

TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y DƯỢC HỒNG ĐỨC



GIÁO TRÌNH
MÔN HỌC: DƯỢC LÝ 2
TRÌNH ĐỘ: CAO ĐẲNG

Thành phố Hồ Chí Minh, năm 2023

(Lưu hành nội bộ)

MỤC LỤC

LÝ THUYẾT

CHƯƠNG 1. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ TIM MẠCH.....	11
Bài 1. THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM	11
Bài 2. THUỐC ĐIỀU TRỊ CƠN ĐAU THẮT NGỰC	18
Bài 3. THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP	25
CHƯƠNG 2. THUỐC LỢI TIỂU.....	36
CHƯƠNG 3. THUỐC HẠ LIPID MÁU	45
CHƯƠNG 4.....	53
THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM, LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG	53
CHƯƠNG 5. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU VÀ TIÊU FIBRIN	63
CHƯƠNG 6. THUỐC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU	74
CHƯƠNG 7. THUỐC KHÁNG SINH.....	81
CHƯƠNG 8. THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO, PHONG	106
CHƯƠNG 9. THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RẾT	117
CHƯƠNG 10. THUỐC ĐIỀU TRỊ AMIP VÀ TRICHOMONAS VAGINALIS	126
CHƯƠNG 11. THUỐC ĐIỀU TRỊ GIUN, SÁN	132
CHƯƠNG 12. THUỐC CHỐNG NẤM	138
CHƯƠNG 13. THUỐC KHÁNG VIRUS	145
CHƯƠNG 14. HORMON VÀ CÁC THUỐC KHÁNG HORMON	152
CHƯƠNG 15. THUỐC HẠ SỐT, GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM VÀ THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT.....	171
CHƯƠNG 16. VITAMIN	184
CHƯƠNG 17. HISTAMIN VÀ THUỐC KHÁNG HISTAMIN	198
CHƯƠNG 18. NGỘ ĐỘC CẤP VÀ ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC CẤP	205
CHƯƠNG 19. THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN, THUỐC CHỮA HO.....	214
VÀ LONG ĐỜM.....	214
CHƯƠNG 20. THUỐC ĐIỀU TRỊ TÁO BÓN, TIÊU CHẢY	226
THỰC HÀNH	
Bài 1. GIỚI THIỆU CÁC LOẠI DỤNG CỤ, SỨC VẬT THÍ NGHIỆM VÀ KỸ THUẬT CƠ BẢN TRONG THỰC HÀNH DUỢC LÝ.....	234
Bài 2. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM TIM MẠCH.....	237
Bài 3. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM HO, HEN VÀ THUỐC TÁC DỤNG TRÊN MÁU - THUỐC HẠ SỐT, GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT.....	242

Bài 4. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM ĐIỀU TRỊ TÁC BÓN, TIÊU CHẢY VÀ LOÉT DẠ DÀY - TÁC TRÀNG.....	247
Bài 5. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM KHÁNG SINH..	252
Bài 6. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM ĐIỀU TRỊ KÝ SINH TRÙNG.....	257
Bài 7. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM HORMON, KHÁNG HORMON VÀ KHÁNG HISTAMIN	261
Bài 8. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM VITAMIN	266
Bài 9. HẤP THU THUỐC	270
Bài 10. TÁC DỤNG CỦA THUỐC VÀ THUỐC GIẢM ĐAU NGOẠI VI	273
Bài 11. TÁC DỤNG CỦA THUỐC GÂY TÊ	277
Bài 12. THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG VÀ THUỐC NHUẬN TẦY.....	281
Bài 13. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT VÀ THUỐC TÁC DỤNG TRÊN ĐÔNG MÁU	285

CHƯƠNG 1. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ TIM MẠCH

Bài 1. THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM

❖ GIỚI THIỆU BÀI 1

Bài 1 giới thiệu về thuốc điều trị suy tim bao gồm: khái niệm, phân loại suy tim, cơ chế bệnh sinh và phân loại thuốc điều trị suy tim; 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 điều trị suy tim 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 khái niệm, phân loại suy tim, cơ chế bệnh sinh và phân loại thuốc điều trị suy tim.

- 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 suy tim an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 suy tim.

- 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 1) 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, thuốc thành phẩm 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. Khái niệm

Suy tim là trạng thái bệnh lý, trong đó cung lượng tim không đủ để đáp ứng nhu cầu oxy cho cơ thể trong các trạng thái sinh hoạt của người bệnh.

1.2. Phân loại suy tim

- Theo cung lượng tim:

+ Suy tim cung lượng thấp.

+ Suy tim cung lượng cao.

- Theo vị trí:

+ Suy tim trái.

+ Suy tim phải.

+ Suy tim toàn bộ.

- Theo mức độ tiến triển bệnh:

+ Suy tim cấp tính.

+ Suy tim mạn tính.

1.3. Cơ chế bệnh sinh

Một trong những thông số biểu hiện hoạt động của tim là cung lượng tim. Cung lượng tim phụ thuộc vào 4 yếu tố là tiền gánh, hậu gánh, sức co bóp và tần số của tim.

- Khi hoạt động của tim bị giảm, cung lượng tim bị giảm theo, khi đó cơ thể sẽ phản ứng lại bằng cơ chế bù trừ như:

+ Tại tim: hệ thần kinh giao cảm tại tim được kích thích, gây tăng sức co bóp cơ tim, tăng tần số tim, giãn tâm thất, phì đại tâm thất nhằm làm tăng cung lượng tim.

+ Các hệ thống ngoài tim: tăng hoạt tính của hệ giao cảm ngoại biên, hệ Renin - Angiotensin - Aldosteron (RAA), tăng giải phóng arginin - vasopressin, để cố duy trì cung lượng tim.

Khi cơ chế bù trừ vượt quá, tim sẽ suy với nhiều hậu quả.

- Các thuốc điều trị suy tim là những thuốc làm tăng cung lượng tim bằng cách tác động vào các yếu tố ảnh hưởng đến cung lượng tim ở trên, cụ thể:

+ Tăng sức co bóp cơ tim: các chế phẩm của digitalis;

+ Giảm tiền gánh và hậu gánh: thuốc giãn mạch.

+ Giảm ứ muối, ứ nước: thuốc lợi niệu.

+ Giảm hậu gánh và giảm ứ muối, ứ nước: thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (Angiotensin Converting Enzym = ACE).

1.4. Phân loại thuốc

- Thuốc điều trị suy tim mạn tính: thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc lợi tiểu, glycosid trợ tim và các thuốc ức chế thụ thể giao cảm β .

- Thuốc điều trị suy tim cấp: dopamin, dobutamin.

2. Các thuốc

2.1. Digitoxin

Dược động học

Hấp thu qua tiêu hóa 90%. Phân bố nhiều ở gan, tim, thận, phổi. Chuyển hóa hoàn toàn ở gan, thải trừ qua thận và mật, có chu kỳ gan - ruột.

Thời gian xuất hiện tác dụng sau tiêm tĩnh mạch khoảng 15 - 30 phút và kéo dài tác dụng 1,5 - 5h.

Tác dụng

- Tăng lực co cơ, làm cải thiện thêm hiệu quả của calci trên bộ phận co bóp của sợi cơ tim, từ đó làm tăng cung lượng tim, từ đó làm tăng cung lượng tim trong các trường hợp, như suy tim sung huyết.

- Chống loạn nhịp do gia tăng thời gian trơ của nút nhĩ - thất thông qua sự tương lực của dây thần kinh phế vị, giảm giao cảm và qua cơ chế trực tiếp.

Tác dụng không mong muốn

- Toàn thân: biếng ăn, mệt mỏi, nhức đầu.
- Tuần hoàn: rối loạn dẫn truyền, loạn nhịp tim.
- Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Chỉ định

Suy tim, rung nhĩ và cuồng động nhĩ, nhịp tim nhanh kịch phát trên thất...

Chống chỉ định

Suy tim kèm mạch chậm, tổn thương hoặc thoái hóa cơ tim, ngoại tâm thu, block nhĩ thất.

Cách dùng và liều lượng

Nên dùng liều tấn công trong 1 - 2 ngày, sau đó chuyển sang liều duy trì.

- Người lớn:

+ Liều tấn công: 0,8 - 1,2mg dùng trong 2 - 4 ngày.

+ Liều duy trì (người lớn nặng 70kg) là 0,05 - 0,15mg, uống 1 lần/ngày.

- Trẻ em: kinh nghiệm và tài liệu về điều trị trẻ em bằng digitoxin rất hạn chế. Vì vậy người ta khuyên nên điều trị trẻ em bằng digoxin.

2.2. Digoxin

Dược động học

Hấp thu tốt qua tiêu hóa, sinh khả dụng của dạng viên nén rất cao (75%). Liên kết kém với protein huyết tương. Thời gian bán thải khoảng 36 giờ.

Tác dụng

- Tăng lực co cơ tim, làm giảm tần số mạch ở người suy tim.
- Giảm tần số tim thông qua kích thích dây thần kinh phế - vị.
- Làm chậm sự dẫn truyền trong nút nhĩ - thất.

Tác dụng không mong muốn

Chán ăn, buồn nôn, nôn.

Chỉ định

Suy tim, rung nhĩ và cuồng động nhĩ nhất là khi có tần số thất quá nhanh, nhịp nhanh trên thất kịch phát.

Chống chỉ định

- Block tim hoàn toàn từng cơn, block nhĩ - thất độ hai.
- Loạn nhịp trên thất.
- Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Cách dùng và liều lượng

- Người lớn: uống 125 - 500 μ g/ngày, chia 1 - 2 lần, tối đa 2mg/ngày.
- Trẻ em: tùy lứa tuổi liều trung bình 10 - 30 μ g/kg/ngày.

2.3. Ouabain

Dược động học

Không hấp thu qua tiêu hóa, xuất hiện tác dụng sau tiêm tĩnh mạch khoảng 5 - 10 phút. Không chuyển hóa ở gan. Thải trừ nhanh dạng còn hoạt tính, không tái hấp thu với thời gian bán thải khoảng 6 giờ.

Tác dụng

Tương tự Digitoxin nhưng xuất hiện rất nhanh chỉ sau khi tiêm 5 - 10 phút.

Tác dụng không mong muốn

Nôn, tiêu chảy, rung thất.

Chỉ định

Chủ yếu sử dụng cấp cứu: suy tim cấp, phù phổi, suy tâm thất trái, viêm cơ tim, tim nhanh kịch phát.

Chống chỉ định

Viêm màng trong tim, nhồi máu cơ tim, trị liệu digitalin.

Cách dùng và liều lượng

- Trị liệu tấn công: 1mg/24 giờ.
- Trị liệu duy trì: 0,25mg/24 giờ.

2.4. Dopamin

Dược động học

Bị chuyển hóa nhanh và mất tác dụng nhanh ở đường tiêu hóa nên không uống, co mạch nên không tiêm dưới da và tiêm bắp, chỉ duy nhất tiêm tĩnh mạch.

Tác dụng làm tăng huyết áp xuất hiện sau 1 - 2 phút sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, phân phối rộng khắp cơ thể nhưng không đi qua hàng rào máu não. Chuyển hóa ở gan, thận, huyết tương. Thải trừ chủ yếu qua thận.

Tác dụng

Trên tim có tác dụng tăng co bóp cơ tim nên làm lưu lượng và thể tích nhát bóp tăng. Dopamin với liều thấp hoặc trung bình không gây loạn nhịp nhanh.

Tác dụng không mong muốn

Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, cơn đau thắt ngực nặng lên, thở nông, buồn nôn, nôn, nhức đầu, phản ứng dị ứng, ngoại tâm thu thất. Co mạch có thể dẫn đến hoại tử, suy thận...

Chỉ định

Hội chứng sốc do nhồi máu cơ tim, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật tim mở, suy thận, suy tim ứ huyết.

Chống chỉ định

U tể bào ưa crom, loạn nhịp nhanh chưa kiểm soát được, rung thất, cường giáp trạng. Tránh dùng cùng với thuốc gây mê halothan.

Cách dùng và liều lượng

Dopamin chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch và không được pha vào các dung dịch kiềm. Liều lượng phụ thuộc vào tác dụng không mong muốn và thay đổi theo người bệnh.

Lúc đầu nên dùng liều thấp 2 - 5µg/kg/phút truyền tĩnh mạch, tăng dần tùy theo tiến triển của các thông số cho đến khi đạt liều 10 - 20µg/kg/phút. Cuối thời gian điều trị, cần giảm liều từ từ dưới sự giám sát chặt chẽ các thông số tim mạch.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày cơ chế bệnh sinh của suy tim?

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

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

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

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

Bài 2. THUỐC ĐIỀU TRỊ CƠN ĐAU THẮT NGỰC

❖ GIỚI THIỆU BÀI 2

Bài 2 giới thiệu về thuốc điều trị cơn đau thắt ngực bao gồm: các cách phân loại thuốc điều trị cơn đau thắt ngực; 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 điều trị cơn đau thắt ngực 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 các cách phân loại thuốc điều trị cơn đau thắt ngực.
- 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 cơn đau thắt ngực an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 cơn đau thắt ngực.
- 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 1) 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. Nguyên nhân cơn đau thắt ngực

Nguyên nhân của cơn đau thắt ngực là do cơ tim bị thiếu oxy đột ngột vì mất thăng bằng giữa tăng nhu cầu oxy của cơ tim và sự cung cấp không đủ oxy của mạch vành. Mạch vành không cung cấp đủ oxy cho cơ tim trong các trường hợp:

- Các bệnh của mạch vành: xơ vữa động mạch làm hẹp các lòng mạch, co thắt mạch vành do nhiều nguyên nhân như chấn thương, huyết khối... đã làm giảm lưu lượng mạch vành nên giảm cung cấp oxy cho cơ tim.
- Khi làm việc tăng, gắng sức, stress gây kích thích giao cảm, làm tăng nhịp tim, tăng nhu cầu oxy cho cơ tim trong khi mạch vành không cung cấp đủ.
- Nhiễm độc oxyd carbon, thiếu máu nặng làm giảm oxy trong máu nên thiếu máu vào tim qua mạch vành.

1.2. Phân loại cơn đau thắt ngực

Cơn đau thắt ngực là tất cả những cơn đau tạm thời ở vùng ngực do cung cấp không đủ oxy cho cơ tim. Gồm những thể sau:

- Đau thắt ngực ổn định: hay gặp nhất do stress, do gắng sức. Chủ yếu do hẹp động mạch vành vì xơ vữa. Các triệu chứng giảm khi nghỉ ngơi hoặc dùng nitroglycerin hoặc cả hai (nghỉ ngơi và dùng thuốc). Các thuốc điều trị thể này nhằm mục đích: tăng lưu lượng tim, giảm nhịp tim, giảm trương lực thất phải, giảm co cơ tim.
- Đau thắt ngực không ổn định: tăng cường độ, thời gian và tần số đau thắt ngực. Các cơn xảy ra cả lúc nghỉ. Giảm đáp ứng với sự nghỉ ngơi hoặc dùng nitroglycerin. Thuốc điều trị thể này là thuốc tránh huyết khối mạch vành là quan trọng nhất.
- Đau thắt ngực thể nằm (đau về đêm): cơn đau thắt ngực xảy ra lúc nằm khi không có một sự gắng sức nào cả.
- Đau thắt ngực Prinzmetal (đau do co thắt): động mạch vành co thắt nên giảm lưu lượng mạch vành. Thường xảy ra cả lúc nghỉ ngơi. Thuốc điều trị thể này là giãn co thắt mạch vành.
- Nhồi máu cơ tim: là trường hợp đau thắt ngực đặc biệt: Khi cơ tim bị thiếu cung cấp máu của mạch vành nặng và kéo dài (do huyết khối) gây thiếu máu cục bộ, tổn thương và hoại tử mô. Các cơn nhồi máu cơ tim dài (> 30 phút) và thường không hồi phục được.

1.3. Phân loại thuốc điều trị cơn đau thắt ngực

1.3.1. Theo mục đích điều trị

- Loại cắt cơn: các nitrat và nitrit hữu cơ.
- Loại điều trị củng cố làm giảm sử dụng oxy cơ tim: thuốc chẹn β - adrenergic, thuốc chẹn kênh Ca^{2+} .

1.3.2. Theo tác dụng

- Tăng cung cấp oxy cho cơ tim: nitrat và nitrit.
- Làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim: thuốc chẹn kênh Ca^{2+} , các thuốc chẹn β - adrenergic.
- Làm phân bố lại máu có lợi cho vùng thiếu máu: nitrat, thuốc chẹn β - adrenergic, thuốc chẹn kênh Ca^{2+} .
- Làm tan huyết khối trong lòng mạch: aspirin, dipyridamol, ticlopidin...
- Bảo vệ tế bào cơ tim khi bị thiếu máu: trimetazidin...

1.3.3. Theo cơ chế

- Các thuốc làm tăng GMP_V : nitrat và nitrit.
- Các thuốc chẹn kênh Ca^{2+} : verapamil, diltiazem...
- Các thuốc chẹn β - adrenergic: propranolol, atenolol...
- Thuốc chống đông và chống ngưng kết tiểu cầu: aspirin, thuốc tiêu fibrin...

2. Các thuốc

2.1. Nitroglycerin

Dược động học

- Nitroglycerin là nitrat hữu cơ dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, không bền trong dịch vị, có chuyển hóa qua gan lần đầu nên sinh khả dụng qua đường uống thấp, vì vậy thường bào chế dưới dạng ngậm dưới lưỡi. Nitroglycerin đặt dưới lưỡi đạt nồng độ tối đa trong máu sau 4 phút. Thời gian bán thải khoảng 3 phút.

- Thuốc dùng theo đường uống, qua da, tiêm tĩnh mạch liều cao có hiện tượng quen thuốc. Để hạn chế hiện tượng này thường dùng cách quãng 8 - 12 giờ.

Tác dụng

Giãn tất cả các cơ trơn, không ảnh hưởng đến cơ tim và cơ vân, tác dụng rất rõ trên cả động mạch và tĩnh mạch lớn nên làm giảm tiền gánh (giảm lượng máu tĩnh mạch trở về) và giảm hậu gánh (giãn động mạch lớn) vì vậy giảm sử dụng oxy cơ tim và giảm công năng tim.

+ Giãn mạch toàn thân trực tiếp và thoáng qua nên giảm lưu lượng tim, giãn mạch vành tăng tạm thời, giảm sức cản ngoại biên và lưu lượng tâm thu, vì vậy hạ huyết áp.

+ Làm thay đổi phân phối máu cho cơ tim, tăng tuần hoàn phụ cho phần tim thiếu máu có lợi cho vùng dưới nội tâm mạc.

+ Làm giãn cơ trơn khí phế quản, cơ trơn tiêu hóa, đường mật, tiết niệu - sinh dục, đối kháng với tác dụng co thắt do acetylcholin và histamin gây nên.

Tác dụng không mong muốn

- Giãn mạch ngoại vi: làm da bừng đỏ, nhất là ở ngực, mặt, mắt (có thể tăng nhãn áp).

- Giãn mạch não gây nhức đầu, có thể tăng áp lực nội sọ nên phải chú ý khi có chảy máu não và chấn thương đầu.

- Hạ huyết áp thể đứng nhất là trường hợp huyết áp thấp và người cao tuổi.

- Gây phản xạ nhịp tim nhanh; tăng tiết dịch vị...

- Sử dụng liều cao và kéo dài sẽ gây dung nạp thuốc làm thuốc kém hiệu lực.

- Nồng độ cao trong máu có thể gây met - hemoglobin huyết.

Chỉ định

- Là thuốc đầu bảng điều trị cơn đau thắt ngực ở mọi thể; cắt cơn đau nhanh chóng, có tác dụng rất tốt với cơn đau thắt ngực Prinzmetal.

- Phòng cơn đau thắt ngực.

- Nhồi máu cơ tim: do thuốc làm hẹp được diện tích thiếu máu và hoại tử.

- Điều trị tăng huyết áp.

- Điều trị suy tim sung huyết (nhất là suy tim trái do có tăng áp lực mao mạch phổi và tăng sức cản ngoại vi).

Chống chỉ định

- Huyết áp thấp (huyết áp tối đa dưới 100mmHg);

- Tăng nhãn áp, tăng áp lực sọ não.

Chế phẩm và liều dùng

- Để cấp cứu các cơn đau thắt ngực dùng dạng đặt dưới lưỡi thông dụng nhất, vì thuốc tác dụng ngay sau 2 đến 3 phút.

- Để phòng ngừa cơn đau thắt ngực thường dùng dạng tác dụng kéo dài như dùng qua đường uống hoặc hệ điều trị qua da.

- Chế phẩm:

+ Viên nén 0,5 mg, 0,75 mg, 2,6 mg tác dụng nhanh sau 0,5 - 2 phút, kéo dài tới 30 phút; đặt 1 viên dưới lưỡi, ngày dùng 6 - 8 viên.

+ Viên nang 2,5 mg, 7,5 mg tác dụng kéo dài dùng để uống.

+ Ống tiêm 15 mg, tiêm tĩnh mạch 10 - 20 µg/phút.

+ Ngoài ra còn có dạng phun mù, dung dịch cồn 1%, dạng dán vào da vùng ngực trái, thuốc mỡ 2%...

