

TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y DƯỢC HỒNG ĐỨC



GIÁO TRÌNH
MÔN HỌC: DƯỢC LÝ
TRÌNH ĐỘ: CAO ĐẲNG

Thành phố Hồ Chí Minh, năm 2023

(Lưu hành nội bộ)

MỤC LỤC

CHƯƠNG 1. HẤP THU, PHÂN BỐ, CHUYỂN HOÁ, THẢI TRỪ	12
CHƯƠNG 2. TÁC DỤNG CỦA THUỐC.....	28
CHƯƠNG 3. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH	42
TRUNG ƯƠNG	42
Bài 1. THUỐC GÂY MÊ.....	42
Bài 2. THUỐC GÂY TÊ.....	54
Bài 3. THUỐC AN THẦN – GÂY NGỦ	61
Bài 4. THUỐC GIẢM ĐAU TRUNG ƯƠNG	70
Bài 5. THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH.....	84
Bài 6. THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG	93
Bài 7. THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN TÂM THẦN	100
CHƯƠNG 4. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH	116
THỰC VẬT.....	116

CHƯƠNG 1. HẤP THU, PHÂN BỐ, CHUYỂN HOÁ, THẢI TRỪ

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 1

Chương 1 giới thiệu tổng quan quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào giải thích được quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc trong cơ thể khi hướng dẫn sử dụng thuốc.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 1

Sau khi học xong chương này, người học có khả năng:

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc.

- Vận dụng các kiến thức đã học để giải thích quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc trong cơ thể.

➤ **Về kỹ năng:**

- Phân biệt được quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc trong cơ thể.

- Giải thích được quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc cụ thể.

➤ **Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:**

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu trong học tập.

- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP CHƯƠNG 1

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập chương 1 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 1) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 1 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 1

- **Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng:** Phòng học lý thuyết

- **Trang thiết bị máy móc:** Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác

- **Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu:** Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh, và các tài liệu liên quan.

- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ CHƯƠNG 1

- Nội dung:

- ✓ *Kiến thức: Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức*
- ✓ *Kỹ năng: Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.*
- ✓ *Năng lực tự chủ và trách nhiệm: Trong quá trình học tập, người học cần:*
 - + *Nghiên cứu bài trước khi đến lớp*
 - + *Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.*
 - + *Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.*
 - + *Nghiêm túc trong quá trình học tập.*

- Phương pháp kiểm tra đánh giá:

- ✓ *Điểm kiểm tra thường xuyên: không có*
- ✓ *Kiểm tra định kỳ lý thuyết: không có*

NỘI DUNG CHƯƠNG 1

1. Hấp thu

Hấp thu là sự xâm nhập của thuốc vào vòng tuần hoàn chung của cơ thể. Để có thể xâm nhập vào vòng tuần hoàn chung, phân bố đến các tổ chức và thải trừ, thuốc phải vượt qua các màng sinh học của các tổ chức khác nhau theo các phương thức vận chuyển khác nhau.

1.1. Vận chuyển thuốc qua màng sinh học

Có nhiều loại màng tế bào khác nhau nhưng chúng đều có những thuộc tính và chức năng cơ bản giống nhau. Màng tế bào rất mỏng, có bề dày từ 7,5 - 10nm, có tính đàn hồi và có tính thấm chọn lọc. Thành phần cơ bản của màng là protein và lipid. Màng được chia thành 3 lớp, hai lớp ngoài gồm các phân tử protein và một số enzym, đặc biệt là enzym phosphatase, lớp giữa gồm các phân tử phospholipid. Chính bản chất lipid của màng đã cản trở sự khuếch tán qua màng của chất tan trong nước như glucose, các ion... Ngược lại, các chất tan trong lipid dễ dàng chuyển qua màng. Do đặc điểm cấu trúc của các protein đã tạo thành các kênh chứa đầy nước xuyên qua màng. Qua các ống đó các chất tan trong nước có phân tử nhỏ dễ dàng khuếch tán qua màng.

1.1.1. Khuếch tán thụ động

Khuếch tán thụ động (còn gọi là khuếch tán đơn thuần hoặc sự thẩm) là quá trình thuốc khuếch tán từ nơi có nồng độ cao về nơi có nồng độ thấp. Mức độ và tốc độ khuếch tán tỷ lệ thuận với sự chênh lệch về nồng độ thuốc giữa hai bên màng, diện tích bề mặt của màng, hệ số khuếch tán của thuốc và tỷ lệ nghịch với bề dày của màng.

Bản chất cấu tạo của màng là từ những phân tử lipoprotein nên những thuốc có hệ số phân bố lipid/nước lớn sẽ dễ khuếch tán qua màng. Đối với những thuốc có bản chất là acid yếu hoặc base yếu, mức độ khuếch tán phụ thuộc vào mức độ phân ly của thuốc, mà mức độ phân ly phụ thuộc vào pK_a của thuốc và pH của môi trường. Những thuốc có bản chất là acid yếu khi pH môi trường càng nhỏ hơn giá trị pK_a của chúng thì càng ít phân ly, do đó càng dễ khuếch tán qua màng. Những thuốc có bản chất là base yếu khi pH môi trường càng lớn hơn giá trị của pK_a càng dễ khuếch tán qua màng.

1.1.2. Khuếch tán thuận lợi

Khuếch tán thuận lợi là quá trình khuếch tán có sự tham gia của chất vận chuyển hay còn được gọi là chất mang. Động lực của quá trình khuếch tán thuận lợi cũng là sự chênh lệch nồng độ giữa hai bên màng. Thuốc được gắn với một protein đặc hiệu (chất mang) và chuyển từ nơi có nồng độ cao về nơi có nồng độ thấp qua các ống chứa nước của màng. Vì có tính đặc hiệu nên chất mang chỉ gắn với một số thuốc nhất định và sẽ đạt trạng thái bão hoà khi chất mang không còn các vị trí liên kết tự do.

1.1.3. Vận chuyển tích cực

Vận chuyển tích cực là loại vận chuyển đặc biệt, thuốc được chuyển qua màng nhờ có chất mang. Vận chuyển tích cực có một số đặc điểm sau:

- Thuốc có thể vận chuyển ngược với bậc thang nồng độ.
- Cần phải cung cấp năng lượng cho quá trình vận chuyển. Năng lượng được tạo ra do quá trình chuyển ATP thành ADP.
- Vận chuyển có tính chọn lọc.
- Có sự cạnh tranh giữa những chất có cấu trúc hoá học tương tự.
- Bị ức chế không cạnh tranh bởi những chất độc chuyển hoá do làm hao kiệt năng lượng.

Ví dụ: một số glycosid tim được vận chuyển theo cơ chế này dưới sự hỗ trợ của “bơm Natri” với nguồn năng lượng từ ATP.

1.1.4. Lọc

Các chất hòa tan trong nước, có phân tử lượng thấp (100 – 200 dalton) có thể chuyển qua màng cùng với nước một cách dễ dàng nhờ các ống chứa đầy nước xuyên qua màng. Động lực của sự vận chuyển này là do chênh lệch về áp lực thủy tĩnh hoặc áp suất thẩm thấu giữa hai bên màng. Quá trình các chất vận chuyển theo cơ chế trên gọi là “lọc”. Quá trình này không chỉ phụ thuộc vào mức độ chênh lệch áp suất thủy tĩnh hoặc áp suất thẩm thấu giữa hai bên màng, mức độ và tốc độ lọc mà còn phụ thuộc vào đường kính và số lượng của ống dẫn nước giữa các loại màng.

Ví dụ: hệ số lọc ở màng mao mạch tiêu cầu thận lớn gấp hàng trăm lần so với màng mao mạch ở bắp thịt.

1.2. Các đường đưa thuốc vào cơ thể và sự hấp thu thuốc

Tùy theo mỗi dạng bào chế, mục đích điều trị, trạng thái bệnh lý, người ta lựa chọn đường đưa thuốc vào cơ thể cho phù hợp nhằm đạt hiệu quả điều trị cao. Nhìn chung có thể xếp vào hai loại đường chính là đường tiêu hoá và ngoài đường tiêu hoá.

Đường tiêu hoá tính từ niêm mạc miệng đến hậu môn. Trừ loại thuốc đặt dưới lưỡi và thuốc dùng qua đường trực tràng còn lại thuốc dùng đường uống sẽ trải qua từ đầu đến cuối ống tiêu hoá và sẽ được hấp thu với mức độ khác nhau ở các phần khác nhau của ống tiêu hoá.

Các đường khác đưa thuốc vào cơ thể như tiêm, khí dung... cũng có những đặc điểm hấp thu rất khác nhau.

1.2.1. Hấp thu qua niêm mạc miệng

Khi uống thuốc chỉ lưu lại ở khoang miệng một thời gian rất ngắn (2 - 10 giây) rồi chuyển nhanh xuống dạ dày nên hầu như không có sự hấp thu ở đây. Tuy nhiên nếu dùng thuốc dưới dạng viên ngậm hoặc đặt dưới lưỡi thì một số

thuốc ưa lipid không bị ion hoá sẽ nhanh chóng được hấp thu theo cơ chế khuếch tán đơn thuần. Niêm mạc miệng, đặc biệt vùng dưới lưỡi có hệ mao mạch phong phú nằm ngay lớp dưới màng đáy của tế bào biểu mô nên thuốc được hấp thu nhanh, vào thẳng vòng tuần hoàn chung không qua gan, tránh được nguy cơ bị phá huỷ bởi dịch tiêu hoá và chuyển hoá bước một ở gan. Trong thực tế lâm sàng người ta đặt dưới lưỡi một số thuốc chống cơn đau thắt ngực như nitroglycerin, isosorbid dinitrat, nifedipin (adalat); thuốc chống co thắt phế quản như isoprenalin, một số hormon...

Các thuốc dùng qua niêm mạc miệng cần phải tan trong nước, không gây kích ứng niêm mạc và không có mùi khó chịu.

1.2.2. Hấp thu qua niêm mạc dạ dày

Sau khi uống, thuốc từ khoang miệng đi nhanh qua thực quản (khoảng 10 giây đối với chất rắn, 1 - 2 giây đối với chất lỏng) rồi chuyển xuống dạ dày. Niêm mạc dạ dày chủ yếu là niêm mạc tiết, không có nhung mao, khe hở giữa các tế bào biểu mô rất hẹp. Mặt khác ở dạ dày hệ thống mao mạch ít hơn nhiều so với ruột non; pH dịch dạ dày lại rất thấp (từ 1 - 3) nên nói chung chỉ những thuốc có bản chất là acid yếu (thuốc ngủ barbituric, các salicylat...), một số thuốc có hệ số phân bố lipid/nước cao mới được hấp thu qua niêm mạc dạ dày.

1.2.3. Hấp thu qua niêm mạc ruột non

Niêm mạc ruột non là nơi hấp thu tốt nhất trong số các niêm mạc đường tiêu hoá và hầu hết các thuốc được hấp thu ở đây vì có một số đặc điểm sau:

- Diện tích tiếp xúc lớn. Ruột non bao gồm tá tràng, hồi tràng và hồi tràng. Trên niêm mạc ruột non bắt đầu từ hồi tràng kéo dài xuống cách hồi tràng 60 - 70cm có những van ngang hình liềm. Trên niêm mạc và trên những van ngang có rất nhiều nhung mao (mỗi mm² niêm mạc có khoảng 20 - 40 nhung mao). Tổng diện tích tiếp xúc của các nhung mao vào khoảng 40 - 50m². Bờ tự do của các tế bào biểu mô của nhung mao lại chia thành các vi nhung mao nên diện tích hấp thu của niêm mạc ruột non được tăng lên rất nhiều.

- Hệ thống mao mạch phong phú tạo điều kiện cho việc hấp thu. Nằm ngay dưới lớp màng đáy của tế bào biểu mô của nhung mao là hệ thống dày đặc các mao mạch với lưu lượng máu cao (khoảng 0,9 lít/phút).

- pH thay đổi từ acid nhẹ đến kiềm nhẹ (từ 5 - 8) thích hợp cho việc hấp thu các nhóm thuốc có tính kiềm hoặc acid khác nhau.

Ở tá tràng, môi trường acid nhẹ (pH = 5 - 6) thuận tiện cho việc hấp thu thuốc có bản chất là acid yếu như penicillin, griseofulvin, acid amin, chất điện giải, muối sắt... Nhưng mức độ hấp thu không lớn vì chiều dài của tá tràng ngắn, thuốc đi qua nhanh (chỉ vào khoảng 2 - 10 giây).

Dịch hồi tràng có pH = 6 - 7, thời gian thuốc lưu lại hồi tràng tương đối lâu (2 - 2,5 giờ), diện tiếp xúc lớn. Ngoài ra, đối với những thuốc ở dạng viên bao, đặc biệt là viên bao tan trong ruột sẽ tạo nồng độ cao ở ruột nên hầu

hết các thuốc kể cả acid yếu và base yếu đều được hấp thu tốt qua niêm mạc hồng tràng như amphetamin, atropin, các barbiturat... Tuy nhiên, những chất có tính acid mạnh hoặc base mạnh, những chất có điện tích lớn và phân ly mạnh như các dẫn chất amonium bậc 4, streptomycin... ít được hấp thu.

Môi trường dịch hồi tràng kiềm nhẹ với pH = 7 - 8, thuốc lưu lại khá lâu (khoảng 3 - 6 giờ) nên những phần thuốc còn lại sau khi qua hồng tràng phần lớn được hấp thu ở đây.

- Có chứa rất nhiều các enzym tiêu hóa như dịch tụy (amylase, lipase, esterase, chymotrypsin...), dịch ruột (chứa natri hydrocarbonat, mucin, lipase, invertin...), dịch mật, muối mật có tác dụng nhũ tương hoá các chất tan trong lipid, tăng khả năng hấp thu các vitamin tan trong dầu như vitamin A, D, E, K.

- Ở niêm mạc ruột non có nhiều các chất mang nên ngoài cơ chế khuếch tán đơn thuần, quá trình hấp thu thuốc còn được thực hiện theo cơ chế khuếch tán thuận lợi và vận chuyển tích cực. Như vậy, hầu hết các thuốc tùy theo tính chất chúng có thể được hấp thu qua niêm mạc ruột non theo những cơ chế khác nhau.

1.2.4. Hấp thu qua niêm mạc ruột già

Sự hấp thu thuốc của niêm mạc ruột già kém hơn nhiều so với niêm mạc ruột non vì diện tích tiếp xúc nhỏ hơn (chiều dài của ruột già ngắn hơn nhiều so với ruột non, trên niêm mạc lại không có các nhung mao và vi nhung mao), ít các enzym tiêu hoá. Chức năng chủ yếu của niêm mạc ruột già là hấp thu nước, Na⁺, Cl⁻, K⁺ và một số chất khoáng. Ngoài ra một số chất tan trong lipid cũng được hấp thu ở đây.

Đặc biệt phần cuối của ruột già (trực tràng) có khả năng hấp thu thuốc tốt hơn vì có hệ tĩnh mạch phong phú. Tĩnh mạch trực tràng dưới và tĩnh mạch trực tràng giữa (nằm ở 2/3 dưới của trực tràng) đổ máu về tĩnh mạch chủ dưới rồi về tim không qua gan. Tĩnh mạch trực tràng trên đổ máu về tĩnh mạch cửa, qua gan. Như vậy, khi dùng qua đường trực tràng tùy theo thuốc nằm ở phần nào của trực tràng mà nó có thể vào thẳng tĩnh mạch chủ dưới không qua gan hoặc phải qua gan (bị chuyển hoá bước một ở gan).

Dùng thuốc qua đường trực tràng ngoài mục đích tác dụng tại chỗ (điều trị táo bón, trĩ, viêm trực tràng kết...) còn dùng để có được tác dụng toàn thân như thuốc ngủ, thuốc an thần, thuốc hạ sốt, giảm đau... Cần lưu ý ở trực tràng do chứa lượng dịch ít, nồng độ thuốc đậm đặc nên thuốc được hấp thu nhanh với lượng đáng kể, do đó trong một số trường hợp tác dụng mạnh hơn đường uống. Vấn đề này cần phải chú ý đối với trẻ em và người già.

Dạng thuốc dùng qua đường trực tràng là thuốc đạn hoặc thuốc thụt. Người ta dùng đường trực tràng trong những trường hợp không uống được (hôn mê, tắc ruột, co thắt thực quản...) hoặc thuốc có mùi vị khó chịu.

1.2.5. Hấp thu qua đường tiêm dưới da, tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch

Có nhiều đường tiêm khác nhau nhưng thông dụng nhất là tiêm dưới da, tiêm bắp thịt và tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền.

- Khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thuốc hấp thu nhanh hơn, hoàn toàn hơn so với đường uống và ít nguy cơ rủi ro hơn so với tiêm tĩnh mạch. Tốc độ hấp thu qua đường tiêm dưới da và tiêm bắp phụ thuộc vào độ tan của thuốc, nồng độ dung dịch tiêm, vị trí tiêm (sự phân bố mao mạch và lưu lượng máu đến nơi tiêm).

Tiêm dưới da thuốc hấp thu chậm hơn và đau hơn tiêm bắp vì ở dưới da có nhiều ngọn dây thần kinh cảm giác hơn và hệ thống mao mạch ít hơn ở bắp (bề mặt tiếp xúc của mạng lưới mao mạch ở dưới da nhỏ hơn ở bắp từ 4 - 6 lần). Mặt khác, ở bắp khả năng thiết lập lại cân bằng về áp suất thẩm thấu nhanh hơn ở dưới da.

- Tiêm tĩnh mạch là đưa thẳng thuốc vào máu nên thuốc hấp thu hoàn toàn, thời gian tiêm tàng rất ngắn, đôi khi gần bằng không. Dùng đường tiêm tĩnh mạch trong trường hợp cần có sự can thiệp nhanh của thuốc (giải độc khi bị ngộ độc, truyền máu trong mất máu cấp) hoặc đối với những chất gây hoại tử khi tiêm bắp như dung dịch CaCl_2 , uabain...

Cần chú ý không tiêm tĩnh mạch các hỗn dịch, các dung dịch dầu, các chất gây kết tủa protein huyết tương và nói chung các chất không đồng tan với máu vì có thể gây tắc mạch, cũng không tiêm tĩnh mạch các chất gây tan máu hoặc độc với tim. Tốc độ tiêm tĩnh mạch không được quá nhanh (ít nhất phải bằng một chu kỳ tim) và khi tiêm nhanh sẽ tạo ra một nồng độ thuốc cao đột ngột dễ gây trụy tim, hạ huyết áp, thậm chí có thể gây tử vong.

1.2.6. Hấp thu qua đường hô hấp

Phổi được cấu tạo từ các ống dẫn khí (các phế quản và tiểu phế quản) và các phế nang. Các phế nang và các ống dẫn khí có mạng mao mạch phong phú bao quanh. Đặc biệt bề mặt tiếp xúc của các phế nang rất lớn ($70 - 100\text{m}^2$) nên thuận lợi cho việc trao đổi khí và hấp thu thuốc.

Phổi là nơi hấp thu thích hợp nhất đối với các chất khí rồi đến các chất lỏng bay hơi như thuốc mê thể khí. Các chất rắn cũng được dùng qua đường hô hấp dưới dạng khí dung để điều trị viêm nhiễm đường hô hấp, cắt cơn hen.

Tốc độ và mức độ hấp thu của những thuốc ở dạng này phụ thuộc chủ yếu vào kích thước của các tiểu phân (thích hợp nhất là $1 - 3\mu\text{m}$).

1.2.7. Hấp thu qua da

Thông thường người ta dùng thuốc bôi ngoài da với mục đích tác dụng tại chỗ. Khả năng hấp thu của da nguyên vẹn (không bị tổn thương) kém hơn nhiều so với niêm mạc. Lớp biểu bì bị sừng hóa chính là “hàng rào” hạn chế sự hấp thu của da. Lớp biểu bì này không có hệ thống mao mạch và chứa một hàm lượng nước rất thấp (khoảng 10%) do đó hầu như thuốc không được hấp thu ở đây mà chỉ có một lượng không đáng kể đi qua da để rồi tiếp tục được hấp thu.

Những chất ưa lipid đồng thời lại có tính ưa nước ở mức độ nhất định, được hấp thu một phần qua da. Ngược lại, những chất chỉ ưa lipid mà không ưa nước được hấp thu rất ít qua da.

Khi bị tổn thương mất lớp “hàng rào” bảo vệ khả năng hấp thu của da tăng lên rất nhiều, có thể gây ngộ độc nhất là khi bị tổn thương diện rộng. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ lớp tế bào sừng hóa chưa phát triển nên da có khả năng hấp thu tốt hơn do đó cần thận trọng khi dùng thuốc ngoài da cho trẻ. Đó cũng là lý do vì sao những trẻ bị eczema không nên bôi các chế phẩm có các corticoid mạnh.

Ngoài việc dùng thuốc bôi trên da với tác dụng tại chỗ, ngày nay người ta đã dùng nhiều thuốc trên da với tác dụng toàn thân dưới dạng miếng dán. Phương pháp này thường dùng cho những thuốc có hiệu lực mạnh, liều dùng thấp ($< 10\text{mg/ngày}$) đồng thời những thuốc có nửa đời sinh học rất ngắn hoặc chuyển hóa bước một qua gan cao như nitrofurantoin, nitroglycerin, propranolol, alprenolol, lidocain... Dùng thuốc hấp thu qua da dưới dạng miếng dán có ưu điểm là nó có thể duy trì được nồng độ ở huyết tương ổn định trong thời gian dài. Tuy nhiên, dạng thuốc này có nhược điểm là có thể gây dị ứng hoặc kích ứng tại chỗ. Trong trường hợp đó nên thay đổi vị trí dán khoảng 3 ngày/lần, thậm chí có thể ngắn hơn.

1.2.8. Hấp thu qua các đường khác

Ngoài các đường dùng đã nêu ở trên thuốc còn được sử dụng theo nhiều đường khác như gây tê tủy sống, tiêm vào màng khớp các hormon vỏ thượng thận để điều trị viêm khớp dạng thấp, nhỏ thuốc vào niêm mạc mũi để điều trị viêm mũi. Niêm mạc mũi có khả năng hấp thu gần tương đương với niêm mạc dưới lưỡi nên khi dùng các chất cường α – adrenergic dưới dạng thuốc nhỏ mũi có thể gây tăng huyết áp, tăng nhịp tim đặc biệt đối với trẻ em. Khi dùng thuốc nhỏ mắt để điều trị các bệnh về mắt, một phần thuốc có thể được hấp thu, đặc biệt là các thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu.

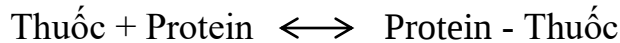
2. Phân bố

Sau khi được hấp thu vào máu thuốc có thể tồn tại dưới dạng tự do, một phần liên kết với protein huyết tương hoặc một số tế bào máu, ngoài ra đối với một số ít thuốc có thể một phần bị phân huỷ ngay trong máu. Từ máu thuốc được vận chuyển đến các tổ chức khác nhau của cơ thể.

2.1. Liên kết thuốc với protein huyết tương

Liên kết thuốc với protein huyết tương có ảnh hưởng rất lớn đến sự phân bố thuốc trong các tổ chức do đó có ý nghĩa quan trọng đối với tác dụng của thuốc. Trong đa số các trường hợp protein huyết tương liên kết với thuốc chủ yếu là albumin, nhưng cũng có một số trường hợp là globulin (thường là các chất có nguồn gốc nội sinh như các corticoid, insulin, testosterone, estrogen, vitamin D...).

Tuỳ theo cấu trúc hoá học của thuốc, liên kết thuốc với protein có thể theo những cơ chế khác nhau như liên kết ion, liên kết hydrogen, liên kết lưỡng cực... Liên kết thuốc với protein huyết tương thường có tính thuận nghịch, chỉ có rất ít trường hợp là không thuận nghịch (các trường hợp liên kết đồng hoá trị đối với các dẫn chất alkyl kim hãm tế bào). Ở dạng liên kết thuốc không có tác dụng (vì phân tử lớn không đi qua được thành mao mạch đến các tổ chức), chỉ ở dạng tự do mới có tác dụng. Giữa dạng tự do và dạng liên kết luôn luôn có sự cân bằng động. Khi nồng độ thuốc ở dạng tự do trong huyết tương giảm, thuốc từ dạng liên kết sẽ giải phóng ra dưới dạng tự do. Vì thế có thể coi dạng liên kết của thuốc với protein huyết tương là phần dự trữ của thuốc trong cơ thể.



Mặc dù liên kết thuốc với protein huyết tương không có tính đặc hiệu nhưng do vị trí liên kết có giới hạn nhất định nên khi dùng đồng thời hai thuốc có thể có cạnh tranh liên kết, đặc biệt khi hai thuốc có sự chênh lệch lớn về ái lực đối với protein huyết tương. Trong thực tế lâm sàng đã có những trường hợp tai biến xảy ra do cạnh tranh liên kết protein huyết tương.

Ví dụ:

- Hạ đường huyết đột ngột do dùng đồng thời tolbutamid với phenylbutazon vì phenylbutazon có khả năng liên kết cao với protein huyết tương (98%) nên đã tranh chấp protein, dẫn đến nồng độ tolbutamid ở dạng tự do cao hơn bình thường gây hạ đường huyết đột ngột.
- Chảy máu do dùng đồng thời các thuốc chống đông nhóm coumarol với các thuốc có ái lực cao với protein huyết tương.

Trong một số trường hợp bệnh lý hoặc sinh lý, số lượng và chất lượng protein huyết thay đổi sẽ làm thay đổi sự gắn thuốc vào protein.

Khi kết hợp với protein, các thuốc là bán kháng nguyên trở thành kháng nguyên hoàn toàn có thể gây dị ứng.

2.2. Phân bố thuốc đến các tổ chức

Thuốc ở dạng tự do trong huyết tương sẽ đi qua thành mao mạch để đến các tổ chức. Sự phân bố thuốc đến các tổ chức phụ thuộc vào nhiều yếu tố:

- Cấu trúc hoá học và lý hoá tính của thuốc (kích thước phân tử, hệ số phân bố lipid/nước, ái lực của thuốc với protein của tổ chức...).

Ví dụ: carbon monoxid có ái lực cao với heme nên nó được phân bố chủ yếu trong hồng cầu (gắn với hemoglobin) và globin cơ (myoglobin); thủy ngân phân bố nhiều trong các tổ chức giàu keratin (móng tay, tóc, da)...

- Lưu lượng máu đến tổ chức, tính thấm của màng, hàm lượng lipid ở tổ chức...

Bảng 1.1. Lưu lượng máu ở một số tổ chức của người lớn
(theo Thews, Mutscher, Vaupel qua Enst Mutshler, M.D)

Tổ chức	Khối lượng (kg)	Lưu lượng máu (ml/kg)
Thận	0,3	1200
Gan	1,5	1500
Tim	0,3	250
Não	1,4	780
Da	5,0	250
Cơ vân	30,0	900

- Trong trường hợp bệnh lý quá trình phân bố thuốc có thể bị thay đổi do sự rối loạn của một số chức năng sinh lý nào đó của cơ thể.

Một số tổ chức do có những đặc điểm riêng về cấu trúc nên sự phân bố thuốc ở đây có những nét khác biệt cần phải tính đến trong thực tế lâm sàng.

2.2.1. Phân bố thuốc vào não và dịch não tủy

Bình thường ở người trưởng thành thuốc khó thấm qua mao mạch để vào não hoặc dịch não tủy vì chúng được bảo vệ bởi lớp “hàng rào máu - não” hoặc hàng rào máu - dịch não tủy”. Các tế bào nội mô của mao mạch não và dịch não tủy được gắn kết khít với nhau không có các khe (gap) như mao mạch của các tổ chức khác. Ngoài ra các mao mạch não còn được bao bọc bởi lớp tế bào hình sao dày đặc nên các chất có nguồn gốc ngoại sinh khó thấm vào não và dịch não tủy. Tuy nhiên những chất tan trong dầu mỡ có thể thấm qua các “hàng rào” để vào não hoặc dịch não tủy. Các acid amin, glucose và các chất dinh dưỡng khác được chuyển vào hệ thần kinh trung ương nhờ các chất vận chuyển. Khi tổ chức thần kinh trung ương bị viêm, “hàng rào bảo vệ” bị tổn thương, một số thuốc (các kháng sinh...) có thể vào não dễ dàng hơn. Ở trẻ sơ sinh do hàm lượng myelin ở tổ chức thần kinh còn thấp nên thuốc cũng dễ xâm nhập vào não hơn.

2.2.2. Phân bố thuốc qua rau thai

Thuốc cũng như các chất dinh dưỡng từ máu mẹ vào máu thai nhi phải qua “hàng rào rau thai” bao gồm lớp hợp bào lá nuôi, nhưng mao đệm và nội mô các mao mạch rốn. “Hàng rào rau thai” rất mỏng, bề dày vào khoảng 25μm (cuối thời kỳ mang thai chỉ dày 2 - 6μm), diện tích trao đổi lớn (50m²), lưu lượng máu cao (500ml/phút) và có nhiều chất vận chuyển nên nhiều thuốc từ mẹ qua rau thai vào thai nhi. Vì vậy trong thời kỳ mang thai người mẹ cần thận trọng khi dùng thuốc để tránh những ảnh hưởng xấu đến thai nhi.

Đặc biệt, trong 12 tuần lễ đầu của thai kỳ một số thuốc có thể gây độc cho phôi hoặc có thể gây quái thai như thalidomid, các chất chống chuyển hoá của tế bào... Đến thời điểm sinh đẻ, rau thai đã biến chất, nhiều thuốc dùng cho mẹ có thể chuyển sang con dễ dàng, gây độc cho trẻ sơ sinh như thuốc mê, thuốc giảm đau gây ngủ (morphin, pethidin...), các thuốc an thần, chống lo âu thuộc dẫn chất benzodiazepin...

3. Chuyển hoá

Chuyển hoá (hay còn gọi là sinh chuyển hoá) đối với thuốc là quá trình biến đổi của thuốc trong cơ thể dưới ảnh hưởng của các enzym tạo nên những chất ít nhiều khác với chất mẹ, được gọi là chất chuyển hoá.

Trừ một số ít thuốc khi vào cơ thể không bị biến đổi được thải trừ nguyên vẹn như các chất vô cơ thân nước, strychnin, các kháng sinh nhóm aminoglycosid... còn phần lớn các thuốc đều bị chuyển hoá trước khi thải trừ.

Chuyển hoá thuốc có thể xảy ra ở các tổ chức khác nhau như thận, phổi, lách, máu... nhưng chủ yếu xảy ra ở gan.

Bản chất của chuyển hoá thuốc là quá trình biến đổi thuốc trong cơ thể từ không phân cực thành phân cực hoặc từ phân cực yếu thành phân cực mạnh để dễ đào thải (dạng phân cực ít tan trong lipid nên không được tái hấp thu ở tế bào ống thận).

3.1. Ảnh hưởng của chuyển hoá đối với tác dụng sinh học và độc tính của thuốc

- Nói chung qua chuyển hoá phần lớn các thuốc bị giảm hoặc mất độc tính, giảm hoặc mất tác dụng.

Ví dụ: procain bị thủy phân thành acid para aminobenzoic và dimethylamino ethanol không còn tác dụng gây tê, 6-mercaptopurin bị oxy hoá thành 6-mercaptopuric acid không còn tác dụng chống ung thư.

Mặt khác, qua chuyển hoá thuốc dễ dàng bị thải trừ. Chính vì những lý do trên người ta nói quá trình chuyển hoá là quá trình khử độc của cơ thể đối với thuốc.

- Một số thuốc qua chuyển hoá vẫn giữ được tác dụng dược lý như chất mẹ nhưng mức độ có thể thay đổi ít nhiều.

Ví dụ: desipramin là chất chuyển hoá của imipramin có tác dụng chống trầm cảm tương tự imipramin; chất chuyển hoá của acetohexamid là L-hydroxyhexamid có tác dụng hạ đường huyết mạnh hơn chất mẹ.

- Một số thuốc chỉ sau khi chuyển hoá mới có tác dụng.

Ví dụ: levodopa có tác dụng chống parkinson là do khi vào cơ thể bị chuyển hoá thành dopamin; vitamin D₃ bị chuyển hoá thành 1, 2 dihydroxycalciferol có tác dụng tăng hấp thu calci ở ruột...

- Đặc biệt có một số chất sau khi bị chuyển hoá lại tăng độc tính.

Ví dụ: carbon tetrachlorid (CCl_4) gây ra hoại tử tế bào gan là do trong cơ thể tạo thành CCl_3 . Primaquin trong cơ thể bị oxy hoá tạo thành 5 hydroxy hoặc 5, 6 dihydroxy primaquin có thể gây độc với máu (giảm bạch cầu, tan máu...).

3.2. Những phản ứng chuyển hoá

Các phản ứng chuyển hoá được chia thành hai phase:

- Phase I (phase giáng hoá) gồm các phản ứng oxy hoá - khử, thuỷ phân. Qua những phản ứng này các nhóm phân cực sẽ gắn vào các phân tử thuốc. Nhiều khi phase I là điều kiện cần thiết để thực hiện phase II.

- Phase II (phase liên hợp) gồm các phản ứng liên kết giữa thuốc hoặc sản phẩm chuyển hoá của thuốc với một số chất nội sinh (acid glucuronic, glycin, glutamin, glutathion, sulfat...). Phần lớn những sản phẩm liên hợp có tính phân cực mạnh, không có hoạt tính dược lý, ít hoặc không độc (riêng sản phẩm acetyl liên hợp và methyl liên hợp không tăng mức độ phân cực).

3.3. Cảm ứng enzym và ức chế enzym

Hầu hết các phản ứng chuyển hoá thuốc xảy ra trong cơ thể đặc biệt là ở gan đều có sự tham gia của các enzym khác. Do đó những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình sinh tổng hợp hoặc ức chế enzym ở gan sẽ ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc.

3.3.1. Cảm ứng enzym

Cảm ứng enzym là hiện tượng tăng cường mức độ enzym chuyển hoá thuốc dưới ảnh hưởng của một chất nào đó. Chất gây tăng cường mức độ enzym được gọi là chất gây cảm ứng enzym. Các chất khác nhau có thể gây cảm ứng đối với những hệ enzym khác nhau. Trong đó nhóm gây cảm ứng kiểu phenobarbital có vai trò rất quan trọng trong chuyển hoá thuốc. Các chất trong nhóm này có tác dụng tăng sinh lưới nội mô gan dẫn đến tăng cường tổng hợp một số enzym chuyển hoá thuốc ở gan như cytochrom P450, glucuronyl transferase, glutathion-S-transferase, epoxid hydrolase... Vì cảm ứng enzym liên quan đến tổng hợp protein mới nên ảnh hưởng tối đa của nó thể hiện sau 2 - 3 tuần kể từ khi dùng chất gây cảm ứng và tiếp tục kéo dài một vài tuần lễ kể từ khi ngưng chất gây cảm ứng. Kết quả của cảm ứng enzym là tăng cường sinh tổng hợp enzym gan nên làm tăng chuyển hoá, rút ngắn thời gian bán thải của thuốc do đó ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

Phần lớn các trường hợp sau khi chuyển hoá thuốc bị giảm hoặc mất tác dụng nên trong những trường hợp này cảm ứng enzym làm giảm hoặc mất tác dụng của thuốc.

