẬN: GLUCOCORTICOID**

Vỏ thượng thận có 3 vùng sản xuất hormon:

- Vùng cuộn ở phía ngoài, sản xuất hormon điều hòa thăng bằng điện giải (mineralocorticoid), đại diện là aldosteron, chịu sự kiểm tra chính của hệ renin - angiotensin.
- Vùng bó và vùng lưới ở phía trong, sản xuất hormon điều hòa glucose (glucocorticoid - hydrocortison hay cortisol) và androgen, chịu sự kiểm tra chính của ACTH tuyến yên.

Trong lâm sàng thường dùng glucocorticoid nên ở đây chỉ trình bày nhóm thuốc này.

### **Corticoid điều hòa glucose: CORTISOL (hydrocortison )**

#### **3.1. Tác dụng sinh lý và tai biến**

Mọi tác dụng sinh lý của corticoid đều là nguồn gốc của các tai biến khi dùng kéo dài.

##### **3.1.1. Trên chuyển hóa**

- Chuyển hóa glucid: corticoid thúc đẩy tạo glucose từ protid, tập trung thêm glycogen ở gan, làm giảm sử dụng glucose của các mô, nên làm tăng glucose máu . Vì thế có khuynh hướng gây ra hoặc làm nặng thêm bệnh đái tháo đường.
- Chuyển hóa protid: corticoid làm giảm nhập acid amin vào trong tế bào, tăng acid amin tuân hoàn, dẫn đến teo cơ, thăng bằng nitơ (-). Do tăng dị hóa protid, nhiều mô bị ảnh hưởng: mô liên kết kém bền vững (gây những vạch rạn dưới da), mô lympho bị teo (tuyến hung, lách, hạch lympho), xương bị thưa do làm teo các thảm mô liên kết, nơi lắng đọng các chất vô cơ để tạo nên khung xương (do đó xương dài dễ bị gãy, đốt sống bị lún, hoại tử vô khuẩn cổ xương đùi).

- Chuyển hóa lipid: corticoid vừa có tác dụng huỷ lipid trong các tế bào mỡ, làm tăng acid béo tự do; vừa có tác dụng phân bố lại lipid trong cơ thể, làm mỡ đọng nhiều ở mặt (khuôn mặt mặt trắng), cổ, nửa thân trên (như dạng Cushing) , trong khi các chi và nửa thân dưới thì teo lại. Có giả thiết giải thích rằng tế bào mỡ của nửa thân trên đáp ứng chủ yếu với tăng insulin do glucocorticoid gây tăng đường huyết, trong khi các tế bào mỡ khác lại kém nhạy cảm với insulin và đáp ứng với tá c dụng huỷ lipid.

##### **- Chuyển hóa nước và điện giải:**

- .  $\text{Na}^+$ : làm tăng tái hấp thu  $\text{Na}^+$  và nước tại ống thận, dễ gây phù và tăng huyết áp.
- .  $\text{K}^+$ : làm tăng thải  $\text{K}^+$  (và cả  $\text{H}^+$ ), dễ gây base máu giảm  $\text{K}^+$  (và cả base máu giảm  $\text{Cl}^-$ ).
- .  $\text{Ca}^{2+}$ ; làm tăng thải  $\text{Ca}^{2+}$  qua thận, giảm hấp thu  $\text{Ca}^{2+}$  ở ruột do đối kháng với vitamin D. Khuynh hướng làm giảm Ca - máu này dẫn tới cường cận giáp trạng phản ứng để kéo  $\text{Ca}^{2+}$  từ xương ra, càng làm xương bị thưa, làm trẻ em chậm lớn.
- . Nước: nước thường đi theo các ion. Khi phù do aldosteron tăng thì corticoid gây đái nhiều (như trong xơ gan) vì nó đối kháng với aldosteron tại thận.

##### **3.1.2. Trên các cơ quan, mô**

- Kích thích thần kinh trung ương, gây lạc quan, có thể là do cải thiện nhanh được tình trạng bệnh lý. Về sau làm bứt rứt, bồn chồn, lo âu, khó ngủ (có thể là do rối loạn trao đổi ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  trong dịch não tuỷ). Gây thèm ăn, do tác dụng trên vùng đồi.
- Làm tăng đông máu, tăng số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nhưng làm giảm số lượng tế bào lympho do huỷ các cơ quan lympho.
- Trên ống tiêu hóa: corticoid vừa có tác dụng gián tiếp, vừa có tác dụng trực tiếp làm tăng tiết dịch vị acid và pepsin, làm giảm sản xuất chất nhầy, giảm tổng hợp prostaglandin E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> có vai trò trong việc bảo vệ niêm mạc dạ dày. Vì vậy, corticoid có thể gây viêm loét dạ dày. Tai biến này thường gặp khi dùng thuốc kéo dài hoặc dùng liều cao.
- Do ức chế cấu tạo nguyên bào sợi, ức chế các mô hạt, corticoid làm chậm lên sẹo các vết thương.

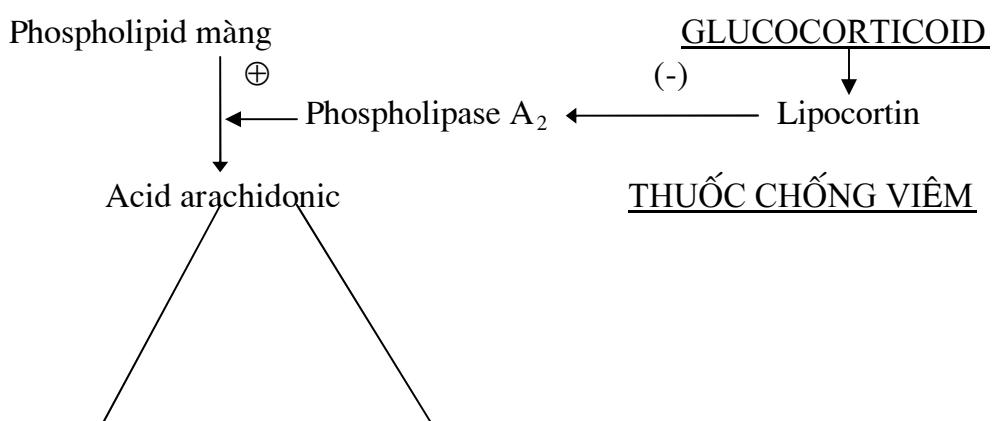
### 3.2. Các tác dụng được dùng trong điều trị

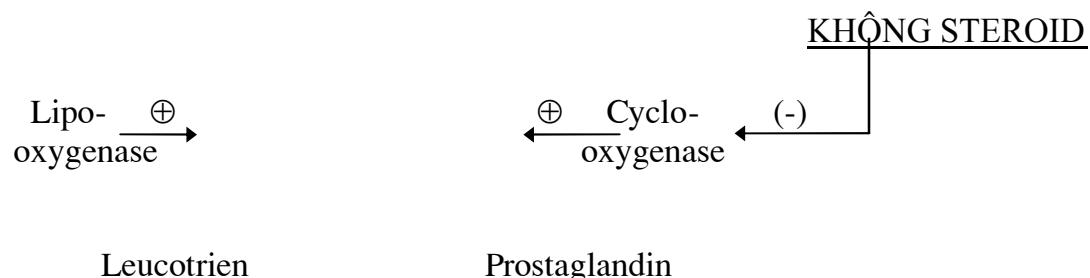
Ba tác dụng chính được dùng trong điều trị là chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, các tác dụng này chỉ đạt được khi nồng độ cortisol trong máu cao hơn nồng độ sinh lý, đó là nguyên nhân dễ dẫn đến các tai biến trong điều trị. Vì vậy, trong trường hợp có thể, nên dùng thuốc tại chỗ để tránh tác dụng toàn thân và nâng cao hiệu quả điều trị đến tối đa. Cơ chế tác dụng của corticoid rất phức tạp vì có nhiều tác dụng trên một tế bào đích, và lại có nhiều tế bào đích.

#### 3.2.1. Tác dụng chống viêm

Glucocorticoid tác dụng trên nhiều giai đoạn khác nhau của quá trình viêm, không phụ thuộc vào nguyên nhân gây viêm:

- Ức chế mạnh sự di chuyển bạch cầu về ổ viêm.
- Làm giảm sản xuất và giảm hoạt tính của nhiều chất trung gian hóa học của viêm như histamin, serotonin, bradykinin, các dẫn xuất của acid arachidonic (sơ đồ 1). Glucocorticoid ức chế phospholipase A<sub>2</sub>, làm giảm tổng hợp và giải phóng leucotriene, prostaglandin. Tác dụng này là gián tiếp vì glucocorticoid làm tăng sản xuất lipocortin, là protein có mặt trong tế bào, có tác dụng ức chế phospholipase A<sub>2</sub>. Khi phospholipase A<sub>2</sub> bị ức chế, phospholipid không chuyển được thành acid arachidonic.
- Ức chế giải phóng các men tiêu thải, các ion superoxyd (các gốc tự do), làm giảm hoạt tính của các yếu tố hóa hướng động, các chất hoạt hóa củ a plasminogen, collagenase, elastase...
- Làm giảm hoạt động thực bào của đại thực bào, bạch cầu đa nhân, giảm sản xuất các cytokin.

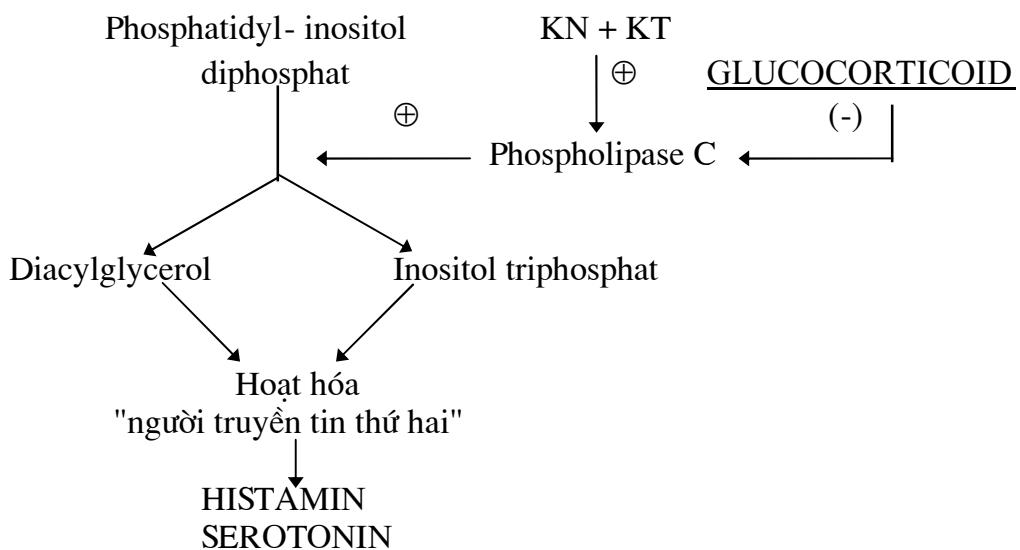




Hình 35.2. vị trí tác dụng của glucocorticoid và thuốc chống viêm phi steroid trong tổng hợp các prostaglandin

### 3.2.2. Tác dụng chống dị ứng

Các phản ứng dị ứng xảy ra do sự gắn của các IgE hoạt hóa trên các receptor đặc hiệu ở dường bào (mastocyte) và bạch cầu base tính dưới tác dụng của dị nguyên. Sự gắn đó hoạt hóa phospholipase C, chất này tách phosphatidyl- inositol diphosphat ở màng tế bào thành diacyl- glycerol và inositoltriphosphat. Hai chất này đóng vai trò "người truyền tin thứ hai", làm các hạt ở bào tương của tế bào giải phóng các chất trung gian hóa học của phản ứng dị ứng: histamin, serotonin... (hình 7.2).



Hình 35.3. Tác dụng chống dị ứng của glucocorticoid

Bằng cách ức chế phospholipase C, glucocorticoid đã phong toả giải phóng trung gian hóa học của phản ứng dị ứng. Như vậy, IgE gắn trên dường bào nhưng không hoạt hóa được những tế bào đó. Glucocorticoid là những chất chống dị ứng mạnh.

### **3.2.3. Tác dụng ức chế miễn dịch**

Glucocorticoid tác dụng chủ yếu trên miễn dịch tế bào, ít ảnh hưởng đến miễn dịch thể dịch.

Tác dụng ức chế miễn dịch biểu hiện ở nhiều khâu:

- Ức chế tăng sinh các tế bào lympho T do làm giảm sản xuất interleukin 1 (tùy đại thực bào) và interleukin 2 (tùy  $T_4$ ).
- Giảm hoạt tính gây độc tế bào của các lympho T ( $T_8$ ) và các tế bào NK (natural killer: tế bào diệt tự nhiên) do ức chế sản xuất interleukin 2 và interferon gamma.
- Do ức chế sản xuất TNF (yếu tố hoại tử u) và cả interferon, glucocorticoid làm suy giảm hoạt tính diệt khuẩn, gây độc tế bào và nhận dạng kháng nguyên của đại thực bào.