2.2. Diltiazem

Tác dụng

- Trên tim: ức chế nút xoang, làm phát triển tuần hoàn bàng hệ và phân bố lại máu trong các lớp cơ tim.
- Hiệu lực trên tim và giãn động mạch tương đương nhau.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa (đầy hơi, rát thượng vị, khô miệng, táo bón hoặc tiêu chảy).
- Mệt mỏi, tăng enzym gan.

Chỉ định

- Cơ đau thắt ngực, đặc biệt thể Prinzmetal; thể không ổn định.
- Điều trị tăng huyết áp.
- Điều trị rối loạn nhịp tâm thất.
- Phòng rối loạn nhịp nhanh nhĩ kịch phát.

Chế phẩm và liều dùng

- Tildiem: viên nén 30mg, 60mg, tác dụng nhanh, ngắn.
 - Deltaxen LP, Dilrene LP: viên 300mg, tác dụng kéo dài.
- Uống 180 - 360mg/24h.

2.3. Isosorbid dinitrat

Dược động học

Isosorbid dinitrat dạng uống được hấp thu nhanh qua niêm mạc đường tiêu hóa, tuy nhiên sinh khả dụng rất dao động giữa các cá thể (10 - 90%) do thuốc bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu. Với dạng bào chế viên nén quy ước, sinh khả dụng của isosorbid dinitrat là khoảng 25%. Thuốc hấp thu nhanh hơn khi ngậm dưới lưỡi hoặc nhai, sinh khả dụng đường dưới lưỡi đạt khoảng 40 - 50%.

Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, thể tích phân bố biểu kiến ở người lớn là 2 - 4L/kg. Tỷ lệ kết hợp với protein huyết tương khoảng 28%.

Thuốc chủ yếu được chuyển hóa ở gan, hai chất chuyển hóa chính đều có hoạt tính là isosorbid-2-mononitrat (2-ISMN) có thời gian tác dụng ngắn và isosorbid-5-mononitrat (5-ISMN) có thời gian tác dụng dài hơn.

Sau khi uống liều đơn isosorbid dinitrat, 80 - 100% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa.

Tác dụng

Isosorbid dinitrat có tác dụng làm giãn các cơ trơn, làm giảm lưu lượng máu về tim để giảm áp lực trên tim, đồng thời làm giãn các động mạch làm giảm sức cản ngoại vi do đó có tác dụng làm hạ huyết áp.

Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng phụ thường gặp trên thần kinh và tim mạch: đau đầu, gloucom, tăng áp lực sọ não.

- Tác dụng phụ ít gặp: tiêu hóa không ổn định, nổi mẩn dị ứng, nôn mửa...

Chỉ định

- Phòng và điều trị cơn đau thắt ngực.
- Điều trị suy tim sung huyết (phối hợp với các thuốc khác).

Chống chỉ định

- Huyết áp thấp, trụy tim mạch.
- Thiếu máu nặng.
- Tăng áp lực nội sọ, gloucom.
- Nhồi máu cơ tim thất phải.
- Hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim nguyên phát thể tắc nghẽn.
- Viêm màng ngoài tim co thắt.
- Dị ứng với các nitrat hữu cơ.

Chế phẩm và liều dùng

Isosorbid dinitrat: viên nén 5mg đặt dưới lưỡi, tác dụng sau 2 phút. Viên 10mg, 20mg dùng đường uống tác dụng kéo dài giữ được nhiều giờ (6 - 8 giờ).

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại các nhóm thuốc điều trị cơn đau thắt ngực?

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

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

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

Bài 3. THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

❖ GIỚI THIỆU BÀI 3

Bài 3 giới thiệu về thuốc điều trị tăng huyết áp bao gồm: các cách phân loại thuốc điều trị tăng huyết áp; 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 điều trị tăng huyết áp 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 các cách phân loại thuốc điều trị tăng huyết áp.
- 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 tăng huyết áp an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 tăng huyết áp.
- 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 1) 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. Định nghĩa

Tăng huyết áp (THA) là tình trạng tăng huyết áp tâm thu $\geq 140\text{mmHg}$ và/hoặc tăng huyết áp tâm trương $\geq 90\text{mmHg}$ có hoặc không có nguyên nhân.

1.2. Cơ chế điều hòa tăng huyết áp

Huyết áp (HA) phụ thuộc vào hai yếu tố chính: cung lượng tim và sức cản ngoại vi. Hai yếu tố này lại phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác như hoạt động của hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh thực vật, của vỏ và tủy thượng thận, ADH (Antidiuretic hormon), hệ RAA (Renin - Angiotensin - Aldosteron) của tình trạng cơ tim, thành mao mạch, khối lượng máu, thăng bằng nước và các chất điện giải. Hai thông số quan trọng của tăng huyết áp là tiền gánh và hậu gánh phụ thuộc chính vào sự co hẹp lòng mạch máu. Vì vậy, các thuốc điều trị tăng huyết áp phải tác động lên tất cả các khâu của cơ chế điều hòa huyết áp để làm giãn mạch, giảm lưu lượng tim dẫn đến hạ huyết áp.

1.3. Phân loại tăng huyết áp

Bảng 1.1. Phân loại tăng huyết áp cho người từ 18 tuổi trở lên theo phân loại của WHO (1999)

Phân loại	HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
HA tối ưu	< 120 và	< 80
HA bình thường	< 130 và	< 85
HA bình thường cao	130 – 139 hoặc	85 – 89
THA		
- Độ 1	140 - 159 và/hoặc	90 - 99
- Độ 2	160 - 179 và/hoặc	100 - 109
- Độ 3	≥ 180 và/hoặc	≥ 110

1.4. Phân loại các thuốc điều trị tăng huyết áp

Theo cơ chế điều hòa huyết áp, chia thành 5 nhóm:

- Nhóm 1: Thuốc lợi tiểu.
- Nhóm 2: Thuốc giảm hoạt động hệ giao cảm và hủy receptor adrenergic:
 - + Tác dụng trên giao cảm trung ương.

- + Liệt hạch.
- + Tác dụng trên thần kinh hậu hạch giao cảm.
- + Hủy α - adrenergic.
- + Hủy β - adrenergic.
- Nhóm 3: Thuốc giãn mạch trực tiếp.
- Nhóm 4: Thuốc chặn kênh Ca^{2+} tác dụng trên tim, mạch.
- Nhóm 5: Thuốc ức chế hệ RAA.
- + Ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, ức chế Acetylcholinesterase (ACE).
- + Ức chế receptor AT_1 của angiotensin II.

2. Các thuốc

2.1. Thuốc lợi tiểu

Thuốc lợi tiểu có tác dụng làm giảm thể tích huyết tương dẫn đến giảm cung lượng tim và giảm huyết áp, phối hợp với thuốc hạ huyết áp, làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Thường phối hợp thuốc lợi tiểu với thuốc hủy giao cảm và thuốc giãn mạch, ít hiệu quả hơn khi phối hợp với thuốc chặn kênh Ca^{2+} . Thuốc lợi tiểu tác dụng mạnh trên người có hoạt tính renin thấp, người cao tuổi, người béo phì, người da đen... Thuốc có tác dụng hạn chế ở người có hoạt tính renin cao.

Trong tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu được dùng phổ biến do: hiệu quả (đôi với tăng huyết áp nhẹ), rẻ tiền, dễ sử dụng và tăng tác dụng của thuốc điều trị tăng huyết áp.

- Thiazid: là thuốc được sử dụng nhiều nhất và hiệu quả nhất trong các thuốc lợi tiểu để điều trị tăng huyết áp nhẹ và trung bình khi tim, thận bình thường.

Là thuốc lựa chọn cho người cao tuổi (trên 65 tuổi), dùng liều thấp 12,5 - 25mg/24h. Nếu sử dụng lâu, phải bù K^+ hoặc phối hợp amilorid (1mg) + hypothiazid (10mg).

- Indapamid (Fludex) là một sulfamid có tác dụng lợi tiểu như thiazid và làm hạ huyết áp.

- Thuốc lợi tiểu quai: tác dụng nhanh, mạnh, thời gian ngắn nên chỉ điều trị cơn tăng huyết áp kịch phát.

- Thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu: trong điều trị tăng huyết áp thường phối hợp với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu để hạn chế tác dụng mất K^+ máu của các thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu. Không dùng chung với thuốc ức chế men chuyển (ACE) vì dễ gây tai biến tăng K^+ máu.

2.2. Thuốc giảm hoạt động hệ giao cảm và hủy receptor adrenergic

Methyldopa

Dược động học

Hấp thu qua đường tiêu hóa khoảng 50%. Liên kết yếu với protein huyết tương. Thuốc qua được rau thai và sữa mẹ. Xuất hiện tác dụng sau 4 giờ và kéo dài có thể tới 24 giờ. Chuyển hóa qua gan lần đầu nên sinh khả dụng theo đường uống thấp (khoảng 25%). Thời gian bán thải khoảng 2 giờ. Thuốc được thải trừ qua thận chậm.

Tác dụng

Methyldopa ở noron giao cảm đã chuyển thành α - methyl noradrenalin, chất này kích thích α_2 - adrenergic ở trung ương làm tăng huyết áp ngắn do kích thích giao cảm ngoại biên rồi mới hạ huyết áp kéo dài (tác dụng chính).

Thuốc còn làm tăng trương lực phế vị, tăng hoạt tính renin huyết tương, an thần.

Tác dụng không mong muốn

- Giảm huyết áp ở tư thế đứng, giữ muối gây phù.
- Trầm cảm, liệt dương.
- Viêm gan, thiếu máu tan máu.
- Hội chứng tương tự như lupus ban đỏ do bất thường miễn dịch.
- Hội chứng giả parkinson, tăng prolactin huyết (gây chứng vú to ở nam giới và bài tiết sữa ở phụ nữ).

Chỉ định

Trong các thể tăng huyết áp khi dùng thuốc khác ít hoặc không có hiệu quả thì methyldopa dùng liều nhỏ vẫn có hiệu quả, tương đối an toàn và dung nạp tốt, có thể dùng cho người suy thận, người mang thai, suy tim trái (vì làm giảm thể tích tâm thất trái).

Chống chỉ định

- Trạng thái trầm cảm rõ, viêm gan, suy gan, thiếu máu tan máu.
- Thận trọng cho người lái xe và vận hành máy móc vì thuốc gây buồn ngủ.

Chế phẩm và liều dùng

- Methyldopa (Dopegyt, Aldomet): viên nén 125mg, 250mg, 500mg; hỗn dịch uống 250mg/5ml.

- Liều dùng: trung bình uống 250 - 500 mg/24h, chia 2 lần, sau tăng dần tới khi có kết quả. Phối hợp với thuốc lợi niệu để giảm ứ nước và muối.

2.3. Thuốc giãn mạch trực tiếp

Hydralazin

Dược động học

Hydralazin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, chuyển hóa lần đầu ở gan và ruột. Sinh khả dụng khoảng 35%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 1 giờ. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 90%, được phân bố rộng khắp cơ thể, đặc biệt là thành động mạch. Hydralazin qua được rau thai và sữa mẹ. Thuốc được chuyển hóa ở gan và bài xuất chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải thay đổi khoảng từ 45 phút – 8 giờ.

Cơ chế tác dụng

- Làm giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu ngoại biên do hoạt hóa kênh K^+ tăng dòng K^+ vào tế bào gây sự gia tăng phân cực (hyperpolarization) nên giảm sự khử cực của tế bào làm giãn cơ trơn mạch máu, hạ huyết áp.

- Mặt khác thuốc còn ức chế kênh Ca^{2+} ở cơ trơn mạch máu nên cũng làm giãn mạch, hạ huyết áp.

Tác dụng không mong muốn

- Thuốc có thể gây chứng đỏ bừng mặt, nhức đầu.
- Nhịp tim nhanh, hồi hộp, đau thắt ngực, giữ muối và nước do phản xạ bù.
- Rối loạn tiêu hóa.
- Người bị bệnh mạch vành: thuốc làm tăng nhịp tim, tăng tiêu thụ oxy, nên tăng khả năng gây đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim.

Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp vừa và nặng không đáp ứng với thuốc lợi tiểu hoặc thuốc liệt giao cảm.

- Do khởi đầu tác dụng chậm và tác dụng dược lực khó dự đoán nên ít dùng trong tăng huyết áp cấp, thường dùng trong tăng huyết áp mạn tính phối hợp với thuốc chẹn β - adrenergic, methyl dopa để hạn chế phản xạ bù của thuốc giãn mạch này.

- Dùng được cho người mang thai bị tăng huyết áp (thận trọng trong những tháng đầu của thai kỳ).

Chế phẩm và liều dùng

- Apressolin viên nén 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, ống tiêm 20mg/ml.

Liều trung bình: 50 - 100 mg/24h.

- Dihydralazin (nepresol): viên nén 25mg mạnh hơn apressolin 4 lần.

2.4. Thuốc chẹn kênh Calci (Ca^{2+})

2.4.1. Nifedipin

Dược động học

Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 0,5 - 1 giờ. Dạng giải phóng kéo dài được hấp thu từ từ, đạt nồng độ tối đa sau 6 - 8 giờ. Thời gian bán thải khoảng 16 - 18 giờ.

Tác dụng

- Làm giảm mạch ngoại vi nhiều, giảm hậu gánh, hạ huyết áp.
- Không làm ảnh hưởng đến dẫn truyền thần kinh tim, nhưng gây phản xạ giao cảm tăng nhịp tim.
- Cải thiện được chức năng thận do tăng lưu lượng máu vào thận, không ảnh hưởng đến hệ RAA.
- Khác với các thuốc chặn kênh Ca^{2+} khác, ngoài tác dụng giãn cơ trơn mạch máu còn giãn cơ trơn khác như cơ trơn khí quản, cơ trơn tiêu hóa và tử cung.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, đầy bụng, tiêu chảy).
- Tăng enzym gan, tăng sản lợi, đau cơ, rối loạn thị giác.

Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp.
- Con đau thắt ngực thể ổn định, Prinzmetal và thể không ổn định.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Thận trọng trong suy gan, phụ nữ mang thai và thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Adalat: viên bọc đường 10mg, viên nén 20mg tác dụng nhanh, ngắn.

Adalat LA 30mg, Adalat LP 20mg tác dụng kéo dài. Uống 20 - 60mg/24h.

2.4.2. Amlodipin

Dược động học

Sinh khả dụng đường uống của amlodipin khoảng 60 - 80% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống liều khuyến cáo 6 - 12 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 30 - 40 giờ. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được 7 - 8 ngày sau khi uống thuốc mỗi ngày một lần. Thể tích phân bố xấp xỉ 21L/kg thể trọng và thuốc liên kết với protein huyết tương cao (trên 98%). Chuyển hóa qua gan và bài tiết qua nước tiểu.

Tác dụng

Amlodipin có tác dụng chặn kênh Ca^{2+} qua màng tế bào, từ đó tác động lên hệ thống cơ trơn và mạch máu. Như vậy, amlodipin tác động làm giãn cơ

trơn quanh động mạch ngoại biên, chống tăng huyết áp nhưng ít tác động lên kênh Ca^{2+} ở cơ tim.

Amlodipin còn làm tăng lưu lượng máu tại thận, giúp cải thiện chức năng thận thông qua việc làm giảm sức cản mạch máu thận.

Đồng thời, amlodipin còn gây giãn các tiểu động mạch ngoại biên, giảm hậu gánh, giãn động mạch vành từ đó làm giảm nguy cơ bị đau thắt ngực.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp: phù cổ chân, đau đầu, chóng mặt, đánh trống ngực, chuột rút, buồn ngủ, khó thở và rối loạn tiêu hóa.

- Ít gặp hơn là tình trạng hạ huyết áp quá mức, loạn nhịp tim, mẩn ngứa, đau cơ - khớp, mất ngủ.

- Rất hiếm khi gặp người bị ngoại tâm thu, mày đay, tăng đường huyết, lú lẫn, vàng da, viêm tụy, viêm dạ dày, tăng hoặc giảm cân, rối loạn tiêu tiện.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp (ở người có những biến chứng chuyển hóa như đái tháo đường) và điều trị dự phòng ở người bệnh đau thắt ngực ổn định.

Chống chỉ định

- Không dùng cho những người suy tim chưa được điều trị ổn định.
- Người suy giảm chức năng gan, hẹp động mạch chủ, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp.

Chế phẩm và liều dùng

Amlodipin: viên nén 5mg.

Khởi đầu với liều bình thường là 5mg/24h. Nếu tác dụng không hiệu quả sau 4 tuần điều trị có thể tăng liều. Không cần điều chỉnh liều khi phối hợp các thuốc lợi tiểu thiazid.

2.5. Thuốc tác dụng trên hệ Renin - Angiotensin - Aldosterol (RAA)

2.5.1. Captopril

Dược động học

Captopril hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, thức ăn làm giảm hấp thu thuốc tới 25 - 30%. Không bị chuyển hóa qua gan lần đầu. Sinh khả dụng khoảng 75%. Tác dụng xuất hiện sau uống khoảng 1 giờ, tác dụng kéo dài 6 - 8 giờ. Thời gian bán thải khoảng 4 giờ. Thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng chuyển hóa khoảng 40 - 45%.

Tác dụng

- Trên mạch: làm giảm sức cản động mạch ngoại vi, thuốc không có tác dụng lên cung lượng tim.

- Trên tim: có tác dụng tốt chống tăng sản cơ tim do ức chế hình thành angiotensin II, là chất kích thích tăng trưởng quan trọng của cơ tim.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp: chóng mặt, giảm bạch cầu, tiểu cầu, mệt mỏi, ngủ gà, chán ăn, buồn nôn, nôn, khô miệng...

- Ít gặp: nhức đầu, tăng bạch cầu, run, loạn vận động, loạn trương lực cơ...

- Hiếm gặp: mất bạch cầu hạt, giảm toàn bộ các tế bào máu, suy tủy, nhịp tim chậm, nói khó, thay đổi vị giác, viêm lưỡi, viêm miệng, chứng vú to ở đàn ông, tăng tiết sữa...

Chỉ định

- Tăng huyết áp.
- Suy tim.
- Sau nhồi máu cơ tim (ở người bệnh đã có huyết động ổn định).
- Bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Block nhĩ - thất.
- Người có tiền sử rối loạn tạo máu và suy tủy.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: captopril (lopril) viên nén 25mg, 50mg.
- Liều dùng:
 - + Dùng cho người cao huyết áp hàng ngày: uống 25 - 50mg/lần, 2 - 3 lần/24h.
 - + Liều khởi đầu cho người suy tim: uống 6,25mg/lần.
 - + Liều duy trì cho suy tim: uống 50mg/lần, 3 lần/24h.

2.5.2. Enalapril

Dược động học

Sau khi uống khoảng 60% liều enalapril được hấp thu từ đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được trong vòng 0,5 - 1,5 giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 11 giờ. Sau khi hấp thu, thuốc được thủy phân nhiều ở gan thành enalaprilat. Khoảng 50 - 60% thuốc liên kết với protein huyết tương. Khoảng 60% liều uống bài tiết vào nước tiểu ở dạng enalaprilat và dạng không chuyển hóa, phần còn lại của thuốc đào thải theo phân.

Tác dụng

- Trên mạch: làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi kèm theo tăng nhẹ hoặc không tăng tần số tim, lưu lượng tâm thu hoặc lưu lượng tim. Thuốc gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch.

- Trên tim: làm giảm hậu gánh bị tăng cao. Phì đại thất trái giảm sau 2 - 3 tháng dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, vì angiotensin II là một chất kích thích mạnh tăng trưởng cơ tim.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp: nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, mất ngủ, rối loạn vị giác, buồn nôn, nôn, đau bụng, phù mạch, hạ huyết áp nặng, hạ huyết áp tư thế đứng, phát ban, ho khan...

- Ít gặp: giảm hemoglobin và hematocrit, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, protein niệu, trầm cảm nặng...

- Hiếm gặp: tắc ruột, viêm tụy, viêm gan nhiễm độc ứ mật.

Chỉ định

- Tăng huyết áp: được dùng để điều trị tăng huyết áp từ nhẹ đến nặng. Thuốc được dùng đơn trị hoặc kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

- Suy tim sung huyết: thường được dùng kết hợp với glycosid tim, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn thụ thể β -adrenergic để điều trị suy tim sung huyết có triệu chứng.

- Điều trị dự phòng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng.

Chống chỉ định

- Dị ứng hoặc quá mẫn với thuốc.

- Phù mạch.

- Hẹp động mạch thận.

- Hẹp van động mạch chủ và bệnh cơ tim tắc nghẽn nặng.

- Hạ huyết áp có trước.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: enalapril (renitec, enam) 5mg, 20mg.

- Liều dùng:

+ Dùng cho người cao huyết áp hàng ngày: uống 5 - 20mg/24h, chia 1 - 2 lần.

+ Liều khởi đầu cho người suy tim: uống 2,5mg/lần.

+ Liều duy trì cho suy tim: uống 20mg/lần, 2 lần/24h.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp?

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

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

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

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

Câu 6. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của enalapril?