- Đối với một số thuốc chỉ sau khi chuyển hoá mới có tác dụng hoặc tăng độc tính thì cảm ứng enzym làm tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc.

- Một số thuốc sau khi dùng nhắc đi nhắc lại một số lần sẽ gây cảm ứng enzym chuyển hoá của chính nó. Đó là hiện tượng “quen thuốc” do cảm ứng enzym như phenytoin, meprobamat... Cho đến nay người ta đã tìm thấy trên 200

chất gây cảm ứng enzym trong đó phenobarbital là chất gây cảm ứng rất mạnh, ảnh hưởng đến chuyển hoá của nhiều thuốc.

Bảng 1.2. Một số chất gây cảm ứng enzym

Chất gây cảm ứng enzym	Chất bị tăng chuyển hoá
Phenobarbital	Diphenylhydantoin, warfarin, dicoumarol, griseofulvin, rifampicin, cortisol, clorpromazin, thuốc tránh thai (uống), bilirubin...
Phenylbutazol	Aminophenazon, warfarin, dicoumarol, cortisol
Rifampicin	Thuốc tránh thai (uống)
Diazepam	Pentobarbital, bilirubin...
Cloralhydrat	Dicoumarol
Barbital	Dicoumarol
Glutethimid	Warfarin
Griseofulvin	Warfarin

3.3.2. *Ức chế enzym*

Bên cạnh những chất gây cảm ứng enzym còn có những chất ức chế enzym, làm giảm quá trình chuyển hoá thuốc dẫn đến tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc. Ức chế enzym chủ yếu là do giảm quá trình tổng hợp enzym ở gan hoặc do tăng phân huỷ enzym, do tranh chấp vị trí liên kết của enzym làm mất hoạt tính của enzym.

Bảng 1.3. Một số chất gây ức chế enzym

Chất gây ức chế enzym	Chất bị giảm chuyển hoá
Cimetidin	Diazepam, thuốc chống đông máu (uống), phenytoin, theophylin...
Dasulfiram	Ethanol, phenytoin, thuốc chống đông máu (uống)
Metronidazol	Thuốc chống đông máu (uống)
Cloramphenicol	Phenytoin, thuốc chống đông máu (uống)
Isoniazid	Phenytoin

4. Thải trừ

Quá trình bài tiết dẫn đến sự giảm nồng độ thuốc trong cơ thể. Thông thường kết quả của chuyển hoá cũng làm giảm nồng độ có hiệu lực của thuốc. Do đó trong nhiều trường hợp người ta thường kết hợp bài tiết và chuyển hoá bằng thuật ngữ chung là thải trừ.

Thuốc được thải trừ nguyên dạng hoặc dưới dạng đã chuyển hoá và trong quá trình thải trừ vẫn có thể gây ra tác dụng dược lý hoặc gây độc đối với nơi thải trừ. Ví dụ: natri benzoat thải trừ qua dịch phế quản gây long đờm; dạng acetyl hoá của các sulfamid gây tổn thương ống thận.

Tất cả các đường thải trừ thuốc đều là đường tự nhiên như thải trừ qua da, mồ hôi, thận, tiêu hoá, hô hấp... Nói chung, các chất tan trong nước thải trừ qua thận, các chất không tan mà dùng đường uống thải trừ qua phân, các chất khí, các chất lỏng bay hơi thải trừ qua các phế nang. Một thuốc có thể được thải trừ đồng thời qua nhiều đường khác nhau nhưng thông thường mỗi thuốc có đường thải trừ chủ yếu của mình tùy thuộc vào cấu trúc hoá học, tính chất lý hoá của thuốc, dạng bào chế và đường dùng.

4.1. Thải trừ qua thận

Thải trừ qua thận là đường thải trừ quan trọng nhất. Khoảng 90% thuốc thải trừ qua đường này. Thông thường phần không liên kết với protein huyết tương của các chất tan trong nước được thải trừ qua thận theo cơ chế lọc qua cầu thận, tái hấp thu ở ống thận và bài tiết qua ống thận.

4.1.1. Lọc qua cầu thận

Phần lớn các thuốc được lọc qua cầu thận (phần không liên kết với protein huyết tương). Tốc độ lọc ở cầu thận tăng khi nồng độ thuốc trong huyết tương tăng, lưu lượng máu đến các mao mạch cầu thận tăng, trọng lượng phân tử thuốc nhỏ. Ngoài ra tốc độ lọc thuốc ở cầu thận có thể tăng khi giảm liên kết thuốc với protein huyết tương (do giảm nồng độ protein huyết tương hoặc do dùng đồng thời với thuốc có ái lực cao với protein huyết tương).

4.1.2. Tái hấp thu ở ống thận

Từ cầu thận nước tiểu chuyển vào ống thận với tốc độ tăng dần. Nồng độ thuốc ở đây cũng được tăng lên do sự tái hấp thu nước. Hầu hết các thuốc được tái hấp thu theo cơ chế khuếch tán thụ động. Quá trình này phụ thuộc độ tan của thuốc, pK_a của thuốc và pH của nước tiểu. Những chất tan trong lipid được tái hấp thu, dễ dàng bài tiết theo nước tiểu.

4.1.3. Bài tiết qua ống thận

Bài tiết thuốc qua các tế bào biểu mô ở ống thận được thực hiện theo cơ chế vận chuyển tích cực. Các chất mang nằm ở màng các tế bào biểu mô của ống lượn gần và được chia thành hai loại: một loại có khả năng vận chuyển các chất có bản chất là acid yếu và một loại có khả năng vận chuyển các chất có bản chất là base yếu. Khi thuốc được bài tiết qua ống thận, cân bằng giữa thuốc ở

dạng tự do và dạng liên kết với protein bị phá vỡ để thiết lập cân bằng mới và thuốc ở dạng tự do lại tiếp tục được bài tiết qua tế bào ống thận. Như vậy, phần thuốc liên kết với protein gián tiếp được bài tiết qua tế bào ống thận. Trong khi đó ở quá trình lọc của cầu thận việc phá vỡ dạng liên kết thuốc với protein không đáng kể vì nồng độ thuốc ở dạng tự do không thay đổi.

4.2. Thải trừ qua đường tiêu hoá

Tất cả những chất không tan (than hoạt, dầu parafin...) hoặc tan nhưng không có khả năng hấp thu mà dùng đường uống (magnesi sulfat, streptomycin...) đều thải trừ trực tiếp qua đường tiêu hoá. Tuy nhiên một số thuốc sau khi hấp thu được bài tiết qua các dịch hệ thống đường tiêu hoá như mật, dịch dạ dày, nước bọt...

4.2.1. Bài tiết qua mật

Những thuốc có trọng lượng phân tử < 300 dalton thường được bài tiết qua nước tiểu còn những thuốc có trọng lượng phân tử cao hơn bình thường được bài tiết qua mật. Sự vận chuyển thuốc qua các tế bào gan vào mật được thực hiện theo cơ chế khuếch tán đơn thuần hoặc vận chuyển tích cực.

Ví dụ:

- Các chất màu (đỏ phenol, bromosulfthalein), các penicillin... được bài tiết vào mật theo cơ chế vận chuyển tích cực.
- Các chất có bản chất là base, các thành phần hữu cơ trung tính có các nhóm phân cực cũng được bài tiết qua mật.
- Các sulfonamid, cloramphenicol và một số kháng sinh khác được bài tiết qua mật ở nồng độ có tác dụng kìm hoặc diệt khuẩn.
- Các chất ưa lipid (lipophilic), các chất liên hợp với acid glucuroic được bài tiết qua mật với số lượng đáng kể.

Từ mật các chất này được đổ vào ruột, một phần chúng sẽ được tái hấp thu ở ruột rồi đổ vào gan tạo thành chu kỳ gan - ruột. (Các sản phẩm glucuro liên hợp chỉ được tái hấp thu sau khi đã được thủy phân thành chất ban đầu dưới ảnh hưởng của enzym hydroxylase).

4.2.2. Bài tiết qua dịch dạ dày

Một số thuốc từ máu có thể qua niêm mạc dạ dày trở về dịch dạ dày, với các chất có bản chất là base yếu sẽ có nồng độ ở dịch dạ dày cao hơn nồng độ ở huyết tương ngay cả khi dùng đường tiêm vì pH của dịch dạ dày rất acid (từ 1 - 3), còn pH của huyết tương hơi kiềm (7,4). Đối với những chất này nếu hằng số phân ly càng lớn thì nồng độ của nó trong dịch dạ dày càng cao hơn nồng độ trong huyết tương. Vì vậy, khi ngộ độc các alkaloid bất kể dùng bằng đường nào người ta vẫn thường tiến hành rửa dạ dày.

4.2.3. Bài tiết qua nước bọt

Một số alcaloid (quinin, atropin, strychnin...), một số muối kim loại nặng, paracetamol, penicilin, tetracyclin, sulfamid, theophylin... bài tiết qua nước bọt. Trong quá trình bài tiết chúng vẫn có thể gây ra những tác dụng nhất định.

Ví dụ: spiramycin bài tiết qua nước bọt có tác dụng chống nhiễm khuẩn khoang miệng.

4.3. Thải trừ qua đường hô hấp

Đường hô hấp là đường thải trừ nhanh nhất đối với các chất khí, các chất lỏng bay hơi như ether, cloroform, alcol, tinh dầu... Một số chất sau khi chuyển hoá cũng được thải trừ qua các phế nang, ví dụ: các dẫn chất của alkylthiocyanat (có trong hành, tỏi). Sự thải trừ qua các phế nang được thực hiện theo cơ chế khuếch tán đơn thuần. Mức độ thải trừ tăng lên khi thuốc ít tan trong huyết tương hoặc tăng lưu lượng máu tới phổi. Một số chất được bài tiết qua dịch phế quản. Ví dụ: natri benzoat khi bài tiết gây kiềm hoá dịch phế quản làm hồng thành phần mucopolysacarit do đó dễ thải ra ngoài (tác dụng long đờm).

Ngoài ra các đường thải trừ trên thuốc còn được thải trừ qua sữa mẹ (alcol), tuyến mồ hôi (dẫn chất arsen, muối kim loại nặng...), nước mắt (các iodid, dẫn chất arsen, dẫn chất thuỷ ngân...).

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày quá trình hấp thu và các con đường hấp thu của thuốc vào cơ thể?

Câu 2. Trình bày quá trình phân bố thuốc đến các tổ chức?

Câu 3. Trình bày quá trình chuyển hóa và ảnh hưởng của chuyển hoá đối với tác dụng sinh học và độc tính của thuốc?

Câu 4. Trình bày quá trình thải trừ qua thận, qua đường tiêu hóa và hô hấp của thuốc?

CHƯƠNG 2. TÁC DỤNG CỦA THUỐC

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 2

Chương 2 giới thiệu tổng quan các cách tác dụng của thuốc và các yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào giải thích cách tác dụng của thuốc và các yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng khi sử dụng thuốc để hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 2

Sau khi học xong chương này, người học có khả năng:

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được các cách tác dụng của thuốc và các yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc.
- Vận dụng các kiến thức đã học để giải thích cách tác dụng của thuốc và các yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc.

❖ **Về kỹ năng:**

- Phân biệt được các cách tác dụng của thuốc và các yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc.
- Giải thích được cách tác dụng và yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc cụ thể.

➤ **Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:**

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu trong học tập.
- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP CHƯƠNG 2

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập chương 2 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 2) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 2 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 2

- **Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng:** Phòng học lý thuyết
- **Trang thiết bị máy móc:** Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác
- **Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu:** Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh, và các tài liệu liên quan.

- *Các điều kiện khác:* Không có

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ CHƯƠNG 2**

- **Nội dung:**

- ✓ *Kiến thức:* Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức
- ✓ *Kỹ năng:* Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.
- ✓ *Năng lực tự chủ và trách nhiệm:* Trong quá trình học tập, người học cần:
 - + *Nghiên cứu bài trước khi đến lớp*
 - + *Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.*
 - + *Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.*
 - + *Nghiêm túc trong quá trình học tập.*

- **Phương pháp kiểm tra đánh giá:**

- ✓ *Điểm kiểm tra thường xuyên:* không có
- ✓ *Kiểm tra định kỳ lý thuyết:* không có

NỘI DUNG CHƯƠNG 2

Tác dụng của thuốc là kết quả của quá trình tương tác giữa phân tử thuốc với các thành phần của tế bào cơ thể. Kết quả của những tương tác đó làm thay đổi những tính chất sinh lý, hoá sinh của các thành phần tế bào, tạo nên những đáp ứng của các tổ chức đối với thuốc. Thông thường thuốc có tác dụng tăng cường hoặc ức chế (điều hoà) một chức năng nào đó của cơ thể chứ không tạo ra chức năng mới.

1. Tác dụng của thuốc

1.1. Thời gian tiềm tàng

Thời gian tiềm tàng (tốc độ xuất hiện tác dụng) là thời gian từ khi đưa thuốc vào cơ thể đến khi xuất hiện tác dụng. Tốc độ này phụ thuộc vào đường đưa thuốc, tính chất lý hoá của thuốc. Nghĩa là phụ thuộc vào tốc độ hấp thu phân bố và chuyển hoá của thuốc.

1.2. Tác dụng chính và tác dụng phụ

Tác dụng chính là tác dụng muốn đạt được trong điều trị, còn tác dụng phụ là tác dụng không mong muốn có trong điều trị nhưng vẫn xuất hiện khi dùng thuốc.

Ví dụ: tác dụng chống viêm khớp của indomethacin là tác dụng chính, nhưng thuốc lại gây kích ứng dạ dày, có thể gây xuất huyết dạ dày đó là tác dụng không mong muốn; aspirin tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm là tác dụng chính nhưng thuốc lại gây xuất huyết đường tiêu hoá đó là tác dụng không mong muốn.

Trong điều trị cần tìm cách làm tăng tác dụng chính và làm giảm tác dụng phụ để tăng hiệu quả điều trị bệnh bằng cách chọn đường dùng thích hợp, thời điểm uống thuốc, dạng bào chế phù hợp và có thể kết hợp với các thuốc khác một cách hợp lý.

1.3. Tác dụng tại chỗ và tác dụng toàn thân

Tác dụng tại chỗ là tác dụng xảy ra trước khi hấp thu (thường xảy ra ở nơi đưa thuốc). Ví dụ: các thuốc chống nấm ngoài da, thuốc bao phủ vết loét niêm mạc đường tiêu hoá (kaolin, hydroxyd nhôm...).

Tác dụng toàn thân là tác dụng xảy ra sau khi thuốc được hấp thu, phân bố đến các tổ chức và gây ra đáp ứng. Ví dụ: sau khi uống aspirin thuốc có tác dụng hạ sốt, giảm đau; sau khi tiêm atropin thuốc làm giảm co thắt cơ trơn, cắt cơn đau do viêm loét dạ dày, hành tá tràng...

Cần chú ý có trường hợp dùng thuốc bôi ngoài da với mục đích tác dụng tại chỗ nhưng có thể gây ra ngộ độc (tác dụng toàn thân) do da bị tổn thương rộng nên thuốc được hấp thu.

1.4. Tác dụng chọn lọc và tác dụng đặc hiệu

Tác dụng chọn lọc là tác dụng của thuốc ở liều điều trị biểu hiện rõ rệt nhất trên một cơ quan nào đó của cơ thể. Ví dụ: glycosid tim có tác dụng chọn lọc trên tim; strychnin tác dụng ưu tiên trên tủy sống; codein ức chế trung tâm ho.

Khái niệm tác dụng đặc hiệu hay đặc trị thường dùng để chỉ tác dụng chọn lọc của thuốc thuộc nhóm hoá trị liệu trên một tác nhân gây bệnh nhất định. Ví dụ: dehydroemetin tác dụng đặc hiệu trên ly amip; INH tác dụng đặc hiệu với trực khuẩn lao...

1.5. Tác dụng phục hồi và tác dụng không phục hồi

Tác dụng phục hồi là tác dụng của thuốc có giới hạn nhất định về thời gian. Tác dụng đó sẽ biến mất và chức năng của cơ quan được hồi phục sau khi nồng độ thuốc giảm xuống mức không đủ gây tác dụng. Ví dụ: tác dụng gây tê của procain chỉ kéo dài trong một thời gian ngắn; tác dụng giãn đồng tử của atropin trong khoảng 7 - 10 giờ (homatropin 1 - 3 giờ).

Tác dụng không hồi phục là tác dụng của thuốc làm cho một phần hoặc một tính năng nào đó của một tổ chức mất khả năng hồi phục. Ví dụ: tetracyclin tạo chelat bền vững với Ca^{2+} ở men răng và xương, làm cho men răng có màu xỉn; các chất độc phospho hữu cơ gây ngộ độc là do ức chế không hồi phục enzym cholinesterase.

1.6. Tác dụng trực tiếp và tác dụng gián tiếp

Dựa vào cơ chế tác dụng người ta nói tác dụng của thuốc là tác dụng trực tiếp khi thuốc gắn trên các receptor (thụ thể) và gây đáp ứng. Ví dụ: adrenalin, noradrenalin gắn vào các receptor adrenergic gây cường giao cảm, acetylcholin gắn vào các receptor cholinergic gây cường phó giao cảm.

Tác dụng gián tiếp là tác dụng gây ra do thuốc làm thay đổi quá trình sinh tổng hợp, giải phóng, vận chuyển hoặc quá trình chuyển hoá các chất nội sinh. Ví dụ: các chất anticholinesterase ức chế enzym cholinesterase gây cường phó giao cảm gián tiếp. Trong các loại tác dụng gián tiếp có một loại tác dụng theo cơ chế đặc biệt, đó là tác dụng phản xạ của thuốc.

2. Các yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc

Tác dụng của thuốc là kết quả của quá trình tương tác giữa thuốc và cơ thể. Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến quá trình này như các yếu tố thuộc về thuốc (tính chất lý hoá, cấu trúc hoá học của thuốc, tương tác thuốc), các yếu tố thuộc về người bệnh (lứa tuổi, giới tính...) và các yếu tố khác.

2.1. Các yếu tố thuộc về thuốc

2.1.1. Tính chất lý hoá, cấu trúc hoá học và tác dụng của thuốc

Tính chất lý hoá và cấu trúc hoá học của thuốc trước tiên ảnh hưởng đến các quá trình dược động học sau đó có thể đồng thời ảnh hưởng đến quá trình dược lực học của thuốc.

2.1.1.1. Tính chất lý hoá

Trong các tính chất lý hoá của thuốc, độ tan và mức độ phân ly có vai trò rất quan trọng.

Độ tan của thuốc được xác định qua hệ số phân bố lipid/nước. Đó là tỷ số giữa nồng độ thuốc trong lipid và nồng độ thuốc trong nước.

$$P = [\text{Thuốc}]_{\text{lipid}} / [\text{Thuốc}]_{\text{nước}}$$

P: hệ số phân bố (partition coefficient)

Mức độ hấp thu và phân bố thuốc phụ thuộc rất lớn vào hệ số phân bố lipid/nước của chúng. Để có thể chuyển qua màng sinh học, thuốc cần phải có hệ số phân bố lipid/nước thích hợp. Những thuốc có hệ số phân bố lipid/nước cao dễ thấm qua “hàng rào” máu não. Những thuốc trong phân tử có các nhóm chức năng chứa oxygen hoặc nitrogen thường tăng độ tan trong nước. Trong khi đó những phân tử thuốc có các chuỗi hydrocarbon không có khả năng ion hoá hoặc có các cấu trúc vòng thường tăng độ tan trong lipid.

Mức độ phân ly của thuốc được biểu thị bằng hằng số phân ly (K_a) hay còn gọi là hằng số ion hoá (ionization constant). Trong thực tế mức độ phân ly của thuốc còn được xác định qua chỉ số pK_a ($pK_a = -\log K_a$). Mức độ phân ly của thuốc phụ thuộc vào pH môi trường.

2.1.1.2. Cấu trúc hoá học

Cấu trúc hoá học của thuốc bao gồm cấu trúc nhân, các nhóm chức năng có trong phân tử, hình dạng và kích thước phân tử, bản chất các mối liên kết giữa các nguyên tử, các dạng đồng phân của thuốc... Tất cả những yếu tố đó quyết định ảnh hưởng của thuốc đối với cơ thể.

Nói chung mỗi phân tử thuốc bao gồm hai phần là nhân và các nhóm chức năng. Nhân thường đóng vai trò quyết định ái lực của thuốc đối với các trung tâm hoạt động của receptor hoặc enzym và quyết định kiểu tác dụng của thuốc. Các nhóm chức năng cũng có hai loại: một loại cùng với nhân quyết định ái lực của thuốc với các trung tâm hoạt động của receptor. Ví dụ: các nhóm $-OCH_3$, $-Cl$, $-CF_3$ (trong nhân phenolthiazin). Loại nhóm chức năng khác ($-NH_2$, $-SO_3H$, $-OH...$) ảnh hưởng đến tích phân cực và độ tan của thuốc nên ảnh hưởng trực tiếp đến sự hấp thu và phân bố của thuốc tới cơ thể.

Chính vì những lý do trên nên khi thay đổi nhóm chức năng cũng có thể dẫn đến thay đổi ít nhiều tác dụng của thuốc. Ví dụ: adrenalin ngoài tác dụng cường giao cảm còn có tác dụng giãn cơ trơn phế quản, nhưng noradrenalin tác dụng giãn cơ trơn phế quản rất kém do trong phân tử không còn nhóm $-CH_3$.

2.1.2. Liều lượng và tác dụng của thuốc

2.1.2.1. Liều lượng thuốc

Liều lượng thuốc là lượng thuốc được đưa vào cơ thể trong một khoảng thời gian nhất định để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc điều trị.

Đơn vị phân liều thường tính theo khối lượng hoặc đơn vị quốc tế, đơn vị sinh học. Tùy theo cường độ tác dụng của thuốc, người ta có thể dùng liều ở hàng đơn vị g, mg hoặc cg/kg thể trọng hoặc/m² da cơ thể. Đơn vị sinh học là một lượng thuốc được xác định qua một tác dụng sinh học so với chất chuẩn.

Liều ngưỡng là liều thấp nhất gây ra đáp ứng. Liều được dùng trong điều trị (liều điều trị) thường là liều có tác dụng trên 50% cá thể (ED₅₀). Liều tối đa là liều cao nhất được sử dụng, nếu vượt quá liều đó có thể gây nguy hại cho người bệnh (đặc biệt đối với thuốc độc, các thuốc có hoạt tính cao). Những trường hợp cần nhanh chóng có nồng độ cao của thuốc ở nơi tác dụng, đầu tiên người ta dùng liều tương đối cao đó là liều tấn công, sau đó dùng liều thấp hơn để duy trì tác dụng gọi là liều duy trì. Trong nghiên cứu thực nghiệm người ta còn dùng liều chết: LD₅₀ là liều gây chết 50% súc vật thí nghiệm, LD₁₀₀ (liều chết tuyệt đối) là liều gây chết 100% súc vật thí nghiệm. Ngoài ra, có thể phân loại liều theo thời gian dùng thuốc: liều 1 lần, liều 1 ngày (24 giờ); đối với một số thuốc còn quy định liều cho một đơn vị điều trị (kháng sinh, thuốc gây tích lũy, một số hormon...).

2.1.2.2. Liều lượng và tác dụng của thuốc

Mức độ tác dụng của thuốc phụ thuộc vào số lượng receptor tương tác với thuốc, phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở nơi tác dụng. Giữa nồng độ thuốc ở nơi tác dụng và nồng độ thuốc trong huyết tương cũng như liều lượng thuốc luôn luôn có mối tương quan nhất định. Vì vậy khi nghiên cứu tác dụng của thuốc có thể khảo sát một số liên quan trực tiếp giữa liều lượng và tác dụng. Nói chung đối với mỗi bệnh nhân, tác dụng của thuốc sẽ tăng khi tăng liều lượng, nhưng về mặt ý nghĩa điều trị không phải bao giờ tăng liều cũng có lợi vì đi kèm với việc tăng liều là những tác dụng phụ, thậm chí gây độc cho cơ thể. Cho nên tùy từng trường hợp cụ thể dùng liều cho thích hợp để thu được hiệu quả điều trị cao nhưng lại an toàn cho người bệnh.

Tuy nhiên, để tiện sử dụng trong lâm sàng và để có cơ sở ban đầu cho việc điều chỉnh liều người ta dựa vào liều gây đáp ứng trung bình 50% đối tượng trong quần thể (ED₅₀). Trong thực nghiệm khi thay đổi chỉ tiêu quan sát là tác dụng bằng chỉ tiêu súc vật chết người ta có LD₅₀. Mức độ an toàn của thuốc được biểu thị qua chỉ số điều trị I:

$$I = LD_{50}/ED_{50}$$

I (therapeutic index): chỉ số điều trị.

LD₅₀ (lethal dose₅₀): liều gây chết 50% súc vật thí nghiệm.

ED₅₀ (effective dose₅₀): liều tác dụng 50% súc vật thí nghiệm.

Về nguyên tắc nên sử dụng những thuốc có chỉ số an toàn cao (thông thường I > 10). Tuy nhiên ngoại lệ có những thuốc chỉ số an toàn thấp nhưng tác dụng điều trị tốt và chưa có thuốc thay thế thì vẫn sử dụng nhưng cẩn trọng hơn. Ví dụ: chỉ số an toàn của glycosid tim rất thấp (vào khoảng 2) nhưng hiệu quả

điều trị suy tim của chúng còn rất tốt, chưa có thuốc nào có thể thay thế nên vẫn được sử dụng.

2.1.3. Tương tác thuốc

Tương tác thuốc là hiện tượng xảy ra khi sử dụng đồng thời hai hay nhiều thuốc, hậu quả là thay đổi tác dụng hoặc độc tính của một hay nhiều thuốc trong các thuốc đó.

Tác dụng của thuốc cũng có thể bị thay đổi do thức ăn, đồ uống, ô nhiễm môi trường... nhưng ở đây chỉ đề cập đến sự thay đổi tác dụng của thuốc do thuốc khác. Kết quả của tương tác có thể dẫn đến làm tăng hoặc giảm tác dụng của thuốc, thậm chí gây độc hoặc làm mất hiệu lực điều trị. Do đó, những hiểu biết về tương tác thuốc rất cần thiết trong thực tế lâm sàng để chủ động phối hợp thuốc nhằm tăng hiệu quả điều trị, hạn chế những tác dụng độc hại do thuốc gây ra. Khi phối hợp thuốc có thể chúng làm tăng tác dụng (tác dụng hiệp đồng), hoặc làm giảm tác dụng của nhau (tác dụng đối lập).

Tương tác thuốc có thể xảy ra theo cơ chế dược lực học hoặc cơ chế dược động học. Dù tương tác theo cơ chế nào thì kết quả cuối cùng cũng làm thay đổi tác dụng của thuốc ở những mức độ khác nhau.

2.1.3.1. Tương tác dược lực học

Tương tác dược lực học là những tương tác làm thay đổi tác dụng của thuốc khi hai thuốc tác dụng cùng receptor, cùng tổ chức hoặc hệ thống phản hồi. Kết quả tương tác có thể làm tăng tác dụng của nhau (tác dụng hiệp đồng) hoặc làm giảm tác dụng của nhau (tác dụng đối lập).

- Tác dụng hiệp đồng:

Khi phối hợp hai hay nhiều thuốc nếu chúng làm tăng tác dụng của nhau người ta nói đó là tác dụng hiệp đồng.

Ví dụ:

+ Tác dụng buồn ngủ sẽ tăng lên nhiều khi dùng đồng thời các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương. Nguy cơ gây chảy máu sẽ tăng lên ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông cùng với các salicylat.

+ Khi phối hợp thuốc ngủ barbituric với clopromazin thì tác dụng gây ngủ sẽ sâu hơn và kéo dài hơn; hoặc khi dùng đồng thời insulin với propranolol tác dụng hạ đường huyết sẽ mạnh hơn và kéo dài hơn.

Sự hiểu biết về tác dụng hiệp đồng rất cần thiết trong điều trị vì phối hợp các thuốc hợp lý sẽ giảm được liều lượng thuốc, giảm được những tác dụng phụ lại tăng hiệu quả điều trị. Ví dụ: thuốc trị sốt rét fansidar gồm có pyrimethamin phối hợp với sulfadoxin; thuốc kháng khuẩn co-trimoxazol là sự kết hợp giữa sulfamethoxazol và trimetoprim theo tỷ lệ 5/1. Cần lưu ý đôi khi dùng đồng thời các chất có thể dẫn đến những tai biến nghiêm trọng. Ví dụ: những người đang dùng meprobamat có thể bị ngộ độc rượu cấp khi uống một lượng rượu không

lớn. Hậu quả đó là do meprobamat tăng cường tác dụng ức chế thần kinh trung ương của rượu.

- Tác dụng đối lập:

Khi dùng đồng thời hai hay nhiều thuốc chúng có thể làm giảm hoặc làm mất tác dụng của nhau; tác dụng thu được luôn luôn nhỏ hơn tổng tác dụng của các thành phần, thậm chí có thể bằng không. Đó là tác dụng đối lập của thuốc.

Tác dụng đối lập có thể do các thuốc tác dụng trên cùng một loại receptor hoặc các loại receptor khác nhau nhưng thể hiện đối lập trên cùng một cơ quan. Ví dụ: đối lập giữa atropin và pilocarpin là do chúng cùng tác dụng trên thụ thể M (pilocarpin kích thích hệ M, còn atropin phong tỏa hệ M); histamin tác dụng trên thụ thể H_1 làm co cơ trơn phế quản, còn isoprenalin tác dụng trên thụ thể β -adrenergic làm giãn cơ trơn phế quản.

2.1.3.2. *Tương tác dược động học*

Tương tác dược động học là sự ảnh hưởng đến quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hoá hoặc thải trừ của thuốc khi dùng đồng thời với một thuốc khác. Vì có sự khác biệt nhiều giữa các cá thể nên khó dự đoán chính xác các loại tương tác.

- Tương tác trong quá trình hấp thu:

Tương tác trong quá trình hấp thu chủ yếu xảy ra trong hệ thống tiêu hoá khi dùng các thuốc qua đường uống. Kết quả của tương tác làm thay đổi hấp thu thuốc (chủ yếu làm giảm hấp thu). Có thể tránh những tương tác trên bằng cách uống các thuốc cách nhau từ 2 đến 3 giờ. Những thay đổi hấp thu trong ống tiêu hóa do tương tác thuốc có thể do nhiều yếu tố khác nhau: thay đổi pH, ảnh hưởng đến nhu động đường tiêu hoá, ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột, tạo phức không tan...

Ví dụ:

+ Các chất antacid, các chất đối kháng thụ thể H_2 (ức chế sản sinh HCl của dạ dày) và các chất ức chế bơm proton làm tăng pH dịch dạ dày nên có thể làm chậm hấp thu và giảm hấp thu của một số thuốc khác như ketoconazol, ciprofloxacin...

+ Các chất chống trầm cảm ba vòng, các opioid, các chất anticholinergic làm giảm nhu động dạ dày, thuốc lâu chuyển xuống ruột non nên gây chậm hấp thu một số thuốc nên dùng kết hợp.

+ Trong một số ít bệnh nhân khi uống digoxin, trên 40% digoxin bị chuyển hóa mất hoạt tính bởi hệ vi khuẩn đường ruột. Khi uống các kháng sinh phổ rộng, hệ vi khuẩn đường ruột bị tiêu diệt, lượng digoxin được hấp thu tăng lên có thể dẫn đến ngộ độc.

+ Tetracyclin, các kháng sinh nhóm quinolon kết hợp với Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} (có trong thành phần các antacid) hoặc với Fe^{2+} tạo thành các phức không được hấp thu.

- Tương tác trong quá trình phân bố:

Sau khi hấp thu, thuốc được phân bố đến các tổ chức. Trong quá trình đó thuốc có thể tương tác với các thuốc khác. Một vấn đề được quan tâm nhiều là sự thay thế liên kết với protein huyết tương khi dùng đồng thời hai hay nhiều thuốc. Trong những trường hợp này thuốc có ái lực mạnh hơn với protein sẽ đẩy thuốc kia ra khỏi vị trí liên kết của nó dẫn đến làm tăng nồng độ của thuốc đó trong huyết tương, tăng nguy cơ gây ngộ độc (đặc biệt đối với những thuốc có tỷ lệ liên kết cao với protein).

- Tương tác ở khâu chuyển hoá:

Thực chất tương tác ở khâu chuyển hoá là quá trình gây cảm ứng hoặc ức chế enzym chuyển hoá thuốc khi dùng kết hợp thuốc. Hậu quả của tương tác này tùy thuộc vào hoạt tính sinh học của chất chuyển hoá so với chất “mẹ”. Thông thường chất chuyển hoá mất hoạt tính hoặc có hoạt tính kém hơn chất mẹ nên ức chế enzym sẽ tăng tác dụng của thuốc; ngược lại cảm ứng enzym làm giảm tác dụng của thuốc.

- Tương tác ở khâu thải trừ:

Phần lớn các thuốc được thải trừ qua thận theo cơ chế lọc qua cầu thận, tái hấp thu ở ống thận và bài tiết qua ống thận. Những chất ảnh hưởng đến các quá trình trên sẽ làm thay đổi thải trừ thuốc do ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Các chất làm thay đổi pH nước tiểu sẽ ảnh hưởng đến tái hấp thu thuốc ở tế bào ống thận.

Ví dụ: NaHCO_3 tăng thải trừ các thuốc có bản chất là các acid yếu (thuốc ngủ barbituric, aspirin...). Dùng đồng thời digoxin với quinidin hoặc aminodaron, diltiazem, verapamil sẽ làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương do ức chế bài tiết qua ống thận. Các thuốc lợi tiểu thiazid, một số thuốc lợi tiểu quai tăng tái hấp thu lithium ở ống lượn gần có thể gây ngộ độc do đó phải giảm liều lithium khi cần dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu trên.

2.2. Các yếu tố thuộc về người bệnh

2.2.1. Trẻ em và tác dụng của thuốc

Tương tác giữa thuốc với cơ thể trẻ em có những nét khác với người lớn vì trẻ em đang trong quá trình phát triển, mức độ trưởng thành của các tổ chức chưa hoàn thiện do đó có những đặc điểm sinh lý khác với người lớn. Do những đặc điểm trên nên vấn đề điều trị cần có các thầy thuốc chuyên ngành cho trẻ em và không nên đơn giản hoá coi “trẻ là người lớn thu nhỏ lại”.

Ảnh hưởng của thuốc trên cơ thể trẻ em cũng có những điểm khác nhau giữa các lứa tuổi. Sự phân loại các nhóm tuổi của trẻ em chủ yếu dựa trên những biến đổi sinh học theo các giai đoạn khác nhau. Theo Hội Nhi Khoa Anh, trẻ em được chia thành các nhóm sau:

- Trẻ sơ sinh: trẻ < 1 tháng tuổi. Trong độ tuổi này cần đặc biệt chú ý đến trẻ đẻ thiếu tháng (mẹ mang thai < 37 tuần lễ).