Một số tác dụng này cũng đồng thời là tác dụng chống viêm.

Do ức chế tăng sinh, glucocorticoid có tác dụng tốt trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, bệnh Hodgkin.

## **3.3. Chỉ định**

### **3.3.1. Chỉ định bắt buộc: thay thế sự thiếu hụt hormon**

#### **3.3.1.1. Suy thượng thận cấp**

- Bù thể tích tuần hoàn và muối: NaCl 0,9% ≥ 1lít (5% trọng lượng cơ thể trong 24 giờ).

- Glucocorticoid liều cao: Hydrocortison 100 mg t/m. Sau đó 50 - 100 mg × 8h/lần trong ngày đầu. Sau 24 đến 72 giờ thay bằng tiêm bắp hoặc uống 25 mg × 8h/lần.

#### **3.3.1.2. Suy thượng thận mạn tính (bệnh Addison)**

Hydrocortison 20 mg uống vào buổi sáng và 10 mg vào buổi trưa.

### **3.3.2. Chỉ định thông thường trong chống viêm và ức chế miễn dịch**

#### **3.3.2.1. Viêm khớp, viêm khớp dạng thấp**

- Một khi đã dùng corticoid thì phải dùng hàng năm ! Vì thế rất dễ có tai biến.
- Liều đầu tiên thường là prednison 10 mg (hoặc tương đương)
- Khi đau quá: triamcinolon acetonid 5 - 20 mg tiêm ối khớp (chỉ làm tại bệnh viện, thật vô khuẩn)

#### **3.3.2.2. Bệnh thấp tim**

- Chỉ dùng corticoid khi salicylat không có tác dụng
- Bệnh nặng, corticoid có hiệu quả nhanh. Liều prednison 40mg/ngày
- Khi ngừng corticoid, bệnh có thể trở lại. Nên phối hợp với salicylat

#### **3.3.2.3. Các bệnh thận**

Hội chứng thận hư và lupus ban đỏ: prednison 60 mg/ ngày (trẻ em 2mg/ kg) × 3- 4 tuần. Liều duy trì 3 ngày/ tuần, kéo dài tối hàng năm .

#### *3.3.2.4. Các bệnh dây hổ (collagenose)*

- Nấm da cứng (scleroderma): không chịu thuốc
- Viêm nhiều cơ, viêm nút quanh mạch, viêm đau nhiều cơ do thấp: prednison 1mg/ kg/ ngày. Giảm dần
- Lupus ban đỏ toàn thân bột phát: prednison 1 mg/ kg/ ngày. Sau 48 giờ nếu không giảm bệnh, tăng mỗi ngày 20 mg cho đến khi có đáp ứng. Sau dùng liều duy trì 5 mg/ tuần. Có thể dùng thêm salicylat, azathioprin, cyclophosphamid.

#### *3.3.2.5. Bệnh dị ứng*

- Dùng thuốc chống dị ứng: kháng histamin, adrenalin trong các biểu hiện cấp tính.
- Corticoid có tác dụng chậm

#### *3.3.2.6. Hen*

- Dùng corticoid dạng khí dung, cùng với các thuốc giãn phế quản (thuốc cường  $\beta_2$  adrenergic, theophyllin...).

Để phòng tai biến nấm candida đường mũi họng

#### *3.3.2.7. Bệnh ngoài da*

- Ngoài tác dụng chung, khi bôi ngoài, corticoid ức chế tại chỗ sự phân bào, vì vậy có tác dụng tốt trong điều trị bệnh vẩy nến và các bệnh da có tăng sinh tế bào.
- Trên da bình thường, khoảng 1% liều hydrocortison được hấp thu. Nếu băng ép, có thể làm tăng hấp thu đến 10 lần. Sự hấp thu tùy thuộc từng vùng da bôi thuốc, tăng cao ở vùng da viêm, nhất là vùng tróc vẩy.

##### \* Tác dụng không mong muốn

- Bôi thuốc trên diện rộng, kéo dài, nhất là cho trẻ em, thuốc có thể được hấp thu, gây tai biến toàn thân, trẻ chậm lớn.
- Tác dụng tại chỗ: teo da, xuất hiện các điểm giãn mao mạch, chấm xuất huyết, ban đỏ, sần, mụn mủ, trứng cá, mất sắc tố da, tăng áp lực nhĩ cầu...

##### \* Một số chế phẩm

Flucinolon acetonid (Synalar) 0,01% - 0,025% - 0,2%

Triamcinolon acetonid (Aristocor, Kenalog) 0,025% - 0,1%

Betametason dipropionat (Diprosone) 0,05% - 0,1% (tác dụng mạnh)

Các chế phẩm trên thường được bào chế dưới các dạng khác nhau như thuốc mỡ (thích hợp với da khô), kem (da mềm, tổn thương có dịch rỉ, các hố của cơ thể như âm đạo...), dạng gel (dùng cho vùng da đầu, nách, bẹn).

Khi bôi thuốc, cần xoa đều thành lớp mỏng, 1 - 2 lần/ ngày, theo đúng chỉ dẫn, nhất là thuốc có tác dụng mạnh.

### 3.4. Chống chỉ định

- Mọi nhiễm khuẩn hoặc nấm chưa có điều trị đặc hiệu.
- Loét dạ dày- hành tá tràng, loãng xương.
- Viêm gan siêu vi A và B, và không A không B.
- Chỉ định thận trọng trong đái tháo đường, tăng huyết áp.

### 3.5. Những điểm cần chú ý khi dùng thuốc

- Khi dùng corticoid thiên nhiên (cortisol, hydrocortison) phải ăn nhạt. Đối với thuốc tổng hợp, ăn tương đối nhạt.
- Luôn cho một liều duy nhất vào 8 giờ sáng. Nếu dùng liều cao thì 2/3 liều uống vào buổi sáng, 1/3 còn lại uống vào buổi chiều.
- Tìm liều tối thiểu có tác dụng.
- Kiểm tra định kỳ nước tiểu, huyết áp, điện quang dạ dày cột sống, đường máu, kali máu, thăm dò chức phận trực hạ khâu não - tuyến yên- thượng thận.
- Dùng thuốc phổi hợp: tăng liều insulin đối với bệnh nhân đái tháo đường, phổi hợp kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn.
- Chế độ ăn: nhiều protein, calci và kali; ít muối, đường và lipid. Có thể dùng th êm vitamin D như Dedrogyl 5 giọt/ ngày (mỗi giọt chứa 0,005mg 25 - OH vitamin D<sub>3</sub>)
- Tuyệt đối vô khuẩn khi dùng corticoid tiêm vào ổ khớp.
- Sau một đợt dùng kéo dài (trên hai tuần) với liều cao khi ngừng thuốc đột ngột bệnh nhân có thể chết do suy thượng thận cấp: các triệu chứng tiêu hóa, mất nước, giảm Na, giảm K máu, suy nhược, ngủ lịm, tụt huyết áp. Vì thế không ngừng thuốc đột ngột.

Hiện có xu hướng dùng liều cách nhau, giảm dần, có vẻ "an toàn" cho tuyến thượng thận hơn. Một số thí dụ:

- . Đang uống prednison 40 mg/ ngày: có thể dùng 80 mg/ ngày, cách nhau; giảm dần 5 mg mỗi tuần (hoặc giảm 10% từng 10 ngày)
- . Đang dùng 5- 10 mg/ ngày: giảm 1 mg/ tuần
- . Đang dùng 5 mg/ ngày: giảm 1 mg/ tháng
- . Một phác đồ điển hình cho bệnh nhân dùng liều prednison duy trì 50 mg/ ngày có thể thay như sau:

Ngày 1: 50 mg

Ngày 7: 75 mg

Ngày 2: 40 mg

Ngày 8: 5 mg

Ngày 3: 60 mg

Ngày 9: 70 mg

Ngày 4: 30 mg

Ngày 10: 5 mg

Ngày 5: 70 mg

Ngày 11: 65 mg

Ngày 6: 10 mg

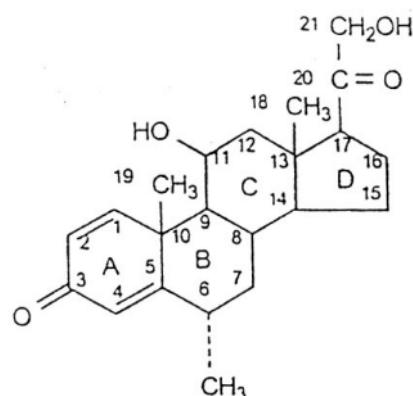
Ngày 12: 5 mg

v.v...

### 3.6. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Mỗi corticoid dùng trong điều trị đều là dẫn xuất của cortisol hay hydrocortison (hormon thiên nhiên có OH ở vị trí 11). Bằng cách thay đổi cấu trúc của cortisol, ta có thể làm tăng rất nhiều tác dụng chống viêm và thời gian bán thải trừ của thuốc, đồng thời làm giảm khả năng giữ muối và nước.

Cấu trúc steroid có 4 vòng:



- Vòng A: khi có thêm đường nối kép giữa vị trí 1 - 2, tác dụng chống viêm tăng và giữ muối giảm (prednison, prednisolon).

- Vòng B: thêm  $-\text{CH}_3$  ở vị trí  $6\alpha$  (methylprednisolon), hoặc F ở  $9\alpha$ , hoặc ở cả 2 vị trí  $9\alpha$  -  $6\alpha$  (fludrocortison, flucinonid), tác dụng chống viêm càng mạnh và kéo dài  $t_{1/2}$ . Nhưng F ở vị trí  $9\alpha$  lại làm tăng tác dụng giữ  $\text{Na}^+$

- Vòng D: thêm  $-\text{CH}_3$  hay  $-\text{OH}$  ở vị trí  $16\alpha$ , làm giảm mạnh khả năng giữ muối của hợp chất  $9\alpha$  F (triamcinolon, dexametason betametason).

Vì thế hiện nay có rất nhiều chế phẩm corticoid mạnh và tác dụng dài. Liều lượng và thời gian dùng rất khác nhau. Thầy thuốc cần lưu ý để tránh tai biến cho bệnh nhân.

### 3.7. Dược động học

Glucocorticoid hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa,  $t_{1/2}$  huyết tương khoảng từ 90- 300 phút. Trong huyết tương, cortisol gắn với transcortin (90%) và với albumin (6%). Cortisol bị chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng khử đường nối 4 - 5 và khử ceton ở vị trí 3. Thải trừ qua thận dưới dạng sulfo- và glycuro- hợp. Tác dụng sinh học ( $t_{1/2}$  sinh học) lớn hơn rất nhiều so với  $t_{1/2}$  huyết tương.

**Bảng 35.1: Liệt kê một số corticoid thường dùng**

Tên thuốc	Tác dụng chống viêm	Tác dụng giữ Na	Chuyển hóa đường	$t_{1/2}$ sinh học	Liều tương đương
<i>Tác dụng ngắn (12h)</i>					
Cortison	0,8	0,8	0,8	8- 12 h	25 mg
Hydrocortison	1	1	1	8- 12 h	20 mg
<i>Tác dụng trung bình (12- 36h)</i>					
Prednison	4	0,8	4	12- 36	5
Prednisolon	4	0,8	4	12- 36	5
Metylprednisolon	5	0,5	5	12- 36	4
Triamcinolon	5	0	5	12- 36	4
<i>Tác dụng dài (36-54 h)</i>					
Betametason	25- 30	0	25	36- 54	0,75
Dexametason	25- 30	0	25	36- 54	0,75

Một số chế phẩm dạng tiêm có tá dược là polyetylen glycol, glysorbat... làm thuốc thải trừ rất chậm, tùy theo bệnh và liều lượng, có thể chỉ tiêm 1 tuần, 2 tuần hoặc 1 tháng 1 lần, như Depomedrol (chứa methylprednisolon acetat 40 mg trong 1 mL), Rotexmedica, Kenacort (chứa triamcinolon acetonid 40 - 80 mg/ mL). Tuy nhiên, loại này thường có nhiều tác dụng phụ như teo da, teo cơ, xốp xương và rối loạn nội tiết.

#### 4. HORMON TUYẾN SINH DỤC

##### 4.1. Androgen (testosterone)

Giống như buồng trứng, tinh hoàn vừa có chức năng sản xuất tinh trùng (từ tinh nguyên bào và tế bào Sertoli, dưới ảnh hưởng của FSH tuyển yên), vừa có chức năng nội tiết (tế bào Leydig bài tiết androgen dưới ảnh hưởng của LH tuyển yên).