CHƯƠNG 2. THUỐC LỢI TIỂU

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 2

Chương 2 giới thiệu về thuốc lợi tiểu bao gồm: phân loại thuốc lợi tiểu theo mục đích điều trị; 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 lợi tiểu an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 2

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

- **Về kiến thức:**
 - Phân loại được các nhóm thuốc lợi tiểu theo mục đích điều trị.
 - 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 lợi tiểu an toàn, hợp lý, hiệu quả.
 - Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 lợi tiểu.
 - 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, thuốc thành phẩm 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

1. Đại cương

1.1. Định nghĩa

Thuốc lợi tiểu làm tăng khối lượng nước tiểu, chủ yếu bằng cách làm tăng thải trừ Na^+ và nước ở dịch ngoại bào gây lợi tiểu.

1.2. Phân loại

Theo mục đích điều trị, thuốc lợi tiểu được chia làm 2 nhóm lớn:

- Thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu

Các thuốc trong nhóm này do có tác dụng làm giảm thải Na^+ ở đoạn đầu của ống thận gây nên phản ứng tăng thải K^+ để giữ Na^+ ở ống lượn xa, dẫn đến rối loạn giảm K^+ máu. Ví dụ: Furosemid, hypothiazid...

- Thuốc lợi tiểu giữ K^+ máu

Các thuốc trong nhóm này ức chế tái hấp thu Na^+ theo cơ chế trao đổi bài xuất với K^+ ở ống lượn xa, do đó làm giảm bài xuất K^+ . Ví dụ: Spirolacton,...

Ngoài ra còn có thuốc lợi tiểu thẩm thấu, không gây rối loạn ion như manitol.

2. Các thuốc

2.1. Thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu

2.1.1. Thuốc lợi tiểu phong tỏa carbonic anhydrase (CA)

Thuốc nhóm này còn được gọi là sulfamid lợi tiểu, gồm acetazolamid, diclophenamid, metazolamid.

Tác dụng và cơ chế

Thuốc ức chế enzym CA của tế bào ống thận làm giảm hấp thu và tăng thải trừ ion Na^+ kéo theo nước gây tác dụng lợi tiểu. Đồng thời thuốc làm tăng thải trừ ion K^+ , HCO_3^- và gây nhiễm acid chuyển hóa.

Ngoài ra, thuốc còn ức chế enzym CA ở thần kinh trung ương và mất làm giảm sản xuất dịch não tủy và giảm tiết thể dịch.

Tác dụng không mong muốn

- Gây acid máu do làm giảm dự trữ base.
- Giảm K^+ máu gây rối loạn điện giải.
- Sỏi thận do tăng phosphat niệu và tăng Ca^{2+} niệu.
- Rối loạn thần kinh trung ương.
- Quá mẫn: sốt phát ban, tổn thương thận giống như sulfamid.

Chỉ định

- Đạt hiệu quả tốt trong điều trị tăng nhãn áp.
- Điều trị động kinh.
- Điều trị nhiễm base chuyển hóa mạn tính do thuốc làm giảm dự trữ base.
- Lợi tiểu trong phù do các bệnh của tim, gan, thận... (hiện nay ít dùng).

Chống chỉ định

- Bệnh tim phổi mạn tính hoặc bệnh phổi mạn có suy hô hấp và tăng CO₂ máu.
- Xơ gan và suy gan.
- Thận trọng: mẫn cảm với sulfamid và người có sỏi tiết niệu.

Chế phẩm và liều dùng

- Acetazolamid (BD: Diamox, Sulfadiurin): viên nén 250mg, 125mg, viên nang 500 mg tác dụng kéo dài. Dạng bột pha tiêm lọ chứa 500mg.
- Liều dùng:
 - + Lợi tiểu: 250 - 500mg/lần/24 giờ.
 - + Chữa tăng nhãn áp: 250 mg/lần x 1 - 4 lần /24 giờ.

2.1.2. Thuốc lợi tiểu “quai”

Là nhóm có tác dụng mạnh so với các thuốc lợi tiểu khác. Vị trí tác dụng của thuốc ở quai Henle. Gồm furosemid, acid ethacrynic và bumetanid.

Dược động học

- Hấp thu dễ qua đường tiêu hóa, mức độ hấp thu thay đổi giữa các thuốc, sinh khả dụng theo đường uống của furosemid là 60%, bumetanid khoảng 100%.
- Cả ba thuốc đều gắn nhiều vào protein huyết tương (90 – 98%).
- Xuất hiện tác dụng nhanh: furosemid 3 - 5 phút sau tiêm tĩnh mạch, 10 – 20 phút sau uống. Acid ethacrynic 30 phút sau uống. Bumetanid 30 phút sau uống.
- Đạt nồng độ đỉnh trong máu 1,5 giờ sau uống đối với furosemid, 2 giờ đối với acid ethacrynic và 75 - 90 phút đối với bumetanid.
- Thời gian tác dụng khi uống là: 4 - 6 giờ đối với furosemid, 6 - 8 giờ đối với acid ethacrynic và 4 - 5 giờ đối với bumetanid.
- Thời gian bán thải của furosemid và bumetanid từ 1 - 1,5 giờ. Thải mạnh qua thận (65 - 80%), một phần qua mật (18 - 30%).

Tác dụng và cơ chế

- Tác dụng lợi tiểu nhanh, mạnh, thời gian tác dụng ngắn.
- Các thuốc nhóm này có tác dụng lợi tiểu bằng cách:

+ Phong tỏa cơ chế đồng vận chuyển ở nhánh lên của quai Henle, làm tăng thải trừ Na^+ , Cl^- , K^+ kéo theo nước nên lợi tiểu.

+ Giãn mạch thận, tăng lưu lượng qua thận, tăng độ lọc cầu thận, phân phối lại máu có lợi cho các vùng sâu ở vỏ thận, kháng ADH (*antidiuretic hormone*) tại ống lượn xa.

+ Giãn tĩnh mạch, giảm ứ máu ở phổi, giảm áp suất thất trái.

+ Tăng đào thải ion Ca^{2+} , Mg^{2+} làm giảm nồng độ các ion này trong máu. Tác dụng này ngược với thiazid.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn điện giải: do tác dụng nhanh, mạnh nên thải trừ nhanh nước và điện giải gây mệt mỏi, chuột rút, tiền hôn mê gan, có thể hạ huyết áp tư thế đứng.

- Nhiễm base, giảm Cl^- , giảm K^+ , giảm Ca^{2+} , giảm H^+ máu.

- Rối loạn chuyển hóa do thuốc làm tăng acid uric máu, tăng glucose máu, tăng cholesterol máu.

- Rối loạn tiêu hóa: nặng có thể xuất huyết đường tiêu hóa.

- Rối loạn tạo máu: giảm số lượng bạch cầu, tiểu cầu.

- Rối loạn chức năng gan, thận.

- Độc đối với dây thần kinh số VIII: chóng mặt, ù tai (có thể gây điếc).

- Dị ứng: nổi mẩn, đau cơ, đau khớp.

Chỉ định

- Trong cấp cứu: dùng trong phù phổi cấp, phù nặng, cơn tăng huyết áp.

- Phù: do các bệnh gan, thận, phổi, phòng và điều trị sản giật ở người mang thai.

- Suy tim trái cấp và suy tim mạn tính có phù đã kháng với các thuốc lợi tiểu khác.

- Điều trị chứng Ca^{2+} máu cao.

- Thuốc đạt hiệu quả tốt trong suy thận ure huyết cao.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Bệnh gút, xơ gan.

- Trường hợp giảm K^+ máu, giảm thể tích máu gây hạ huyết áp.

- Acid ethacrynic không dùng cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

- Bumetanid không dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu.

Chế phẩm và liều dùng

- Furosemid (lasix, trofurit): viên nén 20mg, 40mg, 80mg. Uống 20 - 80mg/24h. Ống tiêm 20mg/2ml; tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 1 - 2 ống/lần/24h.

- Bumetanid (bumex): viên 0,5mg; 1mg; 2mg. Uống 0,5 - 2mg/24h. Ống tiêm 0,5mg; 1mg/2ml. Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 0,5 - 1mg/24h.

- Acid ethacrynic (BD: Edecrin): viên 25mg, 50mg. Uống 25 - 50mg/24h.

2.1.3. Thuốc lợi tiểu nhóm thiazid

Gồm có chlorothiazid, hydrochlorothiazid, polythiazid...

Dược động học

- Tất cả các thiazid đều hấp thu tốt qua đường uống nhưng ở mức độ khác nhau. Thường có tác dụng sau uống 1 giờ. Tác dụng kéo dài 6 - 12 giờ với hydrochlorothiazid, dài nhất là với chlorthalidon từ 48 - 72 giờ và dài hơn thuốc lợi tiểu quai.

- Thuốc qua được rau thai và sữa mẹ.

- Thải trừ qua thận và cạnh tranh bài tiết với acid uric, làm giảm bài xuất acid uric.

Tác dụng và cơ chế

- Thiazid ức chế tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở đoạn pha loãng của ống lượn xa, theo cơ chế đồng vận chuyển như nhánh lên quai Henle. Thuốc làm tăng thải trừ lượng Na^+ và Cl^- tương đương nhau nên còn gọi là thuốc thải trừ muối.

- Liều cao ức chế CA (carbonic anhydrase) nhưng kém acetazolamid. Tăng thải trừ K^+ theo 2 cơ chế:

+ Thuốc ức chế CA, H^+ giảm thải trừ, nên K^+ tăng thải trừ (do tranh chấp với H^+).

+ Do ức chế tái hấp thu Na^+ nên nồng độ Na^+ tăng cao ở ống lượn xa, gây phản ứng bù trừ tăng thải K^+ để kéo Na^+ lại.

- Không tăng thải trừ HCO_3^- nên không nhiễm acid máu.

- Dùng lâu làm giảm Ca^{2+} niệu, tăng thải trừ Mg^{2+} , do đó gây giảm Mg^{2+} máu.

- Tác dụng lợi tiểu trung bình (làm tăng thải 5 - 10% lượng Na^+ lọc qua cầu thận). Tác dụng cả ở môi trường acid và base; ít làm rối loạn thành phần dịch ngoại bào hơn các thuốc lợi tiểu khác.

- Làm hạ huyết áp trên những bệnh nhân tăng huyết áp, vì ngoài tác dụng thải muối, thuốc còn ức chế tại chỗ tác dụng của chất co mạch như vasopressin, nor - adrenalin.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn điện giải: Dùng lâu gây giảm Na^+ , giảm K^+ , Mg^{2+} và tăng Ca^{2+} máu dẫn đến mệt mỏi, nhức đầu buồn nôn, chuột rút, nhiễm base chuyển hóa.

- Rối loạn chuyển hóa: tăng acid uric máu nên tạo điều kiện thuận lợi cho phát sinh bệnh gout hoặc làm cho bệnh nhân gút nặng thêm.

- Làm nặng thêm bệnh tiểu đường tụy: do ức chế giải phóng Insulin và làm tăng bài xuất catecholamin nên tăng glucose và cholesterol huyết.

- Có thể gây dị ứng.

Chỉ định

- Phù trong các bệnh về tim, gan, thận và nhiễm độc thai nghén.

- Tăng huyết áp: thường phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác.

- Trường hợp tăng Ca^{2+} niệu không rõ nguyên nhân dễ dẫn đến sỏi thận.

Chống chỉ định

- Trạng thái giảm K^+ máu trên người bị xơ gan.

- Bệnh nhân đang điều trị bằng các chế phẩm của digitalis.

- Bệnh gút, suy gan, suy thận.

- Dị ứng với sulfamid.

Chế phẩm và liều dùng

- Clorothiazid (Diurilix): Viên nén 500mg; uống 500 - 1000mg/24h, chia 2 lần.

- Hydroclorothiazid (Hypothiazid): Viên nén 25mg, 100mg; uống 25 - 1000mg/24h, chia 2 lần.

2.2. Thuốc lợi tiểu giữ K^+ máu

Các thuốc lợi tiểu thuộc nhóm này đều tác dụng trên ống lượn xa, ống góp, do ức chế tái hấp thu Na^+ bằng cơ chế trao đổi với K^+ , vì thế giảm thải trừ K^+ . Hiệu lực lợi tiểu yếu và gây tăng K^+ máu nên thường phối hợp với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu, để giữ được tác dụng của thuốc và khắc phục tăng K^+ máu.

Các thuốc trong nhóm gồm: spironolacton, triamteren và amilorid.

2.2.1. Spironolacton

Dược động học

- Hấp thu dễ qua đường uống (khoảng 70 - 90%). Đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khi uống 2 - 4 giờ. Liên kết với protein huyết tương 90%. Tác dụng xuất hiện chậm (sau uống 3 - 4 giờ) và kéo dài 48 - 72 giờ.

- Qua được rau thai và sữa mẹ.

- Chuyển hóa qua gan lần đầu cao. Chất chuyển hóa là canrenon có tác dụng tương tự như chất mẹ. Có chu kỳ gan - ruột.

- Thải trừ qua thận, phân. Thời gian bán thải khoảng 12 - 24 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Do công thức tương tự aldosteron nên tranh chấp với aldosteron tại receptor ở ống lượn xa, vì vậy được gọi là thuốc kháng aldosteron, làm tăng thải Na^+ gây lợi tiểu. Sự tăng thải Na^+ này phụ thuộc vào lượng aldosteron tăng hoặc giảm bài tiết. Thuốc làm giảm thải K^+ và H^+ .

Tác dụng không mong muốn

- Tăng K^+ máu; nhiễm acid chuyển hóa.
- Rối loạn tiêu hóa, mệt mỏi, buồn ngủ, nổi mẩn da.
- Dùng lâu có thể gây tác dụng ngoại ý giống hormon: vú to ở nam giới, nữ bị rối loạn kinh nguyệt, mọc nhiều lông như nam giới.

Chỉ định

- Phối hợp với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu để điều trị phù do suy tim mạn tính, xơ gan, tăng huyết áp, bệnh thận.
- Tăng aldosteron huyết nguyên phát và thứ phát.

Chống chỉ định

- Nhiễm acid chuyển hóa, tăng K^+ máu; suy thận mạn tính, suy gan, loét dạ dày - tá tràng.
- Thận trọng: phụ nữ mang thai, thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: spironolacton (adacton, alaton, verospiron): viên nén 25mg, 50mg, 100mg.
- Liều dùng: uống 50 - 100mg/24h, chia 2 lần.

2.2.2. Triamteren và Amilorid

Tác dụng và cơ chế

Thuốc ức chế tái hấp thu Na^+ do làm giảm tính thấm của ống lượn xa và ống góp. Làm giảm bài xuất K^+ và H^+ , tăng thải HCO_3^- nên nước tiểu hơi base.

Tác dụng không mong muốn

- Tăng K^+ máu.
- Nhiễm acid chuyển hóa.
- Rối loạn thần kinh trung ương: chóng mặt, buồn nôn, chuột rút.
- Dị ứng; rối loạn tiêu hóa.
- Rối loạn chức năng gan.
- Có thể gây sỏi thận.

Chỉ định

Phối hợp với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu để điều hòa nồng độ K^+ huyết trong suy tim.

Chống chỉ định

- Suy thận, tăng K^+ máu.
- Xơ gan, suy gan nặng.
- Phụ nữ mang thai và thời kỳ cho con bú.
- Thận trọng cho bệnh nhân tiểu đường.

Chế phẩm và liều dùng:

- Triamteren (dyazid, triamteril): viên nén 50, 75 và 100mg. Uống 50 - 200 mg/24h.

- Amilorid (moramid): viên nén 2,5mg, 5mg. Uống 5 - 10 mg/24h.

3. Phối hợp thuốc

- Thuốc lợi tiểu dùng để lợi tiểu trong các trường hợp có phù là chính. Tuy nhiên, hiện nay trong điều trị tăng huyết áp và suy tim, thuốc lợi tiểu thường được phối hợp với thuốc điều trị tăng huyết áp và điều trị suy tim để đạt hiệu quả tốt hơn. Trong các trường hợp này, thuốc lợi tiểu phải dùng dài ngày, dễ gây tăng acid uric máu, nên dùng kết hợp với thuốc làm tăng thải trừ acid uric máu như allopurinol, probenecid.

- Phối hợp thuốc điều trị tăng huyết áp và suy tim có hạ K^+ máu với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu có thể gây hạ K^+ máu quá mức. Để khắc phục tình trạng này, có thể phối hợp các thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu với thuốc lợi tiểu giữ K^+ máu.

- Không nên phối hợp hai thuốc cùng cơ chế để tránh tăng tác dụng ngoại ý mà tác dụng lợi tiểu cũng không tăng thêm.

- Phối hợp thuốc lợi tiểu “quai” với kháng sinh độc với thính giác có thể gây điếc vĩnh viễn (đặc biệt kháng sinh nhóm aminosid).

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại các nhóm thuốc lợi tiểu?

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

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

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

CHƯƠNG 3. THUỐC HẠ LIPID MÁU

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 3

Chương 3 giới thiệu về thuốc hạ lipid máu bao gồm: phân loại thuốc hạ lipid máu; 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 hạ lipid máu an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 3

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

➤ **Về kiến thức:**

- Phân loại được các nhóm thuốc hạ lipid máu.
- 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 hạ lipid máu an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 hạ lipid máu.
- 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 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 chương 3 (cá nhân hoặc nhóm).*

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

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 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 CHƯƠNG 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 CHƯƠNG 3

1. Đại cương

1.1. Sự tăng lipoprotein máu

Trong máu lipid ở dạng lipoprotein hòa tan để được vận chuyển đến các tổ chức, cơ quan trong cơ thể. Lipoprotein có 5 loại khác nhau (theo tỉ trọng):

- Hạt vi thể dưỡng chấp.
- Lipoprotein tỉ trọng rất thấp.
- Lipoprotein tỉ trọng thấp.
- Lipoprotein tỉ trọng trung bình.
- Lipoprotein tỉ trọng cao.

Các lipoprotein trong máu luôn ở trạng thái cân bằng động tùy theo nhu cầu hoạt động của các cơ quan, tổ chức trong cơ thể và chế độ ăn.

Sự tăng lipoprotein máu có thể do một số nguyên nhân:

- Cơ thể hấp thu nhiều lipid do chế độ ăn quá nhiều lipid.
- Tăng hoạt tính của các enzym tổng hợp lipid như hydroxyl methyl glutaryl - CoA reductase (HMG - CoA reductase).
- Một số yếu tố tăng tổng hợp lipid như dùng thuốc tránh thai, corticoid, chẹn β giao cảm...

Trong hội chứng lipoprotein máu có thể tăng 1 - 2 hay nhiều loại lipoprotein.

Trên lâm sàng thường gặp tăng lipoprotein máu typ IIa, IIb.

Bảng 3.1. Phân loại các typ tăng lipid máu theo Fredricson

Typ	Loại Lipoprotein
I	Chylomicron
IIa	LDL
IIb	LDL và VLDL
III	Cấu trúc bất thường của LDL
IV	VLDL
V	Chylomicron và VLDL

Ghi chú: LDL (lipoprotein tỉ trọng thấp); VLDL (lipoprotein tỉ trọng rất thấp).

1.2. Phân loại thuốc hạ lipoprotein máu

Dựa vào cơ chế hạ lipoprotein máu, các thuốc hạ lipoprotein máu được chia thành các nhóm sau:

- Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid ở đường tiêu hóa: cholestyramin, colestipol, neomycin.
- Thuốc ức chế tổng hợp lipid: các dẫn xuất acid fibric, các dẫn xuất statin.
- Các thuốc khác: probucol, dioparin, acid oxiniacic...

2. Các thuốc

2.1. Các resin chelat hóa

2.1.1. Cơ chế tác dụng chung

Các thuốc thuộc nhóm tạo chelat với acid mật, cản trở việc nhũ hóa các Lipid ở ruột dẫn đến giảm hấp thu và tăng thải trừ các lipid qua phân...

Mặt khác enzym hydroxylase ở gan có tác dụng xúc tác quá trình tổng hợp acid mật từ cholesterol. Khi lượng acid mật ít, hoạt tính của enzym được tăng cường để tổng hợp acid mật. Các thuốc thuộc nhóm làm tăng hoạt tính của enzym và ức chế chu kỳ gan - ruột của acid mật làm tăng tổng hợp acid mật từ cholesterol do đó làm hạ được cholesterol máu.

2.1.2. Cholestyramin

Dược động học

Thuốc không tan trong nước, ít hấp thu qua đường tiêu hóa, thuốc có tính base mạnh.

Tác dụng

Làm hạ nồng độ cholesterol máu. Tác dụng xuất hiện chậm (4 - 7 ngày sau uống). Tác dụng kéo dài khoảng 2 tuần.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, đầy bụng, táo bón.
- Giảm hấp thu một số thuốc khi dùng cùng đường uống như: digitoxin, phenylbutazol, phenobarbital, dẫn xuất dicoumarin, thyroxin...

Chỉ định

- Chứng tăng cholesterol máu, bệnh nhân tăng lipoprotein máu typ IIa.
- Tăng bilirubin máu không kèm tắc mật hoàn toàn.

Chống chỉ định

Cường tuyến cận giáp, nhiễm calci thận, tắc mật hoàn toàn.

Chế phẩm và liều dùng

Cholybar, Quantalan, questran: gói bột chứa 4 gam cholestyramin (dạng khan).