- Trẻ từ 1 tháng đến < 2 tuổi (trẻ ở lứa tuổi đang bú).
- Trẻ từ 2 - 12 tuổi (trong độ tuổi này có tác giả chia thành nhóm tuổi từ 1- 6 tuổi).
- Trẻ vị thành niên: trẻ từ 12 đến <18 tuổi. Ở lứa tuổi này nói chung về liều lượng đối với nhiều thuốc dùng như người lớn.

Tác dụng của thuốc với trẻ khác với người lớn trước tiên ở khâu dược động học và từ đó ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

- Hấp thu thuốc ở trẻ em không ổn định do các cơ quan, tổ chức chưa hoàn thiện về cả kích thước và chức năng. Đối với trẻ sơ sinh nên dùng đường tiêm tĩnh mạch để thuốc được hấp thu tối đa và ổn định hơn.

- Phân bố thuốc ở trẻ em có những điểm khác biệt so với người lớn do so với cơ thể người lớn, trẻ có tỷ lệ nước trong toàn cơ thể cao hơn, tỷ lệ ngoại bào cao hơn, hàm lượng và chất albumin huyết tương giảm, hàng rào máu não chưa hoàn chỉnh...

- Ở trẻ dưới 1 tuổi, hệ enzym gan chưa phát triển đầy đủ cả về số lượng và chất lượng dẫn tới nhiều thuốc bị chuyển hóa chậm. Tiếp sau giai đoạn này (đặc biệt là lứa tuổi từ 1 đến 9 tuổi), tốc độ chuyển hóa thuốc ở trẻ lại lớn hơn so với người lớn.

- Thải trừ qua nước tiểu là đường thải trừ chủ yếu đối với cả người lớn và trẻ em. Nhìn chung, phải sau 6 – 8 tháng tuổi, chức năng bài tiết thuốc ở trẻ mới đạt bằng người lớn.

Tóm lại, ở trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh và trẻ đẻ thiếu tháng chức năng gan thận chưa hoàn chỉnh, một số hệ enzym chưa phát triển đầy đủ, khả năng liên kết thuốc với protein huyết tương giảm... Do đó, khi dùng thuốc cho trẻ em có nguy cơ ngộ độc cao hơn người lớn, cần phải thận trọng và tính liều hợp lý.

2.2.2. Tác dụng của thuốc đối với người cao tuổi

Ở người cao tuổi chức năng sinh lý của các cơ quan nói chung đều giảm, khả năng thích nghi của cơ thể kém nên dễ mắc bệnh và thường tồn tại các bệnh mạn tính, đồng thời có thể mắc nhiều bệnh cùng một lúc. Vì vậy khi điều trị cho người cao tuổi thường phải dùng nhiều loại thuốc, dễ dẫn đến những tác dụng không mong muốn. Cũng vì những lý do trên người cao tuổi sử dụng một tỷ lệ thuốc khá lớn trên tổng số thuốc tiêu thụ trong xã hội (ở Anh chiếm tỷ lệ 1/3, ở phần lớn các nước phát triển chiếm từ 25 – 40%).

Những biến đổi về chức năng sinh lý, những đặc điểm về trạng thái bệnh lý ở người cao tuổi ảnh hưởng đến các quá trình dược động học và ảnh hưởng trực tiếp đến tác dụng của thuốc.

- Hấp thu thuốc ở người cao tuổi thất thường do nhiều nguyên nhân khác nhau (lão hóa các hệ thống sinh lý, tình trạng bệnh lý mắc kèm...).

- Phân bố thuốc ở người cao tuổi có sự thay đổi do thay đổi hàm lượng albumin huyết tương (thường giảm), giảm lượng nước toàn cơ thể nhưng tăng khối lượng mỡ...

- Chuyển hóa thuốc ở người cao tuổi nhìn chung giảm do giảm cả lưu lượng máu tới gan cũng như khối lượng gan và hoạt tính enzym.

- Thải trừ thuốc nhìn chung cũng giảm dẫn đến kéo dài thời gian bán thải của thuốc do giảm cả khối lượng thận cũng như lưu lượng máu qua thận.

Vì những lý do trên khi dùng thuốc cho người cao tuổi cần điều chỉnh liều cho thích hợp, đặc biệt với các thuốc có chỉ số điều trị hẹp.

2.2.3. Tác dụng của thuốc đối với phụ nữ

2.2.3.1. Thời kỳ mang thai

- Ảnh hưởng của thuốc trên phụ nữ có thai (người mẹ)

Khi có thai một số chức năng sinh lý của người mẹ bắt đầu thay đổi, ít nhiều ảnh hưởng đến dược động học của thuốc.

Thời kỳ mang thai, pH dịch dạ dày tăng do niêm mạc dạ dày giảm tiết HCl, nhu động dạ dày và ruột giảm nên nhiều thuốc chậm hấp thu, đôi khi hấp thu thất thường. Lưu lượng tim tăng, tăng thông khí phổi nên tăng hấp thu những thuốc sử dụng qua đường hô hấp. Cần lưu ý, trong thời kỳ mang thai lưu lượng máu qua da tăng, nên tăng khả năng hấp thu thuốc dùng ngoài da.

Trong thời gian mang thai lượng nước trong toàn bộ cơ thể người mẹ tăng, tăng lượng lipid nên tăng thể tích phân bố không những đối với những thuốc tan trong nước mà cả những thuốc tan trong lipid.

Quá trình chuyển hóa và thải trừ thuốc ở người mẹ trong thời kỳ mang thai không ổn định, nói chung không ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị.

- Ảnh hưởng của thuốc trên thai nhi

Dùng thuốc cho phụ nữ có thai thông thường với mục đích điều trị cho mẹ (trừ rất ít trường hợp qua mẹ điều trị cho thai nhi) nhưng không tránh khỏi ảnh hưởng đến thai nhi ở mức độ nhất định, đôi khi gây hậu quả rất nghiêm trọng nếu dùng thuốc không đúng.

Do đặc điểm cấu trúc của rau thai, một số thuốc có thể chuyển từ mẹ vào thai nhi. Mức độ ảnh hưởng của thuốc đến sự phát triển của thai nhi phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có tính nhạy cảm của các cơ quan ở các giai đoạn phát triển của thai nhi.

Theo Gidion Koren và Martin S.cohen trong 2 tuần lễ đầu của thai kỳ thuốc có thể làm chết phôi hoặc phôi vẫn phát triển bình thường (quy luật “tất cả hoặc không”). Giai đoạn nhiều cơ quan nhạy cảm với thuốc nhất là từ tuần lễ thứ 3 đến tuần lễ thứ 9 của thai kỳ. Trong giai đoạn này ảnh hưởng của thuốc trên thai nhi có thể dẫn đến những biến đổi lớn về hình thái (gây quái thai). Sau tuần

lễ thứ 9 thuốc vẫn có thể gây ảnh hưởng đến thai nhi gây khiếm khuyết về sinh lý hoặc bất thường về hình thái nhưng mức độ nhẹ hơn.

Bảng 2.1. Thời kỳ nhạy cảm của một số cơ quan của thai nhi đối với thuốc (theo Gidion Koren và Martin S.cohen)

Cơ quan nhạy cảm với thuốc	Thời kỳ nhạy cảm
Hệ thần kinh trung ương	Từ tuần thứ 3 – đầu tuần thứ 6
Tim	Từ 1/2 tuần thứ 3 – 2/3 tuần thứ 6
Tay, chân	Từ 1/2 tuần thứ 4 – cuối tuần thứ 7
Mắt	Từ 1/2 tuần thứ 4 – 2/3 tuần thứ 8
Tai	Từ 2/3 tuần thứ 4 – 1/2 tuần thứ 9
Răng	Từ 1/4 tuần thứ 6 – cuối tuần thứ 8
Vòm miệng	Từ 1/4 tuần thứ 6 – 1/4 tuần thứ 9
Bộ phận sinh dục ngoài	Từ 2/3 tuần thứ 7 – gần cuối tuần thứ 9

Bảng 2.2. Một số thuốc tác hại rõ rệt trên thai nhi (theo Gidion Koren và Martin S.cohen)

Thuốc	Thời kỳ thai bị ảnh hưởng	Tác hại đến thai
Thuốc ức chế ACE	Tất cả các thời kỳ, đặc biệt từ tháng thứ 3 - 9	Tổn thương thận
Các kháng sinh nhóm aminoglycosid	Tất cả các thời kỳ	Độc với thần kinh số 8
Các bartiturat	Ba tháng đầu	Có thể gây dị dạng
Cortison	Ba tháng đầu	Nguy cơ hở vòm miệng “sứt môi”
Acid valprovic	Tất cả các thời kỳ	Gây dị dạng
Methotrexat	Ba tháng đầu	Gây dị dạng
Lithium	Ba tháng đầu	Ảnh hưởng trên hệ tuần hoàn

Phenytoin	Tất cả các thời kỳ	Nguy cơ hở vòm miệng “sứt môi”
Tamoxifen	Tất cả các thời kỳ	Tăng nguy cơ sảy thai hoặc phá hủy thai
Methylthiouracil	Tất cả các thời kỳ	Thiếu năng tuyến giáp

Để hạn chế những tác hại của thuốc trên thai nhi người mẹ nên thận trọng khi dùng thuốc; chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết và theo chỉ dẫn của thầy thuốc; đặc biệt cần lưu ý một số thuốc có nguy cơ cao đối với thai nhi.

2.2.3.2. Thời kỳ cho con bú

Trong thời kỳ cho con bú ảnh hưởng của thuốc trên người mẹ nói chung không có sự khác biệt lớn so với bình thường, nhưng thuốc được bài tiết vào sữa có thể ảnh hưởng đến trẻ đang bú. Đa số các thuốc sau khi hấp thu một phần được chuyển hóa qua sữa theo cơ chế khuếch tán thụ động hoặc vận chuyển tích cực. Mức độ thuốc chuyển qua sữa phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có một số yếu tố đóng vai trò quan trọng:

- Tính chất lý hóa của thuốc, những thuốc có độ phân ly cao, liên kết mạnh với protein huyết tương (warfarin...), phân tử lượng lớn (heparin...) rất ít bài tiết qua sữa.

- Sự chênh lệch pH huyết tương và pH của sữa: thông thường pH huyết tương là 7,4; pH sữa là gần 6,8 nên những thuốc có bản chất base yếu dễ dàng chuyển vào sữa. Ví dụ: người mẹ uống erythromycin base sau khi hấp thu nồng độ thuốc trong sữa có thể cao hơn trong máu từ 6 - 7 lần.

- Trạng thái bệnh lý của người mẹ: người mẹ bị các bệnh về gan, thận sẽ giảm chuyển hóa thuốc, kéo dài thời gian bán thải tạo điều kiện cho thuốc chuyển hóa qua sữa nhiều hơn. Ngoài ra mức độ thuốc bài tiết qua sữa còn phụ thuộc vào liều lượng, thời gian uống thuốc của người mẹ.

Tóm lại phần lớn các thuốc khi người mẹ dùng đều được bài tiết qua sữa nhưng với lượng nhỏ, nói chung ít gây độc hại cho con trừ một số thuốc và một số ngoại lệ. Để đảm bảo an toàn cho con người mẹ nên lựa chọn thuốc; đường dùng thích hợp ít bài tiết qua sữa, ít ảnh hưởng đến con nhất. Thời gian uống thuốc thích hợp nhất để hạn chế thuốc từ sữa mẹ vào con là 30 - 60 phút sau khi cho con bú hoặc 3 - 4 giờ trước khi cho con bú lần sau.

2.2.4. Trạng thái bệnh lý

Ngoài các yếu tố về giới tính, lứa tuổi, tác dụng của thuốc còn bị ảnh hưởng bởi trạng thái bệnh lý. Nói chung cơ thể ốm nhạy cảm với thuốc hơn cơ thể người lành. Một số thuốc chỉ có tác dụng rõ rệt trên cơ thể ốm. Ví dụ:

- Các thuốc chữa hen phần lớn chỉ tác dụng giãn phế quản khi phế quản bị co thắt; các thuốc hạ sốt tác dụng rõ rệt khi tăng thân nhiệt... Ở những người

viêm gan, xơ gan, viêm thận không những giảm chuyển hóa thuốc, giảm protein huyết tương (tăng thuốc ở dạng tự do), tăng $t_{1/2}$ dẫn đến tăng sinh khả dụng của thuốc, dễ gây ngộ độc.

- Tác dụng chống đông máu của các thuốc chống đông dẫn chất coumarin mạnh hơn ở những người bị suy gan; liều gây mê của thiopental ở những người suy thận chỉ bằng 1/2 liều dùng cho người bình thường.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

- Câu 1. Trình bày các cách tác dụng của thuốc ?
- Câu 2. Trình bày cơ chế tác dụng chung của thuốc ?
- Câu 3. Trình bày yếu tố thuộc về thuốc ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc?
- Câu 4. Trình bày ảnh hưởng của thuốc đối với người cao tuổi?
- Câu 5. Trình bày ảnh hưởng của thuốc đến phụ nữ mang thai và cho con bú ?

CHƯƠNG 3. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH

TRUNG ƯƠNG

Bài 1. THUỐC GÂY Mê

❖ GIỚI THIỆU BÀI 1

Bài 1 giới thiệu về thuốc gây mê bao gồm: định nghĩa, cơ chế tác dụng chung và tiêu chuẩn của một thuốc gây mê tốt; đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc gây mê an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 1

Sau khi học xong bài này, người học có khả năng:

➤ Về kiến thức:

- Trình bày được định nghĩa, cơ chế tác dụng chung và tiêu chuẩn của một thuốc gây mê tốt.

- Trình bày được những đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm.

➤ Về kỹ năng:

- Vận dụng được kiến thức để tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc gây mê an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Vận dụng các kiến thức đã học vào thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu về thuốc gây mê.

- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP BÀI 1

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập bài 1 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Bài 1 - Chương 3) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 1 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 1

- *Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng: Phòng học lý thuyết*

- **Trang thiết bị máy móc:** Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác
- **Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu:** Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh, và các tài liệu liên quan.
- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 1**

- **Nội dung:**
 - ✓ **Kiến thức:** Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức
 - ✓ **Kỹ năng:** Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.
 - ✓ **Năng lực tự chủ và trách nhiệm:** Trong quá trình học tập, người học cần:
 - + Nghiên cứu bài trước khi đến lớp
 - + Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.
 - + Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.
 - + Nghiêm túc trong quá trình học tập.
- **Phương pháp kiểm tra đánh giá:**
 - ✓ **Điểm kiểm tra thường xuyên:** không có
 - ✓ **Kiểm tra định kỳ lý thuyết:** không có

NỘI DUNG BÀI 1

1. Đại cương

1.1. Định nghĩa

Thuốc gây mê là thuốc ở liều điều trị ức chế có hồi phục thần kinh trung ương, làm mất ý thức, cảm giác (như cảm giác đau, nóng, lạnh...), làm mất phản xạ, giãn mềm cơ nhưng vẫn duy trì được các chức năng quan trọng của sự sống như hô hấp, tuần hoàn.

1.2. Tiêu chuẩn một thuốc gây mê tốt

Một thuốc gây mê lý tưởng cần phải đạt được các yêu cầu sau:

- Có tác dụng gây mê đủ mạnh, đủ dùng cho phẫu thuật.
- Khởi mê nhanh, êm dịu, tỉnh nhanh.
- Làm mất phản xạ và giãn cơ thích hợp cho phẫu thuật.
- Phạm vi an toàn rộng, ít gây tác dụng không mong muốn, ít độc.
- Không cháy nổ, không hòa tan cao su, chất dẻo, không ăn mòn kim loại và bền vững hóa học.

Tuy nhiên, không một thuốc gây mê nào có đầy đủ các tiêu chuẩn trên, do đó để gây mê người ta thường phải phối hợp thuốc.

1.3. Cơ chế tác dụng

Thuốc gây mê có thể có tác dụng ức chế dẫn truyền ở thần kinh trung ương theo các cơ chế sau:

- Làm thay đổi tính thấm của màng tế bào thần kinh, gây cản trở trao đổi ion Na^+ qua màng do đó ngăn cản khử cực màng, dẫn đến ức chế dẫn truyền thần kinh.

- Kích thích trực tiếp receptor GABA_A hoặc tạo thuận lợi cho GABA (gamma aminobutyric acid) gắn vào receptor của nó, làm tăng dòng Cl^- vào tế bào gây ức chế dẫn truyền thần kinh.

- Ngoài ra, thuốc gây mê có thể ức chế acid glutamic là chất dẫn truyền kích thích hoặc làm giảm sự nhạy cảm của receptor với acetylcholin dẫn đến ức chế dẫn truyền thần kinh.

1.4. Tác dụng không mong muốn và các biện pháp hạn chế

1.4.1. Tác dụng không mong muốn

- Trong khi gây mê:
 - + Trên hệ tim mạch: ngừng tim, ngất, rung tâm thất, hạ huyết áp, shock (do phản xạ, thường xảy ra đột ngột, hay ở giai đoạn khởi mê).

+ Trên hệ hô hấp: tăng tiết dịch đường hô hấp, co thắt thanh quản, ngừng hô hấp do phản xạ.

+ Trên tiêu hóa: gây nôn làm nghẽn đường hô hấp.

- Tai biến sau khi gây mê:

+ Gây viêm đường hô hấp (viêm khí, phế quản, viêm phổi...), tai biến này hay gặp khi gây mê bằng ether.

+ Độc với gan: do thuốc gây mê chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa độc cho gan (halothan chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa là cloro trifluoroethyl gây độc với gan).

+ Độc với tim: phần nhiều thuốc gây mê gây ức chế hoạt động của tim, tăng nguy cơ gây suy tim.

+ Liệt ruột, liệt bàng quang do tác dụng giãn cơ của thuốc gây mê gây nên.

1.4.2. Các biện pháp hạn chế

- Dùng thuốc tiền mê:

Thuốc tiền mê là những thuốc ở liều điều trị không có tác dụng gây mê, được dùng trước khi gây mê nhằm mục đích:

+ An dịu, giảm lo lắng, sợ hãi của bệnh nhân do đó làm mất các phản xạ bất lợi, giúp khởi mê dễ dàng.

+ Tăng tác dụng và nhờ đó giảm được liều của thuốc gây mê.

+ Làm giảm hoặc làm mất các tác dụng không mong muốn và tai biến của thuốc gây mê (ngừng tim đột ngột, ngừng hô hấp, tăng tiết dịch...).

- Gây mê cơ sở:

Dùng thuốc gây mê tĩnh mạch có tác dụng mạnh và ngắn để gây cảm ứng mê nhanh như thiopental, hexobarbital. Dùng thuốc gây mê cơ sở sẽ giúp khởi mê nhanh, an dịu, tránh các tai biến do phản xạ, làm mất giai đoạn kích thích.

1.5. Phân loại

Theo đường dùng, chia thuốc gây mê thành 2 loại:

+ Thuốc gây mê đường hô hấp.

+ Thuốc gây mê đường tĩnh mạch.

2. Thuốc gây mê đường hô hấp

2.1. Đặc điểm chung

2.2.1. Chuyển vận của thuốc gây mê

Các thuốc gây mê đường hô hấp là các chất khí hoặc chất lỏng bay hơi. Khi hít vào thuốc gây mê qua mũi tới phổi, khuếch tán vào máu rồi đến thần

kinh trung ương và gây tác dụng ức chế. Khi nồng độ thuốc gây mê ở thần kinh trung ương đạt tới ngưỡng, trạng thái mê sẽ xuất hiện.

Sự xâm nhập thuốc gây mê vào phổi phụ thuộc vào nồng độ thuốc gây mê trong không khí hít vào và sự thông khí ở phổi.

Sự xâm nhập của thuốc từ phổi vào máu phụ thuộc vào sự chênh lệch nồng độ giữa phổi và máu, tính thấm của màng phế nang và đặc biệt là tính hòa tan của thuốc gây mê trong máu. Trong đó, tính hòa tan của thuốc gây mê trong máu là yếu tố quan trọng nhất, được biểu thị bằng hệ số phân bố máu/khí. Các thuốc gây mê ít tan trong máu có hệ số phân bố máu/khí nhỏ, áp suất động mạch tăng nhanh, nên đạt cân bằng ở não nhanh, thời gian tiềm tàng sẽ ngắn và ngược lại.

Ví dụ: hệ số phân bố máu/khí của nitrogen oxyd, halothan và methoxyfluran lần lượt là $0,47 < 2,3 < 12$ nên nitrogen oxyd gây mê nhanh nhất, còn methoxyfluran gây mê chậm.

Bảng 3.1. Nồng độ tối thiểu cần có của thuốc trong phế nang và Hệ số phân bố máu/khí

Tên thuốc	MAC* (tỷ lệ %)	Hệ số phân bố máu/khí	Chuyển hóa (tỷ lệ %)
Nitrogen oxyd	105	0,47	0
Halothan	0,75	2,3	>40
Enfluran	1,7	1,8	8
Isofluran	1,4	1,4	<2
Methoxyfluran	0,16	1,2	>70
Sevofluran	2,0	0,69	2-5
Desfluran	6-7	0,42	< 0,05

(*) MAC (Mininum Alveolar Concentration): Nồng độ tối thiểu cần có của thuốc trong phế nang.

Một phần các thuốc gây mê hô hấp được chuyển hóa ở gan (như halothan chuyển hóa thành clorotrifluoroethyl) gây độc với gan.

Các thuốc gây mê đường hô hấp chủ yếu thải trừ qua đường hô hấp, một phần thải trừ qua thận nên có thể gây độc với thận. Ví dụ: các thuốc có chứa halogen nhất là methoxyfluran khi chuyển hóa ở gan giải phóng ra halogen. Các halogen này thải trừ qua thận, gây độc cho thận.

2.1.2. Tác dụng

- Tác dụng gây mê:

Hoạt tính gây mê của thuốc được xác định dựa vào nồng độ tối thiểu của thuốc trong phế nang (MAC) làm mất vận động trên 50% bệnh nhân đối với một kích thích đau chuẩn. Thuốc gây mê có MAC càng thấp thì hoạt tính gây mê càng mạnh, giá trị MAC có thể giảm ở người cao tuổi.

- Tác dụng trên các cơ quan:

+ Trên hô hấp: hầu hết thuốc gây mê theo đường hô hấp đều ức chế hô hấp ở các mức độ khác nhau, trong đó gây ức chế mạnh nhất là isofluran và enfluran.

+ Trên não: làm giảm chuyển hóa nhưng làm tăng lưu lượng máu não nên tăng áp lực sọ não (nhất là người bị chấn thương vùng đầu hay u não). Trong đó Nitrogen oxyd ít gây tăng áp lực sọ não nhất.

+ Trên hệ tim mạch: gây ức chế tim (halothan), giãn mạch và hạ huyết áp. Tuy nhiên một số thuốc có thể làm tăng nhịp tim (isofluran).

+ Trên cơ: hầu hết đều có tác dụng giãn cơ.

+ Trên thận: làm giảm tốc độ lọc cầu thận và lưu lượng máu qua thận do tăng sức cản mạch thận.

2.2. Các thuốc gây mê đường hô hấp

2.2.1. Ether

Đặc điểm

Là chất lỏng không màu, mùi thơm đặc biệt, rất dễ cháy nổ, khi gặp không khí, ánh sáng chuyển thành peroxyd ethyl rất độc.

Dược động học

Các thuốc gây mê hô hấp nói chung và ether nói riêng, sau khi được hấp thu vào máu sẽ phân bố đầu tiên vào các cơ quan có lưu lượng máu cao (như não, tim, gan, thận) sau đó vào các cơ quan ít được tưới máu như cơ, mỡ. Khoảng 2 - 3% thuốc được chuyển hóa ở gan thành acetaldehyd, alcol, acid acetic... khoảng 85 - 90% thuốc được thải trừ qua đường hô hấp ở dạng chưa chuyển hóa. Các chất đã chuyển hóa qua gan được thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng

- Gây mê: ether có tác dụng gây mê mạnh, giảm đau và giãn cơ tốt, nhưng ether có hệ số phân bố máu/khí lớn nên thời kỳ khởi mê kéo dài và dễ gây kích thích.

- Trên mạch máu và huyết áp: ở liều gây mê thuốc kích thích nhẹ thần kinh giao cảm làm giải phóng các catecholamin nên gây tăng nhẹ nhịp tim và huyết áp. Thuốc gây giãn mạch não và tăng áp lực sọ não.

- Trên hô hấp: gây giãn nhẹ khí quản nhưng gây kích thích mạnh niêm mạc hô hấp, gây tăng tiết đờm rãi, gây phản xạ co thắt thanh quản, gây nôn.

- Trên cơ vân: có tác dụng giãn cơ vân do ức chế tủy sống, bó tháp và ức chế dẫn truyền vận động, có tác dụng hiệp đồng với các thuốc giãn cơ (loại cura chống khử cực, các kháng sinh có tác dụng giãn cơ như kháng sinh nhóm aminosid, lincosamid).

Tác dụng không mong muốn

Khó duy trì sự bốc hơi ổn định, dễ cháy nổ, khởi mê dài, dễ gây nôn và kích thích nên hiện nay ít dùng.

Chỉ định

Khởi mê và duy trì mê trong phẫu thuật.

Chống chỉ định

Tăng áp lực sọ não, bệnh tiểu đường, suy gan, suy thận nặng, sốt cao.

Chế phẩm và liều dùng

Lọ 120 ml. Liều dùng trung bình 120 - 150 ml/lần gây mê.

2.2.2. Halothan

Dược động học

Halothan được hấp thu ở các phế nang. Thuốc tan tương đối ít trong máu, do đó nồng độ thuốc trong máu và phế nang đạt được cân bằng nhanh. Do có ái lực với lipid nên halothan biến mất (gần như hoàn toàn) khỏi máu sau khi thuốc chuyển vào các mô (đặc biệt là các mô mỡ). Các chất chuyển hóa chính là acid trifluoroacetic và các muối bromid, clorid, fluorid tùy theo cách chuyển hóa. Nồng độ đỉnh của các chất chuyển hóa đạt được trong cơ thể vào khoảng 24 giờ. Khoảng 80% liều dùng được thải trừ qua phổi ở dạng không biến đổi. Số còn lại bị oxy hóa ở gan hoặc bị khử trong trường hợp giảm oxygen mô và được thải trừ qua thận.

Tác dụng

- Gây mê: hoạt tính gây mê tương đối cao, xuất hiện tác dụng gây mê tương đối nhanh, êm dịu, tỉnh nhanh, không gây kích thích nhưng giãn cơ và giảm đau kém nên thường phải phối hợp thêm các thuốc giảm đau và giãn cơ.

- Trên hô hấp: thuốc gây ức chế hô hấp, làm giảm lưu lượng hô hấp. Nếu gây mê sâu dễ gây thiếu oxy cho mô, gây toan máu và ngừng thở nên thường phải hỗ trợ thở oxy. Thuốc không gây kích thích niêm mạc hô hấp, không làm tăng tiết dịch và có tác dụng giãn cơ trơn khí quản.

- Trên tuần hoàn: thuốc làm giảm sức co bóp của tim, chậm nhịp tim, giãn mạch và hạ huyết áp. Cũng giống như hầu hết các thuốc gây mê khác, halothan làm tăng lưu lượng máu não nên làm tăng áp lực sọ não. Ngoài ra, thuốc có thể gây loạn nhịp tim.

- Trên cơ: thuốc gây giãn cơ vân yếu, nhưng giãn cơ trơn mạnh, tác dụng giãn cơ trơn từ cung làm chậm chuyển dạ và chậm cầm máu sau khi sinh.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là hạ huyết áp, chậm nhịp tim hoặc loạn nhịp tim, tăng áp lực sọ não, đặc biệt là gan (gây viêm gan). Ngoài ra, thuốc gây đáp ứng miễn dịch vì vậy hạn chế dùng nhắc lại, nếu phải dùng nhắc lại thì phải cách nhau ít nhất 3 tháng.

Chỉ định

Gây mê đường hô hấp.

Chống chỉ định

- Sốt cao ác tính.
- Không nên gây mê bằng halothan trong sản khoa trừ trường hợp cần giãn tử cung.
- Không phối hợp với thuốc ức chế MAO.

Chế phẩm và liều dùng

Lọ 125ml và 250ml. Khởi mê dùng liều từ 1 - 2,5% sau đó duy trì ở nồng độ 0,5 - 1,5% (thường phối hợp với nitrogen oxyd và oxy).

2.2.3. Nitrogen oxyd (nitơ protoxyd N_2O)

Dược động học

Sự hấp thu và thải trừ N_2O tương đối nhanh so với thuốc gây mê halogen khác, chủ yếu là do ảnh hưởng của hệ số phân bố khí - máu. N_2O được đào thải qua hơi thở.

Tác dụng

Thuốc có tác dụng khởi mê nhanh, tỉnh nhanh, không gây kích thích, tác dụng giảm đau mạnh nhưng hoạt tính gây mê yếu và không gây giãn cơ, thuốc thích hợp cho các phẫu thuật ngắn. Do thuốc dễ gây thiếu oxy cho mô nên khi dùng thường phối hợp với oxy (nồng độ gây mê thường là 85% nitrogen oxyd và 15% oxy).

Tác dụng không mong muốn

Nitrogen oxyd có thể ức chế tủy xương gây thiếu máu, giảm bạch cầu, ức chế tổng hợp AND và protein do tác dụng oxy hóa cơ bản vitamin B_{12} .

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc gây mê khác như halothan hoặc thuốc gây mê tĩnh mạch để gây mê hoàn toàn. Ngoài ra, thuốc còn dùng để giảm đau trong nha khoa và giai đoạn đầu của thời kỳ chuyển dạ.

Chống chỉ định

- Tình trạng thiếu oxy.
- Ngộ độc rượu và nghiện rượu mãn tính.

- Phụ nữ đang cho con bú.

3. Thuốc gây mê đường tĩnh mạch

3.1. Đặc điểm chung

Ưu điểm

Các thuốc gây mê đường tĩnh mạch thường khởi mê nhanh và êm dịu, tỉnh nhanh. Kỹ thuật gây mê đơn giản.

Nhược điểm

Tác dụng giảm đau và giãn cơ kém, thời gian mê ngắn không thích hợp cho các ca phẫu thuật kéo dài, dễ gây ức chế đường hô hấp.

3.2. Các thuốc gây mê đường tĩnh mạch

3.2.1. Thiopental

Dược động học

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 85% nhưng vẫn nhanh chóng qua hàng rào máu não. Sau khi tiêm 10 - 20 giây đã có tác dụng và duy trì tác dụng 20 - 30 phút nếu tiêm liều duy nhất. Trong cơ thể chuyển hóa thành hydro thiopental, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dạng đã chuyển hóa, một phần nhỏ ở dạng nguyên vẹn, thời gian bán thải khoảng 9 giờ.

Tác dụng

- Gây mê: thiopental là dẫn xuất của acid barbituric có thời gian tác dụng rất ngắn. Tiêm tĩnh mạch, thuốc có tác dụng gây mê nhanh, mạnh và ngắn. Khởi mê nhanh, sau 1 phút đã mê sâu vì thuốc nhanh đạt được ngưỡng mê ở thần kinh trung ương. Sau đó thuốc phân phối lại, tới các mô nên nồng độ thuốc ở thần kinh trung ương giảm nhanh, vì vậy thời gian tác dụng ngắn. Tác dụng gây mê duy trì được 20 - 30 phút.

- Trên tuần hoàn: ức chế tuần hoàn làm giảm nhịp tim, giảm nhẹ huyết áp, có thể gây rối loạn nhịp tim hoặc suy tim.

- Trên hô hấp: ức chế hô hấp, co thắt khí, phế quản.

- Tác dụng khác: hầu như không có tác dụng giảm đau, tác dụng giãn cơ kém nên hay dùng phối hợp với thuốc gây mê khác hoặc các thuốc giảm đau và giãn cơ. Thuốc làm giảm chuyển hóa và sử dụng oxy ở não, không gây tăng áp lực sọ não, vì vậy dùng được cho bệnh nhân bị phù não.

Tác dụng không mong muốn

- Suy hô hấp.
- Suy tim, loạn nhịp tim, hạ huyết áp.
- Viêm tĩnh mạch.

Chỉ định

- Khởi mê trong phẫu thuật thời gian dài.
- Gây mê trong phẫu thuật thời gian ngắn.

Chống chỉ định

- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Suy hô hấp nặng.
- Suy tim nặng, hạ huyết áp nặng.

Chế phẩm và liều dùng

Lọ bột pha tiêm 500mg, 1g.

- Khởi mê dùng 2 - 3ml dung dịch 2,5%; sau đó có thể tiêm tiếp.
- Liều tối đa 1g/lần gây mê.

3.2.2. Ketamin

Dược động học

Ketamin hấp thu nhanh sau khi tiêm và phân bố nhanh vào các mô được tưới máu tốt, kể cả não. Ketamin chuyển hóa ở gan tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính. 90% liều được bài xuất ra nước tiểu trong đó có khoảng 4% dưới dạng ketamin nguyên vẹn, 5% được thải trừ theo đường phân.

Tác dụng

Ketamin là thuốc gây mê tĩnh mạch có thời gian tác dụng ngắn. Đây là thuốc gây mê phân liệt, có tác dụng giảm đau và ức chế tâm thần.

Thuốc gây kích thích hô hấp, làm giãn cơ trơn phế quản nên dùng được cho người bị hen phế quản.

Thuốc gây kích thích tim, làm tăng nhịp tim, tăng lưu lượng tim, tăng huyết áp, kích thích thần kinh giao cảm. Ketamin cũng làm tăng lưu lượng máu não, do đó cũng gây tăng áp lực não sọ.

Trên lâm sàng, ketamin thường dùng phối hợp với các thuốc gây mê và thuốc giãn cơ.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là các rối loạn về tâm thần như mất định hướng, ảo giác, ác mộng, tăng áp lực sọ não, kích thích tim, tăng huyết áp.

Ngoài ra thuốc còn gây buồn nôn, nôn, run, chảy nước mắt, nước mũi...

Chỉ định

Do có nhiều tác dụng không mong muốn về tâm thần nên ít dùng cho gây mê thông thường. Thuốc chủ yếu dùng gây mê cho các trường hợp đặc biệt như người bị hen, trụy tim mạch, trụy hô hấp.

Ngoài ra, ketamin được dùng để giảm đau trong các thủ thuật cắt bỏ mô hoại tử, băng bó vết thương, vết bỏng...

Chống chỉ định

- Tăng huyết áp.
- Tăng nhãn áp.
- Tăng áp lực sọ não.
- Rối loạn tâm thần.

Chế phẩm và liều dùng

Lọ 20ml (10mg/ml), lọ 10 ml (50mg/ml, 100mg/ml), lọ 5ml (100 mg/ml).

- Tiền mê: 3mg/kg tiêm bắp.
- Khởi mê: 0,5 - 2mg/kg tiêm tĩnh mạch (4 - 6mg/kg tiêm bắp).
- Duy trì mê: 0,5 - 1mg/kg, tiêm tĩnh mạch.
- Giảm đau, an thần: 0,2 - 0,8mg/kg tiêm tĩnh mạch (2 - 4mg/kg tiêm bắp).