Ở người, androgen quan trọng nhất do tinh hoàn tiết ra là testosterone. Các androgen khác là androstanedion, dehydroepiandrosteron đều có tác dụng yếu. Mỗi ngày cơ thể sản xuất khoảng 8 mg testosterone. Trong đó, 95% là do tế bào Leydig, còn 5% là do thượng thận. Nồng độ testosterone trong máu của nam khoảng 0,6 µg/ dL vào sau tuổi dậy thì; sau tuổi 55, nồng độ giảm dần. Huyết tương phụ nữ có nồng độ testosterone khoảng 0,03 µg/ dL do nguồn gốc từ buồng trứng và thượng thận. Khoảng 65% testosterone trong máu gắn vào sex hormone-binding globulin (TeBG), phần lớn số còn lại gắn vào albumin, chỉ khoảng 2% ở dạng tự do có khả năng nhập vào tế bào để gắn vào receptor nội bào.

###### 4.1.1. Tác dụng

- Làm phát triển tuyến tiền liệt, túi tinh, cơ quan sinh dục nam và đặc tính sinh dục thứ yếu.
- Đối kháng với oestrogen

- Làm tăng tổng hợp protein, phát triển xương, làm cho cơ thể phát triển nhanh khi dậy thì (cơ bắp nở nang, xương dài ra). Sau đó sụn nối bị cốt hóa.

- Kích thích tạo hồng cầu, làm tăng tổng hợp heme và globin.

Testosteron không phải là dạng có hoạt tính mạnh. Tại tế bào đích, dưới tác dụng của 5 α-reductase, nó chuyển thành dihydrotestosterone có hoạt tính. Cả 2 cùng gắn vào receptor trong bào tương để phát huy tác dụng. Trong bệnh lưỡng tính giả, tuy cơ thể vẫn tiết testosterone bình thường, nhưng tế bào đích thiếu 5 α-reductase hoặc thiếu protein receptor với testosterone và dihydrotestosterone (Griffin, 1982), nên testosterone không phát huy được tác dụng.

Dưới tác dụng của aromatase ở một số mô (mõ, gan, hạ khâu não), testosterone có thể chuyển thành estradiol, có vai trò điều hòa chức phận sinh dục.

#### **4.1.2. Chỉ định**

Testosteron và các muối được sắp xếp vào bảng B

- Chậm phát triển cơ quan sinh dục nam, dậy thì muộn.
- Rối loạn kinh nguyệt (kinh nhiều, kéo dài, hành kinh đau, ung thư vú, tác dụng đối kháng với oestrogen).
- Suy nhược cơ năng, gầy yếu,.
- Loãng xương. Dùng riêng hoặc cùng với estrogen.
- Người cao tuổi, như một liệu pháp thay thế.

#### **4.1.3. Chế phẩm và liều lượng**

Testosteron tiêm là dung dịch tan trong dầu, được hấp thu, chuyển hóa và thải trừ nhanh nên kém tác dụng. Loại uống cũng được hấp thu nhanh, nhưng cũng kém tác dụng vì bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu. Các este của testosterone (testosterone propionate, cypionate và enanthate) đều ít phân cực hơn, được hấp thu từ từ nên duy trì được tác dụng dài. Nhiều androgen tổng hợp bị chuyển hóa chậm nên có thời gian bán thải dài.

\* Loại có tác dụng hormon:

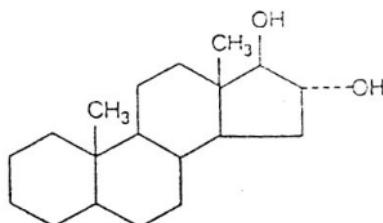
- Testosteron propionate (hoặc acetate): mỗi ngày tiêm bắp 10 - 25 mg, hoặc cách 2- 3 ngày tiêm 1 lần 50 mg. Liều tối đa mỗi ngày: 50 mg.
- Metyl- 17 testosteron: 2- 3 lần yếu hơn testosterone. Có thể uống. Tốt hơn là đặt dưới lưỡi để thẩm qua niêm mạc. Liều 5 - 25 mg. Liều tối đa 50 mg một lần, 100 mg một ngày.
- Testosteron chậm:

Dung dịch dầu testosterone enanthate: 1 mL = 0,25g. Mỗi lần tiêm bắp 1 mL.

Hỗn dịch tinh thể testosterone isobutyrate: tiêm bắp, dưới da 50 mg, 15 ngày 1 lần. Viên testosterone acetate: 0,1g testosterone acetate cấy trong cơ, 1 - 2 tháng 1 lần.

\* Loại có tác dụng đồng hóa:

Loại này đều là dẫn chất của testosteron và methyl - 17- testosteron không có tác dụng hormon (không làm nam tính hóa), nhưng còn tác dụng đồng hóa mạnh: tăng đồng hóa protid, giữ nitơ và các muối  $K^+$ ,  $Na^+$ , phospho... nên làm phát triển cơ xương, tăng cân (tất nhiên là chế độ ăn phải giữ được cân đối về các thành phần, nhất là về acid amin)



Về cấu trúc hóa học, các androgen đồng hóa khác với methyl testosteron là hoặc mất methyl ở C<sub>17</sub>, hoặc mất ceton ở C<sub>3</sub>, hoặc thay đổi vị trí đường nối kép C<sub>4</sub>- C<sub>5</sub>. Thí dụ (xem công thức):

Androgen đồng hóa	Liều (gam)	Công thức
Androtanolon	0,01- 0,05	Mất đường kép
Nortestosteron	0,01- 0,025	Thay CH <sub>3</sub> bằng C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Metandienon	0,005- 0,02	Thêm nối kép 1- 2
Stanozolol	0,004- 0,08	Mất ceton ở C <sub>3</sub>

Chỉ định: gây sút, thưa xương, kém ăn, mót ốm dậy, sau mổ vì các thuốc trên vẫn còn rất ít tác dụng hormon, cho nên không dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi.

Thuốc còn bị lạm dụng dùng cho các vận động viên thể thao với liều rất cao, thuộc loại “doping”, đã bị cấm.

#### 4.1.4. Tai biến của androgen

Liều cao và kéo dài : gây nam tính, quá sản tuyến tiền liệt

Úm mật gan: ngừng thuốc thì hết.

#### 4.1.5. Chống chỉ định

- Trẻ dưới 15 tuổi
- Phụ nữ có thai
- Ung thư tuyến tiền liệt (phải dùng estrogen)

#### 4.1.6. Tthuốc kháng androgen

Thuốc kháng androgen do ức chế tổng hợp hoặc đối kháng tác dụng của androgen tại receptor. Thuốc thường được dùng để điều trị quá sản hoặc carcinom tuyến tiền liệt, trứng cá, hói đầu của nam, chứng nhiều lông của nữ, dậy thì sớm.

#### *4.1.6.1. Thuốc ức chế 5 α reductase: Finasterid*

Ở một số mô (tuyến tiền liệt, nang lông), dưới tác dụng của 5 α reductase, testosterone mới được chuyển thành dạng hoạt tính là dihydrotestosterone. Vì vậy, thuốc ức chế 5 α reductase sẽ ức chế chọn lọc tác dụng androgen trên những mô này, nhưng không làm giảm nồng độ testosterone và LH huyết tương.

Finasterid được dùng điều trị quá sản và u tiền liệt tuyến với liều 5 mg/ ngày. Tác dụng sau uống 8 tiếng và kéo dài 24 tiếng. Còn được chỉ định cho hói đầu.

#### *4.1.6.2. Thuốc đối kháng tại receptor*

##### - Cyproteron và cyproteron acetat

Tranh chấp với dihydrotestosterone để gắn vào receptor của mô đích. Dạng acetat còn có tác dụng progesteron, ức chế tăng tiết LH và FSH theo cơ chế điều hòa ngược nên tác dụng kháng androgen càng mạnh.

Chỉ định trong chứng rậm lông ở nữ, trứng cá. Với nam, dùng điều trị hói, u tuyến tiền liệt, dậy thì sớm.

Thuốc còn đang được theo dõi, đánh giá.

##### - Flutamid:

Flutamid là thuốc kháng androgen không mang nhân steroid nên tránh được hoạt tính hormon khác. Vào cơ thể, được chuyển thành 2 hydroxyflutamid, gắn tranh chấp với dihydrotestosterone tại receptor.

Chỉ định trong u tiền liệt tuyến. Viên nang, 750 mg/ ngày.

## **4.2. Estrogen**

Ở phụ nữ, các estrogen được sản xuất là estradiol ( $E_2$ - 17 β estradiol), estron ( $E_1$ ) và estriol ( $E_3$ ). Estradiol là sản phẩm nội tiết chính của buồng trứng. Phần lớn estron và estriol đều là chất chuyển hóa của estradiol ở gan hoặc ở mô ngoại biên từ androstanediol và các androgen khác.

Ở phụ nữ bình thường, nồng độ  $E_2$  trong huyết tương thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt: ở giai đoạn đầu là 50 pg/ mL và ở thời kỳ tiền phóng noãn là 350 - 850 pg/ mL. Trong máu,  $E_2$  gắn chủ yếu vào  $\alpha_2$  globulin (SHBG- sex hormone- binding globulin) và một phần vào albumin. Tới mô đích, nó được giải phóng ra dạng tự do, vượt qua màng tế bào để gắn vào receptor nội bào.

#### *4.2.1. Tác dụng*

- Là nguyên nhân chính của các thay đổi xảy ra trong tuổi dậy thì ở con gái và các đặc tính sinh dục của phụ nữ (vai trò thứ yếu là androgen; phát triển xương, lông, trứng cá...).

- Có tác dụng trực tiếp làm phát triển và trưởng thành âm đạo, tử cung, vòi trứng. Ngoài tác dụng làm phát triển cơ tử cung E<sub>2</sub> còn có vai trò quan trọng làm phát triển nội mạc tử cung.

- Trên chuyển hóa:

- . E<sub>2</sub> có vai trò đặc biệt để duy trì cấu trúc bình thường của da và thành mạch ở phụ nữ.
- . Làm giảm tốc độ tiêu xương do có tác dụng đối kháng với PTH tại xương, nhưng không kích thích tạo xương.
- . Trên chuyển hóa lipid: làm tăng HDL, làm giảm nhẹ LDL, giảm cholesterol, nhưng làm tăng nhẹ triglycerid.

- Trên đông máu: estrogen làm tăng đông máu, do làm tăng yếu tố II, VII, IX và X, làm giảm antithrombin III. Ngoài ra còn làm tăng hàm lượng plasminogen và làm giảm sự kết dính tiểu cầu.

- Các tác dụng khác: estrogen làm dễ thoát dịch từ lòng mạch ra khoang gian bào, gây phù. Khi thể tích máu giảm, thận sẽ giữ Na<sup>+</sup> và nước, thúc đẩy tổng hợp receptor của progesteron.

- Trên nam giới, estrogen liều cao làm teo tinh hoàn, làm ngừng tạo tinh trùng và làm ngừng phát triển, làm teo cơ quan sinh dục ngoài.

#### **4.2.2. Chỉ định**

4.2.2.1. Là thành phần của thuốc tránh thai theo đường uống (xem bài "Thuốc tránh thai").

4.2.2.2. Thay thế hormon sau thời kỳ mãn kinh

Buồng trứng giảm bài tiết estrogen dần dần, kéo dài vài năm sau khi đã mãn kinh. Nhưng khi cắt bỏ buồng trứng thì sẽ có rối loạn đột ngột, cần dùng hormon thay thế ngay. Trong điều trị rối loạn sau mãn kinh, estrogen được chỉ định trong dự phòng các biểu hiện sau:

- Chứng loãng xương: loãng xương là do mất hydroxyapatit (phức hợp calci - phosphat) và chất cơ bản protein hoặc chất keo (tạo khung xương), làm xương mỏng, yếu, dễ gãy tự nhiên (cột sống, cổ xương đùi, cổ tay). Estrogen làm giảm tiêu xương, có tác dụng dự phòng nhiều hơn điều trị chứng loãng xương. Thường dùng phối hợp với calci, vitamin D, biphosphonat.

- Triệu chứng rối loạn vận mạch: cơn nóng bừng, bốc hỏa với cảm giác ớn lạnh, vã mồ hôi, dị cảm. Estrogen rất có hiệu quả.

- Dự phòng bệnh tim mạch: khi thiếu estrogen, dễ dẫn đến tăng cholesterol máu, tăng LDL, số lượng receptor LDL của tế bào giảm. Tuy nhiên, nồng độ HDL, VLDL và triglycerid ít chịu ảnh hưởng. Nhiều thống kê cho thấy sau tuổi mãn kinh, bệnh tim mạch và nhồi máu cơ tim thường tăng nhanh và là nguyên nhân gây tử vong. Tuy nhiên, dùng estrogen để điều trị thay thế chỉ nên ở mức liều thấp, thời gian ngắn, tránh nguy cơ ung thư vú.