Ngày đầu uống 1 gói, ngày sau tăng dần 3 gói/24h.

2.1.3. *Colestipol*

Dược động học

Colestipol là polyme của diethylpentamin và epichlorhydrin, tan trong nước, hút ẩm rất mạnh, ít hấp thu qua ruột.

Tác dụng

Dạng cao phân tử có tác dụng làm hạ cholesterol máu theo cơ chế chung.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, đầy bụng, táo bón.
- Giảm hấp thu một số thuốc khi dùng cùng đường uống: digitoxin, phenylbutazol, phenobarbital, dẫn xuất dicoumarin, thyroxin...

Chỉ định

Bệnh nhân tăng lipoprotein máu typ II; xơ cứng mạch máu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc, suy tụy, phụ nữ mang thai và nuôi con bú.

Chế phẩm và liều dùng

- Colestipol (Colestid): thuốc cốm gói 5 gam hoạt chất, kèm 0,2% oxydsilic ở dạng keo.
- Người lớn uống 15 - 30 mg chia 2 - 4 lần/24h.

2.2. Các dẫn xuất statin

Gồm: lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin.

2.2.1. *Dược động học chung*

- Các thuốc trong nhóm đều là tiền chất, vào trong cơ thể được chuyển hóa thành chất có hoạt tính.
- Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa (40 - 75%).
- Sinh khả dụng của thuốc thấp do thuốc bị chuyển hóa qua gan bước đầu. Nồng độ đỉnh của chất có hoạt tính từ 1 - 4 giờ với mọi statin, thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương (95 - 98%) trừ pravastatin 55 - 60%.
- Thuốc qua được hàng rào máu não, trừ pravastatin, fluvastatin không qua được.
- Thuốc được chuyển hóa qua gan.
- Thời gian bán thải của các statin khoảng từ 1 - 3 giờ, trừ atorvastatin là 14 giờ.

- Thải trừ các thuốc chủ yếu qua phân, khoảng 5 - 20% qua thận.

2.2.2. Tác dụng và cơ chế tác dụng chung

Các thuốc thuộc nhóm làm hạ lipoprotein máu bằng cách:

Enzym HMG - CoA reductase xúc tác cho việc tổng hợp cholesterol từ acetyl CoA. Các Statin ức chế cạnh tranh với enzym này nên làm giảm lượng cholesterol.

Mặt khác, các thuốc trong nhóm cũng làm tăng sinh LDL - Receptor ở màng tế bào, giúp nhận LDL vào trong tế bào và thải trừ lipid qua enzym ở lysosome.

Hiệu lực tác dụng của các thuốc trong nhóm khác nhau và phụ thuộc vào liều dùng.

Các statin đều làm giảm nồng độ HDL từ 5 - 15% do đó làm hạ tỉ số LDL/HDL và cholesterol toàn phần/HDL.

Các thuốc trong nhóm cũng làm hạ triglycerid huyết tương khoảng 10 - 30% bằng cách làm tăng thải trừ VLDL tồn dư nhờ LDL - receptor.

2.2.3. Chỉ định

Tăng cholesterol máu nguyên phát (typ IIa, IIb) kết hợp với chế độ ăn giảm cholesterol máu.

Dự phòng các tai biến mạch vành, nhồi máu cơ tim, xơ vữa động mạch.

Simvastatin: ngoài các chỉ định chung ở trên, thuốc còn chỉ định tốt trong các trường hợp tăng cholesterol máu đồng và dị hợp tử có tính gia đình hoặc tăng lipoprotein máu hỗn hợp.

Atorvastatin: chỉ định tốt trong các trường hợp tăng cholesterol máu đồng, dị hợp tử có tính gia đình và tăng lipoprotein máu các typ IIa, IIb, III và IV.

Pravastatin: chỉ định tốt trong trường hợp tăng lipoprotein máu các typ IIa, IIb, III, IV và V.

2.2.4. Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Người mang thai và thời kỳ cho con bú; trẻ em dưới 18 tuổi.
- Suy gan, thận, tăng cao transaminase.

2.2.5. Tác dụng không mong muốn

- Đau, tiêu cơ vân do tăng phân giải cơ dẫn tới myoglobulin niệu, đau khớp, ban da.
- Rối loạn tiêu hóa, suy thận.
- Tăng transaminase (cao gấp 3 lần so với bình thường), bình thường trở lại sau 1 - 2 tháng ngừng thuốc. Tăng creatininkinase.

- Thần kinh trung ương: đau đầu, chóng mặt, nhìn mờ, mất ngủ, suy nhược...

2.2.6. Chế phẩm

Lovastatin (Mevacor, Lochol, Recol) viên nén 10mg, 20mg.

Simvastatin (Lodales, Zocor) viên nén 5mg, 10mg, 20mg.

Atorvastatin (Atocor) viên nén 10mg, 20mg.

Pravastatin (Vasten, Elisor) viên nén 10mg.

Fluvastatin (Lescol) viên nén 10mg, 40mg.

2.3. Các dẫn xuất của acid fibríc

Gồm: clofibrat, fenofibrat, ciprofibrat, gemfibrat.

Dược động học chung

Các thuốc thuộc nhóm hấp thu tốt qua đường tiêu hóa khi uống trong bữa ăn, hấp thu kém khi đói. Thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương (95 - 98%), chủ yếu gắn vào albumin huyết tương. Vì vậy, có thể đẩy được một số thuốc cùng gắn mạnh vào albumin huyết tương như: Vitamin K, các thuốc chống đông máu loại dicumarol, wafirin... Hầu hết các thuốc thuộc nhóm đều thủy phân thành chất có hoạt tính. Sau khi tác dụng, thuốc được chuyển hóa qua gan, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronic, một phần thuốc qua phân.

Bảng 3.2. Dược động học của một số fibrat

Thuốc	Tỉ lệ gắn với protein huyết tương (%)	Thời gian xuất hiện nồng độ đỉnh của thuốc trong protein huyết tương (giờ)	Thời gian bán thải (giờ)
Fenofibrat		5	20
Benzafibrat	> 95	2 - 4	2,1
Gemfibrozil			1,5

Tác dụng và cơ chế

Các tác dụng và cơ chế tác dụng của các thuốc thuộc nhóm có nhiều điểm khác nhau, song cũng có một số đặc điểm chung sau:

Các thuốc làm hạ lipoprotein máu chủ yếu bằng cách ức chế quá trình sinh tổng hợp cholesterol ở gan thông qua việc ức chế enzym HMG - CoA reductase trong tế bào. Thuốc làm giảm lipoprotein có tỉ trọng thấp và rất thấp (LDL và VLDL), làm tăng lipoprotein có tỉ trọng cao (HDL). Hai quá trình trên tham gia cải thiện rất nhiều sự phân bố cholesterol ở huyết tương do giảm tỉ số VLDL + LDL/HDL. Mặt khác, các thuốc còn làm tăng hoạt tính của lipase trong

tế bào, đặc biệt là tế bào cơ do đó tăng thủy phân triglycerid và tăng thoái hóa VLDL.

Tác dụng không mong muốn

- Thuốc có thể gây rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, khó tiêu, đau bụng tiêu chảy.
- Đau cơ, viêm cơ, teo cơ.
- Rối loạn thần kinh trung ương: đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, loạn nhịp tim.
- Rối loạn về máu: giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Ngoài ra thuốc có thể gây tăng nhẹ transaminase, giảm photphotase kiềm, rụng lông, tóc, giảm khả năng tình dục.

Chống chỉ định

Các thuốc thuộc nhóm đều có những chống chỉ định chung sau:

- Các trường hợp suy gan, suy thận nặng.
- Người mang thai và thời kỳ cho con bú.
- Sỏi mật.
- Trẻ em dưới 10 tuổi.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại các thuốc hạ lipid máu?

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

Câu 3. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của các dẫn chất acid fibric?

CHƯƠNG 4.

THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM, LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 4

Chương 4 giới thiệu về thuốc điều trị viêm, loét dạ dày - tá tràng bao gồm: phân loại thuốc điều trị viêm, loét dạ dày - tá tràng; 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 điều trị viêm, loét dạ dày - tá tràng an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 4

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

➤ Về kiến thức:

- Phân loại được các nhóm thuốc điều trị viêm, loét dạ dày - tá tràng.
- 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 viêm, loét dạ dày - tá tràng an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 viêm, loét dạ dày - tá tràng.
- 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:** không có

NỘI DUNG CHƯƠNG 4

1. Đại cương

1.1. Sinh lý bệnh của loét dạ dày

Loét dạ dày - tá tràng là bệnh lý đường tiêu hóa phổ biến, hậu quả của sự mất cân bằng giữa các yếu tố gây loét (acid hydroclorid, pepsin, xoắn khuẩn *Helicobacter pylori*) và các yếu tố bảo vệ tại chỗ niêm mạc dạ dày (chất nhầy, bicarbonat, prostaglandin).

Quá trình bài tiết dịch vị

Để tiêu hóa thức ăn, dạ dày phải tiết dịch vị. Dịch vị gồm các men tiêu hóa như: pepsin, lipase, gelatinase; nhóm các chất vô cơ như: HCl, các ion Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , chất nhầy và yếu tố nội, song một số yếu tố như: HCl, pepsin chính lại là yếu tố ăn mòn niêm mạc dạ dày.

Điều hòa tiết HCl do histamin, acetylcholin, gastrin thông qua H^+/K^+ ATPase (còn được gọi là bơm proton) là khâu cuối cùng của quá trình bài tiết HCl.

- Histamin có tác dụng lên receptor H_2 - histamin (R_{H_2}) hoạt hóa adenylcyclase (AC) làm tăng tổng hợp AMP, dẫn đến tăng bài xuất H^+ qua bơm proton.

- Acetylcholin và thuốc cường phó giao cảm làm tăng tính thấm của màng tế bào với Ca^{2+} làm Ca^{2+} vào trong tế bào tăng cao, kích thích H^+/K^+ ATPase, tăng tiết H^+ .

- Gastrin làm tăng tiết HCl: cơ chế như acetylcholin.

Quá trình bảo vệ

Để khắc phục hạn chế của HCl và pepsin, bảo vệ niêm mạc dạ dày, vùng môn vị, tâm vị có các tuyến và tế bào tiết chất nhầy mucin, giữ NaHCO_3 để trung hòa acid dịch vị.

PGE2 ức chế adenylcyclase (AC), làm giảm tổng hợp AMP và ức chế giải phóng gastrin để điều hòa ngược.

Bệnh loét dạ dày xảy ra khi tăng quá trình bài tiết dịch vị, giảm quá trình bảo vệ.

Những yếu tố ảnh hưởng đến loét dạ dày - tá tràng

- Yếu tố xã hội: căng thẳng thần kinh (những người trí thức chiếm tỉ lệ cao hơn những người nông dân).

- Yếu tố thể trạng: tính gia đình, bệnh có thể do miễn cảm đối với một kháng nguyên nào đó.

- Yếu tố nội tiết: rối loạn nội tiết gây tăng tiết dịch vị, thậm chí có thể gây loét (nhất là tăng tiết corticoid).

- Yếu tố thần kinh: cường phó giao cảm làm tăng tiết dịch vị.
- Yếu tố thuốc: corticoid, các thuốc chống viêm không steroid, rượu làm giảm quá trình bảo vệ.
- Do nhiễm xoắn khuẩn *Helicobacter pylori* (HP).

1.2. Phân loại thuốc điều trị viêm, loét dạ dày - tá tràng

- Nhóm thuốc hạn chế quá trình bài tiết dịch vị:
 - + Thuốc kháng acid (antacid): gastropulgit, maalox.
 - + Thuốc kháng receptor H_2 - histamin: cimetidin, ranitidin, famotidin...
 - + Thuốc kháng acetylcholin ở receptor M_1 -cholinecgcic (R_{M1}): pirenzepin, telenzepin.
 - + Thuốc kháng gastrin: proglumid.
 - + Thuốc ức chế bơm proton: omeprazol, lansoprazol.
- Nhóm tăng cường yếu tố bảo vệ: prostaglandin, sucrat, các chế phẩm của bismuth.
- Nhóm trị nhiễm xoắn khuẩn HP: kháng sinh (amoxycilin, clarythromycin...) kết hợp với thuốc ức chế bơm proton.

2. Các thuốc

2.1. Thuốc kháng receptor H_2 - histamin

Gồm: cimetidin, famotidin, ranitidin, nizatidin...

Dược động học

- Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa; đạt nồng độ cao trong huyết tương sau 1 - 2 giờ. Gắn với protein huyết tương ở mức trung bình 50%. Cimetidin có sinh khả dụng qua đường uống khoảng 30 - 80%. Thời gian bán thải 1,5 - 2,3 giờ. Nizatidin có sinh khả dụng qua đường uống khoảng 75 - 100%.

Thời gian bán thải 1,1 - 1,6 giờ. Ranitidin và famotidin có thời gian bán thải khoảng 2 - 3 giờ và tăng khi suy thận.

- Chuyển hóa qua gan khoảng 30%.
- Qua được dịch não tủy, rau thai và sữa mẹ.
- Thải trừ qua thận trên 60% dưới dạng không chuyển hóa.

Tác dụng

- Làm giảm bài tiết acid dịch vị mà acid này được kích thích tăng tiết bởi histamin, gastrin, thuốc cường phó giao cảm và kích thích dây thần kinh X. Khả năng làm giảm tiết acid HCl tăng dần: cimetidin (50%) < ranitidin (70%) < famotidin (94%).

- Nhóm thuốc này làm giảm tiết cả số lượng và nồng độ HCl của dịch vị. Sự bài tiết các dịch tiêu hóa khác và chức năng của dạ dày ít bị ảnh hưởng.

Tác dụng không mong muốn

Nhóm thuốc này dùng tương đối an toàn, ít có biến chứng. Các tác dụng không mong muốn thường gặp ở cimetidin, ít thấy ở các thuốc khác.

- Thường gặp:
 - + Chóng mặt, nhức đầu.
 - + Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, phân lỏng hay táo bón.
 - + Đau khớp, đau cơ.
 - + Cimetidin có thể gây hạ huyết áp, loạn nhịp tim khi tiêm tĩnh mạch.

Chỉ định

- Loét dạ dày - tá tràng: rất hiệu quả với loét cấp tính.
- Hội chứng Zollinger - Ellison (hội chứng tăng tiết acid do các khối u gây tăng tiết gastrin ở tuyến tụy).
- Điều trị chứng trào ngược dạ dày - thực quản.
- Làm giảm tiết dịch vị trong các trường hợp loét đường tiêu hóa có liên quan đến tăng tiết dịch vị (viêm loét thực quản, loét miệng nối dạ dày - ruột...).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Cimetidin (tagamet):
 - + Dạng viên nén 200, 300, 400, 800mg; dung dịch uống 300mg/15ml; dung dịch tiêm 200mg/2ml.
 - + Uống 200mg x 3 lần sau bữa ăn và 400mg trước khi đi ngủ/24h. Đợt điều trị khoảng 4 - 8 tuần. Liều duy trì 400mg/24 giờ uống vào buổi chiều.

Hiện nay có xu hướng chỉ dùng 800mg/lần trước khi đi ngủ vì nhiều nghiên cứu cho thấy thuốc ức chế mạnh bài tiết acid vào ban đêm.

- Ranitin (zantac, azantac, raniplex): mạnh gấp 4 - 10 lần cimetidin.
 - + Dạng viên nén, viên sủi bọt: 100 - 300mg.
 - + Uống 300mg/ lần vào buổi tối.
- Famotidin (pepcid): mạnh gấp 30 lần cimetidin.
 - + Dạng viên nén: 20, 40mg.
 - + Uống 20mg x 2 lần/24h hoặc uống 40mg/lần/24h vào buổi tối.
- Nizatidin: viên nén 150 - 300mg. Uống 300mg/lần/24h vào buổi tối.

2.2. Thuốc ức chế H^+/K^+ ATPase

Gồm có omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol...

Omeprazol

Dược động học

- Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nhưng thay đổi tùy thuộc theo liều dùng và pH của dạ dày.
- Sinh khả dụng theo đường uống có thể tới 70% nếu dùng lặp lại. Thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương.
- Chuyển hóa qua gan, thời gian bán thải khoảng 30 - 90 phút. Thải trừ qua thận 80%.

Tác dụng

- Thuốc ức chế đặc hiệu và không hồi phục bơm proton do tác dụng chọn lọc trên tế bào thành dạ dày nên thuốc tác dụng nhanh và hiệu quả hơn các thuốc khác. Tỷ lệ sẹo (làm lành vết sẹo) có thể đạt 95% sau 8 tuần điều trị.
- Rất ít ảnh hưởng đến khối lượng dịch vị vì sự bài tiết pepsin, yếu tố nội dạ dày và sự co bóp dạ dày.

Tác dụng không mong muốn

- Nhìn chung thuốc dung nạp tốt, nhưng có thể gây:
- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, táo bón hay tiêu chảy.
 - Rối loạn thần kinh trung ương: chóng mặt, nhức đầu, ngủ gà.
 - Do ức chế tiết acid, pH dạ dày có thể tăng lên, làm cho một số vi khuẩn phát triển gây ung thư.
 - Omeprazol ức chế Cytocrom P_{450} nên có thể ảnh hưởng đến tác dụng của các thuốc khác khi dùng đồng thời.

Chỉ định

- Loét dạ dày - tá tràng tiến triển và các trường hợp loét mà dùng thuốc kháng H_2 không hiệu quả.
- Hội chứng Zollinger - Ellison.
- Chứng trào ngược dạ dày - thực quản.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc; loét dạ dày ác tính.
- Thận trọng: khi dùng cho phụ nữ mang thai và thời kỳ nuôi con bú.

Chế phẩm và liều dùng

- Omeprazol (mopral, losec): viên nén, viên bao tan trong ruột 20mg.
- + Điều trị loét dạ dày - tá tràng: uống 20 - 40mg/24h trong 4 - 6 tuần.

+ Điều trị trào ngược dạ dày - thực quản: dùng liều như trên trong 4 - 12 tuần.

+ Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison, liều > 120mg/24h chia 2 - 3 lần vào buổi sáng trước khi ăn, dùng trong 4 tuần.

- Esomeprazol: viên bao tan trong ruột 20mg.

Mỗi ngày uống 20 - 40mg trong 4 - 8 tuần.

Các thuốc trong nhóm

- Pantoprazol: viên nén bao phim tan trong ruột, viên nang 30mg.

Uống 40mg/ngày vào buổi sáng trong 2 - 4 tuần nếu loét tá tràng, hoặc 4 - 8 tuần nếu loét dạ dày.

- Lansoprazol: viên nang 30mg.

Loét dạ dày: uống 30mg/ngày vào buổi sáng trong 8 tuần.

Loét tá tràng: mỗi ngày uống 30mg vào buổi sáng trong 4 tuần.

- Rabeprazol: viên bao tan trong ruột 10mg, 20mg.

Uống 20mg/ngày vào buổi sáng trong 4 - 8 tuần nếu loét tá tràng hoặc 6 - 12 tuần nếu loét dạ dày.

2.3. Thuốc kháng acid (antacid)

2.3.1. Đặc điểm chung

Khi dạ dày rỗng, các thuốc kháng acid thoát khỏi dạ dày sau 30 phút, khi có thức ăn thì khoảng 2 giờ. Các thuốc kháng acid trung hòa chậm acid, có thể nâng pH của dịch dạ dày lên gần 4 giúp cho việc tái tạo của niêm mạc được thuận lợi hơn.

Các thuốc kháng acid tác dụng nhanh nhưng ngắn, chỉ là thuốc điều trị triệu chứng, cắt cơn đau.

Thuốc kháng acid được dùng theo đường uống, dạng viên, thuốc phải nhai kỹ trước khi nuốt. Dùng thuốc kháng acid tốt nhất là sau bữa ăn 1 - 3 giờ và trước khi đi ngủ.

Các thuốc kháng acid chứa Al^{3+} , Mg^{2+} hoặc Ca^{2+} rất ít được hấp thu. Nếu chức năng thận bình thường sẽ không bị tích lũy các ion này.

2.3.2. Thuốc kháng acid chứa magnesi (magnesi antacid)

Gồm magnesi hydroxyd, magnesi oxyd, magnesi carbonat, magnesi trisilicat.

Dược động học

Magnesi hydroxyd và magnesi oxyd phản ứng với acid hydroclorid tạo thành magnesi clorid và nước; magnesi carbonat thì tạo thành carbon dioxyd; còn magnesi trisilicat thì phản ứng chậm hơn, cũng tạo thành magnesi clorid, silic dioxyd và nước. Khoảng 15 - 30% lượng magnesi clorid vừa tạo ra được

hấp thu và sau đó được thải trừ qua nước tiểu ở người có chức năng thận bình thường. Còn lượng magnesi hydroxyd nào mà chưa chuyển hóa thành magnesi clorid thì có thể được chuyển hóa ở ruột non và được hấp thu không đáng kể.