3.2.3. Propofol

Dược động học

Tiêm tĩnh mạch một liều điều trị propofol gây ngủ nhanh thường trong vòng 40 giây kể từ lúc bắt đầu tiêm. Thuốc được thải trừ chủ yếu bằng liên hợp thành những chất không có hoạt tính ở gan và bài tiết qua thận. Thời gian bán thải cuối cùng của propofol sau đợt tiêm truyền 10 ngày là 1 đến 3 ngày.

Tác dụng

- Propofol (2,6 - diisopropyl phenol) có tác dụng an thần gây ngủ, là thuốc gây mê tĩnh mạch quan trọng hiện nay.

- Hoạt tính gây mê nhanh, mạnh hơn thiopental nhưng tỉnh nhanh hơn và ít mệt mỏi sau khi tỉnh. Thuốc ít độc với gan và thận, không gây buồn nôn và nôn.

Tác dụng không mong muốn

- Thuốc gây suy hô hấp, giảm huyết áp do giảm sức cản ngoại vi.
- Thận trọng với những bệnh nhân co thắt mạch vành, nhất là khi phối hợp với nitrogen oxyd hoặc thuốc ngủ.

Chỉ định

Propofol thường được dùng làm chất cảm ứng mê nhanh sau đó phối hợp với các thuốc gây mê hô hấp khác để duy trì mê trong các phẫu thuật kéo dài hoặc dùng đơn độc trong các phẫu thuật ngắn.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Dùng trong sản khoa.

- Người bệnh tim.
- Liệu pháp sốc điện gây co giật.
- Trẻ em dưới 3 tuổi.

Chế phẩm và liều dùng

- Lọ 20ml (10mg/ml).
- Khởi mê 1,5 - 3mg/kg tiêm tĩnh mạch.
- Duy trì mê: 3 - 12mg/kg/giờ.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày cơ chế tác dụng chung của thuốc gây mê?

Câu 2. Trình bày tác dụng không mong muốn và các biện pháp nhằm hạn chế tác dụng không mong muốn của thuốc gây mê?

Câu 3. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của ether?

Câu 4. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của thiopental?

Bài 2. THUỐC GÂY TÊ

❖ GIỚI THIỆU BÀI 2

Bài 2 là bài giới thiệu về thuốc gây tê bao gồm: định nghĩa, cơ chế tác dụng chung, các cách gây tê và phân loại thuốc gây tê; đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc gây tê an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 2

Sau khi học xong bài này, người học có khả năng:

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được định nghĩa, cơ chế tác dụng chung, các cách gây tê và phân loại thuốc gây tê.

- Trình bày được những đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm.

➤ **Về kỹ năng:**

- Vận dụng được kiến thức để tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc gây tê an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Vận dụng các kiến thức đã học vào thực hành nghề nghiệp.

➤ **Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:**

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu về thuốc gây tê.

- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP BÀI 2

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập bài 2 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Bài 2 - Chương 3) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 2 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 2

- *Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng: Phòng học lý thuyết*

- *Trang thiết bị máy móc: Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác*

- **Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu:** Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh, thuốc thành phẩm và các tài liệu liên quan.

- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 2

- **Nội dung:**

- ✓ **Kiến thức:** Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức
- ✓ **Kỹ năng:** Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.
- ✓ **Năng lực tự chủ và trách nhiệm:** Trong quá trình học tập, người học cần:
 - + Nghiên cứu bài trước khi đến lớp
 - + Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.
 - + Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.
 - + Nghiêm túc trong quá trình học tập.

- **Phương pháp kiểm tra đánh giá:**

- ✓ **Điểm kiểm tra thường xuyên:** không có
- ✓ **Kiểm tra định kỳ lý thuyết:** không có

NỘI DUNG BÀI 2

1. Đại cương

1.1. Định nghĩa

Thuốc gây tê là thuốc có khả năng ức chế có hồi phục sự phát sinh và dẫn truyền xung động dây thần kinh từ ngoại vi về trung ương, làm mất cảm giác (đau, nóng, lạnh...) của một vùng cơ thể nơi thuốc đến. Liều cao, thuốc ức chế cả chức năng vận động.

1.2. Cơ chế tác dụng

- Ở liều thấp thuốc gây tê chỉ có tác dụng giảm đau, không làm mất các cảm giác khác.

- Ở liều điều trị và liều cao: ngoài tác dụng giảm đau, thuốc gây tê còn làm mất cảm giác khác (nóng, lạnh, đụng chạm...), ức chế dẫn truyền vận động và có các tác dụng khác (tác dụng trên tim mạch...).

Tuy nhiên, tác dụng của thuốc gây tê vẫn ưu tiên trên dây thần kinh cảm giác hơn vì kích thước sợi cảm giác nhỏ và ít myelin hơn (các dây thần kinh có độ nhạy cảm với thuốc gây tê khác nhau: sợi nhỏ nhạy cảm hơn sợi lớn, sợi ít myelin nhạy cảm hơn sợi nhiều myelin).

- Cơ chế: thuốc gây tê làm giảm tính thấm của màng tế bào với ion Na^+ do gắn vào mặt trong của tế bào, ngăn cản sự khử cực màng tế bào (ổn định màng) nên ngăn cản dẫn truyền xung động thần kinh vì vậy có tác dụng gây tê.

1.3. Các cách gây tê

- Gây tê bề mặt: là gây tê phong bế sợi thần kinh bằng cách bôi hoặc thấm thuốc lên bề mặt da hoặc niêm mạc. Phương pháp này thường dùng khi viêm miệng, viêm họng, chuẩn bị nội soi hay đặt nội khí quản...

- Gây tê tiêm ngấm: là thuốc gây tê vào dưới da để thuốc thấm vào thần kinh. Phương pháp này thường dùng khi nhổ răng, trích mụn nhọt, áp xe...

- Gây tê dẫn truyền: tiêm thuốc vào cạnh đường dẫn truyền thần kinh hay mô thần kinh như: gây tê thần kinh, gây tê phong bế hạch, gây tê đám rối thần kinh, gây tê ngoài màng cứng, trong màng cứng, màng nhện và tủy sống.

1.4. Phân loại

Dựa vào cấu trúc chia thuốc gây tê thành các nhóm:

- Cấu trúc ester: procain, cocain, benzocain, tetracain.
- Cấu trúc amid: lidocain, mepivacain, bupivacain, etidocain, pridocain, ropivacain.
- Cấu trúc khác: fomoncain, ethylclorid, pramoxin...

2. Thuốc gây tê có cấu trúc ester

2.1. Procain (Novocain)

Dược động học

Procain ít hấp thu qua niêm mạc nên gây tê bề mặt rất kém. Khi uống được hấp thu nên vừa có tác dụng gây tê niêm mạc tiêu hóa vừa có tác dụng khác. Gây giãn mạch nơi tiêm nên hấp thu nhanh, vì vậy khi gây tê bằng đường tiêm phải phối hợp với chất co mạch. Thuốc chuyển hóa nhanh trong cơ thể chủ yếu bằng phản ứng thủy phân. Thải trừ phần lớn qua nước tiểu.

Tác dụng

- Gây tê: ít có tác dụng gây tê bề mặt do ít thấm qua niêm mạc, chủ yếu dùng gây tê bề sâu, gây tê tiêm thấm và thường phải phối hợp với chất co mạch để kéo dài tác dụng gây tê.

- Trên thần kinh vận động: làm giảm chức năng vận động như giảm dẫn truyền thần kinh - cơ, liều cao gây liệt cơ.

- Trên thần kinh thực vật: làm giảm chức năng thực vật như chậm nhịp tim, hạ huyết áp...

- Trên tim mạch: thuốc có tác dụng chống loạn nhịp tim giống quinidin do làm giảm tính hưng phấn, giảm sức co bóp và giảm dẫn truyền nội tại. Thuốc gây giãn mạch, giảm co bóp tim nên giảm huyết áp nhẹ.

Tác dụng không mong muốn

- Hạ huyết áp đột ngột.
- Nhức đầu, chuột rút, co giật.
- Dị ứng.

Chỉ định

- Gây tê tiêm ngấm, gây tê dẫn truyền.
- Chỉ định khác: phòng và điều trị lão hóa và một số bệnh tim mạch như loạn nhịp, co thắt mạch, xơ cứng mạch, viêm mạch...

Chống chỉ định

- Block nhĩ – thất độ II, III.
- Trẻ em dưới 30 tháng tuổi.
- Người thiếu hụt cholinesterase.
- Tiêm tĩnh mạch cho người bị nhược cơ.
- Dị ứng.
- Mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Gây tê tủy sống: dung dịch 5%. Liều tối đa: không quá 0,5g/ lần.

- Dung dịch: khoảng 1% - 5%; ống tiêm 1 - 2ml; thuốc mỡ: 5% - 10%.

2.2. Các thuốc khác

- Benzocain (american): hấp thụ chậm, ít gây độc. Có thể dùng đắp trực tiếp lên vết thương, vết loét. Chế phẩm thường là dạng gel, thuốc mỡ 6 - 20%.

- Tetracain (pontocain, dicain): tác dụng gây tê mạnh hơn procain khoảng 16 lần và cũng độc hơn procain khoảng 10 lần. Thuốc có thể dùng để gây tê tùy sống. Tuy nhiên, do độc tính cao nên tetracain chủ yếu dùng gây tê bề mặt và phối hợp trong nước súc miệng, viên ngậm... để giảm đau, giảm ho, chống viêm.

- Cocain: có tác dụng gây tê niêm mạc mạch và gây co mạch nên được dùng gây tê trong khoa mắt và răng miệng. Tuy nhiên, do kích thích thần kinh trung ương mạnh, gây ảo giác và gây nghiện nên ngày nay ít dùng.

3. Thuốc gây tê có cấu trúc amid

3.1. Lidocain (Xylocain, Lignocain)

Dược động học

Lidocain hấp thu được qua đường tiêu hóa nhưng bị chuyển hóa qua gan lần đầu lớn. Tiêm gây giãn mạch nơi tiêm, vì vậy nếu dùng gây tê thì thường phối hợp với chất co mạch để giảm hấp thu thuốc. Vào máu, thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 70%. Thuốc có ái lực cao với tổ chức hơn với huyết tương, đặc biệt là phổi, não sau đó đến tim, gan, lách, ruột, cơ và mô mỡ. Thuốc qua nhau thai khoảng 40%. Thuốc chuyển hóa ở gan khoảng 70% bằng phản ứng alkyl hóa và hydroxyl hóa tạo ra 2 chất chuyển hóa quan trọng là monoethylglycinoxylidin (MEGX) và glycinoxylidin (GX) vẫn còn hoạt tính chống loạn nhịp tim. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng

- Gây tê: lidocain vừa có tác dụng gây tê bề mặt do thuốc thấm tốt qua niêm mạc vừa có tác dụng gây tê sâu (gây tê dẫn truyền, gây tê tiêm thấm). Tác dụng của lidocain mạnh hơn procain khoảng 4 lần và độc hơn. Tác dụng xuất hiện nhanh và kéo dài hơn. Vì thuốc gây giãn mạch nơi tiêm nên thường phải phối hợp với các chất gây co mạch như noradrenalin, adrenalin ở tỷ lệ 1/80.000 hoặc 1/100.000 để kéo dài tác dụng thuốc gây tê và giảm tác dụng không mong muốn của thuốc.

- Trên thần kinh vận động: làm giảm chức năng vận động như giảm dẫn truyền thần kinh - cơ, liều cao gây liệt cơ.

- Trên thần kinh thực vật: làm giảm chức năng thực vật như chậm nhịp tim, hạ huyết áp...

- Chống loạn nhịp: giống quinidin, thuốc có tác dụng ổn định màng tế bào làm giảm tính tự động và rút ngắn thời kỳ trơ của tim. Khác quinidin là lidocain

không ảnh hưởng tới dẫn truyền nội tại của cơ tim, ít ảnh hưởng tới sự co bóp của cơ tim và mạch ngoại vi.

Tác dụng không mong muốn

- Dùng gây tê (tại chỗ): có thể gặp viêm tắc tĩnh mạch, viêm màng nhện, shock phản vệ.
- Dùng chống loạn nhịp (toàn thân): có thể gặp chóng mặt, buồn ngủ, lú lẫn, chậm nhịp tim, hạ huyết áp, co giật.
- Quá liều gây trụy tim mạch, rung tâm thất, rối loạn nhịp hoặc ngừng tim, ngừng hô hấp, có thể gây tử vong.

Chỉ định

- Gây tê: gây tê niêm mạc, gây tê tiêm ngấm và gây tê dẫn truyền.
- Chống loạn nhịp tim: loạn nhịp do ngộ độc digitalis, loạn nhịp thất do huyết khối cơ tim, loạn nhịp do thuốc gây mê và ngoại tâm thu.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với lidocain.
- Hội chứng Adams - Stokes, rối loạn xoang - nhĩ nặng, block nhĩ thất, suy tim nặng.
- Bệnh nhược cơ.
- Rối loạn chức năng gan.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:
 - + Dùng ngoài: khí dung 10%, gel 5%; thuốc mỡ 2,5%, kem 2%, dung dịch 2% và 4%.
 - + Dung dịch tiêm 1 và 2% ống 2ml, lọ 10 và 20ml.
- Liều dùng:
 - + Gây tê bề mặt, dung dịch 1 - 5% dùng đắp lên da và niêm mạc.
 - + Gây tê dẫn truyền và tiêm ngấm: 40 - 200mg. Liều điều trị 400mg loại có adrenalin, 500mg loại không có adrenalin.

3.2. Các thuốc khác

- **Bupivacain (Marcain, Sensorcain):** tác dụng gây tê tương tự lidocain, nhưng mạnh hơn, thời gian xuất hiện tác dụng chậm và duy trì lâu hơn, có thể kéo dài tới 12 giờ nếu được kết hợp với chất co mạch adrenalin hoặc noradrenalin. Vì vậy, bupivacain thích hợp cho các phẫu thuật kéo dài. Liều cao thuốc gây giãn cơ và ức chế vận động.

Chỉ định chủ yếu là gây tê dẫn truyền, gây tê tủy sống.

Dung dịch 0,25%; 0,5% và 0,75%.

- **Mepivacain (Carbocain):** tác dụng gây tê tương tự lidocain nhưng không gây tê bề mặt và yếu hơn lidocain khoảng 2 lần. Tác dụng xuất hiện nhanh hơn và kéo dài hơn. Thuốc ít gây giãn mạch nên khi gây tê có thể không cần dùng chất co mạch. Thuốc chủ yếu dùng để gây tê tiêm ngấm và gây tê dẫn truyền.

Chế phẩm: ống 2ml dung dịch 1 - 4% kèm glucose để gây tê tủy sống.

Liều dùng: 20 - 80mg tùy loại phẫu thuật và vị trí gây tê.

- **Etidocain (Duranest):**

Có thời gian tác dụng kéo dài hơn lidocain 2 - 3 lần, hoạt tính gây tê mạnh hơn. Thường dùng gây tê tiêm thấm và gây tê dẫn truyền (không dùng gây tê tủy sống). Thuốc gây kích thích thần kinh trung ương, liều cao có thể gây co giật, nên không dùng cho bệnh nhân động kinh.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày định nghĩa, cơ chế tác dụng chung của thuốc gây tê ?

Câu 2. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của procain ?

Câu 3. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của lidocain ?

Bài 3. THUỐC AN THẦN - GÂY NGỦ

❖ GIỚI THIỆU BÀI 3

Bài 3 giới thiệu về thuốc an thần - gây ngủ bao gồm: định nghĩa, cơ chế tác dụng chung, phân loại thuốc an thần - gây ngủ; đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc gây an thần - gây ngủ an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 3

Sau khi học xong bài này, người học có khả năng:

➤ Về kiến thức:

- Trình bày được khái niệm, cơ chế tác dụng chung, phân loại của thuốc an thần - gây ngủ.

- Trình bày được những đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm.

➤ Về kỹ năng:

- Vận dụng được kiến thức để tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc an thần - gây ngủ an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Vận dụng các kiến thức đã học vào thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu về thuốc an thần - gây ngủ.

- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP BÀI 3

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập bài 3 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Bài 3 - Chương 3) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 3 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 3

- *Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng: Phòng học lý thuyết*

- *Trang thiết bị máy móc: Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác*

- **Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu:** Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh, thuốc thành phẩm và các tài liệu liên quan.

- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 3

- **Nội dung:**

- ✓ **Kiến thức:** Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức
- ✓ **Kỹ năng:** Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.
- ✓ **Năng lực tự chủ và trách nhiệm:** Trong quá trình học tập, người học cần:
 - + Nghiên cứu bài trước khi đến lớp
 - + Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.
 - + Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.
 - + Nghiêm túc trong quá trình học tập.

- **Phương pháp kiểm tra đánh giá:**

- ✓ **Điểm kiểm tra thường xuyên:** không có
- ✓ **Kiểm tra định kỳ lý thuyết:** không có

NỘI DUNG BÀI 3

1. Đại cương

1.1. Khái niệm

Thuốc an thần - gây ngủ là thuốc ức chế thần kinh trung ương. Thuốc an thần có tác dụng giảm lo lắng, bồn chồn. Thuốc ngủ tạo ra trạng thái buồn ngủ và duy trì giấc ngủ tương tự giấc ngủ sinh lý. Ở liều thấp, thuốc có tác dụng an thần, liều trung bình gây ngủ, liều cao gây mê, liều độc sẽ gây hôn mê và chết.

1.2. Cơ chế tác dụng

Thuốc an thần - gây ngủ ức chế dẫn truyền ở tổ chức lưới của não giữa, làm giảm hoạt động của synap thần kinh chủ yếu bằng cách làm tăng hoạt tính của GABA và glycine - là chất dẫn truyền loại ức chế, làm thuận lợi cho mở kênh Cl^- (các barbiturat, các benzodiazepin và zolpidem).

Ngoài ra, các thuốc an thần - gây ngủ còn tác dụng theo một số cơ chế khác: kích thích receptor của serotonin (buspiron), ức chế acid glutamic, kháng histamin và ức chế kênh Na^+ .

1.3. Phân loại

Dựa vào cấu trúc hóa học chia thành các nhóm:

- Dẫn xuất của acid barbituric: phenobarbital, hexobarbital...
- Dẫn xuất benzodiazepin: diazepam, nitrazepam...
- Các dẫn xuất khác: buspiron, zolpidem, glutethim...

2. Dẫn xuất của acid barbituric

2.1. Phenobarbital

Dược động học

Phenobarbital hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, khi cần có thể tiêm tĩnh mạch. Không nên tiêm dưới da và tiêm bắp vì gây đau và dễ hoại tử nơi tiêm. Sau khi uống thuốc khoảng 60 phút, xuất hiện tác dụng và duy trì được 8 - 12 giờ. Phenobarbital liên kết với protein khoảng 50%, phân bố rộng vào các mô, đặc biệt là não, qua được nhau thai và sữa mẹ. Chuyển hóa ở gan bằng phản ứng hydroxyl hóa tạo chất chuyển hóa không có hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, tốc độ thải trừ phụ thuộc vào pH nước tiểu (pH nước tiểu giảm làm chậm thải trừ thuốc, tác dụng kéo dài và ngược lại).

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương: ức chế thần kinh trung ương. Tùy thuộc liều lượng, thuốc có tác dụng an thần, gây ngủ, chống động kinh, chống co giật.

+ An thần (liều thấp): làm giảm lo lắng, bồn chồn, tạo cảm giác thoải mái, dễ chịu, dễ dàng đi vào giấc ngủ.

+ Gây ngủ (liều trung bình): tạo được giấc ngủ tương tự giấc ngủ sinh lý, nhưng có nhiều giấc mơ.

+ Chống động kinh (liều trung bình hoặc liều cao): chống động kinh cơn lớn và động kinh cục bộ (cục bộ vận động hoặc cảm giác) do ức chế sự phóng điện quá mức ở não, đồng thời làm tăng ngưỡng đáp ứng của các nơ-ron thần kinh trung ương với kích thích.

- Tác dụng trên các cơ quan:

+ Ở liều điều trị, thuốc làm giảm nhẹ hoạt động của các cơ quan trong cơ thể. Ở liều cao, gây ức chế tim, hạ huyết áp, ức chế hô hấp, dễ gây rối loạn hô hấp (do làm giảm đáp ứng của trung tâm hô hấp với nồng độ CO_2). Ngoài ra, còn làm giảm hoạt động cơ trơn, giảm chuyển hóa, giảm thân nhiệt, giảm sức lọc cầu thận, giảm bài niệu, trường hợp nặng gây vô niệu.

+ Phenobarbital làm tăng cường tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác như: clorpromazin, thuốc gây mê, rượu và đối kháng với tác dụng kích thích thần kinh trung ương của strychnin, niketamid, pentetrazol...

Tác dụng không mong muốn và độc tính

- Tác dụng không mong muốn:

Thường liên quan tới tác dụng ức chế thần kinh trung ương như buồn ngủ, ngủ gà, nhức đầu, chóng mặt, lú lẫn, mất điều hòa động tác, rung giật nhãn cầu. Có thể gặp tác dụng nghịch thường: mất ngủ, kích thích, có cơn ác mộng, sợ hãi.

Các tác dụng không mong muốn khác gồm: rối loạn chuyển hóa porphyrin, dị ứng (mẩn ngứa, viêm da, viêm miệng...) giảm hồng cầu, thiếu máu do thiếu acid folic.

- Độc tính cấp:

Thường gặp khi dùng liều cao gấp 5 - 10 lần liều bình thường. Biểu hiện ngộ độc là ngủ sâu, mất phản xạ, hạ thân nhiệt, giãn đồng tử, trụy tim mạch, trụy hô hấp, hôn mê có thể tử vong.

Xử trí: thải nhanh thuốc ra khỏi cơ thể (gây nôn, uống than hoạt, truyền dung dịch kiềm như NaHCO_3 1,4%; thuốc lợi tiểu...). Trợ hô hấp, tuần hoàn.

- Độc tính mạn (quen thuốc):

Thường gặp khi dùng thuốc kéo dài. Khi đã quen thuốc, nếu ngừng đột ngột sẽ gặp hội chứng cai thuốc: co giật, mất ngủ, đau cơ khớp...

Xử trí ngộ độc mạn tính bằng cách giảm liều thuốc từ từ trước khi ngừng hẳn.

Chỉ định

- Co giật, động kinh cơn lớn, phòng co giật do sốt cao ở trẻ nhỏ.
- Tiền mê.

- Các trạng thái thần kinh bị kích thích lo âu, căng thẳng.
- Các trạng thái mất ngủ nặng (ít dùng).
- Tăng bilirubin huyết, vàng da ở trẻ sơ sinh.
- Ngoài ra, phenobarbital còn được phối hợp với các thuốc khác để điều trị cơn đau thắt ngực, đau nửa đầu, nhồi máu não và một số rối loạn ở thần kinh trung ương.

Chống chỉ định

- Suy hô hấp.
- Suy gan nặng.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: Gardenal, viên nén 15, 50 và 100mg. Luminal, dạng tiêm, ống 1ml chứa 200mg.
- Liều dùng:
 - + An thần: 30 - 120mg/24h.
 - + Gây ngủ: 100 - 320mg trước khi ngủ.
 - + Chống co giật: 100 - 300mg/24h, chia 2 - 3 lần.

2.2. Các barbiturat khác

Các barbiturat đều có tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định tương tự nhau. Các thuốc chủ yếu khác nhau ở thời gian xuất hiện tác dụng, thời gian duy trì tác dụng và cường độ tác dụng.

Bảng 3.2. Các chỉ định và liều dùng của các barbiturat điển hình

Tên thuốc (biệt dược)	Chỉ định	Liều dùng 24h
Amobarbital (Amytal)	An thần, gây ngủ, tiền mê, động kinh	Uống: 100 - 200mg Tiêm: 100 - 500mg, liều tối đa 1000mg
Butobarbital (Butisol)	An thần, gây ngủ, tiền mê	Uống: 50 - 100mg
Aprobarbital (Alurat)	An thần, gây ngủ	Uống: 40 - 160mg
Emtobarbital (Embutal)	An thần, gây ngủ, tiền mê	Uống: 20 - 100mg/lần, 1 - 3 lần

Phenobarbital (Gardenal, Luminal)	An thần, gây ngủ, tiền mê, chống co giật	Uống, tiêm: 30 - 320mg/24h
Secobarbital (Seconal)	Gây ngủ, tiền mê	Uống: 100 - 300mg
Thiamytal (Surital)	Gây mê tĩnh mạch	Khởi mê 2 - 5µg/kg, duy trì 25 - 50mg
Thiopental	Gây mê tĩnh mạch, điều trị động kinh.	Khởi mê 2 - 6mg/kg, sau đó duy trì mê tối đa 1g/lần, tiêm 75 - 250mg/lần

3. Dẫn xuất benzodiazepin

Các thuốc thuộc dẫn xuất benzodiazepin đều có tác dụng an thần, gây ngủ, nhưng do cường độ tác dụng của chúng khác nhau, vì vậy để tiện sử dụng người ta tạm chia thành:

- Các thuốc chủ yếu dùng an thần gồm: diazepam, alprazolam, clodiazepoxid, clonazepam, lorazepam, oxazepam.

- Các thuốc chủ yếu dùng gây ngủ gồm: flurazepam, temazepam, triazolam, sutrazepam, flunitrazepam, quazepam, midazolam, estazolam.

Dược động học

Các benzodiazepin hấp thu được cả qua đường uống và tiêm. Sau khi uống 30 phút - 6 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, duy trì tác dụng từ 6 - 20 giờ. Liên kết với protein huyết tương từ 70 - 99%. Thuốc phân bố rộng rãi vào dịch cơ thể, xâm nhập nhanh vào não, qua được nhau thai và sữa mẹ. Các thuốc đều chuyển hóa ở gan bởi nhiều enzym, tạo ra các chất chuyển hóa còn hoạt tính và kéo dài hơn chất mẹ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải khác nhau từ 2 - 3 giờ (triazolam) tới 50 - 100 giờ (prazepam, flurazepam). Tác dụng của thuốc kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, bệnh nhân suy gan, suy thận.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương:

Các benzodiazepin ức chế thần kinh trung ương nên có tác dụng an thần, gây ngủ. So với các barbiturat thì tác dụng an thần, gây ngủ của benzodiazepin chọn lọc hơn và phạm vi an toàn rộng hơn.

- + An thần, giảm kích thích, căng thẳng, lo lắng, hồi hộp.

- + Gây ngủ: benzodiazepin làm giảm thời gian tiềm tàng và kéo dài toàn thể giấc ngủ, tạo giấc ngủ sâu, nhẹ nhàng, giảm ác mộng và giảm bồn chồn.

- + Chống co giật, động kinh: thuốc có tác dụng với các cơn động kinh cơn nhỏ, động kinh trạng thái. Các thuốc hay dùng điều trị động kinh gồm diazepam, lorazepam, clonazepam và clorazepat.

- Giãn cơ: các benzodiazepin có tác dụng giãn cả cơ vân và cơ trơn khi dùng liều cao nhưng riêng diazepam có tác dụng ngay ở liều an thần.

- Các tác dụng khác: giãn mạch, hạ huyết áp nhẹ nên cũng được phối hợp trong đơn thuốc điều trị cao huyết áp. Ngoài ra, còn có tác dụng chống loạn nhịp.

Tác dụng không mong muốn và độc tính

- Tác dụng không mong muốn của benzodiazepin thường gặp là buồn ngủ chóng mặt, mất phối hợp vận động, lú lẫn, hay quên.

- Độc tính cấp: xảy ra khi dùng benzodiazepin quá liều. So với các thuốc an thần gây ngủ khác, quá liều benzodiazepin thường ít nguy hiểm hơn. Tuy nhiên, độc tính tăng khi dùng đồng thời các chất ức chế thần kinh trung ương khác, nhất là uống rượu. Chất giải độc đặc hiệu là flumazenil - chất đối kháng trên receptor benzodiazepin.

- Độc tính mạn: khi dùng lâu dài cũng bị lệ thuộc thuốc, nếu ngừng đột ngột cũng sẽ gây hội chứng cai thuốc: đau đầu, chóng mặt, dễ bị kích thích, mất ngủ, run cơ, đau nhức xương khớp... để tránh sự lệ thuộc thì không nên dùng thuốc kéo dài. Nếu phải dùng kéo dài thì trước khi ngừng thuốc cần giảm liều từ từ.

Chỉ định

- Các trạng thái thần kinh bị kích thích, căng thẳng, lo âu.
- Các trạng thái mất ngủ.
- Động kinh cơn nhỏ, co giật do sốt cao, hội chứng cai rượu.
- Tiền mê.
- Các bệnh co cứng cơ.

Chống chỉ định

- Bệnh nhân suy hô hấp.
- Nhược cơ.
- Suy gan, thận nặng.

Bảng 3.3. Một số đặc tính dược động học, chỉ định chính và liều thường dùng của các benzodiazepin

Tên thuốc (biệt dược)	Thời gian đạt C_{max} (h)	Thời gian bán thải (h)	Chỉ định chính	Liều thường dùng
Alprazolam (Xanax)	1 - 2	12 - 15	An thần	Uống 0,25 - 0,5mg x 2 - 3 lần/24h, tối đa là 4mg/24h

Chlodiazepoxid (Librium)	2 - 4	15 - 40	An thần, tiền mê, cai rượu	10 - 20mg x 2 - 3 lần/24h
Clorazepat (Tranxene)	1 - 2	50 - 100	An thần, động kinh, cai rượu	Uống 5 - 7,5mg x 2 lần/24h
Diazepam (Valium, Seduxen)	1 - 2	20 - 80	An thần, cai rượu, tiền mê, động kinh co giật, co cơ	Uống, tiêm: 5 - 10mg/lần, 1 - 4lần/24h tùy chỉ định.
Estazolam (Prosom)	2	10 - 24	Gây ngủ	Uống 0,5 - 2mg
Flurazepam (Dalmane)	1 - 2	40 - 100	Gây ngủ	Uống 15 - 30mg
Lorazepam (Ativan)	1 - 6	10 - 20	An thần, gây ngủ, tiền mê	Uống 2 - 10mg/24h
Oxazepam (serax)	2 - 4	10 - 20	An thần, cai rượu	15 - 30mg x 3 - 4 lần/24h
Prazepam (Centrax)	1 - 2	50 - 100	An thần	10 - 20mg x 2 - 3 lần/24h
Temazepam (Restoril)	2 - 3	10 - 40	Gây ngủ	Uống 10 - 30mg
Trazolam (Halcion)	1	2 - 3	Gây ngủ	Uống 0,125 - 0,5mg

4. Các dẫn xuất khác

- Zolpidem (Stillnox)

Zolpidem hấp thu qua đường uống, chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Thời gian bán thải 1,5 - 3,5 giờ.

Thuốc có tác dụng an thần, gây ngủ tương tự benzodiazepin. Khác với benzodiazepin, zolpidem có tác dụng giãn cơ và tác dụng chống co giật yếu. Thuốc ít ảnh hưởng đến người bình thường và không gây lệ thuộc thuốc khi dùng lâu dài. Thuốc chủ yếu dùng điều trị mất ngủ.

Tác dụng không mong muốn thường gặp: Đau cơ, run giật, suy hô hấp, buồn nôn và kích thích nên không dùng quá 4 tuần.

Chế phẩm và liều dùng: Stilnox, viên 10mg, liều dùng: 10 - 20mg/lần.

- Buspiron (Buspar)

Buspiron hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, chuyển hóa qua gan tạo các chất chuyển hóa có hoạt tính. Thời gian bán thải 2 - 4 giờ.

Thuốc có tác dụng an thần, chống lo âu nhưng không gây ngủ, không chống co giật và không có tác dụng giãn cơ. Thuốc không gây lệ thuộc thuốc khi dùng kéo dài. Tuy nhiên, thuốc phải được dùng nhiều ngày hoặc hàng tuần mới có tác dụng nên chủ yếu dùng cho các trường hợp lo âu mạn tính, không dùng cho cơn cấp tính.

Tác dụng không mong muốn thường gặp là buồn nôn, đau đầu, chóng mặt.

Chế phẩm và liều dùng: Buspar, khởi đầu 5mg x 3 lần/24h, sau đó tăng lên 10mg x 3 lần/24h.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày khái niệm, cơ chế tác dụng của thuốc an thần - gây ngủ?

Câu 2. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của phenobarbital?

Câu 3. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của dẫn xuất benzodiazepin?

Bài 4. THUỐC GIẢM ĐAU TRUNG ƯƠNG

❖ GIỚI THIỆU BÀI 4

Bài 4 giới thiệu về thuốc giảm đau trung ương bao gồm: khái niệm, cơ chế tác dụng, phân loại thuốc giảm đau trung ương; đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc giảm đau trung ương an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 4

Sau khi học xong bài này, người học có khả năng:

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được khái niệm, cơ chế tác dụng và phân loại của thuốc giảm đau trung ương. Liệt kê được các opioid theo chỉ định thường dùng.
- Trình bày được những đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm.

➤ **Về kỹ năng:**

- Vận dụng được kiến thức để tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc giảm đau trung ương an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Vận dụng các kiến thức đã học vào thực hành nghề nghiệp.

➤ **Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:**

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu về thuốc giảm đau trung ương.
- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP BÀI 4

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (điển giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập bài 4 (cá nhân hoặc nhóm).*
- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Bài 4 - Chương 3) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 4 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 4

- *Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng: Phòng học lý thuyết*
- *Trang thiết bị máy móc: Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác*

- **Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu:** Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh và các tài liệu liên quan.

- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 4**

- **Nội dung:**

✓ **Kiến thức:** Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức

✓ **Kỹ năng:** Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.

✓ **Năng lực tự chủ và trách nhiệm:** Trong quá trình học tập, người học cần:

+ Nghiên cứu bài trước khi đến lớp

+ Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.

+ Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.

+ Nghiêm túc trong quá trình học tập.

- **Phương pháp kiểm tra đánh giá:**

✓ **Điểm kiểm tra thường xuyên:** 1 bài kiểm tra (hình thức: tự luận)

✓ **Kiểm tra định kỳ lý thuyết:** không có

NỘI DUNG BÀI 4

1. Đại cương

1.1. Khái niệm

Thuốc giảm đau là thuốc có tác dụng làm giảm hoặc làm mất cảm giác mà không tác dụng lên nguyên nhân gây đau, không làm mất các cảm giác khác và không làm mất ý thức.

1.2. Cơ chế tác dụng

- Tác dụng đặc hiệu trên receptor opioid và bị mất tác dụng bởi chất đối kháng là naloxon và naltrexon.

- Tác dụng giảm đau mạnh, chọn lọc và sâu nội tạng.
- Có tác dụng an thần, gây ngủ.
- Gây ức chế hô hấp.
- Làm giảm nhu động ruột.
- Gây sáng khoái và gây nghiện.

Cơ chế: các receptor của opioid đều cặp đôi với protein G_i . Khi các opioid gắn vào receptor opioid (μ , k , δ) làm kích thích receptor này, gây ức chế adenylcyclase.