#### 4.2.2.3. Các chỉ định khác

- Chậm phát triển, suy giảm buồng trứng ở tuổi dậy thì
- Tác dụng đối kháng với androgen: trứng cá, rậm lông ở nữ, viêm tinh hoàn do quai bị, u tiền liệt tuyến. Hiện có xu hướng dùng các chất tương tự GnRH (Leuprorelin) có tác dụng ức chế tổng hợp androgen.

#### 4.2.3. Tác dụng không mong muốn

Estrogen có hiệu quả rất tốt cho phần lớn các chỉ định điều trị. Tuy nhiên, mỗi khi quyết định cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ cho từng bệnh nhân. Những nguy cơ thường được coi là do estrogen gồm; ung thư (vú, nội mạc tử cung), viêm tắc mạch, thay đổi chuyển hóa đường và lipid, tăng huyết áp, bệnh túi mật (do tăng cholesterol trong mật), buồn nôn, thay đổi tính tình.

#### 4.2.4. Chống chỉ định

- Tuyệt đối không dùng cho trước tuổi dậy thì, khi có thai
- Khối u phụ thuộc vào estrogen như carcinom nội mạc tử cung, vú.
- Chảy máu đường sinh dục, bệnh gan đang trong giai đoạn chẩn đoán, có tiền sử viêm tắc mạch.

#### 4.2.5. Chế phẩm và liều lượng

Các estrogen chỉ khác nhau về cường độ tác dụng và đường dùng do bị chuyển hóa nhiều ở gan. Estradiol là estrogen thiên nhiên mạnh nhất sau đó là estron và estriol. Khi uống, bị chuyển hóa qua gan lân thứ nhất nên mất tác dụng nhanh. Một khác, một chất chuyển hóa quan trọng của nó là 2-hydroxyestrone (catechol estrogen) có tác dụng như một chất dẫn truyền thần kinh ở não. Vì vậy các chế phẩm của estradiol và estron có thể gây tác dụng phụ trên thần kinh trung ương nhiều hơn các chế phẩm tổng hợp.

Có 2 nhóm chế phẩm tổng hợp: nhóm có nhân steroid giống estrogen tự nhiên như ethinyl estradiol, mestranol, quinestrol; nhóm không có nhân steroid như diethylstilbestrol (DES), mạnh ngang estradiol nhưng t/2 dài), clorotrianisen, methallenestril. Trong một số cây và nấm, trong một số thuốc trừ sâu tổng hợp (p,p'-DDT) cũng có nhiều estrogen không mang nhân steroid có hoạt tính giống estrogen hoặc ngược lại, kháng estrogen vì có chứa vòng phenol giống với vòng A của estrogen là vị trí gắn vào receptor của estrogen.

Các chế phẩm tổng hợp có thể dùng dưới dạng uống, tiêm, hấp thu qua da, bôi tại chỗ. Có dạng tác dụng ngay, có dạng tác dụng kéo dài vài ngày hoặc dạng giải phóng liên tục.

##### - Estradiol (Estrace)

Uống: viên nén 0,5- 1- 2 mg

Kem bôi âm đạo: 0,1 mg/g

##### - Estradiol valerat

Dung dịch dầu 10- 20- 40 mg/ ml để tiêm bắp

- Estradiol qua da (Estraderm)

Cao dán giải phóng hoạt chất chậm thấm qua da với các tốc độ khác nhau 0,05 - 0,075- 0,1 mg/ ngày.

- Ethinyl estradiol (Estinyl)

Uống: viên nén 0,02- 0,05- 0,5 mg

#### **4.2.6. Các thuốc kháng estrogen**

Các thuốc kháng oestrogen là các thuốc có tác dụng đối kháng với tác dụng sinh học của estrogen. Có 2 thuốc được dùng ở lâm sàng:

##### **4.2.6.1. Clomifen (Clomid)**

Clomifen citrat là một chất không mang nhân steroid.

##### Cơ chế

Clomifen tranh chấp với oestrogen nội sinh tại các receptor ở *vùng dưới đồi và tuyến yên*, đối lập với cơ chế ức chế ngược chiều, vì vậy làm tăng bài tiết LHRH của vùng dưới đồi và tăng bài tiết FSH, LH của tuyến yên. kết quả là làm *tăng giải phóng oestrogen* của buồng trứng. Nếu điều trị vào trước giai đoạn phóng noãn, sẽ gây được p hóng noãn.

##### Chỉ định

- Dùng để chẩn đoán dự trữ gonadotrophin của tuyến yên
- Dùng trong điều trị vô sinh do không phóng noãn.

##### Cách dùng

Clomid viên 50 mg. Liều đầu tiên uống 1 viên/ ngày, uống 5 ngày liên kề từ ngày thứ 5 của chu kỳ kinh.

Nếu không thành công, phải đợi 30 ngày, trước khi bắt đầu đợt điều trị thứ hai bằng uống 1 hoặc 2 viên/ ngày.

##### **4.2.6.2. Tamoxifen (Nolvadex)**

Tamoxifen là dẫn xuất của triphenyl ethylen không mang nhân steroid.

##### Cơ chế

Các thuốc này ngăn cản phức hợp oestrogen - receptor gắn vào vị trí tác dụng trên ADN của tế bào đích. Vì vậy, ngăn cản sự phát triển của các khối u phụ thuộc vào estrogen.

##### Chỉ định

Ung thư vú phụ thuộc vào hormon trên phụ nữ đã mãn kinh

##### Cách dùng

- Nolvadex, viên nén 10 và 20 mg
- Liều trung bình từ 20- 40 mg, uống làm 2 lần.

### 4.3. Progestin

Các progestin bao gồm hormon thiên nhiên progesteron ít được dùng trong điều trị, và các chế phẩm tổng hợp có hoạt tính giống progesteron.

Progesteron là progestin quan trọng nhất ở người. Ngoài tác dụng hormon, nó còn là chất tiền thân để tổng hợp estrogen, androgen và steroid vỏ thượng thận. Progesteron được tổng hợp từ cholesterol chủ yếu là ở vật thể vàng của buồng trứng, sau đó là tinh hoàn và vỏ thượng thận. Khi có thai, rau thai tổng hợp một số lượng lớn. Ở nửa đầu của chu kỳ kinh, mỗi ngày chỉ vài mg progesteron được bài tiết, sang nửa sau của chu kỳ số lượng bài tiết tăng tới 10- 20 mg/ ngày và vào cuối thời kỳ mang thai là vài trăm mg. Ở nam là khoảng 1- 5 mg/ ngày.

#### 4.3.1. Tác dụng

- Trên tử cung: progesteron được bài tiết nhiều ở nửa sau của chu kỳ kinh (giai đoạn hoàng thể) sẽ làm chậm giai đoạn tăng sinh của nội mạc tử cung của estrogen ở nửa đầu của chu kỳ và làm phát triển nội mạc xuất tiết, tạo điều kiện cho trứng làm tổ. Cuối chu kỳ kinh, hoàng thể đột ngột giảm giải phóng progesteron là yếu tố chính khởi phát kinh nguyệt. Khi có thai, progesteron ức chế tạo vòng kinh và ức chế co bóp tử cung, có tác dụng giữ thai.

- Trên tuyến vú: ở nửa sau của chu kỳ kinh và nhất là khi có thai, cùng với estrogen, progesteron làm tăng sinh chùm nang tuyến vú để chuẩn bị cho việc tiết sữa. Trái với ở tuyến vú, sự tăng sinh ở nội mạc tử cung lại xảy ra mạnh nhất là dưới ảnh hưởng của estrogen. Cần ghi nhớ sự khác biệt này để sử dụng trong điều trị và nhận định về tác dụng không mong muốn.

- Trên thân nhiệt: ở giữa chu kỳ kinh, khi phóng noãn, thân nhiệt thường tăng  $0,56^{\circ}\text{C}$  và duy trì cho đến ngày thấy kinh. Cơ chế chính xác còn chưa rõ, nhưng có vai trò của progesteron và hạ khâu não.

- Trên chuyển hóa: progesteron kích thích hoạt tính của lipoproteinlipase và làm tăng đọng mỡ, làm giảm LDH và làm giảm tác dụng có lợi của estrogen trên chuyển hóa mỡ. Tuy nhiên, tác dụng còn phụ thuộc vào chế phẩm, liều lượng và đường dùng. Progesteron cũng có thể làm giảm tác dụng của aldosteron trên ống thận, làm giảm tái hấp thu natri, do đó dễ làm tăng bài tiết bù aldosteron.

#### 4.3.2. Chỉ định

Hai chỉ định rất thường dùng là:

- Phối hợp với estrogen hoặc dùng riêng trong "viên tránh thai" (xem bài "thuốc tránh thai")
- Liệu pháp thay thế hormon sau thời kỳ mãn kinh. Thường phối hợp với estrogen để làm giảm nguy cơ gây ung thư vú, tử cung.

Ngoài ra, còn dùng trong một số trường hợp sau:

- Úc chế buồng trứng trong các triệu chứng đau kinh, chảy máu tử cung, râm lông, bệnh lạc màng trong tử cung: dùng liều cao theo đường tiêm (thí dụ medroxyprogesteron acetate 150 mg tiêm bắp cách 90 ngày/lần)

Trước đây, còn dùng chống dọa xảy thai do tác dụng úc chế co bóp tử cung. Hiện không dùng vì có nhiều thuốc giãn tử cung khác tốt hơn (thuốc cường  $\beta_2$ , thuốc úc chế tổng hợp prostaglandin...) vụ prgesteron dô cǎ nguy cǎ cho thai (gỗ y nam hāa vụ dô d'ng sinh dōc)

#### 4.3.3. *Thận trọng và chống chỉ định*

- Cǎ thai

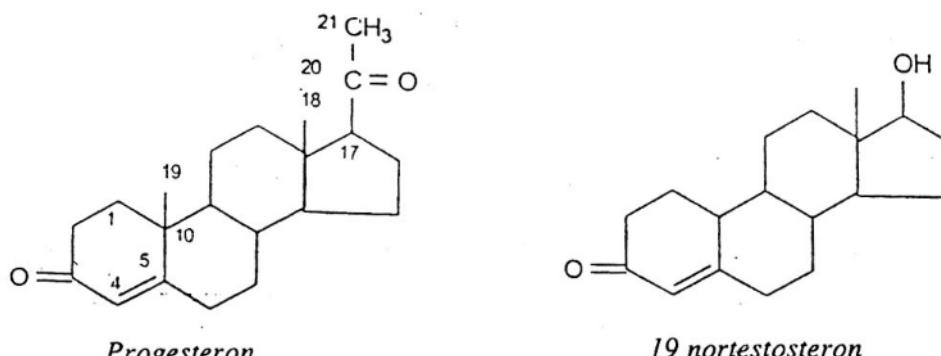
- T'ng lipid m'u. Progestin trong thuốc tránh thai hoặc d'ng m'et m'nh cǎ thô g'c y t'ng huy'ot p tr'a n m'et sè b'nh nh'n.

#### 4.3.4. *Các chế phẩm*

Progesteron thi'an nhanh. Ýt d'ng trong iòu tr' v' b' chuy'nh hāa nhanh. Các progestin t'ng h'p  $\beta$ -ic chia l'm 2 nh'nh:

- Nh'nh cǎ 21 carbon cǎ t'c d'ng ch'nh l'c cao vụ ph'ae ho't t'nh gieng ví i hormon néi sinh. Th'êng  $\beta$ -ic d'ng ph'èi h'p ví i estrogen trong iòu tr' thay thô hormon è ph'ô n' sau m' n kinh.

- Nh'nh d'E'n xu'Et t'o 19- nortestosterone (thô h' 3), kh'ng cǎ C 19, C20 vụ C 21 do cǎ ho't t'nh progestin m'nh nh'ng c'b'n c'c t'c d'ng estrogen, androgen vụ chuy'nh h'nh, tuy y' u (li'an quan  $\beta$ -n t'c d'ng kh'ng mong mu'en) vụ u'ng  $\beta$ -ic.



Bảng 35.2: Một số chế phẩm thường dùng

	<i>Đường dùng</i>	<i>Thời gian tác dụng</i>	<i>Hoạt tính</i>		
			<i>Estrogen</i>	<i>Androgen</i>	<i>Chuyển hóa</i>
<b>Progesteron và dx</b>					
- Progesteron - Hydroxyprogesterone caproate	tb tb	1 ngày 8-14 ngày	- ±	- ±	- -

- Medroxyprogesteron acetat <b>dx 19- Nortestosteron</b>	tb	4 - 12 tučn 1- 3 ngụy	-	+	-
- Desogestrel	uèng	1- 3 ngụy	-	-	-
- Norethynadrel	uèng	1- 3 ngụy	+	-	-
- Lynestrenol	uèng	1- 3 ngụy	+	+	+
- L- Norgestrel	uèng	1- 3 ngụy	-	+	+

Ghi chú: tb: tiêm bắp (-): không có hoạt tính

(+): có hoạt tính ( $\pm$ ): hoạt tính yếu

#### 4.4. Thuốc kháng progestin

##### *Mifepriston*

§-îc dìng ®Çu tiªn è Ph, p vµo n' m 1988

Mifepriston lµ dÉn xuÊt cña 19- norprogestin, g%n m¹nh vµo receptor cña progesteron. NÔu cä mÆt progestin, mifepriston t,c dông nh- mét chÊt ®Èi kh,ng tranh chÊp t¹i receptor, nÔu t,c dông mét m¤nh thx mifepriston l¹i cä t,c dông nh- progestin, nh-ng yÔu (®ång vËn mét phÇn- partial agonist)

Dìng vµo giai ®o¹n sÍ m cña thai kú, mifepriston lµm bong mµng róng do phong tåa c,c receptor progesteron cña tö cung, dÉn ®Ôn bong túi mÇm (blastocyst), lµm gi¶l m s¶n xuÊt choriogonadotropin (CG). Chñh nh-ng t,c dông nøy sÍ lµm hoang thÓ gi¶l m tiôt progesteron, cµng lµm bong th'am mµng róng. Progesteron gi¶l m lµm t'ng s¶n xuÊt prostaglandin t¹i tö cung, g°y co báp tö cung vµ sÈy thai.