Tác dụng và cơ chế

Các antacid chứa magnesi là các hợp chất magnesi vô cơ tan trong acid dịch vị, giải phóng ra các anion có tác dụng trung hòa acid dạ dày, hoặc làm chất đệm cho dạ dày, nhưng không tác động đến sự sản sinh ra dịch dạ dày. Kết quả là pH dạ dày tăng lên, làm giảm triệu chứng tăng acid. Thuốc cũng làm giảm độ acid trong thực quản và làm giảm tác dụng của men pepsin.

Các magnesi antacid còn có tác dụng nhuận tràng, nên thường được dùng phối hợp với các nhôm antacid để giảm tác dụng gây táo bón của nhôm antacid.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp: miệng đắng chát, ỉa chảy (khi dùng quá liều).
- Ít gặp: nôn hoặc buồn nôn, cứng bụng.

Chỉ định

Các thuốc kháng acid chứa magnesi được dùng bổ trợ cho các biện pháp khác để giảm đau do loét dạ dày - tá tràng và để thúc đẩy liền loét. Thuốc cũng được dùng để giảm đầy bụng do tăng acid, ợ nóng, khó tiêu và ợ chua (trào ngược dạ dày - thực quản).

Chống chỉ định

- Các trường hợp mẫn cảm với các antacid chứa magnesi.
- Suy chức năng thận nặng (nguy cơ tăng magnesi máu).
- Trẻ nhỏ (nguy cơ tăng magnesi huyết, đặc biệt ở trẻ mất nước hoặc trẻ bị suy thận).

Chế phẩm và liều dùng

Trong thực tế hay dùng các chế phẩm dạng kết hợp:

- Maalox: Viên nén chứa 0,4g $\text{Al}(\text{OH})_3$ và 0,4g $\text{Mg}(\text{OH})_2$, ngậm hoặc nhai 1 - 2 viên, 1 giờ sau bữa ăn hoặc khi khó chịu lúc đau.
- Gastropulgite: gói bột có 2,5g Attapulgate hoạt hoá + 0,5 g gel khô Nhôm hydroxyd và Magnesi carbonat. Uống 2 - 4 g/24h.
- Phosphalugel: gói 100g có chứa 13g Nhôm phosphat ở dạng keo. Uống 1 - 2 gói/lần x 2 - 3 lần/24h.

Nên uống 1 - 2 giờ sau khi ăn thì tác dụng của antacid kéo dài hơn (3 - 4 giờ).

2.4. Nhóm thuốc điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* (HP)

- HP trước đây là gọi là *Campylobacter pylori* là vi khuẩn hình xoắn gram âm, cư trú ở ổ loét dạ dày - tá tràng, làm tổn thương các tế bào niêm mạc và

thoái hoá lớp dịch nhầy bảo vệ niêm mạc, do sản xuất độc tố và amoniac gây viêm mạnh niêm mạc dạ dày - tá tràng.

- Tùy theo từng phác đồ, điều trị nhiễm khuẩn HP thường phối hợp:
 - + Bismuth.
 - + Kháng sinh: amoxicilin, tetracyclin, clarithromycin.
 - + Nhóm imidazol: metronidazol, tinidazol.
 - + Thuốc ức chế tiết acid dịch vị.

Dùng hai loại kháng sinh kết hợp thuốc ức chế tiết acid dịch vị, hiệu quả đạt 85 - 90%.

Một số chế phẩm phối hợp: Pylokit (Dorokit)

- | | |
|-----|------------------------|
| (1) | Omeprazol 20 mg; |
| | Tinidazol 500 mg; |
| | Clarithromycin 250 mg. |

- | | |
|-----|------------------------|
| (2) | Pantoprazol 40 mg; |
| | Amoxicilin 1000 mg; |
| | Clarithromycin 250 mg. |

- | | |
|-----|---------------------|
| (3) | Pantoprazol 40 mg; |
| | Amoxicilin 1000 mg; |
| | Metronidazol 500 mg |

2.5. Sucralfat

Sucralfat là phức hợp của nhôm hydroxyd và sulfat sucrose.

Tác dụng

- Tạo hàng rào bảo vệ dạ dày: do tan trong acid, giải phóng Al^{3+} , phần anion sulfat sẽ trùng hợp hóa (polimer hóa) tạo gel nhầy, dính bao bọc ổ loét.
- Kích thích sản xuất prostaglandin tại chỗ.
- Nâng pH của dịch vị.
- Tác dụng kéo dài khoảng 6 giờ.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc gây táo bón.

Chỉ định

Điều trị loét dạ dày - tá tràng.

Chống chỉ định

Suy thận nặng.

Chế phẩm và liều dùng

Sucralfat: viên nén 1g. Uống 1 viên/lần x 3 lần/24h trước mỗi bữa ăn và 1 viên trước khi đi ngủ. Dùng trong thời gian từ 4 - 6 tuần.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại thuốc điều trị viêm, loét dạ dày - tá tràng?

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

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

Câu 4. Trình bày phác đồ điều trị nhiễm HP?

CHƯƠNG 5. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU VÀ TIÊU FIBRIN

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 5

Chương 5 giới thiệu về thuốc tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin bao gồm: khái niệm, cơ chế đông máu và phân loại thuốc tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin; 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 quá trình đông máu và tiêu fibrin an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 5

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được khái niệm, cơ chế đông máu và phân loại thuốc tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin.

- 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 quá trình đông máu và tiêu fibrin an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 quá trình đông máu và tiêu fibrin.

- 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 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 chương 5 (cá nhân hoặc nhóm).*

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

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 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, thuốc thành phẩm và các tài liệu liên quan.

- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ CHƯƠNG 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 CHƯƠNG 5

1. Đại cương

1.1. Khái niệm

Đông máu là quá trình vận chuyển từ thể lỏng sang thể đặc nhờ chuyển fibrinogen hòa tan trong huyết tương thành fibrin không hòa tan dưới xúc tác của thrombin. Các sợi fibrin trùng hợp tạo thành mạng lưới giam giữ các thành phần của máu làm máu đông lại.

Các thuốc tác dụng trên quá trình đông máu có tác dụng làm đông máu hoặc chống đông máu.

1.2. Cơ chế đông máu

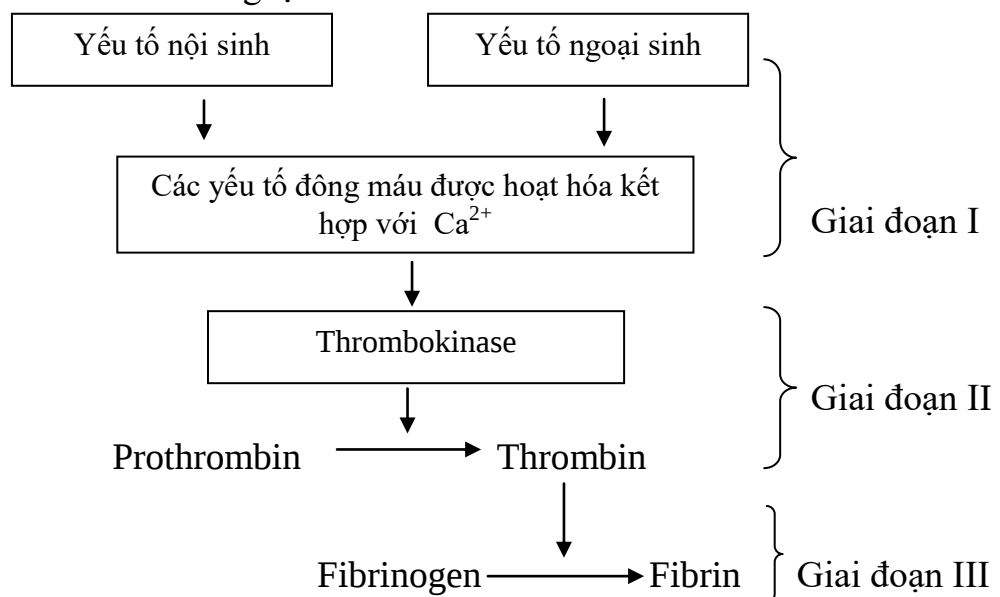
Bình thường, trong máu và trong mô tồn tại các yếu tố đông máu và yếu tố chống đông máu ở dạng tiền chất không có hoạt tính. Khi mạch máu bị tổn thương (chảy máu, xuất huyết, xơ vữa) sẽ hoạt hóa các yếu tố đông máu theo kiểu dây chuyền làm cho máu đông lại.

Quá trình đông máu xảy ra qua ba giai đoạn:

- Giai đoạn I: hình thành thrombokinese.
- Giai đoạn II: hình thành thrombin.
- Giai đoạn III: hình thành fibrin.

Cơ chế nội sinh: khi thành mạch bị tổn thương, các sợi collagen và phospholipid tiểu cầu hoạt hóa các yếu tố đông máu, quá trình này kết hợp với Ca^{2+} tạo thành thrombokinese nội sinh.

Cơ chế ngoại sinh: khi mô bị tổn thương giải phóng thromboplastin (yếu tố III) và phospholipid mô hoạt hóa các yếu tố đông máu, quá trình này kết hợp với Ca^{2+} tạo thrombokinese ngoại sinh.



Sơ đồ 5.1. Tóm tắt quá trình đông máu

1.3. Phân loại

1.3.1. Thuốc cầm máu

- Thuốc tham gia trực tiếp vào quá trình đông máu: calci clorid, calci gluconat.
- Thuốc tham gia gián tiếp vào quá trình đông máu: vitamin K.
- Thuốc cầm máu do tác dụng trên mạch:
 - + Thuốc co mạch toàn thân: heptaminol.
 - + Thuốc co mạch cục bộ: ergotamin maleat, oxytocin.
 - + Thuốc tăng sức kháng mao mạch: carbazochrom, rutin, hesperidin, vitamin C, esthamsylat, dobesylat calci.
- Thuốc chống tiêu fibrin: acid ω -aminocaproic, acid tranexamic.
- Các thuốc khác: coalugen, thrombokinese, thrombin...

1.3.2. Thuốc chống đông máu

- Thuốc ngăn quá trình đông máu:
 - + Thuốc ức chế tổng hợp các yếu tố đông máu ở gan (yếu tố II, VII, IX, X) – Thuốc kháng vitamin K.
 - Dẫn xuất coumarin: dicoumarin, wafarin...
 - Dẫn xuất indandion: pheny - indandion.
 - + Thuốc ức chế tác dụng của các yếu tố đông máu: heparin.
 - + Thuốc chống kết tập tiểu cầu: aspirin, dipyridamol...
- Thuốc làm tan huyết khối - thuốc tiêu fibrin: streptokinase, nattokinase...
- Thuốc chống đông máu do tạo phức: natri citrat.

2. Các thuốc

2.1. Thuốc cầm máu

Thuốc cầm máu là thuốc có tác dụng ngăn cản hoặc hạn chế quá trình chảy máu ra khỏi lòng mạch khi thành mạch bị tổn thương.

2.1.1. Vitamin K

Nguồn gốc: là vitamin tan trong dầu, được tổng hợp ở gan, có 4 loại:

- Vitamin K₁ (phetomenadion): có ở thực vật như bắp cải, cà chua.
- Vitamin K₂: do vi khuẩn ruột tổng hợp.
- Vitamin K₃ và vitamin K₄: tổng hợp, vào cơ thể vitamin K₃ chuyển thành vitamin K₂ có hoạt tính vì thế vitamin K₃ có tác dụng chậm.

Dược động học

Vitamin K tan trong dầu, cần acid mật, dịch tụy nhũ hóa mới hấp thu qua ruột được. Loại vitamin K tổng hợp tan được ở trong nước, vào được tuần hoàn. Thuộc qua máu tới gan. Xuất hiện tác dụng sau 1 - 2 giờ hoặc sau uống 6 - 12 giờ và kéo dài 8 - 12 giờ. Vitamin K thải qua mật dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và một phần thải trừ qua thận (15%).

Tác dụng và cơ chế

Vitamin K có tác dụng làm đông máu bằng cách gián tiếp tham gia vào quá trình đông máu do giúp gan tổng hợp các yếu tố đông máu: prothrombin (II), VII, IX, X. Bình thường các yếu tố đông máu này ở dạng tiền chất chưa có hoạt tính, khi có mặt vitamin K sẽ hoạt hóa hệ thống enzym ở microsom gan từ đó làm hoạt hóa các tiền chất này chuyển thành dạng có hoạt tính (vitamin K cung cấp nhóm carboxyl cho các tiền chất tạo thành dạng có hoạt tính). Các yếu tố đông máu dạng hoạt tính sẽ kết hợp với Ca^{2+} trên bề mặt tiểu cầu chuyển fibrinogen thành fibrin dưới xúc tác của thrombin tạo nên quá trình đông máu.

Tác dụng không mong muốn

Vùng điều trị rộng; vitamin K₃ liều độc gấp 100 lần liều điều trị.

- Tiêm bắp có thể gây chai cứng vùng tiêm.
- Tiêm tĩnh mạch: phải tiêm thật chậm, nếu tiêm nhanh sẽ gây co thắt khí quản, tím đập nhanh, tím tái, tụt huyết áp, toát mồ hôi, đỏ bừng mặt.
- Trẻ sơ sinh thiếu tháng dùng liều cao (trên 5mg/kg/24h) gây tăng bilirubin máu, thiếu máu tan máu.
- Vitamin K₃, K₄ hay gây rối loạn tiêu hóa: kích thích niêm mạc tiêu hóa, buồn nôn, nôn; kích ứng niêm mạc thận gây albumin niệu và làm nặng thêm bệnh gan ở người suy gan.

Chỉ định

- Chảy máu do giảm prothrombin máu thứ phát như: sau ngộ độc các thuốc coumarin, indandion, salicylat...
- Chảy máu ở trẻ sơ sinh.
- Chảy máu do dùng thuốc chống đông.
- Cơ thể kém hấp thu vitamin K (bệnh gan, mật...) hoặc thiếu vitamin K do loạn khuẩn.
- Chuẩn bị cho bệnh nhân phẫu thuật.

Chống chỉ định

Chảy máu mà nguyên nhân không phải do thiếu vitamin K như chảy máu, mất máu trong chấn thương, chảy máu đường tiêu hóa nặng do viêm loét dạ dày - tá tràng hoặc thủng dạ dày, sốc mất máu...

Chế phẩm và liều dùng

- Phytonadion (vitamin K₁, phytomenadion): viên nén 5mg; ống tiêm 2mg/ml; 10mg/ml. Tùy theo từng chỉ định mà sử dụng với liều khác nhau. Trung bình 10 - 20mg/24h.

- Menadion (vitamin K₃): viên nén 5mg; ống tiêm 2mg/ml.

- Menadion natri diphosphat (vitamin K₄): viên nén 5mg; ống tiêm 2mg/ml. Uống, tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch; liều trung bình 15 - 20mg/24h.

2.1.2. *Calci clorid*

- Ca²⁺ cần để hoạt hóa các yếu tố đông máu, nhất là yếu tố VIII, IX, X và chuyển prothrombin thành thrombin để tham gia vào quá trình đông máu.

- Liều trung bình uống 2 - 4mg/24h. Dùng cách quãng 3 - 4 ngày/đợt.

2.1.3. *Adrenoxyl (Carbazochrom)*

Tác dụng

Làm tăng sức đề kháng của mao mạch, giảm tính thấm thành mạch nên giảm thời gian chảy máu. Tác dụng kéo dài 6 - 24 giờ sau tiêm.

Chỉ định

Điều trị chảy máu do mao mạch kém bền vững. Phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, phẫu thuật tai, mũi, họng, cắt bỏ tiền liệt tuyến, rong kinh.

2.2. Thuốc chống đông máu

Heparin

Dược động học

- Thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa, nên phải tiêm. Sinh khả dụng theo đường tiêm tĩnh mạch: Heparin phân tử lượng thấp (90%), Heparin phân tử lượng cao (20%).

- Thuốc không qua được nhau thai và sữa mẹ.

- Thời gian bán thải của heparin tùy thuộc vào phân tử lượng. Phân tử lượng càng cao thì càng nhanh thải trừ.

Heparin phân tử lượng cao (10.000 - 30.000 DA) có thời gian bán thải theo đường tiêm tĩnh mạch tùy thuộc vào liều:

+ Liều 100 µg/ kg thời gian bán thải là 1 giờ;

+ Liều 200 µg/ kg thời gian bán thải là 1,6 giờ;

+ Liều 400 µg/ kg thì thời gian bán thải là 2,5 giờ.

Heparin phân tử lượng thấp có thời gian bán thải dài hơn 2 - 3 lần (khoảng 4 - 6 giờ).

- Chuyển hóa ở gan bởi hệ nội mô và thải trừ qua thận phụ thuộc vào liều.

Tác dụng và cơ chế

Heparin có tác dụng chống đông máu nhanh cả in vitro và in vivo theo cơ chế sau:

Bình thường trong máu antithrombin III (kháng thrombin III) có tác dụng chống đông máu do làm mất hiệu lực của thrombin III và các yếu tố đông máu IX, X, XI, XII đã hoạt hóa. Khi có mặt heparin, heparin tạo phức với antithrombin III, phức này tăng cường tác dụng của anti thrombin III lên 1000 lần, nên các yếu tố đông máu trên và thrombin mất nhanh hiệu lực dẫn đến máu không đông được.

- Heparin có thể bám vào thành tế bào nội mạc mạch, kích thích tổng hợp và bài tiết yếu tố hoạt hóa plasminogen của mô (tissue Plasminogen Activator – tPA), do đó có khả năng chống huyết khối nhẹ.

- Liều cao heparin làm tăng liên kết fibrinogen với tiểu cầu hình thành các vi tiểu cầu gây giảm tiểu cầu.

- Heparin phân tử lượng thấp có hoạt tính cao hơn và chuyên biệt hơn, ít tương tác với tiểu cầu và chỉ ức chế yếu tố X hoạt hóa. Không ức chế thrombin nên giảm được nguy cơ chảy máu.

- Heparin còn có tác dụng chống viêm, ức chế các phản ứng quá mẫn, kháng histamin, serotonin, bradykinin, ức chế tiết aldosteron và làm giải phóng lipoproteinlipase ở mô.

- Thuốc làm hạ triglycerid huyết tương.

Tác dụng không mong muốn

- Chảy máu: chảy máu, chảy máu các khớp, chảy máu đường tiêu hóa. Khi có tai biến nên ngừng thuốc (trung hòa bằng Protamin: 1mg Protamin sulfat trung hòa được 100 đơn vị Heparin).

- Dị ứng: giảm tiểu cầu, Heparin phân tử lượng thấp ít làm giảm tiểu cầu hơn loại phân tử lượng cao và ít độc hơn.

- Rụng tóc, loãng xương và gãy xương tự phát (nếu dùng kéo dài).

Chỉ định

- Phòng và chữa các bệnh tắc nghẽn mạch như: viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc mạch phổi, viêm mạch vành, nghẽn mạch sau mổ, nhồi máu (heparin được dùng trong 1 - 2 tuần ngay sau nhồi máu cơ tim). Do tác dụng nhanh nên Heparin được dùng ngay khi bắt đầu điều trị khi có tắc mạch. Thuốc dùng được cho phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú.

- Heparin phân tử lượng thấp dùng ngăn huyết khối ở các mô (các cơ bắp sâu, các tạng...), sau phẫu thuật (dùng sau phẫu thuật 3 - 4 ngày).

- Dùng trong các thử nghiệm in vitro; các trường hợp tăng lipid máu.

Chống chỉ định

- Có vết thương, vết loét bên ngoài hoặc bên trong cơ thể: chảy máu trong loét dạ dày - tá tràng; chảy máu não; bệnh nhân mới mổ hoặc sau mổ não, tủy sống, mắt...

- Bệnh về máu: bệnh ưa chảy máu, giảm tiểu cầu.
- Tăng huyết áp khó kiểm soát (không ổn định).
- Suy gan, suy thận.

Chế phẩm và liều dùng

- Heparin phân tử lượng thấp (1000 - 10.000 DA)
+ Enoxaparin: Ống tiêm 20mg/0,2ml; ống 40mg/0,2ml

Phòng bệnh: Tiêm dưới da 20mg/lần/24h.

Điều trị tiêm dưới da 1mg/kg/lần x 2 lần/24h.

- + Dalteparin (Flagmin): ống 2500UI/0,2 ml, 5000UI/0,2 ml; 1000UI/ml

Phòng bệnh: tiêm dưới da 2500UI/lần/24h.

Điều trị tiêm dưới da 100IU/kg x 2 lần/24h hoặc truyền tĩnh mạch 15000UI/24h.

- Heparin phân tử lượng cao (10.000 - 30.000 DA):

- + Natri heparin: lọ 5ml chứa 25.000UI.

+ Calci heparin: ống tiêm 1ml có chứa: 1000; 5000; 10.000; 20.000; 25.000 UI.

Thường truyền tĩnh mạch liều đầu: 3000 - 5000 UI, sau đó truyền 400 - 500 UI/kg/24h, 4 - 6 giờ sau khi bắt đầu truyền, xét nghiệm, kiểm tra tình hình đông máu. Liều tiếp theo căn cứ vào kết quả xét nghiệm trên.