1.3. Receptor của các opioid và morphin nội sinh

Receptor của các opioid: hầu hết tác dụng của morphin có được là do nó có vai trò chủ vận, kích thích receptor của các opioid. Có 3 loại receptor chính:

- Receptor mu (μ): khi kích thích gây tác dụng giảm đau, ức chế hô hấp, co đồng tử, giảm co bóp cơ trơn dạ dày, ruột và gây sáng khoái.
- Receptor kappa (k): khi kích thích cũng có tác dụng giảm đau, suy hô hấp, co đồng tử và an thần.
- Receptor delta (δ): chưa được nghiên cứu đầy đủ trên người, nhưng trên động vật khi kích thích có tác dụng giảm đau.

Tất cả các receptor của opioid đều cặp đôi với protein G_i . Khi kích thích các receptor của opioid, gây ức chế adenylcyclase, ức chế mở kênh Ca^{2+} và hoạt hóa kênh K^+ (tăng ưu cực). Vì vậy, ức chế giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh (chất P, acid glutamic) và ngăn cản dẫn truyền xung động thần kinh.

Morphin nội sinh: là các peptid tự nhiên được tạo ra trong cơ thể, tác động giống như morphin, có vai trò hoạt hóa receptor của opioid. Hiện nay người ta đã tìm ra 3 họ morphin nội sinh:

- Enkephalin: (Leu – enkephalin, Met – enkephalin) có tác dụng ưu tiên trên receptor δ .

- Endorphin: (α Neo- endorphin, β - Neo endorphin) có tác dụng ưu tiên trên receptor μ .

- Dynorphin: (Dynorphin A, Dynorphin B), có tác dụng ưu tiên trên receptor K.

Trong cơ thể các morphin nội sinh tham gia vào điều hòa sự dẫn truyền xung động thần kinh ở nhiều nơi như não, tủy sống. Chúng thường được giải phóng khi cơ thể gặp stress (đau). Các tác dụng của chúng bị giảm hoặc mất bởi các chất đối kháng với opioid như naloxon, naltrexon.

1.4. Phân loại

Dựa vào cơ chế tác dụng, chia các thuốc giảm đau trung ương thành ba nhóm:

- Thuốc chủ vận trên receptor opioid:
 - + Các opioid tự nhiên: morphin, codein...
 - + Các opioid tổng hợp: pethidin, methadon...
- Thuốc chủ vận – đối kháng hỗn hợp và chủ vận từng phần trên receptor opioid: pentazocin, nalorphin, nalbuphin, butorphanol...
- Thuốc đối kháng đơn thuần trên receptor opioid: naloxon, naltrexon.

2. Thuốc chủ vận trên receptor opioid

2.1. Các opioid tự nhiên

2.1.1. Morphin

Dược động học

Thuốc hấp thu được qua đường uống, đường tiêm và đường hô hấp. Hấp thu qua đường tiêm nhanh và mạnh hơn, vì đường uống thuốc chuyển hóa qua gan lần đầu lớn, sinh khả dụng thấp (khoảng 25%). Sau khi uống 30 - 60 phút, đạt nồng độ tối đa trong máu. Liên kết với protein huyết tương khoảng 30%. Tập trung nhiều ở cơ vân, gan, phổi, thận. Thuốc qua đường hàng rào máu não, nhau thai và sữa mẹ. Nồng độ thuốc ở não thấp hơn các nơi khác. Morphin chuyển hóa ở gan chủ yếu liên hợp với acid glucuronic tạo chất chuyển hóa là morphin - 6 - glucuronic còn hoạt tính và morphin - 3 glucuronic không có hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, một phần thải qua phân (có chu kỳ gan ruột), 90% thuốc thải trong vòng 24 giờ đầu. Thời gian bán thải là 2 - 3 giờ ở người bình thường và kéo dài ở người suy thận và trẻ sơ sinh (6 - 30 giờ).

Tác dụng

Morphin và dẫn xuất có tác dụng chọn lọc trên receptor μ . Liều cao, ngoài receptor μ , thuốc có tác dụng trên các receptor opioid khác. Tác dụng của morphin thay đổi theo liều dùng, giới tính, lứa tuổi và loài. Tuy nhiên, tác dụng chính là ức chế thần kinh trung ương.

- Trên thần kinh trung ương:

+ Tác dụng giảm đau: morphin có tác dụng giảm đau mạnh, giảm đau nội tạng và chọn lọc (chọn lọc trên trung tâm đau, không ảnh hưởng tới cảm giác khác và không mất ý thức).

+ Tác dụng an thần, gây ngủ: tác dụng an thần, gây ngủ của morphin chỉ rõ khi dùng liều thấp hơn liều giảm đau và chỉ rõ ở người cao tuổi. Thuốc ít gây buồn ngủ ở người trẻ tuổi. Ngược lại, có nhiều trường hợp lại thấy bồn chồn, bứt dứt, thậm chí nếu dùng liều cao cho trẻ em có thể gây co giật.

+ Tác dụng trên tâm thần: gây cảm giác sảng khoái, mơ màng, tăng trí tưởng tượng, mất cảm giác đói khát, buồn phiền. Khi dùng lâu gây nghiện thuốc.

- Trên hô hấp: ngay ở liều điều trị, thuốc đã gây ức chế trung tâm hô hấp, làm nhịp thở chậm và sâu... Liều cao gây ức chế mạnh, có thể gây rối loạn hô hấp. Cơ chế gây ức chế hô hấp chủ yếu do thuốc làm giảm đáp ứng của trung tâm hô hấp đối với CO_2 và ức chế trung tâm hô hấp ở hành não. Ngoài ra, thuốc còn gây co thắt cơ trơn phế quản (có thể do tăng giải phóng histamin). Vì vậy, cần thận trọng với người hen phế quản.

Thuốc ức chế mạnh trung tâm ho và làm giảm phản xạ ho.

- Trên tuần hoàn: ở liều điều trị, thuốc ít ảnh hưởng tới tuần hoàn. Liều cao, thuốc làm chậm nhịp tim, giãn mạch và hạ huyết áp (có thể do thuốc kích thích trung tâm phó giao cảm, ức chế trung tâm vận mạch ở hành não và tăng tiết histamin). Các chất đối kháng với opioid, các kháng histamin và thuốc hủy phó giao cảm làm giảm hoặc mất tác dụng trên tuần hoàn của morphin và các Oddi.

- Trên tiết niệu: làm co cơ vòng bàng quang, gây bí tiểu tiện.

- Trên tiêu hóa: làm giảm trương lực và nhu động sợi cơ dọc, giảm tiết dịch tiêu hóa gây táo bón kéo dài. Thuốc làm tăng trương lực sợi cơ vòng tiêu hóa, co thắt môn vị, hậu môn, cơ vòng Oddi.

- Các tác dụng khác:

+ Dễ gây nôn do kích thích trung tâm nôn ở sán não thất IV.

+ Hạ thân nhiệt do kích thích trung tâm tỏa nhiệt.

+ Tăng tiết hormon tuyến yên.

+ Giảm chuyển hóa, giảm oxy hóa.

+ Co đồng tử do kích thích trung tâm dây III.

+ Giảm tiết dịch, nhưng tăng tiết mồ hôi.

Tác dụng không mong muốn và độc tính

- Tác dụng không mong muốn: thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, táo bón, ức chế hô hấp, co đồng tử, tăng áp lực đường mật, bí tiểu, mày đay, ngứa...

- Độc tính cấp: khi dùng liều 0,05 - 0,06g, liều gây chết là 0,1 - 0,15g.

Triệu chứng: hôn mê, co đồng tử, suy hô hấp nặng, tím tái, sau đó giãn đồng tử, truy tìm mạch ngừng hô hấp và tử vong.

Xử trí: ngoài các biện pháp giải độc thông thường thì chất giải độc đặc hiệu là các kháng opioid: naloxon, naltrexon phối hợp với atropin.

- Độc tính mạn (nghiện thuốc):

Khi dùng liên tục kéo dài 1 - 2 tuần (đôi khi 2 - 3 ngày) gây hiện tượng quen thuốc (tức là phải tăng liều mới đạt hiệu quả như ban đầu). Đi kèm với sự quen thuốc là sự phụ thuộc về thể xác và thuốc (nghiện thuốc). Nếu không tiếp tục dùng sẽ có hội chứng cai thuốc với biểu hiện là chảy nước mắt, nước mũi, ngất, lạnh, giảm thân nhiệt, giãn đồng tử, nôn nứa, tiêu chảy, đau cơ, run, có thể vật vã, co giật...

Xử trí (cai nghiện): cách ly với môi trường gây nghiện, kết hợp giữa lao động chân tay với tâm lý trị liệu. Dùng liệu pháp thay thế bằng methadon và một số thuốc cai nghiện. Có thể dùng các chất đối kháng là naloxon, naltrexon.

Chỉ định

- Đau nặng hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác: sỏi thận, sỏi mật, ung thư, chấn thương, sau phẫu thuật, sản khoa, nhồi máu cơ tim.

- Phù phổi cấp thể nhẹ và vừa.

- Tiền mê.

Chống chỉ định

- Suy hô hấp.

- Triệu chứng đau bụng cấp không rõ nguyên nhân.

- Suy gan nặng.

- Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ.

- Trạng thái co giật.

- Nhiễm độc rượu cấp hoặc mê sảng rượu cấp.

- Đang dùng các IMAO.

- Trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

Thận trọng

- Morphin phải dùng với liều nhỏ nhất mà có tác dụng và càng ít thường xuyên nếu có thể, để tránh gây nghiện.

- Ngừng thuốc đột ngột sau khi dùng thuốc một đợt lâu.

- Người cao tuổi, người suy gan, suy thận, giảm chức năng tuyến giáp, suy thượng thận, sốc, nguy cơ bí đái, bệnh nhược cơ.

- Thuốc gây phản ứng dương tính khi xét nghiệm doping trong thể thao.

- Để giảm đau trong sản khoa, phải điều chỉnh liều để tránh ức chế hô hấp cho trẻ sơ sinh.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nén, viên nang 10 - 200mg. Ống tiêm 10mg/ml, 20mg/2ml. Ống tiêm 2mg/ml; 4mg/2ml không có chất bảo quản để tiêm ngoài màng cứng.

- Tiêm dưới da, tiêm bắp:

+ Người lớn 5 - 20mg $\times$ 2 - 4 lần/24h.

+ Trẻ em trên 30 tháng: 0,1 - 0,2mg/kg/lần.

- Uống: 10mg/lần $\times$ 2 - 4 lần/24h. Có thể tăng đến 60 - 100mg/24h tùy theo mức độ quen thuộc và mức độ đau.

2.1.2. Codein

Dược động học

Thuốc hấp thu qua đường uống tốt hơn. Sau khi uống 1 - 2 giờ, tác dụng xuất hiện và kéo dài 4 - 6 giờ. Dùng tiêm tĩnh mạch, codein làm tăng giải phóng histamin, gây giãn mạch và hạ huyết áp nhiều hơn morphin vì vậy rất hiếm dùng đường tiêm tĩnh mạch. Thuốc qua được rau thai, chuyển hóa ở gan và thải trừ qua thận.

Tác dụng và chỉ định

Tương tự morphin, codein có tác dụng giảm đau và giảm ho.

- Codein là chất chủ vận trên receptor của opioid yếu hơn morphin. Trong cơ thể, codein chuyển hóa một phần thành morphin nên có tác dụng giảm đau và cũng gây nghiện nhưng kém morphin. Khi dùng đơn độc hiệu lực giảm đau của codein bằng 1/5 đến 1/10 morphin. Trong lâm sàng thường phối hợp với các thuốc giảm đau ngoại vi như paracetamol.

Codein có tác dụng giảm ho mạnh. Vì vậy, hiện nay codein hay được dùng làm thuốc giảm ho.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm thuốc.

- Trẻ em dưới 1 tuổi.

- Bệnh gan.

- Suy hô hấp.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

+ Viên nén 15, 30, 60 mg; ống tiêm 15, 30, 60mg/ml.

+ Dạng phối hợp trong chế phẩm giảm đau với paracetamol (efferalgan codeine, dafalgan codeine...); với aspirin (empirin).

- + Dạng phối hợp trong chế phẩm giảm ho: acodine, codepect...
- Liều dùng:
 - + Giảm đau: 15 - 60 mg/lần, mỗi lần dùng cách nhau 4 giờ, tối đa 240mg/24h.
 - + Giảm ho: 10 - 20 mg/lần x 3 - 4 lần/24h.

2.2. Các opioid tổng hợp

2.2.1. Pethidin

Pethidin còn có tên khác là meperidin, là opioid tổng hợp dẫn xuất phenylpiperidin, có tác dụng mạnh và chọn lọc trên receptor μ .

Dược động học

Pethidin hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn morphin, sinh khả dụng 50% và tăng lên khi bệnh nhân bị suy gan (80% ở bệnh nhân xơ gan). Sau khi uống 1 - 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, duy trì tác dụng 2 - 4 giờ. Thuốc liên kết với protein huyết tương xấp xỉ 60%. Chuyển hóa ở gan thành normeperidin có thời gian bán thải kéo dài hơn chất mẹ. Thời gian bán thải của pethidin là 3 giờ, còn của normeperidin khoảng 15 - 20 giờ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương: pethidin có tác dụng giảm đau kém morphin 10 lần. Ở liều giảm đau thuốc cũng có tác dụng an thần, gây sảng khoái, gây nghiện và ức chế hô hấp nhưng không có tác dụng giảm ho.
- Trên tim mạch: tương tự morphin, chủ yếu làm giảm huyết áp do làm giảm sức cản ngoại vi, giãn mạch theo cơ chế trung ương nhưng tăng lưu lượng tim, tăng nhịp tim.
- Trên tiêu hóa: gây táo bón và tăng áp lực đường mật kém morphin nhưng mạnh hơn codein.

Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng không mong muốn tương tự morphin nhưng ít gây táo bón và ít gây bí tiểu hơn.
- Độc tính: khác với morphin, liều độc của pethidin gây các biểu hiện kích thích như tim nhanh, giãn đồng tử, khô miệng, tăng phản xạ, ảo giác, co giật.
- Gây nghiện tương tự morphin và cũng dung nạp chéo với các opioid khác.

Chỉ định

- Tương tự morphin.
- Giảm đau trong trường hợp đau nặng.
- Tiền mê.

Chống chỉ định

Nhịp tim, các chống chỉ định khác tương tự morphin.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: dolosal, dolargan, viên nén 25mg, ống tiêm 100mg/2ml.
- Liều thường dùng: 75 - 100mg/24h.
- Dẫn xuất khác của pethidin:

Loperamid và diphenoxylat là 2 dẫn xuất của pethidin. Ở liều bình thường, thuốc ít tác dụng trên hệ thần kinh trung ương, rất ít gây nghiện. Thuốc có tác dụng làm giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch tiêu hóa nên thường dùng điều trị tiêu chảy.

2.2.2. Methadon

Là dẫn xuất phenylheptylamin, tác dụng mạnh trên receptor μ .

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng tốt hơn morphin. Tích lũy nhiều ở mô nên thời gian tác dụng kéo dài hơn. Chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa không còn hoạt tính, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải 24 giờ.

Tác dụng

Tác dụng giảm đau của methadon tương đương morphin. Thuốc hấp thu qua đường uống tốt hơn morphin, thời gian tác dụng kéo dài hơn, ít gây sảng khoái hơn và mức độ nghiện thuốc phát triển chậm và nhẹ hơn. Tác dụng ức chế hô hấp và gây co đồng tử trung bình. Thuốc cũng gây tăng áp lực đường mật và gây táo bón tương tự morphin.

Tác dụng không mong muốn

Buồn nôn, nôn, táo bón, chóng mặt, khô miệng, buồn ngủ, vã mồ hôi.

Chỉ định

- Do triệu chứng cai thuốc nhẹ và tác dụng kéo dài, nên methadon được dùng thay thế morphin và heroin để làm giảm dần sự lệ thuộc thuốc.
- Các chỉ định khác tương tự morphin.

Chống chỉ định

- Dị ứng với methadon.
- Bệnh gan nặng.
- Suy hô hấp nặng, hen cấp tính.
- Chấn thương sọ não, tăng áp lực nội sọ...

- Đang bị các rối loạn tâm thần nặng như tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc lưỡng cực, trầm cảm có ý tưởng và hành vi tự sát.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nén 2,5mg, thuốc đạn 5mg, ống tiêm 5 và 10 mg.
- Giảm đau: uống hoặc đặt 2,5 - 5mg; tiêm 5 - 10mg. Liều tối đa: 10mg/lần, 30mg/24h.
- Cai nghiện: uống 5 - 10mg x 2 - 3 lần/24h. Đợt điều trị 2 - 3 ngày.
- Acetyl methadol là dẫn xuất của methadon có thời gian bán thải dài hơn, nên chỉ cần dùng 1 liều là duy trì tác dụng được 2 - 3 ngày.

2.2.3. Fentanyl

Dược động học

Fentanyl là thuốc giảm đau mạnh kiểu gây ngủ morphin. Fentanyl giảm đau nhanh tối đa khoảng 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài khoảng 1 - 2 giờ. Fentanyl chuyển hóa ở gan và mất hoạt tính. Khoảng 10% được đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu. Khoảng 80% fentanyl liên kết với protein huyết tương; phân bố một phần trong dịch não tủy, rau thai và một lượng rất nhỏ trong sữa.

Tác dụng

- Fentanyl có hoạt tính mạnh, tác dụng chọn lọc trên receptor α . Tác dụng giảm đau mạnh gấp 100 lần morphin nhưng tác dụng ngắn hơn.
- Fentanyl liều cao vẫn duy trì chức năng tim ổn định và làm giảm biến chứng nội tiết do stress. Thuốc gây ức chế hô hấp ít hơn morphin.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp:
 - + Toàn thân: chóng mặt, ngủ lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, ra mồ hôi, đỏ bừng mặt, sáng khoái.
 - + Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, táo bón, co thắt túi mật, khô miệng.
 - + Tiết niệu: đái khó.
 - + Tuần hoàn: chậm nhịp tim, hạ huyết áp thoáng qua, đánh trống ngực, loạn nhịp, suy tâm thu.
 - + Hô hấp: suy hô hấp, ngạt, thở nhanh.
 - + Cơ xương: co cứng cơ, giật rung cơ.
- Hiếm gặp:
 - + Toàn thân: phản ứng dị ứng, phản vệ, co thắt phế quản, ngứa, mề dầy.
 - + Hô hấp: co thắt thanh quản.
 - + Tuần hoàn: giảm nhịp tim và suy tim có thể tăng.

Chỉ định

- Giảm đau trong và sau phẫu thuật.
- Phối hợp với droperidol để giảm đau, an thần.

Chống chỉ định

- Ứ đọng đờm, suy hô hấp.
- Đau nhẹ.
- Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

- Các trường hợp bệnh phổi mạn tính.
- Chấn thương sọ não và tăng áp lực nội sọ.
- Bệnh tim (nhịp tim nhanh).
- Trầm cảm.
- Nghiện rượu, ma túy.
- Luôn luôn theo dõi đề phòng suy hô hấp, khi cần phải làm hô hấp nhân tạo.

Chế phẩm

Hai dẫn xuất của fentanyl là sufentanyl và alfentanyl: sufentanyl có tác dụng mạnh hơn fentanyl 5 - 7 lần, còn alfentanyl yếu hơn fentanyl nhưng tác dụng nhanh và ngắn hơn nên hay được dùng làm thuốc gây mê đường tĩnh mạch.

3. Thuốc chủ vận - đối kháng hỗn hợp và chủ vận từng phần trên receptor opioid

Pentazocin

Dược động học

Thuốc hấp thu qua đường uống, tiêm dưới da và tiêm bắp. Đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi tiêm 15 - 60 phút hoặc sau khi uống 1 - 3 giờ. Thời gian bán thải là 4 - 5 giờ. Chuyển hóa qua gan lần đầu lớn nên sinh khả dụng thấp (20 - 25%). Chuyển hóa ở gan bằng phản ứng oxy hóa và liên hợp với acid glucuronic. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

Là chất chủ vận mạnh receptor κ đồng thời là chất đối kháng yếu và chủ vận từng phần trên receptor α .

Ở liều thấp và liều điều trị, thuốc có tác dụng chủ yếu trên receptor κ , gây các tác dụng ức chế thần kinh trung ương gồm giảm đau, an thần và ức chế hô hấp, nhưng yếu hơn morphin khoảng 4 lần, tác dụng ức chế hô hấp không tăng theo liều. Thuốc gây tăng áp lực đường mật, gây táo bón yếu hơn morphin.

Liều cao trên 600mg gây bồn chồn, bứt rứt, rối loạn tâm thần, tăng nhịp tim và tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là an thần, mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu, buồn nôn, nôn nhưng ít gặp hơn morphin. Khi dùng liều cao gây rối loạn tâm thần, ảo giác, gây nghiện, ức chế hô hấp, tăng nhịp tim, tăng huyết áp.

Ngoài ra, khi dùng tiêm dưới da, tiêm bắp, thuốc gây kích ứng nơi tiêm, có thể gây loét, hoại tử khi tiêm nhiều lần.

Chỉ định

Các trường hợp đau nặng.

Các thuốc khác: nalbuphin, butorphanol, buprenorphin, meptazinol, dezocin... có tác dụng tương tự pentazocin.

Bảng 3.4. Một số đặc tính của thuốc giảm đau trung ương

Tên thuốc	Thời gian bán thải (giờ)	Thời gian tác dụng (giờ)	Liều dùng (mg/24h)	Khả năng gây nghiện
Morphin	2	4 - 5	10	Cao
Hydromorphon (Dilaudid)	2 - 3		10	Cao
Methadon (Dolophine)	15 - 40	3 - 4	10	Cao
Pethidin	3 - 4	2 - 4	60 - 100	Cao
Fentanyl (Sublimaze)	3 - 4	1 - 1,5	0,1	Cao
Codein	2 - 4	3 - 4	30 - 60	Trung bình
Oxycodon (Percodan)		3 - 4	4,5	Trung bình
Propoxyphen (Darvon)	6 - 12	4 - 5	60 - 120	Thấp
Pentazocin (Talwin)	4 - 5	3 - 4	30 - 50	Thấp
Nalbuphin (Nubain)	2 - 3	3 - 6	10	Thấp

Buprenorphin (Buprenex)	5	4 - 5	0,3	Thấp
Butorphanol (Stadol)	2,5 - 3,5	4 - 6	2 - 3	Thấp

4. Thuốc đối kháng đơn thuần trên receptor opioid

4.1. Naloxon

Dược động học

Naloxon bị mất hoạt tính khi dùng đường uống nên chủ yếu dùng đường tiêm. Thuốc phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể. Chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng cách liên hợp với acid glucuronic, duy trì tác dụng 1 - 4 giờ. Thời gian bán thải 60 - 90 phút ở người bình thường và kéo dài ở trẻ sơ sinh (3 giờ). Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, khoảng 50% thải trong vòng 24 giờ đầu.

Tác dụng

Liều thấp, naloxon có tác dụng đối kháng trên receptor α , liều cao tác dụng lên cả các receptor khác. Đối kháng làm mất các tác dụng ức chế hô hấp, ức chế tim mạch, co thắt phế quản và các tác dụng khác của opioid.

Liều điều trị, naloxon hầu như không có tác dụng trên người không dùng opioid, còn ở liều cao gấp 10 lần chỉ có tác dụng giảm đau, gây ngủ nhẹ, không ức chế hô hấp, không gây rối loạn tuần hoàn, tiêu hóa, không co đồng tử và không gây nghiện.

Tác dụng không mong muốn

Do làm giảm đột ngột nồng độ của các opioid trong cơ thể nên có thể dẫn tới hội chứng cai thuốc như: buồn nôn, nôn mửa, toát mồ hôi, tăng huyết áp, tăng nhịp tim, run, co giật...

Chỉ định

- Giải độc khi quá liều opioid hoặc điều trị tình trạng ức chế hô hấp do các opioid.
- Chẩn đoán xác định nghiện opioid và điều trị nghiện opioid.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 0,4mg/ml cho người lớn và ống 0,04mg/ml cho trẻ em.

Người lớn: 0,4 - 2mg/24h. Trẻ em: 0,01mg/kg/24h.

4.2. Naltrexon

Naltrexon là thuốc đối kháng đặc hiệu trên thụ thể opiat tương tự naloxon, nhưng tác dụng mạnh hơn naloxon 2 - 9 lần và thời gian tác dụng dài hơn.

Naltrexon hấp thu và không bị mất hoạt tính khi dùng qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 - 2 giờ đạt tác dụng tối đa, duy trì tác dụng 24 giờ.

Thuốc thường dùng củng cố cai nghiện sau khi đã ngừng opioid ít nhất từ 7 - 10 ngày để tránh hội chứng cai thuốc nặng.

Liều dùng: uống 25 - 50mg/24h (viên 50mg).

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày định nghĩa, cơ chế tác dụng chung của thuốc giảm đau trung ương?

Câu 2. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn và độc tính, chỉ định, chống chỉ định của morphin?

Câu 3. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn và độc tính, chỉ định, chống chỉ định của pethidin?

Câu 4. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của fentanyl?

Câu 5. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của naloxon?

Bài 5. THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

❖ GIỚI THIỆU BÀI 5

Bài 5 giới thiệu về thuốc chống động kinh bao gồm: định nghĩa, cơ chế tác dụng chung, phân loại thuốc chống động kinh; đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc chống động kinh an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 5

Sau khi học xong bài này, người học có khả năng:

➤ Về kiến thức:

- Trình bày được định nghĩa, cơ chế tác dụng chung và phân loại của thuốc chống động kinh.

- Trình bày được những đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm.

➤ Về kỹ năng:

- Vận dụng được kiến thức để tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc chống động kinh an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Vận dụng các kiến thức đã học vào thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu về thuốc chống động kinh.

- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP BÀI 5

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập bài 5 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Bài 5 - Chương 3) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 5 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 5

- *Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng: Phòng học lý thuyết*

- *Trang thiết bị máy móc: Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác*

- **Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu:** Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh và các tài liệu liên quan.

- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 5

- **Nội dung:**

✓ **Kiến thức:** Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức

✓ **Kỹ năng:** Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.

✓ **Năng lực tự chủ và trách nhiệm:** Trong quá trình học tập, người học cần:

+ Nghiên cứu bài trước khi đến lớp

+ Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.

+ Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.

+ Nghiêm túc trong quá trình học tập.

- **Phương pháp kiểm tra đánh giá:**

✓ **Điểm kiểm tra thường xuyên:** không có

✓ **Kiểm tra định kỳ lý thuyết:** không có

NỘI DUNG BÀI 5

1. Đại cương

1.1. Định nghĩa

Thuốc chống động kinh là những thuốc có khả năng loại trừ hoặc làm giảm tần số, mức độ trầm trọng của cơn động kinh và các triệu chứng tâm thần kèm theo cơn động kinh.

1.2. Cơ chế tác dụng

Có 4 cơ chế:

- Ức chế kênh Na^+

Khi kênh Na^+ mở ra, sự khử cực màng bắt đầu và xuất hiện điện thế hoạt động. Sau đó kênh Na^+ tự động đóng lại và sau một thời gian sẽ được khôi phục trở lại trạng thái hoạt động. Trong thời gian này vẫn xuất hiện một dòng điện với điện thế thấp. Khi nghiên cứu điện não của những bệnh nhân đang bị động kinh, người ta nhận thấy các tế bào thần kinh đang ở trạng thái khử cực và phóng điện với tần số rất cao. Một số thuốc chống động kinh đã ngăn chặn được hiện tượng này bằng cách làm chậm sự phục hồi của kênh Na^+ trở về trạng thái hoạt động. Những thuốc tác động theo cơ chế này gồm: phenytoin, carbamazepin, lamotrigin và acid valproic.

- Ức chế kênh Ca^{2+}

Cùng với Na^+ , Ca^{2+} cũng có vai trò quan trọng trong khử cực màng tế bào. Phân tích điện não đồ trên những bệnh nhân động kinh cơn vắng cho thấy có sự xuất hiện các sóng nhọn với tần suất 3 lần/giây. Các sóng này có liên quan đến hoạt động của kênh Ca^{2+} loại T. Các thuốc chống động kinh, như acid valproic, ethosuximid, trimethadion ức chế kênh Ca^{2+} loại T, do đó làm giảm sự xuất hiện các sóng nhọn có trong động kinh cơn vắng.

- Tăng hoạt tính của GABA

GABA (gamma amino butyric acid) là chất dẫn truyền thần kinh loại ức chế. Khi GABA gắn được vào receptor của nó thì kênh Cl^- mở ra, Cl^- đi vào trong tế bào và gây hiện tượng ưu cực hóa. Các thuốc chống động kinh làm tăng hoạt tính của GABA bằng cách:

+ Ức chế GABA - transaminase, là enzym làm bất hoạt GABA, do đó làm tăng nồng độ GABA trong não và tăng hoạt tính ức chế thần kinh trung ương (vigabatrin và acid valproic cũng tác dụng một phần theo cơ chế này).

+ Làm hoạt hóa của receptor GABA_A hậu synap, làm cho kênh Cl^- dễ dàng mở ra (như phenobarbital và các benzodiazepin).

+ Có thể tác dụng vào receptor tiền synap làm tăng giải phóng GABA (như gabapentin).

- Giảm hoạt tính của glutamat

Trái với GABA, glutamat là chất trung gian dẫn truyền kích thích. Khi glutamat gắn vào receptor của nó thì một số tế bào thần kinh trên não sẽ được hoạt hóa, phóng ra các xung điện với tần xuất cao và làm xuất hiện cơn động kinh. Người ta đã tìm ra một loại receptor của glutamat là N-methyl-D-aspartat (NMDA) có liên quan đến sự phát sinh động kinh. Các thuốc ức chế receptor NMDA có tác dụng chống lại các cơn co giật trên động vật thí nghiệm và trên invitro. Tuy nhiên, chúng có quá nhiều độc tính nên không được sử dụng cho người.

1.3. Phân loại

Bảng 3.5. Phân loại các thuốc chống động kinh theo cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng	Thuốc chống động kinh
Ức chế kênh Na^+	Phenytoin, carbamazepin, oxcarbamazepin, lamotrigin
Ức chế kênh Ca^{2+}	Ethosuximid, trimethadion
Tăng hoạt tính GABA	Phenobarbital, diazepam, clonazepam, vigabatrin
Đa cơ chế	Acid valproic

2. Các thuốc chống động kinh

2.1. Phenytoin (Diphenylhydantoin)

Dược động học

Tiêm bắp, thuốc có thể gây kích ứng tại chỗ tiêm, hấp thu chậm và không hoàn toàn nên thuốc chủ yếu dùng đường uống. Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống là 3 - 12 giờ. Thuốc phân phối đến khắp các mô. Liên kết với protein, chủ yếu là albumin (90%). Nồng độ thuốc ở thần kinh trung ương tương đương trong huyết tương. Phần lớn được chuyển hóa qua gan, thải qua mật và thận dưới dạng không hoạt tính.

Tác dụng

- Thuốc có tác dụng tốt với động kinh cục bộ và động kinh co cứng giật rung (động kinh cơn lớn), không có tác dụng đối với động kinh cơn vắng.

- Trên thần kinh trung ương: không có tác dụng ức chế toàn bộ hệ thần kinh trung ương. Liều độc gây kích thích.

- Với động kinh co cứng - giật rung, ở giai đoạn co cứng, phenytoin làm giảm hoàn toàn, nhưng ở giai đoạn giật rung thì trái lại, có thể tăng lên và kéo dài. Đây cũng là đặc điểm thường thấy ở những thuốc điều trị động kinh toàn bộ thể co cứng - giật rung.

- Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng chống loạn nhịp tim.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn thần kinh: gây rung giật nhãn cầu, mắt điều vận, song thị, chóng mặt, lú lẫn và ảo giác...
- Tăng sản lợi: thường gặp ở lứa tuổi đang phát triển.
- Rối loạn tiêu hóa: nôn, buồn nôn, đau thượng vị, chán ăn.
- Rối loạn nội tiết: giảm giải phóng ADH, tăng glucose máu và xuất hiện đường niệu (do ức chế bài tiết insulin). Giảm calci máu và gây chứng nhuyễn xương.
- Rối loạn về máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và bất sản dòng hồng cầu, khắc phục bằng cách dùng kèm acid folic.
- Tác dụng không mong muốn khác: ban dạng sởi, hội chứng Stevens - Johnson, lupus ban đỏ hệ thống và hoại tử tế bào gan.

Chỉ định

- Động kinh: động kinh cục bộ và động kinh co cứng - giật rung.
- Loạn nhịp tim: loạn nhịp tâm thất hoặc loạn nhịp tim do nhiễm độc digitalis.
- Đau dây thần kinh sinh ba, tuy nhiên carbamazepin hay được sử dụng hơn.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Suy tim, suy gan, suy thận nặng.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Chế phẩm và liều dùng

Di-Hydan, viên nén 50mg và 100mg. Siro 30mg/5ml. Lọ thuốc tiêm 250mg.

Người lớn: 150 - 300mg/24h, rồi tăng dần tới 600mg/24h. Tiêm chậm tĩnh mạch 200 - 400mg.

Trẻ em: 5 - 10mg/kg/24h.

Chú ý: ngừng thuốc đột ngột có thể gây cơn động kinh tái phát nặng. Vì vậy, khi muốn ngừng điều trị phải giảm liều từ từ.

2.2. Carbamazepin

Carbamazepin là dẫn xuất của iminostilben, được coi là một trong những thuốc cơ bản trong điều trị động kinh cục bộ và động kinh co cứng - giật rung.

Dược động học

Carbamazepin hấp thu chậm qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 4 - 8 giờ và duy trì tác dụng 24 giờ. Thuốc

phân phối nhanh vào mô, liên kết với protein huyết tương khoảng 75%. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương trong huyết tương. Thuốc bị chuyển hóa ở gan bằng phản ứng hydroxyl hóa và liên hợp. Thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dạng không có hoạt tính, dưới 3% có hoạt tính. Thời gian bán thải từ 10 - 20 giờ.

Tác dụng

- Tác dụng chống động kinh của carbamazepin cũng tương tự như phenytoin, nhưng carbamazepin đặc biệt có hiệu quả trong điều trị động kinh cục bộ phức hợp.

- Carbamazepin cũng có tác dụng đối với bệnh hưng - trầm cảm, kể cả trong trường hợp lithium không còn tác dụng.

- Carbamazepin cũng có tác dụng điều trị đau dây thần kinh sinh ba.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn thần kinh: kích thích, co giật, hôn mê và suy hô hấp. Dùng lâu thuốc gây chóng mặt, mất điều vận, nhìn lóa, nhìn đôi và các rối loạn tâm thần vận động khác.

- Rối loạn về huyết học: thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt...

- Phản ứng dị ứng: viêm da, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ưa eosin, lách to...

- Ngoài ra, có thể gây nôn, buồn nôn, rối loạn tim mạch.

Chỉ định

- Động kinh toàn bộ thể co cứng - giật rung.

- Động kinh cục bộ đơn giản và phức hợp, đặc biệt là thể tâm thần vận động.

- Đau do nguyên nhân thần kinh như: đau dây thần kinh sinh ba, đau trong zona, giang mai thần kinh...

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

- Người có tiền sử loạn tạo máu và suy tủy.

- Block nhĩ thất.

- Phụ nữ mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu.