Mifepriston cïng ®-îc dìng ®Ó tr, nh thô thai sau giao hî p do ng' n c¶n trong lµm tæ. T,c dông cä thÓ cßn h-n c¶ thuéc phèi hî p estrogen proge stin liÔu cao.

Ngoµi ra mifepriston cßn ®-îc dìng ®Ó ®Èy thai chÕt l-u trong tö cung, bÖnh l¹c mµng trong tö cung. Ung th- vó, u c¬ tr-n (leiomyomas)

C,c thuéc lo¹i nøy ®. ®-îc dìng tö kho¶ng 1998 - 2000 vµ cßn cÇn theo dài l®m sµng. G°y sÈy thai trong quý ®Çu b»ng cho uèng uèng 400- 600 mg/ ngụy  $\times$  4 ngụy; hoÆc 800 mg/ ngụy  $\times$  2 ngụy. KÕt qu¶ tÍ i 85%. NÔu uèng 1 liÔu 600 mg mifepriston, sau 48h cho uèng hoÆc ®Æt c¶m ®¹o misoprostol (t-¬ng tù PGE<sub>1</sub>), kÕt qu¶ sÈy thai cä thÓ tÍ i 95%.

#### 5. THUỐC TRÁNH THAI

##### 5.1.Cơ sở sinh lý

Trong nöa ®Çu chu kú kinh nguyÖt, d-í i t,c dông cña hormon gi¶li phäng FSH (FSH - RH) cña vÍ ng d-í i ®ái, tuyÖn yªn bµi tiôt FSH, lµm cho nang trong tr-ëng thµnh, tiôt foliculin (oestrogen). Sau ®ã, vÍ ng d-í i ®ái tiôt hormon gi¶li phäng LH (LH - RH), lµm tuyÖn yªn

bại tiňt LH, ®Ôn nguy thø 14, khi FSH/LH ®¹t ®-îc tû lõ thých hî p thx buång trøng sї phãng no-n. NÕu gÆp tinh tri ng, trøng sї thô tinh vµ lµm tæ.

## 5.2. Các loại thuốc chính

### 5.2.1. Thuốc tránh thai phổi hợp

Phèi hî p oestrogen vµ progesteron tæng hî p. C,c lo¹i thuéc nøy ®Ôu dñg estrogen lµ ethinylestradiol. Nh÷ng thuéc cã chøa 50 µg ethinyl estradiol ®Ôu ®-îc gäi lµ "chuÈn" ("standard") ®Ó ph®n biÖt ví i lo¹i "liòu thÆp" ("minidosage") chØ chøa 30 - 40 µg ethinyl estradiol. Hµm l-îng vµ b n chÆt cña progesteron phèi hî p thx thay ®æi theo tøng lo¹i, ph n lín lµ 19 nortestosteron.

Ngoµi ra c n ph®n biÖt lo¹i 1 pha (monophasic pills) lµ lo¹i cã hµm l-îng hormon kh«ng ®æi trong suốt chu kú kinh, lo¹i 2 vµ 3 pha (diphasic, triphasic pills) cã hµm l-îng progesteron t ng d n trong khi hµm l-îng estrogen kh«ng thay ®æi hoÆc h¬i t ng vµo gi÷a chu kú kinh. Lo¹i 2 hoÆc 3 pha cã tæng l-îng progesteron thÆp h¬n lo¹i 1 pha.

#### 5.2.1.1. Cơ chế tác dụng

- T,c d ng trung -n ng: theo c¬ ch  ®iòu h ba ng-îc chi u, estroge n øc ch  b i tiňt FSH-RH vµ LH- RH, tuy n yên sї gi¶m tiňt FSH vµ LH, do ®ã kh«ng ®¹t ®-îc n ng ®é vµ tû lõ thých hî p cho sù phãng no-n, c,c nang b o k m ph,t triển.

- T,c d ng ngo¹i bi n: lµm thay ®æi dịch nh y cña c e t  cung, tinh tri ng kh  ho¹t ®éng, ® ng th i lµm ni m mạc néi m c t  cung k m ph,t triển, trøng kh«ng lµm t  ®-îc.

+ T,c d ng cña estrogen ví i nh ng liòu t  50 - 100 µg cho t  nguy thø 5 cña chu lú kinh lµ ®Ó ® n øc ch  phãng no-n. Tr n buång trøng, lµm ng ng ph,t triển nang trøng: tr n néi m c t  cung, lµm qu,s n ni m m c cho nên lµ nguyên nh n cña rong kinh: tr n t  cung, lµm t ng ti t c,c tuy n: tr n ®m ®¹o, lµm d c y th nh vµ tr c v y. Nh ng thay ®æi nøy lµm d n nhi m candida vµ trichomonas.

+ T,c d ng cña progesteron: tr n buång trøng lµm n g ng ph,t triển, gi¶m th  t ch: tr n néi m c t  cung, lµm teo: t  cung m m, c e t  cung  t b i tiňt, lµm dịch tiết nh y h¬n, tinh tri ng kh  chuyển ®éng. G y m c l ng, t ng c n.

Do nh ng b t lợi cña t ng hormon, n n th- ng d ng phèi hî p hai thø c ng m t l c, hoÆc n i tiếp nhau, c l hai ®Ôu ®-îc gi¶m liòu. S  phèi hî p ®¶m b o cho t  cung, ®m ®¹o  t thay ®æi so v  i b nh th- ng.

Sau ng ng thu c, chu kú b nh th- ng tr  l i t  i 98% tr- ng hî p.

#### 5.2.1.2. Các tác dụng được l y

*Tr n bu ng tr tng:* øc ch  ch c ph n cña bu ng trøng, nang trøng kh«ng ph,t triển vµ khi d ng l u, bu ng trøng nh  d n.

Sau khi ng ng thu c, khoảng 75% s  l i phãng no-n trong chu k u ® u vµ 97% trong chu k u th  3, khoảng 2% v n gi  v  kinh sau v i n m.

*Tr n t  cung:* sau thời gian dài ng thu c của th  c a qu,s n t  cung vµ h nh thành polyp.

Các thuốc cã chœa "19 nor" progestin vµ Ýt estrogen sї lµm teo tuyõn nhiðu h-n vµ th-êng Ýt ch¶ly m,u.

*Trên vú:* thuèc chœa estrogen th-êng g°y kÝch thÝch, n  v .

*Trên máu:*  $\textcircled{1}$ . x¶ly ra huy t khối t%c m%ch. C  th  lưu d o t ng c,c y u t   $\textcircled{2}$ ng m,u II, VII, IX, X vµ lµm gi¶m antithrombin III.

Nhiðu ng- i b  thi u acid folic.

*Trên chuyển hóa lipid:* estrogen lµm t ng triglycerid, t ng cholesterol este h a vµ cholesterol t  do, t ng phospholipid, t ng HDL. C n LDL l i th-êng gi¶m.

*Chuyển h a đường:* gi ng nh- ng- i mang thai, gi¶m h p thu  $\textcircled{3}$ -êng qua ti u h a. Progesteron lµm t ng m c insulin c-s .

*Da:* lµm t ng s%c t  da  $\textcircled{4}$ i khi t ng b- nh n, trong c, (do progestin). Tuy nhiên, v  androgen c n bu ng trong gi¶m nên nhiðu ng- i c  gi¶m b- nh n, trong c, vµ ph,t triển t c.

#### 5.2.1.3. Tác dụng không mong muốn

*Loại nhẹ:*

- Bu n n n,  $\textcircled{5}$ au v , kinh nhiðu, phi do estrogen trong thu c. Thay thu c c  Ýt estrogen h-n hoặc nhiðu progesteron.
- Nh c  $\textcircled{6}$ u nh n, tho ng qua.  $\textcircled{7}$ i khi c  migren. Thay thu c.
- V  kinh  $\textcircled{8}$ i khi x¶ly ra, lµm nh cm v  i c  thai. Thay thu c.

*Loại trung bình:*

C n ng ng thu c.

- Kinh nhiðu: thay bằng l o i 2-3 pha, l- ng hormon Ýt h-n.
- T ng c $\textcircled{9}$ n
- Da s m m u: khoảng 5% sau m t n m v  40% sau 8 n m d ng thu c.
- Thiếu vitamin B c ng lµm t ng m u da. Ph c h i ch m khi ng ng thu c.
- Trong c,: v  i ch  ph m ch a nhiðu androgen.
- R m l ng: ch  ph m c  19 nortestosteron.
- Nhi m khuẩn  $\textcircled{10}$ : th- ng g p v  kh   $\textcircled{11}$ u tr .
- V  kinh: Ýt g p, 95% ph c h i sau ng ng thu c.

*Loại nặng:*

- Huy t khối t%c m%ch, viêm t%c t nh m%ch: khoảng 1/1000

- Nhồi mao cava tim: dò gắp精英 bão cát tiêm số tiêm sốn giết tủy huyêt , p, tủy lipid mao, ®, i thao ®-êng, hót thuộc. Tai biến thường gặp ®i精英 è nhung ng-êi đิง thuộc khung lian tôt.
- Bönh m1ch n·o: dò gắp精英 træn 35 tuæi ví i tú lõ 37 ca/ 100.000 ng-êi/ n·m.
- Træm c¶m, ®Bi hái ph¶i ngông thuộc khoảng 6%.
- Ung th-: ch-a cát mèi lian quan ví i đิง thuộc.

#### 5.2.1.4. Chống chỉ định

Cao huyết , p, c, c bönh vò m1ch mao (nh- viam t½c m1ch) viam gan, ung th- vó- tö cung, ®, i thao ®-êng, bão böu, phô n÷ træn 40 tuæi (vì dò cát tai biến vò m1ch , u).

#### 5.2.1.5. Tương tác thuốc

##### Làm giảm tác dụng chống thụ thai

- C, c thuộc g®y c¶m øng enzym chuyñn haa thuộc精英 gan, lumen tủy gi, ng haa oestrogen và progesteron: Rifampicin, phenytoin, phenobarbital.
- C, c thuộc lumen thay ®xi vi khuén ®-êng ruét, tủy thi, trø oestrogen -progesteron qua ph®n: ampicillin, neomycin, tetracyclin, penicillin, cloramphenicol, nitrofurantoin.

##### Làm tăng độc tính đối với gan của thuốc chống thụ thai

C, c thuộc chèng træm c¶m lo¹i 3 vBng, IMAO, troleandomycin

#### 5.2.1.6. Ché phẩm

Cát rãt nhìù lo¹i. Thủ dò:

- Marvelon 21: vián cát Desogestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg.

Mỗi vỉ có 21 viên thuốc + 7 viên không thuốc

- Nordette: mỗi viên có Levonorgestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg.
- Rigevidon 21 + 7 và Rigevidon 21 + 7 "Fe" (sắt: Fe fumarat 25 mg): mỗi viên có Levonnorgestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg.
- Tri-regol:

<b>Hoạt chất</b>	<b>6 viên vàng</b>	<b>5 viên mơ chín</b>	<b>10 viên trắng</b>
Levonorgestrel	0,05 mg	0,075 mg	0,125 mg
Ethinylestradiol	0,03 mg	0,04 mg	0,03 mg

Tổn trọng thø 5 sau kinh, vián vung uèng tr-í c, sau ®øn vián mpu m- chýn rái vián tr½ng. Nêu khoảng c, ch gi, a hai vián træn 36 giê thx khung an toøn.

Thuộc th-êng ®ång thønh vø 21 vián cát ho¹t chÊt + 7 vián khung cát ho¹t chÊt ®Ø uèng theo thứ tự, mỗi ngày uống 1 viên vào buổi chiều sau bữa ăn. Ngày bắt đầu thấy kinh, tính lùn ngày thø nhÊt, nêu vBng kinh lùn 28 ngày.

Nếu hormone tr-íc quan, thx hormone sau uèng bì. Nếu giới tính quan, 36 giờ, t,c dông khung @¶m b¶o.