2.2.3. Các thuốc chống kết tập tiểu cầu

Tiểu cầu có chức năng làm đông máu. Bình thường nó không bám vào thành mạch và không tập kết được, do bề mặt nó có một lớp glycoprotein ngăn cản tiểu cầu dính vào nội mạc bình thường, khi thành mạch bị tổn thương, tiểu cầu nhanh chóng được hoạt hóa dính vào collagen ở dưới lớp nội mạc bị tổn thương, đồng thời giải phóng các chất như: adenosin diphosphat (ADP), serotonin, fibronectin, yếu tố Willebrand làm tăng Ca^{2+} trong tiểu cầu, hoạt hóa receptor GPII_a/II_b trên màng tiểu cầu, giúp cho việc gắn fibrin vào màng tiểu cầu, làm chúng tập kết lại tham gia vào quá trình đông máu.

Các thuốc kết tập tiểu cầu có tác dụng chống đông máu, được dùng để phòng chống huyết khối, nghẽn mạch. Các thuốc gồm aspirin, dipyridamol.

Aspirin

Tuy với tác dụng kinh điển là chống viêm, hạ sốt, giảm đau, song nhiều năm gần đây, aspirin được quan tâm dùng trong bệnh tim mạch với tác dụng ngăn kết tập tiểu cầu để phòng, chống huyết khối, nghẽn mạch.

Tác dụng và cơ chế

Aspirin có tác dụng chống kết tập tiểu cầu bằng cách:

- Ức chế enzym thromboxan synthetase, dẫn đến giảm tổng hợp thromboxan A₂ (TXA₂) của tiểu cầu làm cho tiểu cầu không tập kết được (vì TXA₂ có tác dụng làm ngưng kết tiểu cầu).

- Aspirin còn acetyl hóa phần có hoạt tính của cyclooxygenase, làm mất tác dụng của enzym này nên làm giảm tổng hợp thromboxan A₂ của tiểu cầu, vì vậy máu không đông được.

- Liều dùng từ 300mg – 1g thuốc đã ức chế mạnh cyclooxygenase của tiểu cầu, làm giảm tổng hợp prostaglandin I₂ (PGI₂) là chất đối kháng tác dụng với TXA₂ nên tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của thuốc bị hạn chế.

- Liều cao aspirin cũng làm giảm tổng hợp prothrombin, có thể do đối kháng với vitamin K.

- Aspirin còn có ái lực với receptor ở màng tiểu cầu, giúp ổn định màng, làm cho ADP không giải phóng ra được khỏi màng và không tham gia được vào kết tập tiểu cầu.

Chỉ định

- Dự phòng trong huyết khối tĩnh mạch.
- Dự phòng trong đau thắt ngực, đặc biệt trong đau thắt ngực không ổn định.
- Dự phòng tái phát của cơn đột quỵ (thiếu máu não, thiếu máu tim cục bộ).

Chống chỉ định

- Loét đường tiêu hóa, những tổn thương có thể gây chảy máu (chấn thương, tai biến mạch máu não), tăng huyết áp.
- Rối loạn cầm máu do nhiều nguyên nhân.
- Suy gan, tổn thương gan; phụ nữ mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

- + Viên nén, hàm lượng 100mg, 320mg, 500mg, 650mg; viên bao tan trong ruột (aspegic, aspirin pH8): 500mg
- + Gói bột có các hàm lượng từ 80 - 320mg.
- + Viên sủi: 320mg, 500mg.
- + Dạng tiêm đóng lọ: 500mg.
- Liều dùng: thường dùng liều thấp 100 - 160 mg/24h.

2.3. Các thuốc làm tiêu Fibrin

Các thuốc này làm tiêu fibrin giúp cho cục máu đông mới hình thành có thể tan trở lại, như vậy sẽ tránh được tắc nghẽn mạch, máu đọng ở phổi, màng phổi, nhồi máu cơ tim.

Sự phân hủy fibrin: fibrin phân hủy được là nhờ plasmin. Bình thường trong máu chỉ có plasminogen chưa có hoạt tính. Trong điều kiện nhất định các chất hoạt hóa sẽ giải phóng khỏi các mô và hoạt hóa được plasminogen thành plasmin làm tiêu fibrin và fibrinogen.

2.3.1. Streptokinase

Tác dụng và cơ chế

- Streptokinase phân lập từ liên cầu khuẩn tan máu nhóm A. Thuốc tạo phức với tiền chất plasminogen để xúc tác phản ứng chuyển plasminogen thành plasmin để làm tiêu fibrin.

- Streptokinase còn xúc tác phản ứng thủy phân nucleoprotein thành base purin tự do và pyrimidin nucleotid giúp cho việc làm tan sợi huyết, tiêu fibrin

- Streptokinase là protein lạ nên có tính kháng nguyên.

Tác dụng không mong muốn

- Chảy máu, đặc biệt là chảy máu não rất nguy hiểm.

- Dị ứng: sốt, lạnh, ban đỏ, sốc phản vệ; tiêm tĩnh mạch liều cao gây hạ huyết áp.

Chỉ định

- Tắc động mạch cấp ở chân, tay, huyết khối mạch vành cấp, nghẽn mạch phổi thể nặng. Huyết khối tĩnh mạch ở sâu, nhồi máu cơ tim.

- Viêm mũ màng phổi; động máu màng phổi, ở khớp xương, hạch viêm.

- Thông ống dẫn lưu mủ khỏi tắc.

Chống chỉ định

- Sau phẫu thuật chưa quá 8 ngày; mới đẻ hoặc sảy thai chưa quá 4 ngày.

- Tăng huyết áp nghiêm trọng, rối loạn huyết động; có ổ nhiễm khuẩn.

- Dị ứng, dùng streptokinase chưa quá 6 tháng; mới bị bệnh do liên cầu.

- Tuổi cao; phụ nữ mang thai (để phòng bong rau sớm).

Chế phẩm và liều dùng

- Streptokinase dạng bột đông khô pha tiêm truyền hoặc dung dịch tiêm. (Lọ 50 ml chứa 1500.000IU)

- Liều khởi đầu: tiêm truyền tĩnh mạch 250.000 - 600.000IU pha trong nước muối sinh lý 0,9% (1.500.000IU trong 100ml) trong 30 phút. Sau đó mỗi giờ 100.000 - 150.000 IU. Dùng 24 - 48 giờ, có thể dùng tới một tuần.

2.3.2. Các thuốc khác

Urokinase, aminase, alteplase... cũng được dùng tương tự như streptokinase.

2.4. Thuốc chống tiêu fibrin

2.4.1. Thuốc ức chế protease (Aprotinin)

- Là các đa peptid lấy từ tụy, tuyến mang tai, phổi, gan của động vật.
- Thời gian bán thải ngắn, uống mất tác dụng nên phải tiêm. Thuốc thải qua thận, dưới dạng mất hoạt tính, không dùng chống tiêu fibrin đường tiết niệu.
- Thuốc tạo phức với plasmin, không còn hoạt tính của plasmin.
- Aprotinin còn ức chế được các enzym hủy protein khác: trypsin, chymotrypsin, kalikrein. Thuốc có thể gây dị ứng.

2.4.2. Thuốc tổng hợp có tác dụng chống tiêu fibrin

- EACA: acid aminocaproic.
 - PAMBA: acid para aminomethylcyclohexanecarboxylic.
 - AMCA: acid trans - 4 aminomethylcyclohexanecarboxylic.
- Các thuốc tổng hợp tiêu fibrin bằng cách:
- Ức chế hoạt hóa của plasminogen.
 - Kìm hãm không cho plasmin tác động lên fibrin, làm cho fibrin không bị giải phóng bởi plasmin nữa.

Thuốc được dùng: phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình; phẫu thuật tai, mũi, họng; cắt bỏ tiền liệt tuyến, trạng thái thiếu fibrin nguyên phát, tiêu fibrin cấp.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày cơ chế đông máu?

Câu 2. Trình bày phân loại thuốc tác dụng trên quá trình đông máu?

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

CHƯƠNG 6. THUỐC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 6

Chương 6 giới thiệu về thuốc điều trị thiếu máu bao gồm: khái niệm, nguyên nhân gây thiếu máu và phân loại thuốc điều trị thiếu máu; 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 điều trị thiếu máu an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 6

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được khái niệm, nguyên nhân gây thiếu máu và phân loại thuốc điều trị thiếu máu.

- 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 thiếu máu an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 thiếu máu.

- 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 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 chương 6 (cá nhân hoặc nhóm).*

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

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 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 CHƯƠNG 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 CHƯƠNG 6

1. Đại cương

1.1. Khái niệm về thiếu máu

Thiếu máu là tình trạng giảm số lượng hồng cầu, huyết sắc tố hoặc cả hai dưới mức bình thường so với người cùng lứa tuổi và cùng giới khỏe mạnh.

1.2. Nguyên nhân gây thiếu máu

Có nhiều nguyên nhân: thiếu máu cấp tính (sau chấn thương, phẫu thuật) thiếu máu mạn tính (loét dạ dày - tá tràng, nhiễm giun móc, suy tủy,...).

1.3. Phân loại thuốc điều trị thiếu máu

- Thuốc điều trị thiếu máu hồng cầu nhỏ: các chế phẩm sắt (II) và sắt (III) như sắt sulfat, sắt fumarat, sắt gluconat, sắt sucrose, sắt (III) hydroxyd polymaltose, sắt protein succinylat.

- Thuốc điều trị thiếu máu hồng cầu to: vitamin B₁₂, acid folic.

- Thuốc điều trị thiếu máu hồng cầu bình thường: erythropoietin, máu và các chế phẩm máu (huyết tương, khối bạch cầu, khối hồng cầu, khối tiểu cầu, albumin, máu toàn phần, yếu tố VIIa, yếu tố VIII, yếu tố IX).

- Các thuốc khác: vitamin B₂, vitamin B₆, đồng, cobalt...

2. Thuốc điều trị thiếu máu

2.1. Sắt

Vai trò và nhu cầu của sắt với cơ thể

Nguồn cung cấp sắt hàng ngày cho cơ thể chủ yếu từ thức ăn như: gan, tim, trứng, thịt nạc, giá đỗ, hoa quả.

Cơ thể người trưởng thành chứa khoảng 3 - 5 gam sắt, có trong hồng cầu, cơ (myoglobin), một số enzym và dự trữ trong một số mô như: gan, lách, tủy xương...

Ở người bình thường, nhu cầu sắt hàng ngày khoảng 0,5 – 1mg trong 24 giờ. Ở người hành kinh, nhu cầu cao hơn khoảng 1 - 2 mg. Khi mang thai, nhu cầu sắt khoảng 5 - 6 mg trong 24 giờ.

Khi thiếu hụt sắt, cơ thể không chỉ có thay đổi sự tạo máu, mà còn thay đổi chức năng của nhiều enzym quan trọng. Do vậy, bổ sung sắt là biện pháp rất quan trọng để điều trị thiếu máu nhược sắc.

Dược động học

- Ở dạ dày: sắt từ nguồn thức ăn có thể ở dạng ion Fe²⁺ hoặc Fe³⁺. Fe²⁺ được hấp thu dễ dàng qua niêm mạc dạ dày, ruột; còn Fe³⁺ sẽ kết hợp với albumin niêm mạc đường tiêu hóa, nên không hấp thu được. Muốn hấp thu được Fe³⁺ phải được chuyển thành Fe²⁺ nhờ tác dụng của acid hydrocloric ở dạ dày.

- Tại ruột: Fe^{2+} được gắn với một albumin ở tế bào niêm mạc ruột là apoferritin để tạo thành ferritin đi vào máu. Apoferritin là chất mang sắt có nhiệm vụ đưa sắt vào máu xong quay trở lại niêm mạc ruột để vận chuyển sắt. Khi cơ thể thiếu sắt thì số lượng apoferritin tăng lên để làm tăng hấp thu sắt và ngược lại. Một số chất như vitamin C, protein có nhóm – SH làm Fe^{3+} chuyển thành Fe^{2+} dễ hấp thu, nhưng có một số chất cản trở sự hấp thu như: phosphat, acid nucleic...

- Trong máu: ferritin giải phóng sắt và sắt được gắn với β - glycoprotein, chất vận chuyển sắt đặc hiệu gọi là transferrin. Thông qua transferrin sắt được chuyển đến các mô như: tủy xương, có một phần ở dạng dự trữ, còn một phần để tạo ra hồng cầu và các enzym.

- Trong mô: sắt đi vào trong tế bào nhờ transferrin receptor ở màng tế bào. Sắt được chuyển vào trong nội bào để tham gia cấu trúc của hem trong hồng cầu, sắc tố trong cơ và cấu trúc của enzym... Khi lượng sắt trong cơ thể tăng cao, thì số lượng transferrin receptor giảm xuống và tăng dạng dự trữ sắt lên (ferritin) và tăng thải trừ sắt qua phân, mồ hôi và nước tiểu.

Tác dụng

- Tham gia vào quá trình tạo hồng cầu, sắc tố trong cơ và cấu trúc các enzym.

- Tham gia vào quá trình hô hấp ở tế bào và chuyển hóa một số chất trong cơ thể.

Tác dụng không mong muốn

- Khi dùng đường uống: kích thích niêm mạc đường tiêu hóa (lợm giọng, buồn nôn, nôn...), táo bón.

- Dạng tiêm có gây nhức đầu, buồn nôn, nôn, sốt, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch có thể gây sốc kiểu phản vệ, cần phải tiêm tĩnh mạch chậm.

- Dùng sắt quá liều có thể gây tử vong. Khi có dấu hiệu ngộ độc: buồn nôn, nôn, chảy máu dạ dày, tụt huyết áp cần định lượng sắt huyết thanh. Nếu sắt huyết thanh cao (trên $500\mu\text{g}/100\text{ml}$) thì dùng Deferoxamin tiêm tĩnh mạch liều tối đa không vượt quá $6\text{g}/24\text{h}$.

Chỉ định

- Cơ thể kém hấp thu sắt trong trường hợp: cắt đoạn dạ dày, viêm teo niêm mạc dạ dày, viêm ruột mạn tính...

- Thiếu máu nhược sắc do thiếu sắt: rong kinh, trĩ, nhiễm giun móc.

- Phụ nữ mang thai, thời kỳ cho con bú khi thiếu máu do thiếu sắt.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với sắt; thiếu máu tan máu, nhiễm mô hemosiderin.

- Trẻ em dưới 12 tuổi và người cao tuổi không được dùng viên sắt mà chỉ dùng dạng siro hoặc thuốc giọt.

Chế phẩm và liều dùng

- Sắt oxalat (feroxalat): viên nén 50 mg.
+ Liều trung bình cho người lớn 200mg/24h, hoặc 2 - 3mg/kg/24h.
+ Uống sau bữa ăn. Không dùng thuốc kèm với nước chè, các chất kiềm và khi suy gan, suy thận.

- Sắt sulfat (ferrosi sulfat): Viên nén bao phim, viên nang giải phóng chậm 160mg, 200mg hoặc 325mg; dạng siro chứa 90mg sắt (II) sulfat heptahydrat trong 5ml; thuốc giọt chứa 75mg sắt (II) sulfat heptahydrat trong 0,6ml dùng cho trẻ em.

Ngoài ra, sắt (II) sulfat còn được dùng dưới dạng phối hợp với acid folic, vitamin C, hỗn hợp vitamin B.

- Sắt dextran, ống tiêm 100 mg sắt (II)/2ml, ống tiêm 50mg sắt (II)/10 ml. Dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 1 - 2 ống/24h.

2.2. Vitamin B₁₂

Dược động học

Vitamin B₁₂ có thể hấp thu qua đường tiêu hóa, đường tiêm. Tuy nhiên muốn hấp thu qua đường tiêu hóa thì cần có yếu tố nội (là một glycoprotein do tế bào niêm mạc dạ dày bài tiết ra). Vào máu, vitamin B₁₂ gắn với transcobalamin II để chuyển tới các mô. Vitamin B₁₂ tích trữ nhiều ở gan (khoảng 90%), thần kinh trung ương, tim và nhau thai. Thải trừ nhanh qua nước tiểu, phần lớn thải trừ trong vòng 8 giờ đầu.

Tác dụng

Các cobalamin đóng vai trò là các coenzym đồng vận chuyển, tham gia vào nhiều quá trình chuyển hóa quan trọng của cơ thể.

Khi thiếu vitamin B₁₂ gây thiếu máu hồng cầu to và rối loạn thần kinh như: viêm dây thần kinh, rối loạn cảm giác, vận động khu trú ở chân, tay, rối loạn trí nhớ và tâm thần.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gây dị ứng như sốc, mề đay, ngứa, đỏ da... đôi khi rất nặng.

Chỉ định

- Thiếu máu ưu sắc hồng cầu to; viêm, đau dây thần kinh.
- Dự phòng thiếu máu hoặc tổn thương thần kinh ở người cắt dạ dày, viêm ruột mạn tính.

- Ngoài ra còn phối hợp với các vitamin khác khi cơ thể suy nhược, suy dinh dưỡng, trẻ em chậm lớn, phụ nữ mang thai, cho con bú, nhiễm khuẩn, nhiễm độc.

Chống chỉ định

- Người bị ung thư do làm tăng tiến triển khối u.
- Người mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

+ Cyanocobalamin (Redisol): ống tiêm 30, 100, 500 và 1000 μ g.

+ Hydroxocobalamin (Codroximin): ống tiêm hàm lượng từ 50 - 5000 μ g. Dạng viên 200, 500 và 1000 μ g.

+ Ngoài ra còn có dạng chế phẩm phối hợp với vitamin B₁, B₆ (vitamin 3B, H5000) hoặc acid folic, sắt, calci gluconat...

- Liều dùng:

Điều trị thiếu máu, khởi đầu: 100 - 1000 μ g/24h, dùng hàng ngày hoặc cách ngày, liên tục trong 1 - 2 tuần; duy trì: 100 -1000 μ g/lần/tháng.

Điều trị viêm dây thần kinh: thường dùng liều cao và dùng dạng tiêm từ 500 -5000 μ g/24h.

2.3. Acid folic (vitamin B₉)

Dược động học

Acid folic trong tự nhiên tồn tại dưới dạng polyglutamat vào cơ thể được thủy phân nhờ carboxypeptidase, bị khử nhờ DHF reductase ở niêm mạc ruột và methyl hóa tạo MDHF, chất này được hấp thu vào máu. Sau khi hấp thu, thuốc phân bố nhanh vào các mô trong cơ thể, vào được dịch não tủy, nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ qua nước tiểu (DHF = dihydrofolat).

Tác dụng

Trong cơ thể acid folic được khử thành tetrahydrofolat và coenzym của nhiều quá trình chuyển hóa như:

- Chuyển serin thành glycerin với sự tham gia của vitamin B₆.
- Chuyển deoxyuridylat thành thymidylat để tạo ADN - thymine.
- Tham gia tổng hợp các nucleotid có nhân purin và pyrimidin do đó ảnh hưởng tới tổng hợp ADN.

Đặc biệt acid folic là chất không thể thiếu cho việc tạo hồng cầu bình thường. Do đó, khi thiếu acid folic gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Tác dụng không mong muốn

Acid folic thường dung nạp tốt, ít tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, có thể gặp ngứa, nổi ban, mào đay hoặc rối loạn tiêu hóa.

Chỉ định

Phòng và điều trị các trường hợp thiếu acid folic như thiếu máu hồng cầu to, thiếu máu tan máu.

Bổ sung acid folic cho người đang điều trị bằng các thuốc kháng acid folic như methotrexat, đang điều trị thuốc chống động kinh hydantoin, bệnh nhân sốt rét, phụ nữ mang thai, khi nhu cầu acid folic tăng.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén, viên nang 0,4; 0,8; 1 và 5mg; ống tiêm 2,5 và 5 mg/ml; tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

- Liều dùng:

+ Người lớn và trẻ em trên 1 tuổi: 5mg/24h.

+ Trẻ em dưới 1 tuổi: 500µg/kg/24h.

+ Bổ sung cho phụ nữ mang thai: 200 - 400µg/24h.

2.4. Erythropoietin

Chủ yếu do tế bào cạnh cầu thận tiết ra có tác dụng kích thích tủy xương sinh sản hồng cầu. Thuốc thường được dùng trong các trường hợp thiếu máu do viêm thận, do tổn thương tủy xương hoặc do thiếu sắt. Ngoài ra còn được dùng trong thiếu máu do AIDS, hỗ trợ điều trị thiếu máu do mất máu sau phẫu thuật và do dùng thuốc chống ung thư.

Chế phẩm: epoietinalpha (epogen, eprex) lọ 2000, 4000, 10000UI. Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 50 – 100UI/kg/24h.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày khái niệm, nguyên nhân gây thiếu máu?

Câu 2. Trình bày phân loại thuốc điều trị thiếu máu?

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

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

Câu 5. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của vitamin B₁₂?

CHƯƠNG 7. THUỐC KHÁNG SINH

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 7

Chương 7 giới thiệu về thuốc kháng sinh bao gồm: định nghĩa, phân loại kháng sinh, tác dụng không mong muốn và nguyên tắc sử dụng kháng sinh; 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 kháng sinh an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 7

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được định nghĩa, phân loại kháng sinh, tác dụng không mong muốn và nguyên tắc sử dụng kháng sinh.

- 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 kháng sinh an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 kháng sinh.

- 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 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 chương 7 (cá nhân hoặc nhóm).*

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

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 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, thuốc thành phẩm và các tài liệu liên quan.

- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ CHƯƠNG 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 CHƯƠNG 7

1. Đại cương

1.1. Định nghĩa

Kháng sinh là những chất có nguồn gốc vi sinh vật hoặc những chất hóa học được bán tổng hợp hoặc tổng hợp hóa học. Với liều thấp có tác dụng kìm hãm hoặc tiêu diệt vi sinh vật gây bệnh.

1.2. Phân loại kháng sinh

1.2.1. Dựa vào tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh

- Tính nhạy cảm của kháng sinh được xác định dựa vào nồng độ ức chế tối thiểu:

+ Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC - *Minimal Inhibitory Concentration*) của một kháng sinh là nồng độ thấp nhất mà kháng sinh có khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn sau khoảng 24 giờ nuôi cấy.

+ Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC - *Minimal Bactericidal Concentration*) là nồng độ thấp nhất làm giảm 99,9% lượng vi khuẩn.

- Dựa vào tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh, người ta chia kháng sinh thành hai nhóm chính:

+ Kháng sinh diệt khuẩn: là kháng sinh có MBC tương đương với MIC (tỉ lệ MBC/MIC xấp xỉ bằng 1) và dễ dàng đạt được MBC trong huyết tương.

Đại diện: penicilin, cephalosporin, aminosid, polymyxin.

+ Kháng sinh kìm khuẩn: là kháng sinh có MBC lớn hơn MIC (tỉ lệ MBC/MIC > 4) và khó đạt được nồng độ bằng MBC trong huyết tương.

Đại diện: tetracyclin, macrolid, cloramphenicol.

- Cách phân loại này có ý nghĩa trong điều trị:

+ Các nhiễm khuẩn nhẹ có dùng kháng sinh kìm khuẩn để hạn chế sự sinh sản và ức chế sự phát triển của vi khuẩn tạo điều kiện cho cơ thể tiêu diệt vi khuẩn.

+ Các nhiễm khuẩn nặng hoặc những người có sức đề kháng kém (bệnh nhân già, yếu, bệnh nhân suy giảm miễn dịch...), nên sử dụng kháng sinh diệt khuẩn.

1.2.2. Dựa vào cơ chế tác dụng của kháng sinh

- Thuốc ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn: β - lactam, vancomycin, bacitracin, fosfomycin.

- Thuốc ức chế hoặc thay đổi tổng hợp protein của vi khuẩn: cloramphenicol, tetracyclin, macrolid, lincosamid và aminoglycosid.

- Thuốc ức chế tổng hợp acid nhân: quinolon, rifampicin.
- Thuốc ức chế chuyển hóa: co - trimoxazol.
- Thuốc làm thay đổi tính thấm của màng tế bào: polymyxin, amphotericin.

1.2.3. Dựa vào cấu trúc hóa học

- Nhóm β - lactam (Beta – lactam)
 - + Penicilin: benzylpenicilin, phenoxymethylpenicilin, ampicilin, amoxicilin, oxacilin...
 - + Cephalosporin: cephalexin, cefaclor, cefotaxim, ceftriaxon....
 - + Các β - lactam khác: carbapenem, monobactam, chất ức chế betalactamase.
- Nhóm aminoglycosid (aminosid): streptomycin, gentamycin, tobramycin, kanamycin, amikacin.
- Nhóm macrolid: erythromycin, spiramycin, clarithromycin...
- Nhóm lincosamid: lincomycin, clindamycin.
- Nhóm phenicol: chloramphenicol, thiamphenicol.
- Nhóm cyclin: tetracyclin (oxytetracyclin, clortetracyclin), doxycyclin.
- Nhóm quinolon: ciprofloxacin, ofloxacin, acid nalidixic...
- Nhóm peptid:
 - + Glucopeptid: vancomycin.
 - + Polypeptid: polymyxin, bacitracin.
- Nhóm co- trimoxazol: co - trimoxazol (biseptol, trimesepol, trimazol)

1.3. Cơ chế

- *Ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn.*
- *Tác động lên quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn.*
- *Ức chế tổng hợp acid nhân.*
- *Thay đổi tính thấm của màng.*
- *Kháng chuyển hóa.*

1.4. Sự kháng kháng sinh của vi khuẩn

1.4.1. Thế nào là vi khuẩn kháng kháng sinh

Vi khuẩn được coi là kháng một kháng sinh nào đó nếu sự phát triển của nó không bị ngừng lại khi kháng sinh đó đã được dùng ở nồng độ tối đa mà bệnh nhân còn dung nạp được.

1.4.2. Các kiểu kháng kháng sinh của vi khuẩn

- Kháng thuốc giả (kháng không do di truyền).
- Kháng thuốc thật.

1.4.3. Cơ chế kháng thuốc

- Tạo enzym phân hủy hoặc biến đổi kháng sinh.
- Thay đổi tính thấm của màng tế bào.
- Thay đổi đích tác dụng.

1.5. Tác dụng không mong muốn của kháng sinh

- Phản ứng dị ứng: sốc phản vệ là một trong những phản ứng dị ứng nguy hiểm nhất có thể xảy ra khi sử dụng kháng sinh, đặc biệt là các kháng sinh penicilin.

Các phản ứng dị ứng khác: nổi ban, mày đá, viêm mạch hoại tử, viêm đa khớp, giảm bạch cầu...

- Bội nhiễm: là hiện tượng nhiễm khuẩn trong hoặc sau khi dùng kháng sinh, đặc biệt là các kháng sinh phổ rộng hoặc khi phối hợp nhiều loại kháng sinh mà các kháng sinh này thải nhiều qua phân. Các kháng sinh này tiêu diệt hệ vi sinh vật có ích nên tạo điều kiện thuận lợi cho các chủng vi khuẩn gây bệnh phát triển.

- Các tác dụng không mong muốn khác:
 - + Rối loạn tiêu hóa (erythromycin).
 - + Độc với thận, thính giác (các aminoglycosid, cephalosporin).
 - + Độc với hệ tạo máu (cloramphenicol).
 - + Ảnh hưởng tới sự phát triển của răng, xương (tetracyclin).

1.6. Nguyên tắc sử dụng kháng sinh

Nguyên tắc 1: Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn

Các kháng sinh thường chỉ có tác dụng với các vi khuẩn (trừ một số ít có tác dụng trên cả vi sinh vật đơn bào, nấm, virus). Chính vì thế phải xác định xem cơ thể có nhiễm vi khuẩn hay không thì mới dùng kháng sinh. Có 2 cách xác định: xét nghiệm cận lâm sàng (cấy tìm vi khuẩn trong bệnh phẩm) và chẩn đoán lâm sàng (dựa vào dấu hiệu sốt cao trên 39⁰C).

Nguyên tắc 2: Lựa chọn kháng sinh hợp lý

Để lựa chọn kháng sinh đúng, hợp lý cần dựa vào phổ tác dụng, tính chất dược động học, vị trí nhiễm khuẩn và tình trạng người bệnh.

Nguyên tắc 3: Sử dụng kháng sinh đúng liều, đúng cách và đủ thời gian

- Để chọn được liều phù hợp cần phải dựa vào mức độ nhiễm khuẩn, tuổi tác và thể trạng bệnh nhân

- Dùng kháng sinh phải dùng ngay liều điều trị mà không tăng dần liều, điều trị liên tục, không ngắt quãng và không giảm liều từ từ để tránh kháng thuốc.

Thời gian điều trị kháng sinh cho các nhiễm khuẩn nhẹ thông thường là 7 - 10 ngày. Các nhiễm khuẩn nặng (như nhiễm khuẩn huyết) hoặc nhiễm đợt điều trị thường kéo dài hơn có khi tới 4 - 6 tuần cá biệt với bệnh lao, phong, đợt điều trị kháng sinh thường kéo dài trên 6 tháng.

Nguyên tắc 4: Phối hợp kháng sinh hợp lý

Mục đích của việc phối hợp kháng sinh là nói rộng phổ tác dụng, tăng hiệu quả điều trị và giảm kháng thuốc. Muốn phối hợp kháng sinh hợp lý cần hiểu rõ đặc tính của kháng sinh sao cho khi phối hợp sẽ tạo ra tác dụng hiệp đồng, tránh tác dụng đối kháng và tương kỵ.

- Các phối hợp tạo tác dụng hiệp đồng là các penicillin với các chất ức chế beta lactamase, các penicillin với các aminosid, sulfamethoxazol và trimethoprim.

- Các phối hợp gây tác dụng đối kháng là kháng sinh kìm khuẩn với kháng sinh diệt khuẩn (penicillin với tetracyclin). Các kháng sinh có cùng đích tác dụng (erythromycin với lincosamid hoặc với cloramphenicol).

- Các kháng sinh tương kỵ với nhau (như gentamycin với penicillin), không nên trộn lẫn với nhau trong cùng một bơm tiêm hoặc dịch truyền để tránh làm mất tác dụng của thuốc.

Nguyên tắc 5: Dự phòng kháng sinh hợp lý

Dự phòng kháng sinh là dùng kháng sinh để phòng nhiễm khuẩn hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn tái phát. Tuy nhiên, việc dùng kháng sinh dự phòng dễ tạo ra các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh nên chỉ dùng kháng sinh dự phòng trong một số trường hợp sau:

- Dự phòng trong ngoại khoa: Nhằm tránh nhiễm khuẩn từ dụng cụ vào môi trường và hạn chế nhiễm khuẩn trong phẫu thuật.

- Dự phòng thấp tim do liên cầu: với mục đích dự phòng biến chứng vào tim trong đợt thấp khớp “dự phòng cấp I” hoặc dùng ngăn chặn tái phát “dự phòng cấp II”.

2. Các thuốc

2.1. Nhóm β - lactam

2.1.1. Các penicilin

Nguồn gốc

- Tự nhiên: benzyl penicilin (P.G), phenoxy methyl penicilin (P.V), thu được từ môi trường nuôi cấy nấm *Penicillium notatum* và *Penicillium chrysogenum*.

- Các kháng sinh họ β - lactam được chia thành 4 nhóm:
- + Các penicilin và các chất ức chế β -lactamase (cấu trúc penam).
- + Các cephalosporin (cấu trúc cepham).
- + Các carbapenem (cấu trúc penam).
- + Các β - lactam khác.
- Bán tổng hợp từ: acid 6 aminopenicilanic (6APA) gắn thêm các gốc R.
- Tổng hợp toàn phần: hiệu suất thấp, giá thành cao.

Cấu trúc hóa học

- Các penicilin đều có cấu trúc cơ bản gồm 2 vòng:
- + Vòng A: thiazolidin.
- + Vòng B: β - lactam.
- Có 2 vị trí vi khuẩn thường tác động:
- + Vị trí 1: penicilinase tác động vào làm mở vòng β - lactam tạo ra acid peniciloic làm mất tác dụng kháng sinh.
- + Vị trí 2: amidase tác động vào tạo 6APA dùng bán tổng hợp ra các penicilin khác có ưu điểm hơn penicilin tự nhiên.
- Khi thay thế R bằng các gốc khác nhau ta có các penicilin có độ bền, được động học và phổ kháng khuẩn khác nhau.

Ví dụ:

Gốc R	Loại penicilin
Benzyl	Benzylopenicilin (Penicilin G)
Phenoxymethyl	Phenoxymethyl penicilin (Penicilin V)
3-phenyl,5-methylisoxazolyl	Oxacilin
Alpha aminobenzyl	Ampicilin
Alpha carboxybenzyl	Carboxycilin

Phân loại:

- Penicillin cổ điển: hiện chỉ sử dụng Penicillin G và penicillin V và các dẫn chất tác dụng kéo dài như Procaine Penicillin G, Probenecid Penicillin, Benzanthine Pennicillin.

- Penicillin A hay Aminopenicillin: là penicillin bán tổng hợp: Ampicillin, Amoxillin...

- Penicillin M hay Penicillin kháng enzym Penicillinase: oxacillin, methicillin, chloxacillin

- Penicillin phổ mở rộng hay Penicilin chuyên trị vi khuẩn nhóm Pseudomonas: gồm 2 nhóm nhỏ là carboxypenicillin (ticarcillin) và ureidopenicillin (piperacillin).

Cơ chế tác dụng chung

- Các penicilin có khả năng acyl hóa các D - alanin tranpeptidase, làm cho quá trình tổng hợp peptidoglycan không được thực hiện. Sinh tổng hợp vách tế bào bị ngừng lại.

- Mặt khác, các penicilin còn hoạt hóa enzym tự phân giải murein hydroxylase làm tăng phân hủy vách tế bào vi khuẩn. Kết quả là vi khuẩn bị tiêu diệt.

- Các vi khuẩn gram âm do vách tế bào ít peptidoglycan nên ít nhạy cảm với penicilin. Hơn nữa các vi khuẩn gram âm có lớp vỏ phospholipid bao phủ bên ngoài làm các penicilin khó thấm, vì vậy, nói chung penicilin ít tác dụng trên vi khuẩn gram âm (trừ một số ít penicilin phổ rộng như Amoxicilin ưa nước có thể đi qua các kênh porin trên màng tế bào vi khuẩn gram âm).

Cơ chế kháng thuốc

Các vi khuẩn có thể kháng penicilin gồm:

- Vi khuẩn không có vách tế bào.
- Vi khuẩn tạo ra beta lactamase (penicilinase).
- Vi khuẩn không có receptor của penicilin hoặc cấu tạo vách tế bào ngăn không cho penicilin thấm qua hoặc không cho penicilin gắn vào receptor.
- Enzym tự phân giải (murein hydroxylase) của vi khuẩn không được hoạt hóa.

Penicilin

Dược động học

Khi uống, penicilin G bị mất hoạt tính bởi dịch vị. Thuốc dùng được các đường tiêm nhưng chủ yếu là tiêm bắp. Penicilin V là kháng sinh tự nhiên bền với acid dịch dạ dày, nên chủ yếu dùng đường uống, sinh khả dụng khoảng 60%. Thức ăn, các chất gôm, nhựa và neomycin làm giảm hấp thu penicilin V.

Sau khi tiêm bắp 15 - 30 phút, penicilin G đạt nồng độ tối đa trong máu và duy trì tác dụng khoảng 4 giờ. Sau khi uống 800.000IU (~500 mg) penicilin V khoảng 30 – 60 phút, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu khoảng 3 - 5µg/ ml. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 60 - 80%, phân bố rộng rãi trong mô và dịch cơ thể. Ở người bình thường thuốc qua hàng rào máu não rất kém, nhưng khi màng não bị viêm thì thuốc xâm nhập tốt hơn. Thuốc qua được rau thai và sữa mẹ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải là 30 - 60 phút ở người bình thường, còn ở người suy thận có thể kéo dài 7 - 10 giờ, nếu suy cả gan

và thận thì kéo dài tới 20 - 30 giờ. Vì vậy, cần phải giảm liều ở người suy gan, suy thận và người trên 60 tuổi.

Phổ tác dụng

Penicilin G là kháng sinh phổ hẹp, có tác dụng chủ yếu trên:

- + Vi khuẩn gram dương: cầu khuẩn, liên cầu (nhất là loại β tan huyết), phế cầu và tụ cầu không sản xuất penicilinase.
- + Cầu khuẩn gram âm: Lậu cầu, màng não cầu.
- + Trực khuẩn gram dương ái khí (trực khuẩn than, Subtilis) và yếm khí (clostridium hoại thư sinh hơi).
- + Xoắn khuẩn, đặc biệt là xoắn khuẩn giang mai (*Treponema pallidum*).
- + Không tác dụng trên trực khuẩn gram âm và tụ cầu tiết penicilinase.

Tác dụng không mong muốn

- Penicilin độc tính thấp nhưng cũng dễ gây dị ứng thuốc: mẩn ngứa, mày đay, ngoại ban, hội chứng Stevens - Johnson và Lyell, nguy hiểm nhất là sốc phản vệ.

- Ngoài ra thuốc có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu...

Chỉ định

Penicilin chỉ định trong nhiều bệnh nhiễm khuẩn thông thường:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp, tai mũi họng; nhiễm khuẩn huyết.
- Viêm xương tủy cấp và mạn tính.
- Viêm màng trong tim do liên cầu.
- Giang mai, lậu.
- Các chỉ định khác: uốn ván, hoại thư sinh hơi, bạch hầu do vi khuẩn nhạy cảm.

Do thời gian tác dụng kéo dài nên các penicilin chậm hay được dùng điều trị lậu, giang mai, dự phòng thấp khớp và viêm màng trong tim do liên cầu.

Chống chỉ định

Dị ứng với penicilin.

Chế phẩm và liều dùng

- Penicilin G: thuốc bột pha tiêm lọ 1.000.000UI.
- + Người lớn: tiêm bắp 1 - 4 triệu UI/24h chia 2 - 4 lần.
- + Trẻ em: tiêm bắp 50.000 - 100.000IU/kg/24h chia 2 - 4 lần.

- Penicilin V: viên nén 125 mg, 250mg và 500mg tương ứng 200.000UI, 400.000UI, và 800.000UI, có loại 1.000.000UI (625mg). Bột 125mg, 250mg tương ứng với 200.000UI và 400.000UI penicilin để pha thành dung dịch uống.

+ Người lớn uống: 250 - 500mg x 3 - 4 lần/24h.

+ Trẻ em uống: 25 - 50mg/kg/24h chia 3 - 4 lần.

Penicilin phổ rộng (Pen A)

Là penicilin bán tổng hợp gồm ampicilin và amoxicilin. Cả hai thuốc có phổ kháng khuẩn tương tự nhau và đều là kháng sinh có phổ rộng hơn các penicilin khác.

Dược động học

Các aminopenicilin bền vững với acid dịch vị nên có thể dùng theo đường uống. Amoxicilin hấp thu qua đường tiêu hóa nhanh và hoàn toàn hơn ampicilin (khi uống cùng lượng, nồng độ đỉnh trong huyết tương của Amoxicilin cao gấp 2 lần ampicilin). Thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 1 - 2 giờ, sau khi tiêm khoảng 1 giờ. Phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ, vào dịch não tủy kém trừ khi màng não vị viêm. Thải trừ chủ yếu qua thận.

Chỉ định chung

- Các nhiễm khuẩn hô hấp trên do các vi khuẩn nhạy cảm: viêm xoang, viêm tai giữa, viêm phế quản cấp và mạn tính, viêm nắp thanh quản...

- Nhiễm khuẩn đường niệu không biến chứng do E.coli, Enterobacter.

- Các nhiễm khuẩn khác: nhiễm khuẩn tiêu hóa, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn nhạy cảm với aminopenicilin.

Chế phẩm và liều dùng

- Ampicilin (ít dùng đường uống).

Chế phẩm: Thuốc bột tiêm lọ 1g, thuốc bột uống, viên nén, viên nang 500mg.

+ Người lớn uống 0,25 - 1g x 3 - 4 lần/24h. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1g/lần x 2 - 3 lần/24h, 4 - 6 giờ tiêm một lần.

+ Trẻ em 25 - 50mg/kg/24h, chia 3 - 4 lần.

- Amoxicilin: viên nén, viên nang 250mg, 500mg, thuốc bột pha tiêm lọ 500mg; 1g. Hỗn dịch uống: 125 và 250mg.

+ Người lớn uống 250 - 500mg x 3 lần/24h; tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1g/lần x 2 - 3 lần/24h; tối đa 6g/24h.

+ Trẻ em uống 125 - 250mg x 3 lần/24h. Tiêm bắp 50 - 100mg/kg/24h, chia 3 - 4 lần.

2.2. Các cephalosporin

Nguồn gốc

Cephalosporin tự nhiên được phân lập từ nấm Cephalosporin acremonium có hoạt tính kháng khuẩn yếu nên không được dùng trong lâm sàng. Các Cephalosporin hiện nay đang dùng là các chất bán tổng hợp từ 7-amino-cephalosporinic acid (7ACA). Cấu trúc vòng 7ACA cũng dễ bị Cephalosporinase phá hủy làm mất tác dụng kháng khuẩn.

Phân loại

Dựa vào phổ kháng khuẩn, chia các Cephalosporin thành 4 thế hệ. Các Cephalosporin thế hệ trước tác dụng trên vi khuẩn gram dương mạnh hơn, nhưng trên gram âm yếu hơn thế hệ sau và ngược lại.

2.2.1. Các Cephalosporin thế hệ I

Gồm: cephalexin, cephalazolin, cephalothin, cephradine, cephapirin, cefadroxil.

Dược động học

Cephalexin, cephradine và cefadroxil hấp thu tốt qua đường uống; cephalazolin, cephalothin và cephapirin ít hấp thu qua đường uống, nên thường dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Cephradine hấp thu được cả đường uống và đường tiêm. Sau khi uống liều 500mg khoảng 1 - 2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu khoảng 15 - 120µg/ml. Phân bố rộng khắp cơ thể, qua nhau thai và sữa mẹ, nhưng ít qua dịch não tủy. Thuốc hầu như không chuyển hóa trong cơ thể. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải trung bình 1 - 1,5 giờ, kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và người suy thận. Probenecid làm chậm thải trừ các cephalosporin qua nước tiểu.