Chế phẩm và liều dùng

Tegretol, viên nén 100, 200 và 400mg.

Khởi đầu: 200mg x 2 lần/24h, sau đó tăng dần tới liều duy trì.

Người lớn: 600 - 1200mg/24h.

Trẻ em: 20 - 30mg/24h, chia 3 - 4 lần.

2.3. Ethosuximid

Dược động học

Thuốc hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc 3 giờ. Thuốc ít liên kết với protein huyết tương. Nồng độ thuốc ở dịch não tủy tương đương với trong huyết tương. Thể tích phân bố là 0,7L/kg; 25% thuốc thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Phần còn lại bị chuyển hóa qua microsom gan và thải qua nước tiểu. Thời gian bán thải là 40 - 50 giờ đối với người lớn và khoảng 30 giờ đối với trẻ em.

Tác dụng

Ethosuximid có tác dụng tốt đối với động kinh cơn nhỏ.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa: nôn, buồn nôn, chán ăn.
- Trên thần kinh trung ương: có thể gây các rối loạn thần kinh như nhức đầu, chóng mặt, bồn chồn, mất tập trung, rối loạn hành vi, đặc biệt trên những bệnh nhân có rối loạn tâm thần.
- Các rối loạn về tạo máu: giảm bạch cầu, tiểu cầu, suy tủy.
- Các phản ứng dị ứng: mày đay và phản ứng ngoài da, hội chứng Stevens - Johnson, lupus ban đỏ hệ thống...

Chỉ định

Điều trị động kinh cơn nhỏ.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Bệnh gan hoặc thận nặng.

Chế phẩm và liều dùng

Zarontin: viên nén, nang 250mg, siro 50mg/ml.

Khởi đầu: người lớn 500mg/24h, trẻ em 250mg/24h.

Sau tăng dần 250mg/tuần cho đến khi kiểm soát được cơn động kinh.

2.4. Phenobarbital (Luminal, Gardenal)

Phenobarbital và dẫn xuất barbiturat đã được đề cập đến ở bài "Thuốc an thần - gây ngủ". Ở bài này chỉ trình bày tác dụng chống động kinh.

Tác dụng

Nhiều barbiturat có tác dụng chống động kinh nhưng phenobarbital có tác dụng mạnh nhất.

Tương tự như phenytoin, phenobarbital có tác dụng đối với hầu hết các loại động kinh, trừ động kinh cơn vắng.

Thuốc có tác dụng gây ngủ và có xu hướng làm rối loạn hành vi ở trẻ em nên không được sử dụng như một thuốc điều trị đầu tay.

Liều dùng

Người lớn: 1 - 5mg/kg/24h.

Trẻ em: 3 - 5mg/kg/24h.

Sau đó điều chỉnh liều cho đạt kết quả mong muốn.

2.5. Acid valproic

Dược động học

Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 - 4 giờ nhưng có thể bị chậm lại nếu dùng cùng thức ăn. Thể tích phân bố là 0,2L/kg. Liên kết với protein huyết tương khoảng 90%. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương trong huyết tương. Thuốc chuyển hóa ở gan tạo 2 chất chuyển hóa là acid 2-propyl-2-pentenoic và acid 2-propyl-4-pentenoic vẫn còn hoạt tính như chất mẹ. Thời gian bán thải khoảng 15 giờ.

Tác dụng

Acid valproic có tác dụng đối với mọi loại động kinh: động kinh cục bộ, động kinh toàn bộ thể co cứng - giật rung và tác dụng tốt đối với động kinh cơn vắng.

Thuốc dung nạp tốt, ít tác dụng không mong muốn và ít gây buồn ngủ nên dùng tốt cho trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn

- Có thể gặp rối loạn tiêu hóa hoặc rối loạn thần kinh trung ương như buồn ngủ, run cơ, mất điều vận... Phản ứng dị ứng ngoài da như ban đỏ.
- Nghiêm trọng nhất là độc tính đối với gan, làm tăng enzym gan và một số ít trường hợp có thể gây viêm gan kịch phát và gây tử vong.
- Thuốc cũng có thể gây quái thai và gây dị tật gai đôi.

Chỉ định

Điều trị các loại động kinh: động kinh cục bộ, động kinh cơn lớn, động kinh co giật và đặc biệt là động kinh cơn vắng.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Viêm gan cấp hoặc mạn tính.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

- Rối loạn chức năng tụy.

Chế phẩm và liều dùng

Depakine, dung dịch 200mg/ml, siro 200mg/5ml, viên bao tan trong ruột 200mg, viên tác dụng kéo dài 500mg.

Liều khởi đầu: 15mg/kg/24h.

Sau tăng dần liều hàng tuần lên 5 - 10mg/kg cho tới khi đạt hiệu quả.

Liều duy trì trung bình: 60mg/kg/24h.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày định nghĩa, cơ chế tác dụng, phân loại của các thuốc chống động kinh?

Câu 2. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của phenytoin?

Câu 3. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của carbamazepin?

Câu 4. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của acid valproic?

Bài 6. THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

❖ GIỚI THIỆU BÀI 6

Bài 6 giới thiệu về thuốc kích thích thần kinh trung ương bao gồm: đặc điểm chung, phân loại các thuốc kích thích thần kinh trung ương theo vị trí tác dụng; đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc kích thích thần kinh trung ương an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 6

Sau khi học xong bài này, người học có khả năng:

➤ Về kiến thức:

- Trình bày được đặc điểm chung, phân loại các thuốc kích thích thần kinh trung ương theo vị trí tác dụng.

- Trình bày được những đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm.

➤ Về kỹ năng:

- Vận dụng được kiến thức để tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc kích thích thần kinh trung ương an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Vận dụng các kiến thức đã học vào thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu về thuốc kích thích thần kinh trung ương.

- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP BÀI 6

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập bài 6 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Bài 6 - Chương 3) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 6 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 6

- *Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng: Phòng học lý thuyết*

- *Trang thiết bị máy móc: Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác*
- *Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu: Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh, thuốc thành phẩm và các tài liệu liên quan.*

- *Các điều kiện khác: Không có*

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 6**

- **Nội dung:**

- ✓ *Kiến thức: Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức*
- ✓ *Kỹ năng: Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.*
- ✓ *Năng lực tự chủ và trách nhiệm: Trong quá trình học tập, người học cần:*
 - + *Nghiên cứu bài trước khi đến lớp*
 - + *Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.*
 - + *Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.*
 - + *Nghiêm túc trong quá trình học tập.*

- **Phương pháp kiểm tra đánh giá:**

- ✓ *Điểm kiểm tra thường xuyên: không có*
- ✓ *Kiểm tra định kỳ lý thuyết: không có*

NỘI DUNG BÀI 6

1. Đại cương

1.1. Đặc điểm chung

Các thuốc trong nhóm đều có tác dụng kích thích thần kinh trung ương, kích thích trung tâm khi bị suy yếu, vận mạch làm hồi phục các trung tâm khi bị suy yếu.

Hầu hết các thuốc không ảnh hưởng trực tiếp trên hệ tim mạch mà thông qua cơ chế hệ thần kinh giao cảm, kích thích làm tăng nhịp tim, tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim.

Tác dụng của các thuốc thường ngắn, nên được sử dụng chủ yếu cho các trường hợp suy hô hấp và tuần hoàn cấp ở thể vừa và nhẹ.

Liều cao tất cả các thuốc kích thích thần kinh trung ương đều có thể gây co giật, tuy nhiên mức độ và cách thức gây co giật có thể khác nhau.

1.2. Phân loại

Dựa vào vị trí tác dụng, thuốc kích thích thần kinh trung ương được chia thành 3 nhóm:

- Thuốc tác dụng ưu tiên trên vỏ não, làm tăng hoạt động tự nhiên, giảm mệt mỏi, tạo cảm giác khoan khoái: cafein, amphetamin, pipradrol...

- Thuốc tác dụng ưu tiên trên hành não, tác dụng trên trung tâm hô hấp và tuần hoàn trực tiếp hoặc gián tiếp qua phản xạ: niketamid, pentylentetrazol, camphora, lobelin, bemegrid...

- Thuốc tác dụng ưu tiên trên tủy sống, làm tăng phản xạ tủy: strychnin.

Sự phân chia này chỉ dựa vào tác dụng chọn lọc ở liều điều trị. Khi dùng liều cao các thuốc này có thể tác dụng trên toàn bộ hệ thống thần kinh.

2. Thuốc tác dụng ưu tiên trên vỏ não

Cafein

Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh qua đường uống và đường tiêm, sinh khả dụng qua đường uống đạt trên 90%. Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống thuốc khoảng 1 giờ. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể, qua rau thai và sữa mẹ. Thuốc chuyển hóa ở gan. Thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dạng đã chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 3 - 7 giờ, kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương: kích thích ưu tiên trên vỏ não làm giảm các cảm giác mệt mỏi, buồn ngủ. Làm tăng hưng phấn vỏ não, tăng nhạy cảm của các giác quan, do đó tăng khả năng làm việc và làm việc minh mẫn hơn. Tuy

nhiên nếu dùng cafein liên tục và kéo dài thì sau giai đoạn hưng phấn là ức chế. Liều cao, cafein tác dụng trên toàn bộ hệ thần kinh gây cơn giật rung.

- Trên hệ tuần hoàn: kích thích làm tim đập nhanh, mạnh, tăng lưu lượng tim và lưu lượng mạch vành. Ở liều điều trị, thuốc ít ảnh hưởng tới huyết áp.

- Trên hệ hô hấp: kích thích trung tâm hô hấp, làm giãn phế quản và giãn mạch phổi. Tác dụng này càng rõ khi trung tâm hô hấp bị ức chế.

- Trên hệ tiêu hóa: thuốc làm giảm nhu động ruột, gây táo bón, tăng tiết dịch vị (có thể gây loét dạ dày - tá tràng).

- Trên cơ trơn: Thuốc có tác dụng giãn cơ trơn mạch máu, mạch vành, cơ trơn phế quản và cơ trơn tiêu hóa. Đặc biệt, tác dụng giãn cơ trơn càng rõ khi cơ trơn ở trạng thái bị co thắt.

- Trên thận: thuốc làm giãn mạch thận, tăng sức lọc cầu thận, giảm tái hấp thu Na^+ nên có tác dụng lợi tiểu.

- Tác dụng khác: tăng hoạt động của cơ vân, tăng chuyển hóa.

Tác dụng không mong muốn

Rối loạn tiêu hóa, chuột rút, mất ngủ, hồi hộp.

Chỉ định

- Kích thích thần kinh trung ương khi mệt mỏi, suy nhược.

- Suy hô hấp, tuần hoàn.

- Chỉ định khác: hen phế quản, suy tim trái cấp, lợi tiểu (hiện nay ít dùng).

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Suy mạch vành, nhồi máu cơ tim.

- Nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 1ml dung dịch 0,7%.

Uống 0,1 - 0,2g/lần, 2 lần/24h. Tiêm dưới da 0,25g/lần, 1 - 2 lần/24h.

3. Thuốc kích thích ưu tiên trên hành não

3.1. Nikethamid

Dược động học

Thuốc hấp thu qua đường uống và tiêm. Sau khi uống 15 - 30 phút với liều 250mg, nồng độ trong huyết tương được ghi nhận từ 0,6 - 3,6 $\mu\text{g/ml}$. Nikethamid sau khi hấp thu sẽ được chuyển hóa một phần. Trong nước tiểu, người ta thấy có cả các sản phẩm chuyển hóa và nikethamid không bị biến đổi.

Tác dụng

Thuốc kích thích trực tiếp và gián tiếp qua phản xạ xoang cảnh lên trung tâm hô hấp và tuần hoàn ở hành não làm tăng nhịp, tăng biên độ hô hấp, tăng nhạy cảm của trung tâm hô hấp với CO₂. Tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của tim và tăng nhẹ huyết áp. Thuốc không có tác dụng trực tiếp trên hệ tim mạch.

Liều cao, thuốc tác dụng trên toàn bộ hệ thần kinh trung ương có thể gây co giật.

Tác dụng không mong muốn

Liều cao có thể gây cơn co giật.

Chỉ định

Suy tuần hoàn và suy hô hấp vừa và nhẹ.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Người có tiền sử động kinh.
- Tăng huyết áp.

Chế phẩm và liều dùng

Coramin, Cordiamin, dung dịch 25% lọ 15ml dùng để uống, ống tiêm 1ml.

Uống: 10 - 20 giọt/lần, ngày 2 - 3 lần.

Tiêm dưới da, tiêm bắp: 1 ống/lần, 1 - 3 lần/24h.

3.2. Camphora (Long não)

Tác dụng

Camphora có tác dụng kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch ở hành não, làm tăng sức co bóp của tim, tăng huyết áp. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng giãn mạch da và giảm đau. Thuốc được dùng để kích thích hô hấp, tuần hoàn khi bị suy yếu và dùng ngoài để giảm đau.

Tác dụng không mong muốn

Có thể xuất hiện các triệu chứng buồn nôn, nôn, đau bụng, nhức đầu.

Chỉ định

Trợ tim trong các trường hợp khó thở, tim yếu, suy nhược, ngất.

Chống chỉ định

- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

Natri camphosulfonat 200mg/2ml dùng để tiêm bắp thịt, tiêm tĩnh mạch.

- Người lớn: tiêm 1 - 2 ống/ngày, có thể đến 5 ống.
- Trẻ em: tiêm 1/4 đến 2 ống/ngày, tùy theo tuổi.

4. Thuốc tác dụng ưu tiên trên tủy sống

Strychnin

Là alkaloid của hạt mã tiền.

Dược động học

Strychnin được hấp thu nhanh chóng sau khi tiêm. Các dấu hiệu bắt đầu xuất hiện trong vòng 15 đến 30 phút, đôi khi xuất hiện chậm sau 1 giờ. Strychnin di chuyển trong huyết tương và hồng cầu, và nhanh chóng rời khỏi dòng máu, khoảng 50% có thể nhập vào các mô trong vòng 5 phút. Trong một ngộ độc gây tử vong bởi strychnin, strychnin được tìm thấy trong mật, gan và dạ dày. Nửa đời của thuốc trong huyết tương là 10 giờ. Strychnin dễ dàng được chuyển hóa, chủ yếu bởi các enzym của microsome gan.

Tác dụng

- Thuốc có tác dụng ưu tiên trên tủy sống, kích thích phản xạ tủy, tăng dẫn truyền thần kinh - cơ, tăng dinh dưỡng và hoạt động cơ nên thường dùng điều trị các trường hợp tê liệt, suy nhược, đái dầm, liệt dương.

- Thuốc gây kích thích tiêu hóa, tăng tiết dịch vị, tăng nhu động ruột, giúp ăn ngon, dễ tiêu.

- Thuốc làm tăng nhạy cảm của các cơ quan cảm giác: do kích thích vào trung tâm nghe, nhìn, ngửi.

- Liều cao kích thích cả vỏ não, hành não. Làm tăng biên độ và tần số hô hấp, tăng tuần hoàn khi các trung tâm này bị ức chế. Liều độc, kích thích mạnh tủy sống làm tăng phản xạ và gây cơn co giật giống như cơn co giật do uốn ván. Cơn co giật do strychnin có tính chất phản xạ, chỉ xuất hiện khi có kích thích từ bên ngoài như tiếng động, ánh sáng... Vì vậy, khi bị ngộ độc strychnin cần để bệnh nhân vào buồng tối tránh mọi kích thích và dùng các thuốc ức chế cơn co giật như ether, thuốc ngủ...

Tác dụng không mong muốn

Run, co giật nhẹ, cứng cơ mặt và chi.

Chỉ định

- Điều trị nhược cơ.
- Mệt mỏi, mới ốm dậy, ăn kém ngon.
- Yếu cơ thất, liệt dương.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Tăng huyết áp.

- Động kinh.
- Viêm gan.

Chế phẩm và liều dùng

Strychnin sulfat, ống tiêm 1mg/ml. Tiêm dưới da 1mg/lần, 2mg/24h.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày đặc điểm chung, phân loại các thuốc kích thích thần kinh trung ương?

Câu 2. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của cafein?

Câu 3. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của nikethamid?

Câu 4. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của strychnin?

Bài 7. THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN TÂM THẦN

❖ GIỚI THIỆU BÀI 7

Bài 7 giới thiệu về thuốc điều trị rối loạn tâm thần bao gồm: khái niệm, cơ chế tác dụng chung, phân loại các thuốc ức chế tâm thần, thuốc chống trầm cảm; đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc ức chế tâm thần, thuốc chống trầm cảm an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 7

Sau khi học xong chương này, người học có khả năng:

➤ Về kiến thức:

- Trình bày được khái niệm, cơ chế tác dụng chung và phân loại của các thuốc ức chế tâm thần, thuốc chống trầm cảm.

- Trình bày được những đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm.

➤ Về kỹ năng:

- Vận dụng được kiến thức để tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc điều trị rối loạn tâm thần an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Vận dụng các kiến thức đã học vào thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu về thuốc điều trị rối loạn tâm thần.

- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP BÀI 7

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập bài 7 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Bài 7 - Chương 3) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 7 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 7

- *Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng: Phòng học lý thuyết*

- **Trang thiết bị máy móc:** Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác
- **Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu:** Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh và các tài liệu liên quan.
- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 7**

- **Nội dung:**
 - ✓ **Kiến thức:** Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức
 - ✓ **Kỹ năng:** Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.
 - ✓ **Năng lực tự chủ và trách nhiệm:** Trong quá trình học tập, người học cần:
 - + Nghiên cứu bài trước khi đến lớp
 - + Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.
 - + Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.
 - + Nghiêm túc trong quá trình học tập.
- **Phương pháp kiểm tra đánh giá:**
 - ✓ **Điểm kiểm tra thường xuyên:** không có
 - ✓ **Kiểm tra định kỳ lý thuyết:** không có

NỘI DUNG BÀI 7

1. Thuốc ức chế tâm thần

1.1. Đại cương

1.1.1. Khái niệm

Thuốc ức chế tâm thần còn gọi là thuốc an thần kinh, an thần chủ yếu hay thuốc liệt thần. Là thuốc an thần mạnh, chống rối loạn tâm thần thể hưng cảm, làm giảm các kích thích về tâm thần, giảm ý thức, hoang tưởng, ảo giác, lo sợ... tạo cảm giác thờ ơ, lãnh đạm.

Ở liều điều trị, thuốc không gây ngủ, không gây mê, nhưng có tác dụng trên thần kinh trung ương và thần kinh thực vật: gây hạ huyết áp, hạ thân nhiệt, chống nôn, hội chứng ngoại tháp và các rối loạn nội tiết...

1.1.2. Cơ chế tác dụng

- Ức chế receptor dopaminergic ở não mà quan trọng nhất là receptor D₂.
- Ức chế các receptor khác như serotoninergic, α -adrenergic, cholinergic và histaminic H₁.

Hiện nay có 5 loại receptor dopaminergic từ D₁ đến D₅. Khi vào cơ thể, thuốc an thần kinh có thể gắn vào tất cả các receptor này nhưng ở các mức độ khác nhau. Tác dụng chống rối loạn tâm thần chủ yếu liên quan tới khả năng ức chế receptor D₂ ở não.

1.1.3. Phân loại

Theo cấu trúc hóa học chia thành các loại sau:

- Dẫn xuất phenothiazin: clorpromazin, levomepromazin, fluphenazin...
- Dẫn xuất butyrophenon: haloperidol.
- Dẫn xuất benzamid: sulpirid, remoxiprid.
- Các dẫn xuất khác: dẫn xuất benzisoxazol (risperidon), dẫn xuất thioxanthen (thiothixen, cloprothixen...), dẫn xuất diphenylbutyl piperazin (pimozid), dibenzo-diazepin (clozapin), alcaloid cây ba gạc (reserpin)...

1.2. Dẫn xuất phenothiazin

1.2.1. Clorpromazin

Dược động học

Clorpromazin hấp thu được qua đường uống, trực tràng và đường tiêm. Đường uống hấp thu nhanh nhưng sinh khả dụng chỉ khoảng 30%. Tác dụng an thần xuất hiện sau khi uống hoặc đặt trực tràng khoảng 60 phút, sau khi tiêm khoảng 10 phút. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể, qua được hàng rào máu não, rau thai và sữa mẹ (nồng độ thuốc ở não cao hơn ở huyết tương). Liên kết với protein huyết tương trên 95%. Thời gian bán thải khoảng 30 giờ. Thuốc

chuyển hóa ở gan bằng phản ứng oxy hóa sau đó liên hợp với acid glucuronic và khử methyl tạo thành các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương và tâm thần: clorpromazin và các dẫn xuất của phenothiazin có tác dụng chính là an thần mạnh, chống rối loạn tâm thần thể hưng cảm, làm giảm hoang tưởng, ảo giác, thao cuồng, vật vã, làm mất các ý nghĩ kỳ lạ (đặc trưng của bệnh tâm thần phân liệt), tạo cảm giác an dịu, lãnh đạm, thờ ơ với ngoại cảnh và ức chế các phản xạ có điều kiện.

Các tác dụng khác trên thần kinh trung ương:

+ Gây hạ thân nhiệt do ức chế trung tâm điều nhiệt (nằm ngay phía trước của vùng dưới đồi)

+ Chống nôn là do phong bế receptor dopaminergic ở sán não thất IV.

+ Gây hội chứng ngoại tháp, nhất là khi dùng liều cao.

+ Thuốc ít ảnh hưởng tới vỏ não nên ít ảnh hưởng tới hoạt động trí tuệ, không làm mất phản xạ tủy và phản xạ không điều kiện. Hiệp đồng tác dụng với các thuốc ức chế thần kinh trung ương.

- Trên hệ thần kinh thực vật:

+ Hủy α -adrenergic và làm đảo ngược tác dụng của noradrenalin trên huyết áp, làm giãn mạch ngoại vi và hạ huyết áp.

+ Hủy muscarinic gây giãn đồng tử, táo bón, giảm tiết dịch, khô miệng, khô da, bí tiểu...

- Trên hệ tuần hoàn: tác dụng phức tạp do ức chế cả trung ương và ngoại vi nhưng nói chung gây hạ huyết áp thể đứng, chậm nhịp tim, giãn mạch và hạ huyết áp.

- Trên hệ nội tiết: tăng tiết prolactin cũng do ức chế receptor D_2 làm tăng tiết sữa và gây chứng vú to ở đàn ông. Giảm tiết FSH và LH, giảm nồng độ gonadotropin, estrogen, progesteron gây mất kinh ở phụ nữ.

- Kháng histamin và serotonin gây tác dụng an thần, bình thần.

Tác dụng không mong muốn và độc tính

- Tác dụng không mong muốn chủ yếu liên quan đến tác dụng dược lý:

+ Thần kinh trung ương: gây buồn ngủ, mệt mỏi, trầm cảm, hội chứng ngoại tháp, Parkinson, suy nghĩ chậm chạp, lú lẫn...

+ Thần kinh thực vật: gây tác dụng không mong muốn kiểu atropin gồm: táo bón, khô miệng, bí tiểu, giãn đồng tử. Ngoài ra, gây loạn nhịp tim, suy tim, hạ huyết áp thể đứng.

+ Nội tiết: tăng cân, chảy sữa, chứng vú to ở đàn ông, giảm tình dục, rối loạn kinh nguyệt...

- Tác dụng không mong muốn khác: gây độc với máu (giảm bạch cầu, tiểu cầu, thiếu máu). Vàng da ứ mật, sốt cao ác tính và các phản ứng dị ứng.

Chỉ định

- Khoa tâm thần: điều trị bệnh tâm thần phân liệt các thể, giai đoạn hưng cảm của tâm thần lưỡng cực.

- Khoa khác:

+ Chống nôn, chống nấc.

+ Tiền mê.

+ Bệnh uốn ván (điều trị hỗ trợ).

Chống chỉ định

- Ngộ độc thuốc ức chế thần kinh trung ương: rượu, thuốc ngủ, opioid.

- Có tiền sử giảm bạch cầu hạt và rối loạn tạo máu, nhược cơ.

- Bệnh Parkinson.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: Aminazin

+ Dạng uống: viên nén 10 - 200mg; dung dịch uống hoặc siro 10 - 100mg/5ml.

+ Dạng thuốc đạn: viên 25mg và 100mg.

+ Dạng tiêm: ống tiêm 25mg/ml.

- Liều dùng:

+ Uống: 10 - 25mg/lần x 2 - 4 lần/24h.

+ Tiêm: 25 - 50mg/lần x 3 - 4 lần/24h.

1.2.2. Levomepromazin (Methotrimeprazin)

Dược động học

Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 1 đến 4 giờ và sau khi tiêm tĩnh mạch từ 30 đến 90 phút. Khoảng 50% thuốc uống vào tuần hoàn toàn thân. Levomepromazin chuyển hóa ở gan thành sulfoxid và chất liên hợp glucuronic và bài tiết nhiều vào nước tiểu dưới dạng các chất đó. Một lượng nhỏ thuốc dạng không biến đổi bài tiết vào phân và nước tiểu (1%). Thời gian bán thải khoảng 20 giờ.

Tác dụng

Thuốc có tác dụng giảm đau mạnh, an thần và gây ngủ, tác dụng tương tự clorpromazin.

Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn của levomepromazin giống các phenothiazin khác, nhưng hạ huyết áp thể đứng nặng hơn và xảy ra thường xuyên hơn so với các phenothiazin khác.

Chỉ định

- Điều trị cơn đau nghiêm trọng (thường được dùng phối hợp thuốc giảm đau)
- Tiền mê trước khi phẫu thuật.
- Loạn thần chu kỳ, loạn thần thực thể, loạn thần giai đoạn hưng cảm.
- Tâm thần phân liệt
- Dùng trong chuyển dạ để nhằm an thần và giảm đau.
- Rối loạn nhân cách có hành vi hướng ngoại quá mức và có thái độ gây gổ.

Chống chỉ định

- Ngộ độc thuốc ức chế thần kinh trung ương: rượu, thuốc ngủ, opioid.
- Bệnh nhân hôn mê, nhược cơ, có tiền sử co giật, tiền sử giảm bạch cầu.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nén 25mg, ống tiêm 25mg/ml.
- Điều trị loạn tâm thần và giảm đau:
- + Người lớn:

Thuốc uống: liều khởi đầu dùng 50 - 75mg/24h, chia thành 2 - 3 lần. Nên uống trong bữa ăn và có thể tăng liều nếu đáp ứng được thuốc. Trong trường hợp sử dụng liều ban đầu cao (100 - 200mg/24h) cần nằm trên giường trong vài ngày để hạn chế tình trạng hạ huyết áp thể đứng. Với trường hợp loạn thần nặng: Dùng 1g/24h hoặc hơn.

Thuốc tiêm: tiêm bắp 10 - 20mg/ lần, nhắc lại sau 4 - 6 giờ.

+ Trẻ em

Thuốc uống: liều khởi đầu dùng 0,25mg/kg/24h, chia thành 2 - 3 lần, dùng chung với bữa ăn. Trẻ em dưới 12 tuổi không dùng quá 40mg/24h.

Thuốc tiêm: tiêm bắp 0,062 - 0,125mg/kg/24h. Tiêm nhiều lần hoặc tiêm 1 lần.

1.3. Dẫn xuất butyrophenon

Haloperidol (Haldol, Peridol, Forrtunan)

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng 60 - 70%. Sau khi uống 4 - 6 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu nhưng trạng thái cân bằng đạt được sau 1 tuần điều trị. Liên kết với protein huyết tương 90%. Nồng độ thuốc trong huyết tương thay đổi theo cá thể người bệnh. Chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng phản ứng khử alkyl oxy hóa. Thải trừ qua thận và mật. Thời gian bán thải khoảng 24 giờ.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương và tâm thần, thuốc có tác dụng tương tự clorpromazin và các dẫn xuất khác của phenothiazin: chống rối loạn tâm thần mạnh, giảm lo âu, chống nôn mạnh, giảm đau và gây hội chứng ngoại tháp.

- Trên thần kinh thực vật: rất ít tác dụng lên hệ thần kinh thực vật. Ở liều điều trị, thuốc không gây hủy giao cảm và phó giao cảm, không kháng histamin nhưng gây giãn cơ.

Tác dụng không mong muốn

Tương tự clorpromazin, haloperidol gây ngủ gà, rối loạn ngoại tháp, hội chứng Parkinson, rối loạn nội tiết, tăng tiết sữa và chứng vú to ở đàn ông. Tuy nhiên, thuốc ít gây tác dụng không mong muốn trên thần kinh thực vật.

Chỉ định

- Chuyên khoa tâm thần: điều trị các trạng thái tâm thần cấp và mãn tính: tâm thần hưng cảm, hoang tưởng, tâm thần vận động, tâm thần phân liệt, ảo giác và trạng thái mê mộng, lú lẫn kèm kích động.

- Chuyên khoa khác: chống nôn, tiền mê, giảm đau nhất là sau chiếu xạ bệnh ung thư.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với haloperidol.
- Quá liều thuốc ức chế thần kinh trung ương.
- Bệnh Parkinson.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Phối hợp với levodopa.
- Thận trọng với người rối loạn ngoại tháp, động kinh, trầm cảm, cường giáp.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén 0,5; 1; 1,5; 2; 5; 10 và 20mg. Dung dịch uống 0,05% và 0,2%. Ống tiêm 5mg, 50mg và 100mg/ml.

- Liều dùng: thường dùng 0,5 - 5mg/lần x 2 - 3 lần/24h.

- Liều tối đa: 100mg/24h.

1.4. Dẫn xuất benzamid

Sulpirid (Dogmatil, Viparal)

Dược động học

Hấp thu được qua đường tiêu hóa, sau khi uống 4 - 5 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu. Liên kết với protein huyết tương 40%. Thuốc khuếch tán nhanh vào các tổ chức nhất là gan, thận, não; ít qua rau thai và sữa mẹ. Thải trừ 90% qua thận dạng chưa chuyển hóa.

Tác dụng

Là thuốc chống rối loạn tâm thần lưỡng cực.

- Liều thuốc 100 - 600mg: có tác dụng kích thích, giải ức chế, chống các trạng thái trầm cảm do kích thích receptor dopaminergic sau synap ở thần kinh trung ương.

- Liều trên 600mg có tác dụng chống hoang tưởng, ảo giác làm an dịu do thuốc kích thích vào receptor dopaminergic trước synap làm giảm giải phóng dopamin.

Tác dụng không mong muốn

- Trên thần kinh: rối loạn vận động, hội chứng ngoại tháp, ngủ gà...
- Tim mạch: hạ huyết áp thể đứng.
- Nội tiết và chuyển hóa: tăng tiết sữa, tăng cân...

Chỉ định

- Liều thấp: các rối loạn tâm thần thể trầm cảm.
- Liều cao: các rối loạn tâm thần thể hưng cảm: tâm thần phân liệt, ảo giác, thao cuồng...

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Người động kinh, u tủy thượng thận.
- Người mang thai và thời kỳ cho con bú.
- Phối hợp với các thuốc levodopa, rượu...

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nang 50 và 200mg. Ống tiêm 2ml chứa 100mg và 200mg.
- Liều dùng:
 - + Rối loạn tâm thần thể trầm cảm: 200 - 600mg/24h.
 - + Rối loạn tâm thần thể hưng cảm: 800 - 1600mg/24h.

1.5. Các dẫn xuất khác

Dẫn xuất benzisoxazol: Risperidol

- Thuốc đối kháng 5HT₂ ở vỏ não nên có tác dụng điều trị các triệu chứng âm tính của tâm thần phân liệt. Ngoài ra, thuốc cũng có tác dụng đối kháng trên receptor D₂ nên còn có hiệu quả điều trị triệu chứng dương tính của tâm thần phân liệt (tác dụng trên 5HT₂ mạnh hơn trên D₂ khoảng 20 lần).

- Tác dụng không mong muốn có thể gặp là mất ngủ, ngủ gà, chóng mặt, mệt mỏi, buồn nôn...

- Thuốc ít gây rối loạn ngoại tháp hơn các thuốc kinh điển tuy nhiên vẫn gặp một số triệu chứng như run cơ, chậm chạp, cứng đờ...

- Liều dùng: khởi đầu uống 2mg/24h, những ngày sau tăng dần lên đến liều 6mg/24h. Không nên dùng quá 8mg/24h.

Dẫn xuất thioxanthen

- Dẫn xuất thioxanthen có cấu trúc tương tự phenothiazin, chỉ thay nitrogen bằng carbon ở nhân trung tâm. Các thuốc trong nhóm gồm có thiothixen, cloprothixen, flupenthixol.

- Thuốc có tác dụng an thần kinh và chống nôn tương tự clorpromazin, nhưng mạnh hơn (thiothixen có tác dụng mạnh hơn clorpromazin khoảng 20 lần).

- Chủ yếu điều trị rối loạn tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt, hoang tưởng rối loạn cư xử ở người nghiện rượu.

- Tác dụng không mong muốn tương tự clorpromazin: an thần, hạ huyết áp và kháng muscarinic. Tuy nhiên, thuốc làm tăng trương lực cơ và gây rối loạn ngoại tháp nhiều hơn.

- Liều dùng:

+ Cloprothixen: 15 - 50mg x 3 lần/24h.

+ Flupenthixol: 20 - 80mg/24h.

2. Thuốc chống trầm cảm

2.1. Đại cương

2.1.1. Khái niệm

- Trầm cảm là một trạng thái tâm lý bệnh lý, biểu hiện quá trình ức chế toàn bộ hoạt động tâm thần. Ba rối loạn cơ bản của trầm cảm là giảm khí sắc, giảm hoạt động và giảm hứng thú. Các triệu chứng trầm cảm gồm: mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ, giảm tập trung chú ý, giảm tự tin, buồn chán, thất vọng, ý tưởng tội lỗi, bi quan về tương lai, có ý tưởng hay hành vi tự sát...

- Thuốc chống trầm cảm làm mất các tình trạng u sầu, buồn chán, thất vọng... lập lại cân bằng về tâm thần.

2.1.2. Cơ chế tác dụng và phân loại

Bảng 3.6. Phân loại thuốc chống trầm cảm theo cơ chế tác dụng

Nhóm thuốc	Cơ chế tác dụng	Các thuốc
Ức chế monoamine oxidase (IMAO)	IMAO không chọn lọc	Phenelzin, isocarboxazid, tranylcypromin
	IMAO chọn lọc	Moclobemid, toloxaton
Chống trầm cảm ba vòng	Ức chế thu hồi noradrenalin và serotonin	Amitriptylin, imipramine, nortriptylin, trimipramin, desipramin...
Ức chế chọn lọc thu hồi serotonin	Ức chế chọn lọc thu hồi serotonin	Fluoxetin, fluvoxamine, paroxetine và sertraline
Các thuốc khác	Tác dụng theo các cơ chế khác nhau	Amoxapin, maprotilin, nonifensin, trazodon, mianserin, ifrindol, bupropion, nefazodon...

2.2. Thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO)**2.2.1. IMAO không chọn lọc****Dược động học**

Các thuốc đều hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nhưng tác dụng chống trầm cảm cũng chỉ có sau 1 – 2 tuần dùng thuốc. Chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa còn hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

Enzym MAO có nhiều trong ty thể ở não (MAO_A) và ở các mô như gan, ruột, phổi, mạch máu... (MAO_B). MAO là enzym quan trọng tham gia vào chuyển hóa và làm mất hoạt tính của các chất trung gian hóa học có bản chất là các monoamine như: noradrenalin, serotonin, dopamine.