### **5.2.2. Thuốc tránh thai có progesteron đơn thuần**

#### **5.2.2.1 Cơ chế**

Do chỗ cã progesteron, nán t,c dông chẽn yôu lúp è ngoi bián: thay đổi dích nhuy cae tö cung vµ lúp kđm ph,t trión niám m1c néi m1c tö cung. Hiểu quan trnh thai khung bong thuộc phèi hiph.

Hiểu lùc chỗ cã sau 15 ngày đing thuộc, vµ chỗ @¶m b¶o nếu uèng @Øu, khung quan. Th-êng @Ø đing cho phô n÷ cã bônh gan, tñg huyt p, ®. cã viám t½c m1ch. ChEm kinh, bônh t®m thcn.

#### **5.2.2.2. Tai biến**

- Do khung cã oestrogen nán khung cã tai biôn tim m1ch
- Rèi lo1n kinh nguyt. Th-êng x¶y ra trong n'm ®Çu, lúp nguyan nh®n g°y bá thuộc. Dòng kinh nguyt s' trë vò bñnh th-êng sau 1 n'm.
- Nhoc ®Çu, chäng mÆt, phi, tñg c°n.

#### **5.2.2.3. Chống chỉ định**

Do thuộc cã t,c dông lúp kh<ø> niám m1c dích °m ®1o, cho nán khung đing cho phô n÷ d-í i 40 tuæi.

#### **5.2.2.4. Chế phẩm và cách dùng**

Tết c¶ @Øu lúp lo1i norsteroid

*Loại liều cao:*

Đing khung liän tóc, uèng tö nguy thø 5 @Øn nguy thø 25 cña chu kú, ®-íc đing cho nh÷ng phô n÷ cã tai biôn m1ch, hoÆc phô n÷ træn 50 tuæi, tai b iôn vò m1ch th-êng cao.

- Khung đing cho ng-éi cã cao huyt p, ®, i th, o ®-êng hoÆc cã lipid m,u cao.
- C,c chØ phEm: Lynesterol, Orgametrin viän 5 mg, uèng 2 viän/ nguy.

*Loại liều thấp*

Đing liän tóc hñng nguy, ngay c¶ khi thEy kinh. Chỗ @Ønh cho nh÷ng ng- éi khung đing ®-íc oestrogen, hoÆc cã chèng chỗ @Ønh ví i thuộc trnh thai lo1i phèi hiph.

C,c chØ phEm

- . Norgesstrel (Microval) viän 0,03 mg. Uèng 1 viän/ nguy
- . Lynestrenol (Exluton) viän 0,5 mg. Nguy ®Çu thEy kinh b/t ®Çu uèng, uèng liän tóc 28 nguy.

*Các thuốc khác*

- C, c polyme tæng h̄ p, c, c vi nang silastic cā mang thuèc chèng thô thai ®-īc cĒy, ghđp v̄p̄o c̄ thō, cā thō gi¶i phāng mét l-īng thuèc æn ®phn̄ v̄p̄o m, u suèt trong 6 th̄ng.
- Các loại kem và thuốc sủi bọt có tác dụng tại chõ, dùng bôi vào các màng nḡn ho&cacute;c b-n̄m v̄p̄o ®m ®1o tr-īc khi giao h̄ p ®Ó di&otilde;t tinh tri&otilde;ng.
- Ortho- crem; cā acid ricinoleic, acid boric v̄p̄ lauryl natri sulfat.
- Nonoxynol- 9: chøa nonylphenoxy - polytoxyetanol.

#### *Thuốc tránh thai dùng cho nam giới*

Thuèc øc chō s¶n xu&Et tinh tri&otilde;ng: tuy cā nhi&otilde;u h-īng nghi&otilde;n cøu, nh-ng cho tí i nay ch-a cā mét thuèc n̄p̄o cā hi&otilde;u qu¶ v̄p̄ an to&otilde;n.

#### **5.2.3. Thuốc tránh thai sau giao hợp. Còn gọi là viên tránh thai khẩn cấp**

D̄ng thuèc phèi h̄ p ho&cacute;c mét m̄nh estrogen trong v̄p̄ng 72 giē cā hi&otilde;u qu¶ tí i 99%. Ethinyl estradiol 2,5 mg × 2 l̄cn/ nguy × 5 nguy; Diethylstilbestrol 50 mg/ nguy × 5 nguy; Norgestrel 0,5 mg ethinyl estradiol 0,05 mg 2 vi&otilde;n × 2 l̄cn/ 2 giē.

Thuèc cā thō t,c dōng theo nhi&otilde;u c̄ chō: øc chō ho&cacute;c l̄um ch̄Em phāng no- n; l̄um néi m¹c tö cung kh<ng ti&otilde;p nh&otilde;n ®-īc trøng; s¶n xu&Et d&otilde;ch nh&otilde;y cæ tö cung, l̄um gi¶lm sù x®m nh&otilde;p cña tinh tri&otilde;ng; c¶n tré sù di chuy&otilde;n cña tinh tri&otilde;ng, trøng trong v̄bi tö cung.

Tác dụng phụ 40% buồn nôn và nôn (dùng kèm thuốc chống nôn) nhức đầu, chóngmặt, c̄ng vó, ®au bông, chuét rót. Vx ph¶i d̄ng li&otilde;u cao n n cā nhi&otilde;u t,c dōng phô, tr, nh s o dụng rộng rãi (FDA của M y không cho dùng).

. Postinor (thuèc ®-īc d̄ng e Vi&otilde;t nam). Mỗi viên chứa Levononorgestrel (progesteron) 0,75 mg. D̄ng cho phô n÷ giao h̄ p kh<ng cā k  ho&otilde;ch. N u cā giao h̄ p th- ng xuy&otilde;n, n n d̄ng lo&otilde;i thuèc phèi h̄ p.

*Lieu dùng:* u ng 1 vi&otilde;n trong v̄p̄ng 1 gi  sau giao h̄ p. N u cā giao h̄ p l1i, u ng th m 1 vi&otilde;n sau vi&otilde;n ® u 8 gi . N i chung, h ng th ng u ng kh<ng qu, 4 vi&otilde;n.

*Ch ng ch  đ nh:* ®ang cā thai ho&cacute;c nghi ng  c  thai, ch ly m, u ®1o ch-a r  nguyên nh n, bệnh gan- th n, c  ti n s  carxinom v , bu ng trøng ho&cacute;c tö cung.

#### *Lợi ích không liên quan đến tác dụng tránh thai*

Sau h ng ch c n m d ng thuèc tr, nh thai phèi h̄ p, ngo i hi&otilde;u qu¶ tr, nh thai cao (tí i 98 - 99%), ng- i ta c n nh n th y 1 s  l i i  ch sau c n thuèc:

- L um gi¶lm nguy c̄ u nang bu ng trøng, ung th- bu ng trøng v p̄ néi m¹c tö cung sau 6 th ng d ng thuèc. Sau 2 n m d ng thuèc t  l i m i m c gi¶lm tí i 50%.
- L um gi¶lm u l nh t nh tuy n v .
- L um gi¶lm c,c b nh vi&otilde;m nhi m v i ng h e ch u.
- Si u h ba ®-īc kinh nguyệt, l um gi¶lm m t m, u khi th y kinh, do ® a gi¶lm ®-īc t  l i thi u m, u thi u s t.

- Giảm ®-tắc tủy lõi loãng tiêu hao, viêm khớp xương thép, cung thiền ®-tắc trong c, rãm lồng.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng sinh lý của  $T_3$ -  $T_4$  và áp dụng điều trị.
2. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc kháng giáp trạng tổng hợp.
3. Trình bày tác dụng và cơ chế tác dụng của insulin
4. Phân tích các tác dụng sinh lý, tai biến, cách theo dõi và đề phòng tai biến của glucocorticoid.
5. Phân tích và so sánh tác dụng chống viêm của steroid (glucocorticoid) và thuốc chống viêm không phải steroid.
6. Trình bày cơ chế tác dụng chống dị ứng và ức chế miễn dịch của glucocorticoid.
7. Giải thích về các chỉ định và chống chỉ định của glucocortico id.
8. Trình bày về những điểm cần chú ý khi dùng glucocorticoid.
9. Trình bày chỉ định và chống chỉ định của testosteron.
10. Dựa vào tác dụng sinh lý của estrogen, phân tích chỉ định và chống chỉ định của estrogen.
11. Phân tích cơ chế tác dụng và áp dụng lâm sàng của thuốc kháng estrogen clomifen và tamoxifen.
12. Dựa vào tác dụng sinh lý, phân tích chỉ định và chống chỉ định của progesteron.
13. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng lâm sàng của thuốc kháng progesteron: mifepristone.
14. Trình bày cơ chế tác dụng của thuốc tránh thai phôi hợp. Các loại thuốc phôi hợp?
15. Phân tích cơ chế tác dụng, ưu nhược điểm của thuốc tránh thai có progesteron đơn thuần.

## Bài 36: ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC THUỐC CẤP TÍNH

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được nguyên tắc loại trừ chất độc ra khỏi cơ thể*
2. *Giải thích được nguyên tắc trung hòa chất độc trong cơ thể*
3. *Trình bày được nguyên tắc điều trị triệu chứng và hồi sức trong ngộ độc thuốc*

Ngộ độc thuốc thường là do nhầm lẫn (của thày thuốc, của người bệnh) hoặc do cố ý (tự tử, đầu độc). Những trường hợp nhầm lẫn thường không nặng lắm, vì được chẩn đoán đúng và sớm nên xử lý kịp thời. Còn những trường hợp cố ý thì thường rất nặng vì nạn nhân che giấu tên thuốc đã dùng, liều thuốc nhiễm độc lại quá lớn và lúc đưa đến điều trị thường đã muộn, cho nên chẩn đoán khó khăn, xử trí nhiều khi phải mò mẫm.

Chỉ có rất ít thuốc có triệu chứng ngộ độc đặc hiệu và cách điều trị đặc hiệu. Vì vậy, các xử trí ngộ độc thuốc nói chung là loại trừ nhanh chóng chất độc ra khỏi cơ thể, trung hòa phần thuốc đã được hấp thu và điều trị các triệu chứng nhằm hồi sức cho nạn nhân.

### 1. LOẠI TRỪ CHẤT ĐỘC RA KHỎI CƠ THỂ

#### 1.1. Qua đường tiêu hóa

- Gây nôn: Apomorphin hiện không dùng vì nhiều tác dụng phụ
- Ipecac: Dùng dưới dạng siro từ 15 - 20 ml, pha loãng trong 250 ml nước. Nếu sau 15 phút không nôn, có thể dùng lại. Thường dùng cho trẻ em trên 1 tuổi.

Trong trường hợp không có thuốc, nạn nhân còn tỉnh, có thể ngoáy họng hoặc dùng mùn thớt cho uống.

- Rửa dạ dày bằng nước ấm hoặc thuốc tím ( $KMnO_4$ ) dung dịch một phần nghìn (1: 1000) cho đến khi nước rửa trở thành trong.

Với các thuốc hấp thu nhanh như aspirin, cloroquin, meprobamat, barbituric, colchicin, thuốc chống rung tim, rửa dạ dày và gây nôn chỉ có tác dụng trong 6 giờ đầu, khi chất trúng độc còn ở dạ dày. Đối với loại benzodiazepin, thuốc chống rung tim, hoặc nhiễm độc hỗn hợp, hoặc những chất không rõ, có thể rửa trong vòng 24 giờ.

Dùng thận trọng khi nạn nhân đã hôn mê vì dễ đưa nhầm ống cao su vào khí quản, hoặc chất nôn quay ngược đường về phổi. Tuyệt đối tránh rửa dạ dày cho những người bị trúng độc các chất ăn mòn như acid mạnh, base, vì ống cao su có thể làm rách thực quản.

Sau rửa dạ dày, cho than hoạt, vì có nhiều ưu điểm: Hoàn toàn không độc, ngăn cản được chu kỳ gan-ruột đối với các thuốc thải theo đường mật, do đó tăng thải theo phân.

Liều 50- 100g. Một trăm gam than hoạt có thể hấp thụ được 4 g thuốc chống trầm cảm loại tricyclic. Thường cho 30- 40 g, cách 4 giờ 1 lần.

## 1.2. Qua đường hô hấp

Ngộ độc các thuốc thải qua đường hô hấp như các thuốc mê bay hơi, rượu, khí đốt, xăng, aceton..., cần làm tăng hô hấp bằng các thuốc kích thích như cardiazol (tiêm tĩnh mạch ống 5 ml, dung dịch 10%), lobelin (tiêm tĩnh mạch ống 1 ml, dung dịch 1%), hoặc hô hấp nhân tạo.