Thuốc IMAO không chọn lọc có tác dụng ức chế cả MAO_A và MAO_B làm tăng các chất trung gian hóa học ở cả trung ương và ngoại vi. Vì vậy, gây nhiều tác dụng không mong muốn.

- Trên tâm thần: thuốc có tác dụng chống trầm cảm. Khác với thuốc chống trầm cảm ba vòng, IMAO không chọn lọc gây tăng vận động và gây sáng khoái ở người bình thường.

- Các tác dụng khác (không được áp dụng trong điều trị):

+ Giãn mạch, hạ huyết áp.

+ Giảm sử dụng oxy, chống cơn đau thắt ngực.

Tác dụng không mong muốn

So với các thuốc chống trầm cảm khác, các thuốc IMAO gây tác dụng không mong muốn nhiều và nặng hơn nên ngày nay ít dùng.

- Thuốc thường gây kích thích, mất ngủ, thao cuồng, lú lẫn, ảo giác, run cơ, co giật, hạ huyết áp thể đứng.

- Gây viêm gan, tổn thương tế bào gan.

- Gây tương tác với nhiều loại thuốc, thức ăn và đồ uống nên dễ gây độc với cơ thể. Vì vậy, khi dùng các thuốc IMAO phải rất thận trọng về chế độ ăn uống.

Chỉ định

Các trạng thái trầm cảm.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Suy gan.

- Bệnh tim mạch.

- Bệnh động kinh.

Các thuốc trong nhóm

Diễn hình có phenelzin, isocarboxazid và tranylcypromin.

Các thuốc chống trầm cảm IMAO không chọn lọc có nhiều độc tính và tương tác với nhiều thuốc cũng như thức ăn, nên ngày nay ít dùng.

2.2.2. IMAO chọn lọc

Là các thuốc ức chế chọn lọc MAO_A ở não, có tác dụng chống trầm cảm tương tự loại ức chế không chọn lọc. Thuốc không tác dụng trên MAO_B ở ngoại vi, tổ chức, vì vậy ít tác dụng không mong muốn và độc tính hơn nhóm ức chế không chọn lọc.

Hai thuốc IMAO chọn lọc thông dụng là toloxaton và moclobemid, có tác dụng tương tự nhau, được chỉ định trong các trạng thái trầm cảm, chứng loạn tâm thần, vô cảm.

Thuốc không được dùng khi thao cuồng, hoang tưởng và không phối hợp với nhóm IMAO không chọn lọc.

Liều dùng:

- Toloxaton: 200mg x 3 lần/24h. Viên nang 200mg.

- Moclobemid: 300 – 600mg/24h. Viên nén 150mg.

2.3. Thuốc chống trầm cảm 3 vòng

Dược động học

Thuốc hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 3 - 4 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Liên kết với protein huyết tương trên

90%, phân bố nhanh vào các tổ chức gan, não, thận. Chuyển hóa ở gan tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh hơn chất mẹ. Thời gian bán thải 15 - 50 giờ. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

- Trên tâm thần: thuốc có tác dụng chống trầm cảm, làm mất các trạng thái u sầu, buồn chán, thất vọng, tăng cường hoạt động tâm thần, có tác dụng tốt với các dạng tâm thần vận động, rối loạn giấc ngủ, kém ăn, giảm cân. Tác dụng thường xuất hiện chậm (sau 1 - 2 tuần dùng thuốc) và kéo dài.

- Ngoài ra, thuốc còn kháng cholinergic ở trung ương và ngoại vi gây các tác dụng sau:

+ Trên thần kinh trung ương: phần lớn các thuốc có tác dụng an thần từ nhẹ đến mạnh (trừ protriptylin). Tuy nhiên, tác dụng an thần của thuốc giảm dần khi dùng liên tục.

+ Trên thần kinh thực vật:

Hệ giao cảm: liều thấp, thuốc ức chế thu hồi noradrenalin, gây kích thích giao cảm, làm tăng hoạt động của tim, tăng huyết áp. Liều cao, thuốc gây hủy α -adrenergic làm giảm lưu lượng tim, giãn mạch, hạ huyết áp. Ngoài ra, còn có tác dụng chống loạn nhịp.

Hệ phó giao cảm: thuốc ức chế hệ muscarinic giống atropin, gây giãn đồng tử, giảm tiết dịch.

Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng kháng histamin nhẹ.

Tác dụng không mong muốn

- Gây rối loạn thần kinh và tâm thần như: hoang tưởng, ảo giác, ác mộng, lo lắng, lú lẫn, buồn ngủ hoặc mất ngủ, mất thăng bằng, run, co giật... thường gặp khi mới điều trị.

- Trên thần kinh thực vật: gây hạ huyết áp tư thế đứng, khô miệng, táo bón...

- Chuyển hóa: thèm ăn, ăn vô độ, tăng cân.

- Nội tiết: rối loạn kinh nguyệt, giảm tình dục...

Chỉ định

- Trạng thái trầm cảm các loại (nội và ngoại sinh).

- Đau do nguyên nhân thần kinh.

- Đái dầm ở trẻ em trên 6 tuổi và người lớn.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Hoang tưởng, ảo giác.

- Rối loạn tim mạch, xơ vữa động mạch.
- Động kinh.
- Bệnh glaucom.
- Người nghiện rượu và người cao tuổi.

Các thuốc trong nhóm

Amitriptylin, imipramine, nortriptylin, trimipramin, desipramin... đều có tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và tương tác thuốc tương tự nhau, chỉ khác nhau về cường độ tác dụng và liều dùng.

2.4. Thuốc ức chế chọn lọc serotonin

Fluoxetin

Dược động học

Fluoxetin hấp thu được qua đường tiêu hóa. Với liều điều trị, nồng độ thuốc trong huyết tương duy trì ổn định sau vài tuần. Thuốc chuyển hóa ở gan tạo ra norfluoxetin có hoạt tính và thời gian bán thải dài hơn chất mẹ (thời gian của fluoxetin là 7 - 9 ngày còn norfluoxetin là 10 - 30 ngày). Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

Fluoxetin và các thuốc tương tự có tác dụng ức chế chọn lọc thu hồi serotonin về ngọn sợi thần kinh, gây hoạt hóa tâm thần nên có tác dụng chống trầm cảm. Tác dụng chống trầm cảm của thuốc tương tự nhóm thuốc trầm cảm ba vòng. Tuy nhiên, do thuốc không ức chế adrenergic, hầu như không kháng cholinergic nên ít gây tác dụng không mong muốn trên tim, mạch và huyết áp hơn thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc IMAO. Thuốc ít gây tương tác với thức ăn, đồ uống và độc tính cấp thường nhẹ. Vì vậy, hiện nay nhóm thuốc này hay được sử dụng hơn.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp là buồn nôn, chán ăn và mất ngủ.
- Khi phối hợp với thuốc IMAO có thể gây hội chứng serotonin.
- Ngoài ra, thuốc còn gây tăng tỷ lệ tự sát, hành vi bạo lực ở bệnh nhân dùng thuốc. Vì vậy, trong khi điều trị phải giám sát chặt chẽ bệnh nhân.

Chỉ định

- Các trạng thái trầm cảm.
- Các trạng thái rối loạn tâm thần (rối loạn giấc ngủ, cơn hoảng sợ, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, rối loạn ăn uống).

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Suy thận nặng.
- Phụ nữ có thai, cho con bú.
- Trẻ em dưới 18 tuổi.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nang 10mg, 20mg.
- Uống 20mg/24h vào buổi sáng, sau vài tuần có thể tăng liều và chia ra 2 lần/24h, tối đa 80mg/24h.

Bảng 3.7. Tóm tắt tác dụng và liều dùng của thuốc chống trầm cảm

Tên thuốc	Ức chế thu hồi noradrenalin	Ức chế thu hồi serotonin	An thần	Kháng muscarinic	Liều dùng (mg/24h)
Chống trầm cảm ba vòng					
Amtriptylin (Elavil, Laroxin)	++	+++	+++	+++	75 - 200
Amoxapin (Asendin)	++	+	++	++	200 - 300
Clomipramin (Anafranil)	+++	+++	+++	++	75 - 300
Desipramin (Norpramin)	+++	0	+	+	75 - 200
Doxepin (Adapin)	+	++	+++	+++	75 - 300
Imipramin (Tofranil)	++	+++	++	++	75 - 200
Maprotilin	+++	0	++	++	75 - 300
Nortriptylin (Pamelor)	++	+++	++	++	75 - 150
Protriptylin (Vivactin)	+++	?	0	++	20 - 40

Thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin					
Fluoxetin (Prozac)	0	+++	+	+	10 - 60
Fluvoxamin (Luvox)	0	+++	0	0	100 - 300
Paroxetin (Paxil)	0	+++	+	0	20 - 40
Sertralin (Zoloft)	0	+++	+	0	50 - 200
Các thuốc khác					
Nefazodon	0	+	++	+++	200 - 400
Trazodon	0	++	+++	0	150 - 200
Venlafaxim	++	+++	0	0	75 - 250

Ghi chú:

(0): Không có tác dụng; (+): Tác dụng nhẹ; (++) : Tác dụng trung bình

(+++): Tác dụng mạnh; (?): Không rõ

3. Thuốc điều hòa hoạt động tâm thần

Lithium

Dược động học

Thuốc hấp thu gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sau khi uống khoảng 2 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu (nhưng trạng thái tâm thần chỉ ổn định sau khi dùng thuốc 5 - 7 ngày). Thuốc phân bố rộng rãi đến các tổ chức, qua hàng rào máu não chậm. Thuốc không liên kết với protein huyết tương và không chuyển hóa. Thải trừ chủ yếu qua thận, thời gian bán thải khoảng 20 giờ. Tại thận, lithium tái hấp thu cạnh tranh với Na^+ , vì vậy những người ăn ít muối hoặc dùng lâu dài các thuốc lợi tiểu thải muối (thiazid) sẽ làm tăng tái hấp thu lithium.

Tác dụng

Lithium là thuốc ổn định tâm thần, có tác dụng phòng và điều trị rối loạn tâm thần ở cả hai pha hưng cảm và trầm cảm.

Tác dụng không mong muốn

- Thuốc có phạm vi an toàn hẹp, độc tính cao.

- Tác dụng không mong muốn hay gặp: run, khát nhiều, uống nhiều và tiểu nhiều, tăng cân, phù nề chân tay...

- Trên thần kinh: hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ, chậm chạp, lú lẫn, ảo giác, ù tai, hay giật mình, hội chứng não...

- Các tác dụng không mong muốn khác trên nội tiết, tuần hoàn, tiêu hóa.

Chỉ định

- Phòng và điều trị cơn hưng và trầm cảm.

- Phòng và điều trị bệnh hưng - trầm cảm và trầm cảm tái phát.

Chống chỉ định

- Bệnh thận, bệnh tim mạch, bệnh Addison, thiếu năng tuyến giáp.

- Trẻ em dưới 12 tuổi.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nén, nang: 200 - 400mg.

- Liều dùng:

+ Điều trị cơn hưng - trầm cảm cấp tính: 1500 - 1800mg/24h, chia 2 - 3 lần.

+ Dự phòng (điều trị lâu dài): 900 - 1200mg/24h, chia 2 - 3 lần.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày định nghĩa, cơ chế tác dụng của thuốc ức chế tâm thần?

Câu 2. Trình bày định nghĩa, cơ chế tác dụng và phân loại của thuốc chống trầm cảm?

Câu 3. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn và độc tính, chỉ định, chống chỉ định của clorpromazin?

Câu 4. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của sulpirid?

Câu 5. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của thuốc chống trầm cảm ba vòng?

Câu 6. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của lithium?

CHƯƠNG 4. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 4

Chương 4 giới thiệu về thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật bao gồm: các chất dẫn truyền thần kinh, các hệ phản ứng và phân loại thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật; đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 4

Sau khi học xong chương này, người học có khả năng:

➤ *Về kiến thức:*

- Trình bày được các chất dẫn truyền thần kinh, các hệ phản ứng và phân loại thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật.

- Trình bày được những đặc điểm chính về dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc trong nhóm.

➤ *Về kỹ năng:*

- Vận dụng được kiến thức để tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Vận dụng các kiến thức đã học vào thực hành nghề nghiệp.

➤ *Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:*

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu về thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật.

- Chịu trách nhiệm về kết quả học tập của bản thân, thận trọng, chính xác trong thực hành nghề nghiệp.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP CHƯƠNG 4

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập chương 4 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 4) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 4 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 4

- *Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng: Phòng học lý thuyết*

- *Trang thiết bị máy móc: Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác*
- *Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu: Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh, thuốc thành phẩm và các tài liệu liên quan.*

- *Các điều kiện khác: Không có*

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ CHƯƠNG 4**

- **Nội dung:**

- ✓ *Kiến thức: Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức*
- ✓ *Kỹ năng: Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.*
- ✓ *Năng lực tự chủ và trách nhiệm: Trong quá trình học tập, người học cần:*
 - + *Nghiên cứu bài trước khi đến lớp*
 - + *Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.*
 - + *Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.*
 - + *Nghiêm túc trong quá trình học tập.*

- **Phương pháp kiểm tra đánh giá:**

- ✓ *Điểm kiểm tra thường xuyên: không có*
- ✓ *Kiểm tra định kỳ lý thuyết: 1 bài kiểm tra (hình thức: tự luận)*

NỘI DUNG CHƯƠNG 4

1. Đại cương

Hệ thần kinh thực vật còn gọi là hệ thần kinh tự động, chuyên điều khiển các hoạt động ngoài ý muốn của con người. Nó giữ vai trò điều hòa chức phận của nhiều cơ quan quan trọng như hô hấp, tuần hoàn, tiêu hóa, thân nhiệt, chuyển hóa và bài tiết... Vì thế, hệ thần kinh thực vật là hệ điều hòa các hoạt động có tính chất sống còn của cơ thể, giúp cơ thể sống ổn định và thích nghi được với những thay đổi của môi trường.

Sợi thần kinh thực vật bắt nguồn từ các trung tâm ở não và tủy sống, đi tới các cơ quan, các tạng, mạch máu. Hệ thần kinh thực vật được chia thành 2 hệ: hệ giao cảm (sympathetic) và hệ phó giao cảm (parasympathetic). Hai hệ này có chức năng đối ngược nhau trong điều hòa các hoạt động của cơ thể.

1.1. Chất dẫn truyền thần kinh

Chất dẫn truyền thần kinh (chất trung gian hóa học) là những chất hóa học đóng vai trò trung gian dẫn truyền xung động thần kinh qua khe synap. Chất dẫn truyền thần kinh được tổng hợp ngay tại tế bào thần kinh, sau đó được dự trữ dưới dạng phức hợp trong các hạt đặc biệt ở ngọn sợi thần kinh để tránh bị phân hủy.

- Chất trung gian của hệ giao cảm là các catecholamin (adrenalin, noradrenalin hoặc dopamin) có ở ngọn sợi sau hạch giao cảm. Các chất này được gọi là catecholamin vì trong cấu trúc đều có nhân catechol (gồm vòng benzen và 2 nhóm -OH ở vị trí ortho) và chuỗi amin ở nhánh bên. Chúng còn được gọi là các amin cường giao cảm. Tuy nhiên, có nhiều amin cường giao cảm không phải là catecholamin như phenylephrin, ephedrin, amphetamin...

- Chất trung gian của hệ phó giao cảm là acetylcholin, có ở ngọn sợi trước hạch phó giao cảm, ngọn sợi sau hạch phó giao cảm và ngọn sợi trước hạch giao cảm.

Ngoại lệ:

- Ngọn sợi sau hạch giao cảm chi phối hoạt động của tuyến mồ hôi tiết ra acetylcholin.

- Dây giao cảm chi phối hoạt động của tuyến tụy thượng thận không đi qua hạch nào, tận cùng tiết ra acetylcholin, rồi kích thích tuyến tụy thượng thận tiết ra adrenalin. Hầu hết adrenalin được bài tiết ở tụy thượng thận. Vì vậy, người ta gọi tụy thượng thận là hạch giao cảm khổng lồ.

- Dây thần kinh vận động chi phối hoạt động của cơ vân cũng không đi qua hạch nào, tận cùng tiết ra acetylcholin.

1.2. Các hệ phản ứng của hệ thần kinh thực vật

1.2.1. Hệ cholinergic

Hệ thống các thụ thể có phản ứng đặc hiệu với acetylcholin gọi là hệ phản ứng với acetylcholin hay hệ cholinergic (cholinoceptor). Hệ này chủ yếu có ở màng sau synap hạch giao cảm, hạch phó giao cảm, màng sau synap sợi sau hạch phó giao cảm và màng sau synap thần kinh - cơ. Chúng được chia thành 2 hệ nhỏ là hệ muscarinic (hệ M) và hệ nicotinic (hệ N). Ngoài ra, các hệ này còn thấy ở thần kinh trung ương.

Hệ muscarinic

Hệ muscarinic là hệ ngoài phản ứng với acetylcholin còn bị kích thích bởi muscarin và bị phong bế bởi atropin. Trong cơ thể, hệ này có ở màng sau synap sợi sau hạch phó giao cảm và tuyến mồ hôi.

Hiện nay, người ta tìm ra 5 loại receptor của hệ muscarinic: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 . Receptor M_1 , M_3 , M_5 có ở cơ trơn khí phế quản, tiêu hóa, tiết niệu, hạch và tuyến tiết. Receptor M_2 và M_4 có nhiều ở cơ tim và cơ trơn mạch máu.

Khi kích thích hệ muscarinic gây co cơ trơn khí phế quản, tiêu hóa, tiết niệu, tăng tiết dịch, giãn cơ trơn mạch máu, ức chế tim và hạ huyết áp.

Hệ nicotinic

Hệ nicotinic là hệ ngoài phản ứng với acetylcholin còn bị kích thích bởi nicotin ở liều thấp và bị phong bế bởi nicotin ở liều cao. Hệ nicotinic có ở các hạch giao cảm, hạch phó giao cảm, bản vận động cơ xương và tuyến tụy thượng thận.

Khi kích thích hệ nicotinic gây co cơ vân, kích thích tim, co mạch, tăng huyết áp, giãn đồng tử.

1.2.2. Hệ adrenergic

Hệ thống các thụ thể có chung đặc tính phản ứng đặc hiệu với adrenalin hoặc noradrenalin được gọi là hệ phản ứng với adrenalin hay hệ adrenergic (adrenoceptor).

Hệ adrenergic có chủ yếu ở màng sau synap sợi sau hạch giao cảm, cũng được chia thành 2 hệ nhỏ là hệ α -adrenergic và hệ β -adrenergic.

Hệ α -adrenergic: bao gồm các receptor α_1 và α_2 .

- Receptor α_1 có ở màng sau synap sợi sau hạch giao cảm, trên cơ trơn mạch máu ngoại vi, dưới da, nội tạng, cơ vòng tiêu hóa tiết niệu, cơ tia móng mắt. Khi kích thích receptor α_1 gây co cơ trơn mạch máu và tăng huyết áp, co cơ tia móng mắt làm giãn đồng tử, co cơ trơn tiết niệu.

- Receptor α_2 nằm ở màng trước synap của sợi sau hạch giao cảm đi tới cơ trơn mạch máu, tiểu cầu, tế bào mỡ. Khi kích thích receptor α_2 làm giảm tiết renin, giãn mạch và hạ huyết áp, tăng kết dính tiểu cầu.

Ở ngoại vi, receptor α_1 chiếm ưu thế nên khi kích thích hệ α -adrenergic ngoại vi thường gây co mạch và tăng huyết áp.

Hệ β -adrenergic: có 3 loại receptor là β_1 , β_2 và β_3

- Receptor β_1 có ở màng sau synap của sợi sau hạch giao cảm chi phối hoạt động của tim.

- Receptor β_2 có ở màng sau synap của sợi sau hạch giao cảm ở cơ trơn mạch máu, phế quản, tiêu hóa, tiết niệu, cơ vân, hệ chuyển hóa glucid.

- Receptor β_3 có ở các mô mỡ.

Khi kích thích hệ β gây kích thích tim, tăng co bóp cơ tim, giãn các cơ trơn tăng chuyển hóa.

1.2.3. Hệ dopaminergic

Hệ này có nhiều ở cơ trơn mạch máu thận, nội tạng và ở thần kinh trung ương, có 5 loại receptor nhưng quan trọng nhất là receptor D_1 và D_2 . Trong đó, ở ngoại vi receptor D_1 chiếm ưu thế hơn D_2 , ngược lại, ở trung ương D_2 lại chiếm ưu thế hơn D_1 . Receptor D_1 có chủ yếu ở cơ trơn mạch thận. Vì vậy, khi kích thích hệ dopaminergic ngoại vi gây giãn cơ trơn mạch thận.

1.3. Phân loại

1.3.1. Thuốc tác dụng trên hệ adrenergic

Thuốc kích thích hệ adrenergic (thuốc cường giao cảm)

- Thuốc kích thích trực tiếp α và β -adrenergic: adrenalin, noradrenalin, dopamin.

- Thuốc kích thích trực tiếp α -adrenergic.

- + Thuốc kích thích α_1 -adrenergic: heptaminol, metaraminol, phenylephrin.

- + Thuốc kích thích α_2 -adrenergic (gây hủy giao cảm): methyldopa, clonidin.

- Thuốc kích thích trực tiếp β -adrenergic.

- + Kích thích β -adrenergic không chọn lọc: isoprenalin, dobutamin, ethylnephrin...

- + Kích thích chọn lọc β_2 -adrenergic: salbutamol, terbutalin...

- Thuốc kích thích gián tiếp hệ adrenergic: ephedrin, amphetamin.

Thuốc ức chế hệ adrenergic (thuốc hủy giao cảm)

- Thuốc ức chế trực tiếp hệ α -adrenergic:

- + Alcaloid cựa lữa mạch: ergotamin, ergotoxin...

- + Dẫn xuất imidazol: prazosin, tolazolin, phentolamin...

- + Dẫn xuất haloalkylamin: phenoxybenzamin.

- Thuốc ức chế trực tiếp hệ β -adrenergic:

- + Chọn lọc trên β_1 : atenolol, acebutolol, metoprolol, practolol, betaxolol...
- + Không chọn lọc (ức chế cả β_1 và β_2): propranolol, sotalol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol...

- Thuốc ức chế gián tiếp hệ adrenergic: reserpin, yohimbin, guanethidin, bretylium.

1.3.2. Thuốc tác dụng trên hệ cholinergic

Thuốc kích thích hệ cholinergic

- Thuốc kích thích trực tiếp hệ muscarinic và nicotinic: acetylcholin, metacholin.

- Thuốc kích thích trực tiếp hệ muscarinic: pilocarpin.

- Thuốc kích thích gián tiếp hệ muscarinic và nicotinic (thuốc kháng cholinesterase): neostigmin, physostigmin, pyridostigmin...

- Thuốc kích thích trực tiếp hệ nicotinic: nicotin, lobelin, tetramethylamoni và dimethylphenylpiperazin.

Thuốc ức chế hệ cholinergic

- Thuốc ức chế hệ muscarinic (thuốc hủy phó giao cảm): atropin, scopolamin...

- Thuốc ức chế hệ nicotinic:

- + Thuốc ức chế receptor N ở hạch (thuốc phong bế hạch): trimethaphan camsylat, hexamethonium...

- + Thuốc ức chế receptor N ở cơ vân (thuốc mềm cơ): tubocurarin, gallamin, suxamethonium...

2. Thuốc tác dụng trên hệ adrenergic

2.1. Thuốc kích thích hệ adrenergic (Thuốc cường giao cảm)

Thuốc kích thích hệ adrenergic (thuốc cường giao cảm) là thuốc có tác dụng kích thích trực tiếp trên receptor của hệ adrenergic hoặc gián tiếp làm tăng lượng catecholamin ở synap thần kinh của hệ adrenergic.

2.1.1. Adrenalin (Epinephrin)

Nguồn gốc

- Nội sinh: adrenalin được tiết ra ở nhiều nơi như ngọn sợi sau hạch giao cảm, thần kinh trung ương nhưng nhiều nhất là tuyến tủy thượng thận.

- Adrenalin dùng làm thuốc được chiết từ tuyến tủy thượng thận của động vật và tổng hợp hóa học. Adrenalin dùng trong y học là loại đồng phân tả tuyến, có hoạt tính mạnh hơn loại đồng phân hữu tuyến 20 lần.

Dược động học

- Hấp thu: adrenalin ít được hấp thu và bị phân hủy ở đường tiêu hóa. Thuốc hấp thu được qua đường đặt dưới lưỡi và đường tiêm: đường tiêm dưới da và tiêm bắp hấp thu chậm do gây co mạch nơi tiêm. Tiêm tĩnh mạch hấp thu nhanh, xuất hiện tác dụng quá nhanh và mạnh nên dễ gây tai biến như phù phổi cấp, giãn mạch mạnh, tai biến mạch máu não. Vì vậy, adrenalin chủ yếu dùng truyền tĩnh mạch.

- Chuyển hóa: trong cơ thể, adrenalin và các catecholamin đều bị chuyển hóa bởi 2 loại enzym là COMT (Catechol-O-methyltransferase) và MAO (Monoamine oxidase) tạo thành các chất chuyển hóa không còn hoạt tính.

- Thải trừ: adrenalin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu phần lớn dưới dạng đã chuyển hóa (acid vanylmandelic liên hợp với acid glucuronic hoặc acid sulfuric).

Tác dụng

- Trên thần kinh giao cảm: thuốc kích thích cả receptor α và β -adrenergic, nhưng tác dụng trên β mạnh hơn. Các tác dụng của adrenalin rất phức tạp, tương tự như kích thích hệ giao cảm. Biểu hiện tác dụng của adrenalin trên các cơ quan và tuyến như sau:

+ Trên mắt: gây co cơ tia móng mắt làm giãn đồng tử, làm chèn ép lên ống thông dịch nhãn cầu gây tăng nhãn áp.

+ Trên tim: thuốc kích thích receptor β_1 ở tim, làm tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của cơ tim, tăng lưu lượng tim do đó tăng công của tim và tăng mức tiêu thụ oxy của tim. Vì vậy, nếu dùng liều cao có thể gây rối loạn nhịp tim.

+ Trên mạch: adrenalin kích thích receptor α_1 gây co mạch một số vùng như mạch ngoại vi, mạch da và mạch tạng, kích thích receptor β_2 gây giãn mạch một số vùng như mạch não, mạch phổi, mạch vành, mạch máu tới bắp cơ.

+ Trên huyết áp: adrenalin làm tăng huyết áp tâm thu, ít ảnh hưởng tới huyết áp tâm trương.

+ Trên hô hấp: adrenalin gây kích thích nhẹ hô hấp, làm giãn cơ trơn phế quản (do kích thích thụ thể β_2) và làm giảm phù nề niêm mạc nên có tác dụng cắt cơn hen phế quản. Tuy nhiên, hiện nay ít dùng vì gây nhiều tác dụng không mong muốn do kích thích cả β_1 .

+ Trên hệ tiêu hóa: thuốc làm giãn cơ trơn tiêu hóa, giảm tiết dịch tiêu hóa.

+ Trên hệ tiết niệu: làm giảm lưu lượng máu tới thận và ảnh hưởng tới mức lọc cầu thận, làm giãn cơ trơn nhưng co cơ vòng bàng quang làm chậm bài tiết nước tiểu, gây bí tiểu.

+ Trên tuyến ngoại tiết: giảm tiết dịch ngoại tiết như giảm tiết nước bọt, dịch vị, dịch ruột, nước mắt...

+ Trên chuyển hóa: giảm tiết insulin, tăng tiết glucagon và tăng tốc độ phân hủy glycogen nên tăng glucose máu. Tăng chuyển hóa cơ bản lên 20 - 30%, tăng tiêu thụ oxy, tăng cholesterol máu, tăng tạo hormon tuyến yên (ACTH) và tuyến tủy thượng thận (cortison).

- Trên thần kinh trung ương: liều điều trị, adrenalin ít ảnh hưởng do ít qua hàng rào máu não. Liều cao, kích thích thần kinh trung ương gây hồi hộp, bứt rứt, khó chịu, đánh trống ngực, căng thẳng, run. Tác dụng kích thích thần kinh đặc biệt rõ ở người bị bệnh Parkinson.

Ngoài ra, adrenalin làm tăng khả năng kết dính tiểu cầu.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là lo âu, hồi hộp, loạn nhịp tim, nhức đầu. Trường hợp tiêm tĩnh mạch nhanh có thể phù phổi, xuất huyết não.

Chỉ định

- Cấp cứu sốc phản vệ.
- Cấp cứu ngừng tim đột ngột.
- Hen phế quản (hiện nay ít dùng vì có nhóm kích thích chọn lọc trên β_2).
- Dùng tại chỗ để cầm máu niêm mạc, trị viêm mũi, viêm móng mắt.
- Phối hợp với thuốc tê để tăng cường tác dụng của thuốc tê.

Chống chỉ định

- Mắc bệnh tim mạch nặng, tăng huyết áp.
- Xơ vữa động mạch.
- Ưu năng tuyến giáp.
- Đái tháo đường.
- Tăng nhãn áp.
- Bí tiểu do tắc nghẽn.

Chế phẩm và liều dùng

- Ống tiêm 0,1mg/ml; 1mg/ml. Thuốc nhỏ mắt 1%.
- Liều dùng: tùy mức độ bệnh, có thể dùng 1mg/lần, 2mg/24h, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch.

2.1.2. Noradrenalin

Dược động học

Noradrenalin có các đặc điểm dược động học tương tự adrenalin, chỉ khác là noradrenalin gây co mạch mạnh nên không tiêm dưới da và tiêm bắp, chỉ dùng đường tiêm và truyền tĩnh mạch.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương: tương tự adrenalin.
- Trên thần kinh thực vật: thuốc kích thích cả thụ thể α và β -adrenergic nhưng tác dụng trên hệ β rất yếu nên thực tế có thể coi là chỉ tác dụng trên hệ α . Biểu hiện tác dụng trên cơ quan như sau:
 - Trên hệ tuần hoàn: ít ảnh hưởng tới tim (do ít tác dụng trên hệ β), nhưng gây co mạch mạnh hơn adrenalin (do tác dụng chủ yếu trên thụ thể α). Gây co tất cả các mạch máu, co mạch vành, làm tăng sức cản ngoại vi, gây tăng cả huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, tăng huyết áp trung bình và không gây phản xạ hạ huyết áp bù trừ.
 - Các tác dụng khác tương tự adrenalin nhưng yếu hơn.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gây tình trạng lo âu, căng thẳng, hồi hộp, đau đầu, nhưng ít hơn adrenalin.

Chỉ định

- Hạ huyết áp, trụy tim mạch do các nguyên nhân như chấn thương, nhiễm khuẩn, quá liều thuốc phong bế hạch, quá liều thuốc hủy phó giao cảm...
- Phối hợp với thuốc tê để kéo dài tác dụng của thuốc tê.
- Cầm máu niêm mạc.

Chống chỉ định

- Người bệnh giảm thể dịch tuần hoàn khi chưa được bù dịch đầy đủ.
- Người bệnh thiếu oxy nặng hoặc tăng CO_2 trong máu (dễ gây loạn nhịp tim).
- Người bệnh gây mê bằng cyclopropan hay các thuốc mê nhóm halogen (dễ gây loạn nhịp tim).
- Người bệnh bị huyết khối mạch ngoại biên hoặc mạch mạc treo (tăng thiếu máu cục bộ và làm tổn thương nhồi máu lan rộng hơn).
- Chống chỉ định dùng noradrenalin phối hợp với thuốc tê tại chỗ để gây tê ngón tay, chân, tai, mũi và bộ phận sinh dục.
- Tăng huyết áp.

Chế phẩm và liều dùng

- Ống tiêm 1mg/ml.
- Liều dùng: 1 - 4mg/24h pha trong dung dịch glucose đẳng trương, truyền tĩnh mạch. Liều tối đa 10mg/24h.

2.1.3. Dopamin

Dopamin là tiền chất tạo thành noradrenalin và là chất trung gian của hệ dopaminergic. Dopamin có rất ít ở ngọn giao cảm, mà tập trung chủ yếu ở thần

kinh trung ương và có vai trò quan trọng đối với bệnh Parkinson. Trong phần này chỉ trình bày tác dụng trên hệ giao cảm mà chủ yếu là tác dụng trên tim mạch và huyết áp.

Dược động học

Dopamin không tác dụng khi uống. Tác dụng làm tăng huyết áp của dopamin có thể thấy rõ ngay 1 - 2 phút sau khi tiêm truyền tĩnh mạch. Tác dụng này kéo dài khi tiếp tục tiêm truyền và sẽ giảm trong vòng 10 phút sau khi ngừng truyền. Dopamin chuyển hóa ở gan. Trong thực tế, dopamin không dễ dàng qua hàng rào máu não. Bài tiết chủ yếu qua thận, rất ít dopamin đào thải ở dạng chưa chuyển hóa.

Tác dụng

- Liều thấp: thuốc tác dụng chủ yếu trên receptor D_1 , gây giãn mạch vành, mạch nội tạng, đặc biệt mạch thận làm tăng tốc độ lọc và tăng lưu lượng thận.
- Liều trung bình: tác dụng chủ yếu trên receptor β_1 làm tăng cả nhịp tim và sức co bóp tim.
- Liều cao: tác dụng trên α_1 gây co mạch, tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn

Khi dùng liều cao có thể gặp buồn nôn, nôn, đau đầu, tăng huyết áp, loạn nhịp tim do kích thích mạnh hệ giao cảm. Không dùng cùng thuốc ức chế MAO và phải điều chỉnh liều khi dùng cùng thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Chỉ định

Sốc các loại, đặc biệt là sốc kèm theo giảm thể tích máu hoặc vô niệu.

Chống chỉ định

U tế bào ưa crom, loạn nhịp tim, rung thất, bệnh thiếu máu cục bộ tim. Cường giáp trạng. Tránh dùng cùng thuốc gây mê halothan.

Chế phẩm và liều dùng

- Dung dịch tiêm 40, 80 và 160mg/ml dùng tiêm hoặc truyền tĩnh mạch.
- Liều dùng tùy thuộc vào tình trạng sốc.

2.1.4. Isoprenalin (Isoproterenol)

Dược động học

Isoprenalin hấp thu tốt, có thể dùng đường tiêm dưới da, tiêm bắp, tĩnh mạch, đặt dưới lưỡi hoặc khí dung. Trong cơ thể bị chuyển hóa bởi COMT, ít bị ảnh hưởng bởi MAO. Liên kết với acid glucuronic và acid sulfuric. Thải trừ qua nước tiểu phần lớn dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương: gây kích thích thần kinh trung ương nhẹ hơn adrenalin.

- Trên hệ giao cảm:

+ Trên tim: kích thích receptor β_1 trên tim làm tăng hưng phấn, tăng co bóp, tăng lưu lượng tim. Các tác dụng trên tim của isoprenalin mạnh hơn adrenalin.

+ Trên mạch: gây giãn mạch, đặc biệt các mạch máu tới cơ vân.

+ Trên huyết áp: tăng huyết áp tâm thu, giảm huyết áp tâm trương. Gây hạ huyết áp do phản xạ mạnh hơn adrenalin.

+ Trên cơ trơn: kích thích receptor β_2 ở cơ trơn nên làm giãn hầu hết các cơ trơn như cơ trơn hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, tử cung... Tác dụng giãn cơ trơn càng rõ khi cơ trơn ở trạng thái co thắt. Tác dụng giãn cơ trơn của isoprenalin mạnh hơn adrenalin 5 - 10 lần. Đồng thời với giãn cơ trơn, thuốc này còn làm giảm tiết dịch khí phế quản nên có tác dụng cắt cơn hen tốt.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là nhức đầu, hồi hộp, tim đập nhanh.

Chỉ định

- Ngừng tim do sốc.
- Loạn nhịp tim chậm.
- Hội chứng Adam - Stockes.

Chống chỉ định

- Dị ứng với sulfit hoặc isoprenalin hoặc các amin tác dụng giống thần kinh giao cảm khác.

- Bệnh tim nặng.
- Các loại loạn nhịp tim.
- Cường giáp không kiểm soát; hội chứng cường giáp.
- Bệnh mạch vành cấp; tăng huyết áp nặng.
- Người bệnh dễ bị rung thất hoặc nhịp nhanh thất.
- Tiền sử bị loạn nhịp thất.
- Nhịp nhanh hoặc block nhĩ thất gây ra ngộ độc glycosid trợ tim.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên ngậm dưới lưỡi 10 - 30mg. Ống tiêm từ 0,2 - 1mg/ml. Khí dung 0,25%.

- Liều dùng:

+ Ngậm dưới lưỡi: 10 - 30mg/24h.

+ Tiêm, truyền tĩnh mạch 0,5 - 1mg.

2.1.5. Ephedrin

Nguồn gốc

- Tự nhiên: ephedrin là alcaloid của cây Ma hoàng, dạng đồng phân tả tuyền.
- Tổng hợp: thuốc được tổng hợp lần đầu tiên vào năm 1927, là đồng phân hữu tuyền.

Cả hai dạng đều được dùng trong lâm sàng.

Dược động học

Thuốc hấp thu được qua mọi đường: đường uống, đường tiêm và dùng ngoài. Sau khi uống 2 - 4 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, duy trì tác dụng 4 - 6 giờ. Trong cơ thể, bị chuyển hóa chậm và ít bởi các phản ứng oxy hóa và khử amin. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải 3 - 6 giờ.

Tác dụng

- Trên hệ giao cảm: tác dụng của ephedrin yếu hơn adrenalin, ít độc và kéo dài hơn. Tuy nhiên, nếu dùng liên tục, kéo dài thì tác dụng của ephedrin sẽ bị giảm hoặc mất do chất dẫn truyền thần kinh ở synap bị cạn kiệt.
- Trên tuần hoàn: kích thích tim, co mạch, tăng huyết áp (so với noradrenalin thì tác dụng tăng huyết áp yếu hơn nhưng kéo dài hơn).
- Trên hô hấp: kích thích hô hấp, giãn cơ trơn phế quản nên được dùng điều trị hen phế quản.
- Trên thần kinh trung ương: ephedrin gây kích thích thần kinh trung ương mạnh hơn các catecholamin. Tác dụng kích thích mạnh nhất ở vỏ não và hành não.
- Trên vỏ não: liều thấp thuốc gây tăng hưng phấn, sảng khoái, tỉnh táo, giảm mệt mỏi. Liều cao gây hồi hộp, mất ngủ, run tay, tăng vận động.
- Trên hành não: kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch, làm tăng hô hấp, tuần hoàn, giúp tăng cường và hồi phục các trung tâm này khi bị ức chế. Vì vậy, hiện nay nó được xếp vào nhóm chất doping cấm dùng trong thể thao.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc gây kích thích: hồi hộp, mất ngủ, loạn nhịp tim, tăng huyết áp.

Chỉ định

- Hen phế quản.
- Hô hấp bị ức chế (như khi gây tê tủy sống, ngộ độc rượu, thuốc ngủ...).
- Hạ huyết áp do trụy tim mạch, hội chứng Adam - Stokes.
- Viêm và sung huyết mũi, họng.

Chống chỉ định

- Quá mẫn với ephedrin.

- Tăng huyết áp.
- Đang điều trị bằng thuốc ức chế monoaminoxidase.
- Cường giáp và không điều chỉnh được.
- Hạ kali huyết chưa được điều trị.
- Phì đại tuyến tiền liệt.
- Bệnh tim do thiếu máu cục bộ.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nén 10mg, thuốc nhỏ mũi, 1 - 3% (sulfarin); ống tiêm 25mg/ml. Ngoài ra còn có các dạng khí dung, siro phối hợp với các thuốc khác.

- Liều dùng:

- + Tiêm dưới da, bắp 10mg/lần, 20mg/24h.
- + Uống 10mg/lần, 60mg/24h.
- + Liều tối đa 150mg/24h.

2.2. Thuốc ức chế hệ adrenergic (thuốc hủy giao cảm)

Thuốc ức chế hệ adrenergic (thuốc hủy giao cảm) là các thuốc có tác dụng ngăn cản một số tác dụng khi kích thích hệ giao cảm hoặc hạn chế tác dụng của các thuốc cường giao cảm. Thuốc ức chế trực tiếp receptor adrenergic hoặc gián tiếp làm giảm lượng catecholamin ở synap thần kinh của hệ adrenalin.

2.2.1. Thuốc ức chế β -adrenergic

2.2.1.1. Đặc điểm chung

Dược động học

Hầu hết các thuốc đều hấp thu được qua đường tiêu hóa. Sau khi uống khoảng 1 - 2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Chuyển hóa qua gan lần đầu và sinh khả dụng của phần lớn các thuốc phụ thuộc vào tính hòa tan trong lipid. Propranolol, alprenolol, oxprenolol có chuyển hóa qua gan lần đầu lớn, sinh khả dụng thấp. Betaxolol, pindolol, penbutolol dễ hòa tan trong nước, ít tan trong lipid có chuyển hóa qua gan lần đầu thấp, sinh khả dụng cao. Thuốc phân bố tới các tổ chức trong cơ thể, qua được hàng rào máu não. Phần lớn các thuốc chuyển hóa ở gan và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải của các thuốc khác nhau, từ 10 phút đến 24 giờ. Thời gian bán thải kéo dài ở bệnh nhân suy gan, thận.

Bảng 4.1. Một số đặc tính dược động học của thuốc ức chế β -adrenergic

Tên thuốc	Tan trong lipid	Sinh khả dụng	Thời gian bán thải
Acebutolol	Thấp	50%	3-4h

Atenolol	Thấp	40%	6-9h
Betaxolol	Thấp	90%	14-22h
Carvedilol	Không rõ	25-35%	6-8h
Esmolol	Thấp	Không rõ	10 phút
Labetalol	Trung bình	30%	5h
Metoprolol	Trung bình	50%	3-4h
Nadolol	Thấp	33%	14-24h
Pindolol	Trung bình	90%	3-4h
Propranolol	Cao	30%	3,5-6h
Sotalol	Thấp	90%	12h
Timolol	Trung bình	50%	4-5h

(*): Sinh khả dụng phụ thuộc liều dùng.

Tác dụng

Các thuốc đều có các đặc điểm tác dụng giống nhau trên tim, mạch, huyết áp, cơ trơn và chuyển hóa, chỉ khác nhau về cường độ tác dụng.

- Trên tim mạch: thuốc ức chế receptor β_1 -adrenergic làm giảm hoạt động của tim: giảm sức co bóp cơ tim, giảm nhịp tim, giảm dẫn truyền, giảm tiêu thụ oxy của cơ tim nên có tác dụng chống loạn nhịp tim. Ở thời gian đầu dùng thuốc, sức cản ngoại biên có thể tăng nhẹ nhưng dùng lâu dài sức cản ngoại biên sẽ trở về bình thường hoặc giảm nhẹ. Thuốc làm giảm tiết renin và làm giảm huyết áp ở người bị tăng huyết áp, ít ảnh hưởng tới người bình thường. Tác dụng trên hệ tim mạch của các thuốc này càng rõ khi hệ giao cảm ở trạng thái kích thích.

- Trên cơ trơn: làm tăng co cơ trơn khí phế quản, cơ trơn tiêu hóa (do đối kháng với β_2).

- Trên ngoại tiết: làm tăng tiết dịch khí phế quản, dịch tiêu hóa...

- Trên chuyển hóa: làm giảm chuyển hóa, ức chế phân hủy glycogen và lipid, ức chế tác dụng gây tăng đường huyết của các catecholamin.

- Các tác dụng khác:

Tác dụng cường giao cảm nội tại: ngoài các tác dụng ức chế receptor β như đã trình bày ở trên, một số thuốc trong nhóm (như pindolol, acebutolol...) còn có tác dụng kích thích từng phần trên receptor β_1 và β_2 . Các thuốc này được

gọi là có hoạt tính giao cảm nội tại. Kết quả của các tác dụng trái ngược nhau này làm giảm bớt tác dụng trên tim và trên phế quản của thuốc ức chế β . Vì vậy, các thuốc ức chế β có hoạt tính cường giao cảm nội tại ít gây tác dụng không mong muốn (như chậm nhịp tim, hen phế quản) hơn các thuốc chỉ ức chế receptor β đơn thuần.

Thuốc còn có tác dụng ổn định màng tế bào thần kinh, tế bào cơ tim và cơ vân nên cũng có tác dụng chống loạn nhịp, gây tê và an thần nhẹ.

Tác dụng không mong muốn

- Chậm nhịp tim.
- Co thắt khí phế quản gây cơn hen.
- Gây cơn đau và loét dạ dày, tá tràng.
- Khi ngừng thuốc đột ngột có thể làm nặng thêm cơn đau thắt ngực, thậm chí gây đột tử. Vì vậy, trước khi ngừng thuốc, phải giảm liều dần dần.

Chỉ định

- Tăng huyết áp.
- Cơn đau thắt ngực.
- Loạn nhịp tim do cường giao cảm, sau nhồi máu cơ tim.
- Tăng nhãn áp.
- Một số bệnh thần kinh: đau nửa đầu, run cơ, căng thẳng...
- Giải độc thuốc cường β -adrenergic.

Chống chỉ định

- Suy tim, chậm nhịp xoang, block nhĩ thất độ 2,3.
- Hen phế quản.
- Loét dạ dày - tá tràng tiến triển.
- Nhược cơ.
- Người mang thai.

2.2.1.2. Các thuốc và biệt dược

Dựa vào vị trí và cơ chế, thuốc ức chế β -adrenergic được chia làm 2 nhóm:

- Không chọn lọc (ức chế cả β_1 và β_2): propranolol, labetalol, sotalol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol...
- Chọn lọc trên β_1 : atenolol, acebutolol, pratolol, betaxolol, esmolol...

Các thuốc nói chung giống nhau về tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ khác nhau về cường độ tác dụng và một số đặc điểm riêng.

Bảng 4.2. Một số đặc điểm tác dụng và liều dùng của thuốc ức chế β -adrenergic

Tên thuốc và biệt dược	Chọn lọc trên β_1	Cường giao cảm nội tại	Ổn định màng	Liều dùng/24h
Acebutolol (Secral)	+	+	+	200 - 600mg
Atenolol (Temomin)	+	-	-	50 - 100mg
Betaxolol	+	-	-	20 - 40mg
Esmolol	+	-	-	50 - 200 μ g/kg/phút
Metoprolol (Lopressor)	+	-	+	50 - 300mg
Carvedilol*	-	-	+	12,5 - 25mg
Labetalol*	-	-		200 - 400mg
Nadolol	-	-	-	20 - 160mg
Pindolol (Visken)	-	+	-	5 - 15mg
Propranolol (Avlocardyl, Inderal)	-	-	+	40 - 120mg
Sotalol (Sotalex)	-	-	-	80 - 240mg
Timolol (Timaco, Blocadren)	-	-	-	10 - 30mg

2.2.2. Thuốc ức chế α -adrenergic

2.2.2.1. Phentolamin

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêm, duy trì tác dụng ngắn. Sau khi tiêm tĩnh mạch tác dụng xuất hiện ngay tức thì và kéo dài 15 - 30 phút, tiêm bắp 15 - 20 phút có tác dụng, duy trì 30 - 45 phút. Thuốc chuyển hóa ở gan và thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng

- Phentolamin ức chế cả receptor α_1 và α_2 làm giãn mạch và hạ huyết áp. Thuốc gây tăng nhịp tim do phản xạ.

- Tác dụng khác: phong bế cả receptor serotoninergic và tăng giải phóng histamin, phong bế kênh K^+ , kích thích cơ trơn dạ dày - ruột và tăng tiết dịch.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là hạ huyết áp, nhịp tim nhanh do phản xạ hoặc loạn nhịp, thiếu máu cục bộ cơ tim và các rối loạn tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, viêm loét dạ dày tá tràng cấp.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị tăng huyết áp.

Chống chỉ định

- Nhồi máu cơ tim hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim.
- Đau thắt ngực, thiếu năng mạch vành, xơ cứng mạch vành.
- Suy thận.

Chế phẩm và liều dùng

Thường dùng 5mg/lần, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

Lọ thuốc tiêm 5mg.

2.2.2.2. Alkaloid nấm cựa gà

Các Alkaloid của nấm cựa gà được lấy từ *Claviceps purpurea*, một loại nấm ký sinh trên các loại ngũ cốc, đặc biệt là lúa mạch đen.

Dựa vào cấu trúc hóa học chia alkaloid của nấm cựa gà thành 2 nhóm:

- Nhóm có cấu trúc polypeptid: ergotamin, dihydroergotamin, ergotoxin.
- Nhóm có cấu trúc amin (dẫn xuất của acid lysergic): ergometrin, metylergometrin.

Dược động học

Các thuốc hấp thu qua đường tiêu hóa kém và không ổn định. Tuy nhiên, tốc độ hấp thu tăng lên khi uống cùng cafein. Chuyển hóa mạnh ở gan và thải trừ phần lớn qua mật. Thời gian bán thải 2 - 3 giờ.

Tác dụng

Các alkaloid cựa gà đều có đặc điểm tác dụng và cơ chế giống nhau, chỉ khác nhau về cường độ tác dụng và mức độ chọn lọc trên các cơ quan (ergotamin và dihydroergotamin tác dụng ưu tiên trên mạch ngoại vi nhất là khi mạch còn ergotamin tác dụng ưu tiên trên tử cung).

- Trên cơ trơn mạch máu: tác dụng của thuốc phức tạp và phụ thuộc vào nhiều yếu tố (loại mạch máu, liều dùng...). Ở liều điều trị, ergotamin và dẫn xuất gây co mạch ngoại vi nhất là khi mạch ở trạng thái giãn (tuy nhiên, thuốc gây giãn mạch ở những mạch bị co thắt). Liều cao, thuốc gây co mạch mạnh và kéo dài có thể dẫn tới thiếu máu cục bộ cơ tim và hoại tử chi. Thuốc giãn mạch trực

tiếp (natri nitroprussiat) đối kháng, làm mất tác dụng co mạch của các alkaloid cựa lõa mạch.

- Trên cơ tử cung: thuốc còn làm co cơ trơn và co mạch máu tử cung nên được ứng dụng làm thuốc co hồi và cầm máu tử cung sau khi sinh. Khác với oxytocin, alkaloid cựa lõa mạch gây co tử cung không phụ thuộc vào trạng thái của tử cung và co bóp không có tính chất sinh lý nên không dùng làm thuốc kích thích đẻ.

- Trên cơ trơn khác: thuốc gây co nhẹ cơ trơn khí phế quản và cơ trơn tiêu hóa. Vì vậy, khi dùng liều cao có thể gây buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là rối loạn tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, rối loạn cảm giác và vận động (như ảo giác, giật cơ, tê đầu chi). Liều cao, gây co mạch mạnh, kéo dài thiếu máu cục bộ, tắc mạch ngoại vi, hoại tử.

Chỉ định

Đau nửa đầu (migrain) và đau đầu do các rối loạn vận mạch khác. Co hồi tử cung đẻ. Phòng và điều trị chảy máu tử cung sau khi sinh hoặc sau khi nạo thai.

Chống chỉ định

Suy tuần hoàn ngoại biên. Tăng huyết áp. Thiếu máu cục bộ cơ tim. Loét dạ dày tá tràng. Bệnh gan, thận nặng. Phụ nữ có thai, cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

- Ergotamin: thường dùng điều trị đau nửa đầu. Uống 1 - 2mg/lần, 1 - 3 lần/24h, tổng liều không quá 6mg. Viên 1mg, 2mg.

- Dihydroergotamin: điều trị đau nửa đầu và huyết áp thể đứng. Tiêm 1mg/lần, tổng liều tối đa 6mg/tuần. Uống 3mg/lần, 3 lần/24h. Nên uống ngay trước bữa ăn.

- Ergometrin (ergonovin): Thường dùng co hồi tử cung: 0,2mg/lần.

3. Thuốc tác dụng trên hệ cholinergic

3.1. Thuốc kích thích hệ cholinergic (Thuốc cường phó giao cảm)

3.1.1. Acetylcholin

Nguồn gốc

Trong cơ thể, acetylcholin được tiết ra từ ngọn sợi trước hạch giao cảm và sau hạch phó giao cảm, ngọn sợi đến tủy thượng thận, bản vận động cơ xương và thần kinh trung ương.

Acetylcholin dùng trong y học là loại tổng hợp.

Dược động học

Acetylcholin bị phân hủy ở đường tiêu hóa nên không dùng đường uống. Thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêm bắp và tiêm dưới da. Không được tiêm tĩnh mạch vì hấp thu quá nhanh, tác dụng xảy ra nhanh và mạnh dễ gây tai biến hạ huyết áp đột ngột, rối loạn nhịp tim (các dẫn xuất khác của cholin bền vững hơn có thể uống được).

Acetylcholin có chứa nhóm amin bậc 4 nên rất khó thấm qua hàng rào sinh học, không vào được tế bào thần kinh, nhưng có thể vào các tổ chức khác của cơ thể. Nồng độ thuốc trong huyết tương lớn hơn trong tổ chức.

Trong cơ thể acetylcholin nhanh chóng bị chuyển hóa bởi cholinesterase tạo thành cholin và acid acetic. Thải trừ một phần qua nước tiểu.

Tác dụng

Acetylcholin kích thích trực tiếp hệ M và N. Tác dụng trên hệ M chiếm ưu thế hơn nên thực tế tác dụng của acetylcholin biểu hiện là cường phó giao cảm.

- Tác dụng kích thích hệ M:

+ Trên mắt: gây co đồng tử do làm co cơ vòng mỏng mắt, gây co thể mi, giúp mở rộng ống thông dịch nhãn cầu, làm giảm nhãn áp.

+ Trên tuần hoàn: thuốc làm giảm hoạt động của tim (giảm nhịp tim, giảm sức co bóp, giảm dẫn truyền, giảm tính hưng phấn), gây giãn mạch và hạ huyết áp. Tác dụng hạ huyết áp xuất hiện nhanh, mạnh nhưng rất ngắn nên hầu như không dùng trong lâm sàng.

+ Trên cơ trơn: thuốc làm tăng hoạt động của cơ trơn. Liều thấp có tác dụng kích thích làm tăng co bóp cơ trơn tiêu hóa, tiết niệu, đường mật, hô hấp giúp phục hồi chức năng cơ trơn khi bị liệt. Liều cao, thuốc gây co thắt cơ trơn mạnh gây khó thở (do co thắt phế quản), đau bụng (do co thắt dạ dày, ruột)...

+ Trên tuyến ngoại tiết: kích thích các tuyến ngoại tiết gây tăng tiết dịch, tăng tiết mồ hôi, nước bọt, nước mắt, dịch khí phế quản, dịch dạ dày, ruột.

Liều thấp có tác dụng phục hồi chức năng tuyến tiết. Liều cao gây rối loạn bài tiết.

- Tác dụng kích thích hệ N:

Khi dùng liều cao và trên súc vật đã dùng atropin để phóng bế hệ M, acetylcholin gây kích thích hệ N ở các hạch giao cảm, phó giao cảm và tủy thượng thận gây tác dụng giống như cường giao cảm (kích thích tim, co mạch, tăng huyết áp, tăng hô hấp, giãn đồng tử...). Kích thích hệ N ở bản vận động cơ xương gây tăng co cơ. Kích thích hệ N ở thần kinh trung ương gây tăng hưng phấn.

Tác dụng không mong muốn

- Loét dạ dày tá tràng.

- Hen phế quản.

Chỉ định

- Viêm tắc mạch chi.
- Nhịp tim nhanh kịch phát.
- Chướng bụng, bí tiểu, táo bón, liệt ruột sau mổ.
- Tăng nhãn áp hoặc làm co con ngươi trong phẫu thuật mổ mắt.
- Vì kém bền, bị phá hủy nhanh trong cơ thể và tác dụng kém chọn lọc nên acetylcholin ít dùng điều trị, chủ yếu trong phòng thí nghiệm.

Chống chỉ định

- Hạ huyết áp.
- Hen phế quản.
- Viêm loét dạ dày - tá tràng.
- Sỏi thận, sỏi mật.

Chế phẩm và liều dùng

- Acetylcholin clorid 20mg/2ml.
- Tiêm dưới da, tiêm bắp 0,5 - 1mg/lần, 1 - 2 lần/24h.

3.1.2. Pilocarpin

Nguồn gốc

Pilocarpin dùng làm thuốc được chiết từ thực vật hoặc tổng hợp hóa học.

Dược động học

Hấp thu được cả qua đường uống và tiêm. Sau khi uống khoảng 1 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương. Sau khi nhỏ mắt 10 - 30 phút, xuất hiện tác dụng và duy trì được 4 - 8 giờ. Dạng gel tác dụng kéo dài 18 - 24 giờ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu phần lớn dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng

Thuốc kích thích trực tiếp hệ M. Biểu hiện giống acetylcholin nhưng bền vững hơn. Tác dụng của pilocarpin nổi bật nhất là trên cơ trơn và tuyến ngoại tiết.

- Trên mắt: thuốc làm co cơ vòng mỏng mắt nên gây co đồng tử và giảm nhãn áp. Tác dụng này càng rõ khi bị tăng nhãn áp.
- Trên cơ trơn: thuốc làm tăng nhu động dạ dày, ruột, cơ cơ vòng bàng quang, túi mật, co thắt cơ trơn phế quản.
- Tuần hoàn: ức chế tim, giãn mạch và hạ huyết áp.
- Trên tuyến ngoại tiết: tăng tiết mồ hôi, nước bọt, dịch vị...

Tác dụng không mong muốn

- Nhỏ mắt: nhìn mờ hoặc giảm khả năng nhìn vào ban đêm.
- Đường uống:
 - + Đỏ bừng mặt, phù, phù mắt, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh.
 - + Chóng mặt, đau đầu, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, tăng tiết nước bọt.
 - + Viêm mũi, chảy nước mũi, nhìn mờ, ù tai.

Chỉ định

- Nhỏ mắt điều trị glaucom, viêm mống mắt hoặc giãn đồng tử.
- Co thắt mạch ngoại vi.
- Giảm chức năng ngoại tiết.
- Giảm chức năng cơ trơn (liệt ruột, liệt bàng quang sau mổ).

Chống chỉ định (chủ yếu với đường toàn thân)

- Hen phế quản.
- Hạ huyết áp.
- Loét dạ dày, tá tràng.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nén 5mg. Dung dịch nhỏ mắt 1 - 4%. Gel bôi mắt 4%.
- Đường uống, tiêm thường dùng 15 - 30mg/24h.
- Đường nhỏ mắt: 1 - 2 giọt/lần, 3 - 4 lần/24h. Dạng gel 1 lần/24h.

3.1.3. Neostigmin (*Prostigmin*)

Dược động học

Neostigmin là amin bậc 4, khó hấp thu qua đường tiêu hóa, đường tiêm hấp thu nhanh hơn. Liên kết với protein huyết tương từ 15 - 25%, khó qua hàng rào máu não, nhau thai và sữa mẹ. Chuyển hóa bởi esterase ở huyết tương và một phần ở gan. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dạng chưa chuyển hóa, thời gian bán thải 1 - 2 giờ.

Tác dụng

- Tác dụng trên hệ M: gây cường phó giao cảm giống acetylcholin nhưng tác dụng của neostigmin thường ôn hòa và bền vững hơn nên được dùng nhiều hơn (xem acetylcholin).

- Tác dụng trên hệ N:

+ Thuốc kích thích hệ N ở thần kinh trung ương gây tình trạng hưng phấn, liều cao gây co giật.

+ Thuốc kích thích hệ N ở hạch thực vật gây cường phó giao cảm. Khi hệ M bị phong bế bằng atropin thì xuất hiện tác dụng cường giao cảm.

+ Thuốc kích thích hệ N ở cơ xương gây tăng co cơ, có thể dùng làm thuốc chống nhược cơ hoặc giải độc thuốc mềm cơ cura chống khử cực.

Tác dụng không mong muốn

- Trên thần kinh trung ương: gây trạng thái kích thích, lo âu, chóng mặt, bồn chồn. Khi dùng quá liều gây co giật, hôn mê.

- Trên tuyến ngoại tiết: tăng tiết nước bọt, nước mắt, nước mũi, mồ hôi...

- Trên tuần hoàn: chậm nhịp tim và hạ huyết áp.

- Trên hô hấp: co thắt khí phế quản.

- Tác dụng không mong muốn khác: tiêu chảy, co cơ...

Chỉ định

- Bệnh glaucom.

- Giảm chức năng cơ trơn (trước bụng, táo bón, liệt ruột, liệt bàng quang sau mổ).

- Giảm chức năng cơ vân (nhược cơ, liệt cơ).

- Giải độc thuốc mềm cơ cura loại chống khử cực.

Chống chỉ định

Tắc ruột và tắc đường tiết niệu.

Chế phẩm và liều dùng

- Dạng tiêm 0,25mg/ml; 0,5mg/ml; 5mg/10ml và 10mg/10ml; dạng viên nén 15mg.

- Tiêm 0,5 - 5mg/24h.

- Uống 15mg/lần, 3 - 4 lần/24h.

3.1.4. Nicotin

Dược động học

Nicotin hấp thu qua miệng, qua ống tiêu hóa và qua da. Khoảng 80 - 90% được chuyển hóa trong cơ thể, chủ yếu ở gan, một phần ở thận và phổi. Thời gian bán thải khoảng 2 giờ. Cả nicotin và chất chuyển hóa đều thải trừ nhanh qua thận. Tốc độ thải trừ phụ thuộc vào pH nước tiểu, khi pH nước tiểu kiềm thì tốc độ thải trừ chậm. Nicotin cũng thải một phần qua sữa mẹ.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương, nicotin kích thích hệ nicotinic ở thần kinh trung ương gây hưng phấn, kích thích hô hấp. Liều cao gây co giật.

- Trên thần kinh thực vật, nicotin kích thích hệ nicotinic ở các hạch thực vật, biểu hiện:

+ Trên tuần hoàn: gây tác dụng 3 pha: khởi đầu, nicotin kích thích hệ N ở hạch phó giao cảm và trung tâm ức chế tim ở hành não nên làm tim đập chậm, hạ huyết áp; tiếp theo kích thích hệ N ở hạch giao cảm, tủy thượng thận và trung tâm vận mạch làm tim đập nhanh, tăng huyết áp; cuối cùng gây liệt hạch do kích thích quá mức, làm hạ huyết áp kéo dài.

+ Ngoài ra, gây giãn đồng tử, tăng nhu động ruột, tăng tiết dịch.

Nicotin gây nghiện, không dùng trong điều trị, chỉ dùng trong phòng thí nghiệm để nghiên cứu các thuốc tác dụng trên hạch.

Tác dụng không mong muốn

Các triệu chứng cấp tính: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, toát mồ hôi, đau đầu chóng mặt, rối loạn chức năng nhìn, nghe, rối loạn tâm thần, khó thở, trụy tim mạch, huyết áp.

3.2. Thuốc ức chế hệ cholinergic (Thuốc hủy phó giao cảm)

3.2.1. Thuốc ức chế hệ M

Atropin

Nguồn gốc: Là alkaloid có trong belladon, cà độc dược.

Dược động học

Thuốc dễ hấp thu qua đường uống và tiêm. Sinh khả dụng qua đường uống khoảng 50%. Sau khi tiêm dưới da 20 - 30 phút hoặc sau khi tiêm tĩnh mạch 5 - 10 phút, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc phân bố khắp các tổ chức của cơ thể, qua được hàng rào máu não, nhau thai và sữa mẹ. Trong cơ thể, atropin được chuyển hóa ở gan bằng phản ứng thủy phân dưới tác dụng của esterase tạo acid tropic và tropanol, một phần bị oxy hóa. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu cả dạng chuyển hóa (50%) và dạng chưa chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 2 - 5 giờ.

Tác dụng

Atropin và các thuốc cùng nhóm ức chế cạnh tranh với acetylcholin và các chất kích thích hệ muscarinic khác, ngăn cản sự gắn acetylcholin vào receptor muscarinic cả ở thần kinh trung ương và ngoại vi. Gây kích thích thần kinh trung ương và hủy phó giao cảm.

- Kích thích thần kinh trung ương: ở liều điều trị, thuốc kích thích nhẹ một số trung tâm ở não như vagus, trung tâm hô hấp và vận mạch. Liều cao gây bồn chồn, ảo giác, mê sảng.

- Tác dụng hủy phó giao cảm: Atropin ức chế chọn lọc trên hệ M (ít tác dụng trên hệ N) gây tác dụng hủy phó giao cảm, biểu hiện trên các cơ quan và tuyến như sau:

+ Trên mắt: thuốc gây giãn đồng tử do giãn cơ vòng mỏng mắt, gây liệt thể mi dẫn tới mất khả năng điều tiết của mắt và làm tăng nhãn áp.

+ Trên tuần hoàn: bình thường thuốc ít ảnh hưởng tới tim, mạch và huyết áp, nhưng khi dùng liều cao hoặc hệ tuần hoàn bị ức chế do cường phó giao cảm thì atropin phong bế hệ M, làm tim đập nhanh, mạnh, co mạch và tăng huyết áp.

+ Trên cơ trơn: atropin phong bế hệ M trên cơ trơn, làm giảm trương lực, giảm nhu động và giãn các cơ trơn hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu. Tác dụng giãn cơ trơn càng rõ khi cơ trơn ở trạng thái co thắt.

+ Trên tuyến ngoại tiết: giảm tiết dịch ngoại tiết như giảm tiết nước bọt, đờm, mồ hôi, dịch mật, dịch vị, dịch ruột...

+ Tác dụng khác: Khi dùng liều rất cao và tiêm vào động mạch có tác dụng gây tê yếu, kháng histamin nhẹ, phong bế hệ N nhưng không đáng kể.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp là khô miệng, khó nuốt, khát, sốt.
- Giãn đồng tử, mất khả năng điều tiết của mắt và tăng nhãn áp.
- Tuần hoàn: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.
- Thần kinh: dễ bị kích thích, hoang tưởng, lú lẫn.
- Tiết niệu: bí tiểu.
- Tiêu hóa: giảm nhu động ruột, gây táo bón.

Chỉ định

- Nhỏ mắt gây giãn đồng tử để soi đáy mắt, đo khúc xạ mắt ở trẻ lác.
- Đau do co thắt dạ dày, ruột, đường mật, đường niệu.
- Hen phế quản.
- Tiền mê.
- Phòng chống nôn khi đi tàu xe.
- Bệnh Parkinson.
- Nghén nhĩ thất và chậm nhịp tim do cường phế vị.
- Ngộ độc thuốc kích thích cholinergic.

Chống chỉ định

- Tăng nhãn áp.
- Bí tiểu do phì đại tuyến tiền liệt.
- Liệt ruột, hẹp môn vị và nhược cơ.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nén 0,25mg; dung dịch tiêm 0,25mg/ml và 0,5mg/ml và 1mg/ml, dung dịch nhỏ mắt 1%.

- Liều dùng:

Thông thường uống hoặc tiêm dưới da, tiêm bắp 0,5 - 1mg/24h.

Liều tối đa tiêm dưới da 1mg/lần, 2mg/24h; uống 2mg/lần, 3mg/24h.

Điều trị ngộ độc phospho hữu cơ.

3.2.2. Thuốc ức chế hệ N

Thuốc liệt hạch, phong bế hạch

Dược động học

Là các chất tổng hợp, có cấu trúc là amin bậc 3 và 4 nên hấp thu kém và chậm qua đường tiêu hóa. Thuốc thường dùng đường tiêm. Bị chuyển hóa và thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể.

Tác dụng

Các thuốc liệt hạch có tác dụng tranh chấp với Acetylcholin tại receptor nicotinic ở màng sau synap của hạch thực vật làm ngăn cản dẫn truyền xung động thần kinh từ sợi tiền hạch sang sợi hậu hạch. Do đó giảm các chức năng thực vật. Ngoài ra, thuốc còn ức chế nhẹ trên hệ N ở bản vận động cơ xương gây giãn cơ nhẹ. Tác dụng tùy thuốc vào sự phân bố của hạch giao cảm và phó giao cảm trên các cơ quan tổ chức.

Chỉ định

- Con tăng huyết áp cấp hoặc dùng hạ huyết áp có kiểm soát trong phẫu thuật. Các trường hợp tăng huyết áp thông thường hiện nay rất ít dùng.

- Phù phổi cấp (do có khả năng làm giảm áp suất của phổi).

Tác dụng không mong muốn

Trên thần kinh thực vật: rối loạn thị giác, liệt cơ mi, khô miệng, táo bón, liệt ruột, bí tiểu, hạ huyết áp thể đứng.

Trên thần kinh trung ương: gây kích thích, hưng cảm, run, lú lẫn, co giật.

Khi quá liều, dùng các thuốc kích thích adrenergic để giải độc.

Các thuốc và liều dùng

- Tetretylamoni (TEA): 0,25 - 0,5g/lần, 1 - 2 lần/24h, tiêm bắp.

- Hexamethonium:

Tác dụng mạnh hơn TEA khoảng 10 - 20 lần.

Uống 0,1g/lần, 3 - 4 lần/24h. Tiêm dưới da, bắp 20mg/lần, 1 - 2 lần/24h.

- Trimethaphan camsylat (Arfonat):

Tác dụng mạnh hơn TEA khoảng 30 lần nhưng ngắn.

Liều dùng: truyền tĩnh mạch 0,1 - 0,2mg/kg/24h

- Mecamylamin (inversine): Khởi đầu 2,5mg/lần, 2 lần/24h sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh.

- Các thuốc: pentolinum, azamethonium, trimetinidium tương tự TEA.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày định nghĩa và vị trí của hệ adrenergic, cholinergic?

Câu 2. Trình bày cách phân loại của các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật?

Câu 3. Trình bày nguồn gốc, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của adrenalin?

Câu 4. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của noradrenalin??

Câu 5. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của ephedrin?

Câu 6. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của pilocarpin?

Câu 7. Trình bày dược động học, tác dụng và cơ chế, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của atropin ?