## 1.3. Qua đường tiết niệu

### 1.3.1. Thường dùng các thuốc lợi niệu thẩm thấu

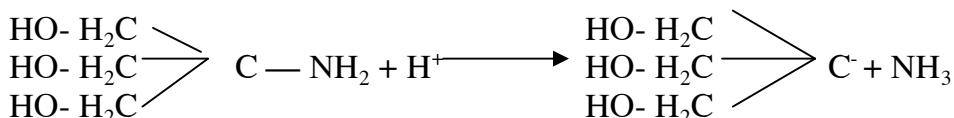
Như manitol (10%; 25%), glucose ưu trương (10%; 30%), dung dịch Ringer. Phải chắc chắn rằng chức phận thận còn tốt. Không được dùng khi có suy thận, suy tim, phù phổi cấp, huyết áp cao, trụy tim mạch nặng.

Khi dùng các thuốc lợi niệu này thì các kháng sinh cũng bị tăng thải, cho nên cần phải nâng liều cao hơn.

### 1.3.2. Kiềm hóa nước tiểu

Trong trường hợp ngộ độc các acid nhẹ (barbituric, salicylat, dẫn xuất pyrazolol). Thường dùng hai thứ:

- Natri bicarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ): Dung dịch 14%, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 2 - 3 lít một ngày. Nhưng có nhược điểm là đưa thêm  $\text{Na}^+$  vào cơ thể, vì vậy khi chức phận thận không được tốt, dễ gây tai biến phù não.
- T.H.A.M. (trihydroxymethylaminmetan), truyền tĩnh mạch 300 - 500 ml.



THAM có ưu điểm là không mang  $\text{Na}^+$  và dễ thẩm thấu được trong tế bào.

### 1.3.3. Acid hóa nước tiểu

Để làm tăng thải các base hữu cơ như cloroquin, dẫn xuất quinolein, imipramin, mecamylamin, dẫn xuất acridin, nicotin, procain, quinin, phenothiazin.

Các thuốc làm acid hóa nước tiểu thường dùng là amoni alorid uống 3,0 - 6,0g hoặc acid phosphoric 15- 100 giọt một ngày.

Acid hóa thực hiện hơn kiềm hóa và cơ thể chịu đựng tình trạng toan kém hơn trạng thái nhiễm kiềm, cho nên cũng dễ gây nguy hiểm.

## 2. TRUNG HÒA CHẤT ĐỘC

Thường dùng các chất tương kỵ để ngăn cản hấp thu chất độc, làm mất hoạt tính hoặc đối kháng với tác dụng của chất độc.

### 2.1. Các chất tương kỵ hóa học tại dạ dày

Để ngăn cản hấp thu chất độc, thường dùng rửa dạ dày bằng các dung dịch:

- Tanin 1- 2%: 100- 200 ml (có thể thay thế bằng nước chè đặc), có tác dụng làm kết tủa một số alcaloid và kim loại như strychnin, calcaloid của cây quinquina, apomorphin, cocaine, muối kẽm, coban, đồng, thuỷ ngân, chì...
- Sữa, lòng trắng trứng (6 quả cho 1 lít nước) ngăn cản hấp thu các muối thủy ngân, phenol.
- Than hoạt (nhũ dịch 2%), hoặc bột gạo rang cháy, kaolin có tác dụng hấp phụ các chất độc như  $HgCl_2$  (sublimé), strychnin, morphin... Than hoạt còn hấp phụ mạnh cả các chất mang điện tích dương cũng như âm, cho nên có thể dùng được trong hầu hết các trường hợp nhiễm độc đường tiêu hóa.

## **2.2. Các chất tương ky hóa học dùng đường toàn thân**

- Tạo methemoglobin (bằng natri nitrit 3% - 10ml) khi bị ngộ độc acid cyanhydric (thường gặp trong ngộ độc sắn). Acid cyanhydric rất có ái lực với cytocrom oxydase (có  $Fe^{+++}$ ) là các enzym hô hấp của mô. Khi bị ngộ độc, các enzym này bị ức chế. Nhưng acid cyanhydric lại có ái lực mạnh hơn với  $Fe^{+++}$  của methemoglobin, nên khi gây được methemoglobin, acid cyanhydric sẽ hợp với methemoglobin tạo thành cyanomethemoglobin và giải phóng cytochrom - oxydase.

- Dùng B.A.L. khi bị ngộ độc các kim loại nặng như Hg, As, Pb.
- Dùng EDTA hoặc muối Na và calci của acid này khi bị ngộ độc các ion hóa trị 2: Chì, sắt, mangan, crôm, đồng và digitalis (để thải trừ calci).

## **2.3. Sử dụng các thuốc đối kháng dược lý đặc hiệu**

Dùng naloxon tiêm tĩnh mạch khi bị ngộ độc morphin và các opiat khác; dùng vitamin K liều cao khi ngộ độc dicumarol; truyền tĩnh mạch dung dịch glucose khi bị ngộ độc insulin... Phương pháp này dùng điều trị có hiệu quả nhanh và tốt, nhưng chỉ có rất ít thuốc có tác dụng đối kháng dược lý đặc hiệu, cho nên phần lớn phải điều trị theo triệu chứng.

## **3. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG VÀ HỒI SỨC CHO NGƯỜI BỆNH**

### **3.1. Áp dụng đối kháng sinh lý**

Dùng thuốc kích thích thần kinh khi ngộ độc các thuốc ức chế (dùng bemegrid, amphetamine khi ngộ độc barbiturat), dùng thuốc làm mềm cơ khi ngộ độc các thuốc co giật (dùng cura khi ngộ độc strychnin)..., hoặc ngược lại, dùng barbiturat khi ngộ độc amphetamine, long não, cardiazol.

Phương pháp này không tốt lắm vì thuốc đối kháng cũng phải dùng với liều cao, thường là liều độc, cho nên có hại đối với nạn nhân.

### **3.2. Hồi sức cho người bệnh**

- Trợ tim, giữ huyết áp, chống trụy tim mạch: Dùng các thuốc trợ tim thông thường, noradrenalin 1- 4 mg hòa trong 500- 1000ml dung dịch glucose đắng trương, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch. Có thể dùng D.O.C dung dịch dầu 1 - 5 mg tiêm bắp.
- Trợ hô hấp: Các thuốc kích thích hô hấp (cardiazol, cafein), hô hấp nhân tạo, thở oxy.
- Thẩm phân phúc mạc hoặc thận nhân tạo: Chỉ dùng trong trường hợp nhiễm độc nặng, thận đã suy, các phương pháp điều trị thông thường không mang lại kết quả, hoặc các trường hợp chống chỉ định dùng các thuốc lợi niệu thẩm thấu. Thường gặp ngộ độc kim loại nặng, sulfonamid liều cao, barbiturat liều cao.
- Thay máu được chỉ định trong các trường hợp:
  - . Nhiễm độc phospho trắng: Phải làm trước 8 giờ mới có khả năng cứu được nạn nhân.
  - . Nhiễm độc với liều chết: Các thuốc chống sốt rét, chất độc tế bào, isoniazid, dẫn xuất salicylat (nhất là với trẻ em).
  - . Các chất làm tan máu: Saponin, sulfon...
  - . Các chất gây methemoglobin: Phenacetin, anilin, nitrit, cloroquin... Có thể điều trị bằng xanh methylen ống 1%- 10 ml hòa trong 500 ml dung dịch glucose đắng trương truyền nhỏ giọt tĩnh mạch; hoặc tiêm tĩnh mạch vitamin C 4,0 - 6,0g trong 24 giờ. Khi không có kết quả thì thay máu.

Cần phải sớm và khôi lượng máu thay thế phải có đủ nhiều (ít nhất là 7 lít). Nếu hôm sau máu còn chứa nhiều hemoglobin hòa tan thì có thể phải truyền lại.

### 3.3. Công tác chăm sóc người bệnh

- Chế độ dinh dưỡng: Cho ăn các thuốc ăn nhẹ, dễ tiêu, đủ calo, hoặc truyền hậu môn nếu có tổn thương thực quản (nhiễm độc acid). Cần cho thêm nhiều vitamin, đặc biệt là vitamin B, C; cho thêm insulin khi phải truyền nhiều đường (ose):

- Các kháng sinh để phòng nhiễm khuẩn thứ phát.
- Làm tốt công tác hộ lý: Hút đờm, rãi, vệ sinh chống loét ...

### 3.4. Bảng kê một số thuốc trúng độc thường gặp và cách điều trị

Trong bảng này chỉ kê một số thuốc thường gây độc và các thuốc có tác dụng điều trị đặc hiệu. Ngoài những thuốc điều trị này cần phối hợp thêm các thuốc và phương pháp hồi sinh tổng hợp tuỳ theo tình trạng trúng độc.

Những thuốc không kê trong bảng này, khi trúng độc phần nhiều là chỉ điều trị triệu chứng kết hợp với hồi sức.

Thuốc ngộ độc	Thuốc giải độc chính	Trình bày	Liều lượng và cách dùng
Aspirin (Nhóm salicylat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Na bicarbonat</li> <li>- Vitamin K</li> <li>- Các dung dịch bù nước Na, K<sup>+</sup>, glucose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dung dịch 12,5%</li> <li>Ống 1ml = 0,05g</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Truyền nhỏ giọt t/m 1,5 - 3,0g một ngày, nếu có toan huyết.</li> <li>- Tiêm t/m hoặc tiêm bắp 4 ống/ ngày</li> <li>- Bù nước, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, glucose tuỳ theo tình trạng bệnh.</li> </ul>

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

(SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA)

Barbiturat	- Natri bicarbonat - Các thuốc và phương pháp hồi sinh tổng hợp.	- Dung dịch 12,5%	Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 1,5- 3,0 lít / ngày
Benzodiazepin	Flumazenil (Anexate)	Ống 5 ml = 0,5 mg	Tiêm t/m liều đầu 0,3 mg nếu chưa tỉnh, sau mỗi phút tiêm nhắc lại liều tối đa là 2 mg.
Cloroquin Nivaquin (Amino 4 quinolein)	- Adrenalin - Diazepam	Ống 1ml= 1 mg Ống 2ml= 10 mg	- Tiêm t/m 0,25 mcg/ kg/ phút. - Truyền t/m 2mg/ kg trong 30 phút, sau đó 1- 2 mg/ kg/ ngày trong 48 giờ...
Curare loại tranh chấp với acetylcholin	- Prostigmin và các loại phong toả cholinesterase	Ống 0,5 mg	Tiêm t/m từng liều 0,5 mg, không vượt quá 3,0 mg (có thể tiêm trước 1mg atropin để ngăn cản tác dụng của prostigmin trên hệ M)
Cà độc dược (belladon) và các chế phẩm có atropin	- Pilocarpin - Tanin	Ống bột 0,1g 1- 2%	- Tiêm dưới da 10 mg một lần cho tới khi có nước bọt - Uống 100 ml
Chì	EDTA calci	Ống 10 ml = 0,5g	- 1,0g hòa trong 500 ml dung dịch glucose đắng trưng truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.
Chất sinh methemoglobin	Xanh methylen  Vitamin C	Ống 1% = 10 ml  Ống 0,1g	- Pha 1 ống trong 500 ml dung dịch glucose đắng trưng truyền nhỏ giọt tĩnh mạch - Tiêm t/m 4,0- 6,0g/ 24 giờ

Thuốc ngộ độc	Thuốc giải độc chính	Trình bày	Liều lượng và cách dùng
Chất phong tỏa cholinesterase	Contrathion (P.A.M)	Lọ 200 mg	- Truyền t/m dung dịch có 400 mg contrathion hòa trong 25 ml NaCL 9% mỗi phút 1 ml - Tiêm t/m từng mg.
	Atropin	Ống 1 mg	
Digitalin	EDTA natri	Ống 10 ml = 0,2g	- 3,0g hòa trong 250 ml dung dịch glucose đắng trưng truyền tĩnh mạch trong 30 phút.
	KCl		- Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 20- 40 mEq/giờ Tổng liều 120 mEq.
Isoniazid và IMAO	- Vitamin B <sub>6</sub> - Diazepam	Ống 2ml = 0,05g Ống 2ml= 10 mg	- Tiêm bắp hoặc t/m mỗi ngày 50- 500 mg. Có thể tối vài gam. - Tiêm chậm t/m 1- 2 ống nếu có co giật
Kháng filic	Acid folic	Ống 1 ml= 2,5g	- Tiêm bắp 3- 6 mg một ngày
Kháng protrombin	Vitamin K <sub>1</sub>	Ống 1 ml = 0,5g	- Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 4- 6 ống một ngày.
Kim loại nặng (As, Au, Hg)	B.A.L	Ống 2 ml = 200 mg	- 2- 3 mg/ kg cho một lần tiêm bắp. Ngày thứ nhất và 2, cách 4 giờ tiêm một lần; ngày thứ 3, cách 6 giờ; những ngày sau, 2 lần trong 1 ngày.
Morphin và các opiat khác	- Naloxon - Naltrexon - Tanin - Thuốc tím	0,4 mg  Dung dịch 1- 2% Dung dịch 1%	- Tiêm bắp 0,4- 0,6 mg  - Uống 100ml - Rửa dạ dày
Muscarin (nấm độc)	Atropin	Ống1/4 mg hoặc 1 mg	- Tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch từng liều 0,5- 1,0 mg

Phong tỏa β adrenergic	- Atropin - Glucagon	Ống 1 mg Ống 1 mg	- Tiêm tĩnh mạch 1- 2 ống - Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1 - 2 ống để duy trì co bóp tim
Phospho	- Thuốc tím - Đồng sulfat - Nước oxy già	Dung dịch 1% Dung dịch 0,5% Dung dịch 1%	- Rửa dạ dày - Rửa dạ dày 500 ml - Uống nhiều lần trong ngày
Quinidin	- Natri lactat	Lọ 250- 500 ml	Truyền t/m 250 ml trong 30 phút Nhắc lại nếu cần
Strychnin	- Barbiturat  - Curare	- Barbital phenobarbital - Nesdonal  - Remyolan ống 5 ml = 0,1g	- Dùng cho tới khi xuất hiện ngủ  - Tiêm t/m từng liều 50- 100 mg tới khi không còn co giật
Cyanur (acid cyanhydric)	- Natri nitrit - Natri hyposulfit	- Dung dịch 2%  - Ống 10 ml = 1,0g	- Tiêm chậm t/m 10- 20 ml - Tiêm chậm t/m 30- 50 ml

#### 4. MỘT SỐ THUỐC ĐẶC HIỆU DÙNG TRONG NHIỄM ĐỘC

##### 4.1. Dimercaprol

Trong chiến tranh thế giới thứ hai, ở Anh đã nghiên cứu các chất chống lại chất độc hóa học chứa hơi asen, đã tìm ra dimercaprol. Do đó dimercaprol còn gọi là British- anti-Lewisite (viết tắt là B.A.L).

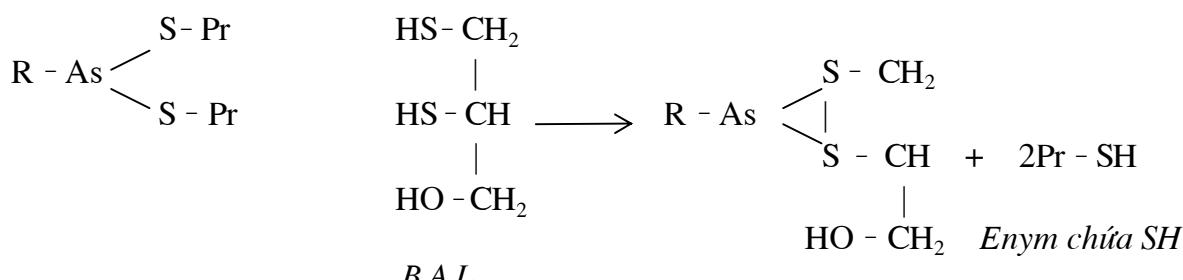
###### 4.1.1. Cấu trúc hóa học và lý hóa tính

Dimercaprol là 2, 3- dimercaptopropanol:

Là chất lỏng sánh, không màu, mùi khó chịu, tan trong dầu thực vật, trong rượu và các chất hòa tan hữu cơ khác.

###### 4.1.2. Tác dụng và cơ chế

Dimercaprol ngăn ngừa độc tính của những phức hợp thiol - kim loại, bằng cách phản ứng với kim loại để hình thành phức hợp dimercaprol - kim loại, đồng thời giải phóng hệ enzym có thiol; như trong ngộ độc asen, dimercaprol tác dụng với asen theo cách sau:



Dạng kết hợp chất asen  
với enzym chứa - SH

Phức hợp dimercaprol và hợp chất  
asen tan trong nước, thải  
theo nước tiểu

Khả năng tạo chelat của dimercaprol thay đổi tuỳ từng kim loại, mạnh nhất với thuỷ ngân, muối vàng và nửa kim loại như arsen.

Ngoài tác dụng lên hệ enzym chứa nhóm - SH, dimercaprol còn tác dụng trực tiếp lên các enzym được hoạt hóa bởi các ion kim loại như: Catalase, anhydrase carbonic, peroxydase.

#### **4.1.3. Tác dụng phụ của dimercaprol**

- Nhức đầu, buồn nôn, nôn, đau bụng
- Tăng huyết áp, tim đập nhanh.
- Bong tạm thời các niêm mạc, viêm kết mạc, chảy nước mũi, tăng tiết nước bọt.
- Đau cơ và vùng sau xương ức
- Khó chịu ở điểm tiêm, đôi khi áp xe.
- Ở trẻ em, sốt, giảm bạch cầu, đôi khi co giật
- Úc chế chức năng của tuyến giáp trong trường hợp dùng kéo dài.
- Thiếu máu tan máu trong trường hợp thiếu G<sub>6</sub>PD.

#### **4.1.4. Chỉ định, liều lượng**

Dùng trong điều trị ngộ độc arsen, thuỷ ngân, muối vàng. Nó cũng có giá trị như một chất bổ trợ cho CaNa<sub>2</sub> EDTA trong ngộ độc chì và cho penicilamin trong bệnh Wilson. Ít hiệu lực trong nhiễm độc bismuth, tali, đồng, crôm và никen.

- Tím tính cảm thụ của người bệnh: Lần tiêm đầu tiên 50 mg.
- Ngộ độc cấp: cách 4 giờ tiêm 4 mg/ kg cho 48 giờ đầu, rồi 3 mg/ kg 2 lần một ngày trong 8 ngày (liều tối đa 5 mg/ kg/ ngày).
- Ngộ độc慢: cách 4 giờ tiêm 2,5 mg/ kg cho 48 giờ đầu, rồi 2,5 mg/ kg 1 lần một ngày trong 10- 15 ngày.
- Tiêm bắp sâu, mỗi lần tiêm, chuyển chỗ tiêm; dùng bơm tiêm bằng thuỷ tinh.
- Kiềm hóa nước tiểu trong thời gian điều trị (để bảo vệ thận đối với tác dụng độc của những kim loại được giải phóng).

### **4.2. EDTA calci dinatri và EDTA dinatri**

#### **4.2.1. EDTA dinatri ( $Na_2$ EDTA)**

##### **4.2.1.1. Tác dụng**

Tác nhân chelat không có calci, khi vào cơ thể tạo phức dễ dàng với calci. Thải qua thận dưới dạng chelat của calci: 72% thải qua nước tiểu trong 2-4 giờ.

##### **4.2.1.2. Chỉ định:** Dùng điều trị những trường hợp quá tải calci:

- Da: Bệnh cứng bì, hội chứng Thibierge - Weissenbach.
- Máu: Tăng calci- máu.

**4.2.1.3. Chống chỉ định:** Suy thận nặng

**4.2.1.4. Cách dùng và liều lượng:**

Ống tiêm 10 ml, dung dịch để tiêm 5%.

Chỉ dùng trong những trường hợp cấp, 1- 2 ống tiêm được hòa loãng trong dung dịch huyết thanh mặn hay ngọt đẳng trương, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch rất chậm trong ngày (để tránh hiểm họa bệnh tetani). Một đợt điều trị trong 5 ngày và giữa những ngày đó phải được theo dõi, có thời gian nghỉ 7 ngày.

Viên bọc đường: 0,25g

Dùng cho điều trị ngoại trú và liều duy trì từ 6 - 8 viên bọc đường/ ngày.

Liều dùng: 5 ngày/ tuần lặp.

## **4.2.2. EDTA calci dinatri**

**4.2.2.1. Tác dụng**

EDTA là ethylendiamin tetra acetic acid. Thường dùng muối dinatra ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ , dinatri edetat) để làm tan nước, có khả năng “gắn” (chelate) calci. Nhưng  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  gây tetani do hạ calci máu, nên khi ngộ độc kim loại hóa trị 2 hoặc 3 (chì, đồng, sắt, coban, cadimi, chất phóng xạ) thì dùng dinatri calci edetat ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ ) sẽ tạo thành những phức bền, mất toàn bộ hoạt tính ion và độc tính của nó và không bị tái biến hạ calci máu: được thải qua thận: trong 24 giờ, 72% thuốc được tìm thấy dưới dạng chelat trong nước tiểu, thời gian nửa thải trừ ở huyết tương là 40 phút. Không khuếch tán qua dịch nã o- tủy.

**4.2.2.2. Chỉ định**

- Ngộ độc chì

- Ngộ độc kim loại nặng: Crôm (eczema của ximang), sắt (chứng nhiễm hemosiderin), coban, đồng, chất phóng xạ...

**4.2.2.3. Chống chỉ định**

Suy thận nặng

**4.2.2.4. Tác dụng phụ**

- Độc tính với thận: Thương tổn ống thận, al bumin- niệu, giảm niệu, suy thận (thông thường có hồi phục).

- Buồn nôn, đi lỏng, chuột rút cơ, sốt, đau cơ.

- Kéo dài thời gian prothrombin.

- Điều trị kéo dài có thể gây mất magnezi (ngừng điều trị và dùng một muối magnezi).

- Viêm tĩnh mạch huyết khối trong trường hợp dùng những dung dịch quá cô đặc.

**4.2.2.5. Cách dùng và liều lượng**

Ống tiêm 10 ml, có 0,50g.

- Đường tĩnh mạch: 15- 25 mg/ kg cơ thể, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch trong 250 - 500 ml dung dịch huyết thanh ngọt đẳng trương trong 1 - 2 giờ, 2 lần/ ngày; liều tối đa 50 mg/ kg/ ngày; chu kỳ điều trị trong 5 ngày liên, với khoảng cách tối thiểu 2 ngày giữa những chu kỳ điều trị. Kiểm tra nước tiểu hàng ngày và ngừng điều trị trong trường hợp bất thường.

- Đường tiêm bắp (dung dịch 20%): Được chỉ định trong bệnh não do ngộ độc chì, với tăng áp lực của dịch não tuỷ; 4 - 6 giờ tiêm 12,5 mg/ kg (tối đa 50 mg/ kg/ ngày). Dung dịch được hòa thêm với procain 1% để tiêm.

#### **4.3. Penicilamin**

Penicilamin (D- bêta, bêta- dimethylcystein) là chất thuỷ phân của penicilin, có thể tổng hợp.

Tạo chelat với kim loại nặng, hợp với những chất này thành những phức hòa tan và được thải qua nước tiểu. Trong cystein niệu, penicilamin hợp thành với cystein một phức hợp hòa tan.

Hấp thu tốt qua đường tiêu hóa; thời gian nửa thải trừ là 2 - 3 giờ, thải qua nước tiểu dưới dạng disulfid.

##### **4.3.1. Chỉ định và liều lượng**

- Bệnh Wilson: 500 mg/ ngày với 25 mg/ pyridoxin; điều trị cần được theo đuổi suốt đời.
- Ngộ độc chì và thuỷ ngân: 500 mg - 1,5g/ ngày trong 1 - 2 tháng. Trẻ em 30- 40 mg/ kg cân nặng.
- Cystein- niệu mạn (để phòng bệnh sỏi): 250 mg/ ngày, liều được tăng dần tối 500 mg, 4 lần/ ngày tùy theo sự chịu thuốc.
- Viêm niệu khớp mạn tiến triển: Tháng đầu 300 mg/ ngày; tháng thứ hai, thứ ba: 600 mg/ ngày, nếu sau 3 tháng điều trị không thấy có kết quả thì ngừng thuốc.
- Uống thuốc lúc đói, 2 giờ trước hoặc 3 giờ sau khi ăn.

##### **4.3.2. Chống chỉ định**

- Có thai, bệnh máu, bệnh thận, chứng nhược cơ
- Dị ứng với penicilin.

##### **4.3.3. Tác dụng phụ**

- Dị ứng, protein niệu, mất vị giác, khứu giác.
- Viêm niệu dây thần kinh
- Vàng da ứ mật
- Úc chế tuỷ xương: Thiếu máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu.

#### **4.4. Pralidoxim (2- PAM)**

**ĐƯỢC LÝ HỌC 2007 - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**(SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN HỆ BÁC SĨ ĐA KHOA)**

Xin xem bài “Thuốc tác dụng trên hệ cholinergic”, phần điều trị ngộ độc hợp chất phospho hữu cơ.

**CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. *Nêu 3 nguyên tắc trong điều trị ngộ độc thuốc cấp tính*
2. *Trình bày nguyên tắc loại trừ chất độc qua đường tiêu hóa.*
3. *Trình bày nguyên tắc loại trừ chất độc qua đường tiết niệu*
4. *Trình bày và phân tích cơ chế của nguyên tắc trung hòa chất độc trong cơ thể.*
5. *Trình bày cơ chế tác dụng và cách dùng EDTA, penic ilamin.*
6. *Trình bày các phương pháp điều trị triệu chứng và hồi phục trong nhiễm độc thuốc cấp tính.*