Phổ tác dụng

Có hoạt tính mạnh trên các chủng vi khuẩn gram (+) nhưng hoạt tính tương đối yếu trên các chủng gram (-). Phần lớn cầu khuẩn gram (+) nhạy cảm với cephalosporin thế hệ I (trừ *Enterococci*, *S. Epidermidis*, *S. Aureus* kháng methicillin). Hầu hết các vi khuẩn kỵ khí trong khoang miệng nhạy cảm, nhưng với *B. Fragilis* thuốc không có hiệu quả. Hoạt tính tốt trên các chủng *Moraxella cartarrhalis*, *E. Coli*...

Tác dụng không mong muốn

- Các phản ứng dị ứng như: ngứa, ban da, mày đay... nặng hơn là sốc phản vệ, phù Quink, hội chứng Stevens - Johnson, nhưng tần suất ít hơn các Penicilin.
- Thuốc gây độc với thận, gây viêm thận kẽ.
- Rối loạn tiêu hóa như: buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy.
- Bội nhiễm nấm ở miệng, âm đạo, viêm ruột kết mạc giả, có thể tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, nhức đầu, chóng mặt...

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn thông thường do vi khuẩn nhạy cảm như:

- Nhiễm khuẩn hô hấp và tai - mũi - họng.
- Nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục.
- Nhiễm khuẩn da, mô mềm, xương và răng.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với Cephalosporin.
- Thận trọng với người suy thận và có tiền sử dị ứng với penicilin vì có thể dị ứng chéo.

2.2.2. Các Cephalosporin thế hệ II

Gồm: cefaclor, cefuroxim, cefotetan, cefonicid, ceforanid, cefamandol, cefprozil, cefoxitin, cefmetazol...

Dược động học

Cefaclor, cefuroxim và cefprozil dùng đường uống; cefonicid, ceforanid, cefamandol, cefoxitin, cefmetazol, cefotetan dùng đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1g, đạt nồng độ tối đa trong máu là 75 - 125µg/ml, đối với hầu hết các cephalosporin thế hệ II. Thuốc qua nhau thai và sữa mẹ ở nồng độ thấp nhưng không vào dịch não tủy (trừ cefuroxim qua được một phần). Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dạng không biến đổi. Các thuốc khác nhau về khả năng liên kết với protein huyết tương và thời gian bán thải.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm:

- Nhiễm khuẩn hô hấp và tai – mũi - họng.
- Nhiễm khuẩn tiết niệu và sinh dục không biến chứng.
- Nhiễm khuẩn da, mô mềm, xương và răng.

Tác dụng không mong muốn, chống chỉ định

Tương tự như Cephalosporin thế hệ I.

2.2.3. Các Cephalosporin thế hệ III

Gồm: cefotaxim, cefixim, cefoperazon, ceftazidim, ceftizoxim, ceftriaxon.

Dược động học

Các cephalosporin thế hệ III (trừ cefixim) hấp thu kém qua đường uống, chỉ dùng đường tiêm. Sau khi tiêm 1g thuốc đạt nồng độ trong huyết tương là 60 - 140µg/ml, phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể, xâm nhập tốt vào dịch não tủy, nhất là khi màng não bị viêm. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ; chuyển hóa ở gan và thải trừ chủ yếu qua thận.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn đã kháng cephalosporin thế I và thế hệ II:

- Viêm màng não, áp xe não.
- Nhiễm khuẩn huyết; Viêm màng trong tim.
- Nhiễm khuẩn hô hấp nặng, nhiễm khuẩn tiêu hóa, đường mật.
- Nhiễm khuẩn tiết niệu và sinh dục.

Tác dụng không mong muốn, chống chỉ định

Tương tự như cephalosporin thế hệ I và thế hệ II.

2.2.4. Cephalosporin thế hệ IV

Gồm: cefepim, cefpirom có dược động học, phổ tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn tương tự cephalosporin thế hệ III.

Thuốc ít hấp thu qua đường uống, chủ yếu dùng đường tiêm. Thuốc qua được hàng rào máu não. Thải trừ gần như hoàn toàn qua thận.

Cephalosporin thế hệ IV có phổ tác dụng tương tự thế hệ III, nhưng mạnh hơn. Thuốc có tác dụng tốt với các vi khuẩn *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, lậu cầu, não mô cầu.

Thuốc bền vững với betalactamase do vi khuẩn gram âm tiết ra, vì vậy có tác dụng cả trên một số vi khuẩn đã kháng với Cephalosporin thế hệ III.

Bảng 7.1. Liều dùng của một số kháng sinh Cephalosporin

Tên thuốc (Biệt dược)	Liều dùng	
	Người lớn	Trẻ em
Thế hệ I		
Cephalexin (Cefacet, Cefalin)	0,25 – 0,5g/lần x 4 lần	25-50mg/kg, chia 4 lần
Cefadroxin (Oracefal)	0,5 – 1g/lần x 1-2 lần	25-50mg/kg, chia 2 lần
Cefazolin (Cefzone)	0,5 – 2g/24h, 8 giờ một lần	25-100mg/kg, chia 3-4 lần
Thế hệ II		
Cefaclor (Ceclor)	250-500mg/lần x 2-3lần	20-40mg/kg, chia 2-3 lần
Cefuroxim (Zinnat, Zinacef)	Uống 0,25-0,5mg/lần x3 lần Tiêm: 0,75 - 1,5g/lần x 3 lần	30-100mg/kg. Chia 3 lần
Cefoxitin (Mefoxin)	3-12g/24h, chia 3-4 lần	80-160mg/kg (tối đa 12g)
Thế hệ III		

Cefotaxim (Claforan)	1-2g/lần x 2-4 lần	100-200mg/kg, chia 2-3 lần
Ceftriaxon (Rocephin)	1-4g dùng 1 lần	50-100mg/kg, chia 1-2 lần
Ceftazidim (Fortum)	1-2g/lần x 2-3 lần	75-150mg/kg, chia 3 lần
Thế hệ IV		
Cefepim (Maxipim, Acepim)	0,5-2g/lần x 2 lần	72-120mg/kg, chia 2-3 lần

2.3. Cloramphenicol

Nguồn gốc

Cloramphenicol tự nhiên được phân lập từ *Streptomyces venezuelae* vào năm 1947. Hiện nay, Cloramphenicol dùng trong lâm sàng chủ yếu là tổng hợp hóa học.

Dược động học

Cloramphenicol hấp thu được cả đường uống và đường tiêm. Sau khi uống liều 1g khoảng 2 - 3 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu là 10 – 13µg/ml. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 50%, phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, qua nhau thai, sữa mẹ và dịch não tủy (nồng độ thuốc ở dịch não tủy bằng 60% trong huyết tương, nếu màng não bị viêm thì đạt nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương). Thuốc chuyển hóa ở gan, tạo chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Thải chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 4 giờ.

Phổ tác dụng

Là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng lên nhiều vi khuẩn gram (+) và (-).

Tác dụng không mong muốn

Thường nặng và nguy hiểm hơn các kháng sinh khác.

- Suy tủy: giảm hồng cầu lưới, mất khả năng liên kết với sắt, gây thiếu máu bất sản... hay gặp khi dùng liều cao. Cần theo dõi công thức máu trước và trong khi điều trị, không nên dùng thuốc quá 3 tuần.

- Hội chứng xanh xám: “ Grey baby syndrom” thường gặp ở trẻ sơ sinh, nhất là trẻ đẻ non. Nguyên nhân là do trẻ thiếu UDP - glucuronyl tranferase ở gan, nên thuốc không được chuyển hóa. Mặt khác, chức năng thận chưa hoàn chỉnh nên chậm thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể. Kết quả là thuốc tích lũy lâu và gây độc cho cơ thể.

- Các tác dụng không mong muốn khác: rối loạn tiêu hóa, viêm dây thần kinh ngoại biên, viêm da, viêm mạch.

Chỉ định

- Các nhiễm khuẩn ở đường tiêu hóa: bệnh thương hàn, phó thương hàn, lỵ trực khuẩn và bệnh tả.

- Viêm màng não do vi khuẩn gram âm, nhất là *Haemophilus*.

- Các nhiễm khuẩn nặng ở đường hô hấp, tiết niệu.

- Các bệnh do vi khuẩn nội bào *Brucella*, *Rickettsia*, *Klebsiella*.

- Dùng tại chỗ điều trị các nhiễm khuẩn ở mắt, tai.

Cloramphenicol dùng toàn thân chỉ sử dụng giới hạn trong các trường hợp mà các kháng sinh khác ít độc hơn bị chống chỉ định hoặc bị kháng.

Chống chỉ định

- Suy tủy, giảm bạch cầu, tiểu cầu.

- Phụ nữ mang thai, trẻ em dưới 5 tháng tuổi.

- Người mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

Cloramphenicol (Clorocid): viên nén, viên nang 250 và 500mg; thuốc bột pha tiêm 1g; thuốc mỡ 1,5 và 2%, dung dịch nhỏ mắt 0,4%.

- Uống: + Người lớn 250 - 500mg/lần x 2 - 4 lần/24h.

+ Trẻ em 50mg/kg/24h; chia 2 - 4 lần.

- Tiêm bắp: 1 - 3g/24h, chia nhiều lần.

2.4. Tetracyclin

2.4.1. Tetracyclin

Nguồn gốc

Các tetracyclin tự nhiên được phân lập từ các loài *Streptomyces* (oxytetracyclin lấy từ *S. Rimosus*; Clortetracyclin lấy từ *S. Aureofaciens*).

Các tetracyclin đều có cấu trúc cơ bản là vòng octahydronaphtalen.

Dược động học

Hấp thu qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 70% khi uống thuốc vào lúc đói. Thức ăn làm giảm hấp thu tới 50%. Các thức uống hoặc các thuốc có chứa ion hóa trị II và III như Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} làm giảm hấp thu thuốc.

Sau khi uống 1 - 4 giờ thuốc sẽ đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể (trừ dịch não tủy), qua nhau thai và sữa mẹ với nồng độ cao. Đặc biệt thuốc gắn mạnh vào xương và răng. Chuyển hóa ở gan và thải trừ chủ yếu qua phân, một phần thải trừ qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 6 - 12 giờ.

Phổ tác dụng

Là kháng sinh có phổ tác dụng rất rộng, tác dụng lên nhiều vi khuẩn gram (+) và (-), cả hiếu khí và kỵ khí, xoắn khuẩn và vi khuẩn nội bào. Thuốc còn có tác dụng lên cả virus mắt hột, sinh vật đơn bào và ký sinh trùng sốt rét.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp nhất là rối loạn tiêu hóa, bội nhiễm nấm ở miệng, thực quản và nấm candida âm đạo.

- Làm xương, răng trẻ em kém phát triển và biến màu (kể cả khi phụ nữ mang thai và cho con bú dùng thuốc).

- Các tác dụng không mong muốn khác: mày đay, ban đỏ, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm chức năng gan, thận, tăng áp lực nội sọ.

Chỉ định

Hiện nay chủ yếu dùng trong các trường hợp sau:

- Bệnh do nhiễm khuẩn nội bào, bệnh tả, dịch hạch, đau mắt và trúng cá.

- Ngoài ra, tetracyclin còn được dùng phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị loét dạ dày - tá tràng (diệt xoắn khuẩn *Helicobacter pylori*), các bệnh do sinh vật đơn bào, ký sinh trùng sốt rét và các vi khuẩn kháng thuốc khác.

Chống chỉ định

- Trẻ em dưới 8 tuổi.

- Phụ nữ mang thai (đặc biệt là 3 tháng cuối), thời kỳ cho con bú.

- Người mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nén, viên nang 250mg, thuốc mỡ tra mắt 1%.

- Liều dùng: + Người lớn 250 - 500mg x 3 - 4 lần/24h.

+ Trẻ em trên 9 tuổi: 25 - 50mg/kg/24h, chia 2 - 4 lần.

2.4.2. Doxycyclin

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường uống, sinh khả dụng trên 90%, vì vậy ít gây rối loạn tiêu hóa hơn tetracyclin. Sự hấp thu của thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thuốc dùng được cả đường tiêm tĩnh mạch. Thải trừ chủ yếu qua mật nên có thể dùng được cho người bị suy thận, thời gian bán thải kéo dài, nên chỉ cần dùng ngày một lần.

Chỉ định

Tương tự tetracyclin, đặc biệt thuốc được dùng để điều trị bệnh chướng cá.

Tác dụng không mong muốn và chống chỉ định.

So với tetracyclin thì doxycyclin ít độc, ít tác dụng không mong muốn hơn, thuốc ít gắn vào xương răng nhưng vẫn không dùng cho trẻ em dưới 9 tuổi, phụ nữ mang thai và thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Doxycyclin (Doxin): viên nén, viên nang 100mg, ống tiêm 100mg, hỗn dịch 10mg/ml.

Người lớn: 100 - 200mg/24h, chia 1 - 2 lần.

Trẻ em trên 9 tuổi: 4mg/kg/24h.

2.5. Macrolid và Lincosamid

2.5.1. Erythromycin

Dược động học

Erythromycin chỉ có tác dụng khi ở dạng base nhưng khi uống thì dạng base bị mất hoạt tính bởi dịch vị. Hơn nữa, dạng base rất đắng, không tan trong nước nên thường dùng dạng muối và ester (như erythromycin stearat, erythromycin ethylsuccinat...) hoặc bào chế dưới dạng viên bao tan trong ruột. Khi vào cơ thể, các dạng này sẽ thủy phân tạo ra dạng base để phát huy tác dụng. Thuốc hấp thu được qua đường uống và trực tràng. Sinh khả dụng thay đổi từ 30 - 60% tùy theo dạng bào chế. Liên kết với protein huyết tương 70 - 90%, phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể vào cả dịch gỉ tai giữa, tinh dịch, tuyến tiền liệt, nhau thai và sữa mẹ. Thuốc đạt nồng độ cao ở gan, mật và lách, nhưng hầu như không vào dịch não tủy (đây cũng là điểm chung của các macrolid). Erythromycin và các macrolid đều chuyển hóa qua gan và thải trừ chủ yếu qua phân (riêng Cclarithromycin thải trừ qua nước tiểu).

Phổ tác dụng

Có phổ tác dụng trung bình, chủ yếu tác dụng lên vi khuẩn gram (+), chỉ có tác dụng lên một số ít vi khuẩn gram (-) tương tự như penicillin.

Tác dụng không mong muốn

Erythromycin ít độc, ít tác dụng không mong muốn nên thường dùng sử dụng trong khoa nhi.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là rối loạn tiêu hóa như: nôn nao, khó chịu, đau bụng, tiêu chảy. Ngoài ra có thể gặp các phản ứng dị ứng, viêm gan, vàng da, loạn nhịp, hiếm có hồi phục.

Để hạn chế khó chịu ở đường tiêu hóa nên uống thuốc sau khi ăn.

Chỉ định

Điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm bao gồm:

- Các nhiễm khuẩn hô hấp, da, mô mềm, hệ tiết niệu - sinh dục.
- Dự phòng thấp khớp cấp (thay thế penicilin).

Chống chỉ định

- Viêm gan, rối loạn porphyrin.
- Mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Erythromycin (Erythrocin, Adamycin): bột pha hỗn dịch uống 125mg/5ml; viên nén, viên nang, viên bao tan trong ruột 250mg và 500mg.
- Liều dùng: + Người lớn uống 1 - 2g/24h, chia làm 2 - 4 lần.
+ Trẻ em: 30mg/kg/24h.

2.5.2. Clindamycin

Là kháng sinh nhóm lincosamid, trong nhóm này còn có lincomycin.

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường uống và đường tiêm. Qua đường uống hấp thu gần như hoàn toàn. Sau khi uống khoảng 1 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, khuếch tán tốt vào các mô và dịch cơ thể, xâm nhập vào được cả các mô xương, qua nhau thai và sữa mẹ nhưng ít vào dịch não tủy. Thuốc liên kết với protein huyết tương trên 90%, chuyển hóa ở gan, thải trừ chủ yếu qua phân, thời gian bán thải 2 - 3 giờ.

Phổ tác dụng

Tương tự erythromycin, clindamycin tác dụng chủ yếu trên vi khuẩn hiếu khí gram (+) và tác dụng tốt hơn macrolid.

Vi khuẩn hiếu khí gram (-) thường kháng clindamycin.

Tác dụng không mong muốn

- Gây viêm ruột kết mạc giả do bội nhiễm *Clostridium difficile*: đau bụng, tiêu chảy kéo dài.
- Tác dụng không mong muốn khác: buồn nôn, nôn, viêm thực quản, ban da, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng aminotransferase gan.

Chỉ định

Các nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí và ưa khí nhạy cảm:

- Nhiễm khuẩn hô hấp: viêm phổi, áp xe phổi, viêm xoang, viêm tai...
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng: viêm màng bụng, áp xe hoặc phẫu thuật.
- Nhiễm khuẩn vùng khung chậu và đường sinh dục.
- Nhiễm khuẩn huyết; nhiễm khuẩn xương, khớp.
- Dự phòng viêm màng trong tim hoặc nhiễm khuẩn do cấy ghép cơ quan.
- Bệnh trứng cá do vi khuẩn đã kháng với các thuốc khác.

Chế phẩm và liều dùng

Chế phẩm: Clindamycin (Dalacin C)

+ Viên nang 75, 150 và 300mg; dung dịch uống 1%.

+ Dạng thuốc tiêm 300mg/2ml; 600mg/4ml và 900mg/6ml.

+ Dạng dung dịch dùng ngoài 1% (Dalacin T): điều trị trứng cá.

Liều dùng: + Người lớn 600 - 1200mg/24h, chia 2 - 4 lần.

+ Trẻ em: 10 - 40mg/kg/24h.

- Lincomycin: Có các đặc điểm tương tự như Clindamycin nhưng hiệu quả kém và độc hơn, thời gian bán thải khoảng 5 giờ.

Chế phẩm Lincocin: viên nang 250 và 500mg; Ống tiêm 300 và 600mg.

Liều dùng: + Uống 500mg x 3 lần/24h.

+ Tiêm bắp, tĩnh mạch: 600 - 1000mg/24h, chia 1 - 2 lần.

2.6. Aminoglycosid và Spectinomycin

2.6.1. Gentamycin

Gentamycin là kháng sinh nhóm aminoglycosid, trong nhóm còn có streptomycin, tobramycin, amikacin, kanamycin và neomycin.

Dược động học

Gentamycin ít hấp thu qua đường uống, nhưng hấp thu tốt qua đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm bắp 30 - 60 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc ít liên kết với protein huyết tương, duy trì tác dụng 8 - 12 giờ. Khuếch tán chủ yếu vào dịch ngoại bào, vào được nhau thai và sữa mẹ lượng nhỏ nhưng ít vào dịch não tủy kể cả khi màng não bị viêm. Gentamycin ít chuyển hóa trong cơ thể. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, khoảng 70% thuốc thải trừ trong vòng 24 giờ đầu. Thời gian bán thải 2 - 4 giờ và kéo dài hơn ở bệnh nhân suy thận, người cao tuổi và trẻ sơ sinh.

Phổ tác dụng

Có tác dụng chủ yếu trên các vi khuẩn hiếu khí gram (-) và một số ít vi khuẩn gram (+) như liên cầu, phế cầu, tụ cầu.

Vi khuẩn kháng gentamycin: *Mycobacterium*, vi khuẩn kỵ khí, nấm.

Tác dụng không mong muốn

- Với thính giác: gây rối loạn tiền đình, ốc tai, do đó làm rối loạn chức năng thính giác như: ù tai, chóng mặt, giảm thính lực, điếc không hồi phục.

- Với thận: tổn thương, hoại tử ống thận hoặc viêm thận kẽ có hồi phục.

- Dị ứng: mề đay, ban da, viêm da tróc vảy, viêm miệng, sốc phản vệ...

Chỉ định

- Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn gram âm mắc phải ở bệnh viện, như nhiễm khuẩn đường mật, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, viêm phổi, nhiễm

khuẩn xương khớp, nhiễm khuẩn trong ổ bụng, nhiễm khuẩn tiết niệu và dự phòng phẫu thuật.

- Gentamycin thường được dùng phối hợp với penicilin, quinolon, clindamycin và metronidazol để nâng cao hiệu lực kháng khuẩn.

Chống chỉ định

Người có tổn thương thận hoặc thính giác; dị ứng với gentamycin.

Chế phẩm và liều dùng

Gentamycin: ống tiêm 2mg/ml; 10mg/ml; 40mg/2ml; 80mg và 160mg/2ml.

Liều dùng: người lớn và trẻ em 3 - 5mg/kg/24h, chia 2 - 3 lần.

Giảm liều ở bệnh nhân suy thận, người cao tuổi và trẻ sơ sinh.

2.7. Peptid

Vancomycin

Vancomycin là kháng sinh glucopeptid 3 vòng, được phân lập từ *Streptomyces orientalis*.

Dược động học

Vancomycin ít hấp thu qua đường tiêu hóa, thuốc không dùng qua đường tiêm bắp vì gây hoại tử nơi tiêm, chủ yếu dùng tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương, liên kết với protein huyết tương khoảng 55%. Thuốc phân bố nhiều vào dịch ngoại bào và đạt được nồng độ điều trị. Thuốc ít vào dịch não tủy trừ khi màng não bị viêm. Thải chủ yếu qua thận, thời gian bán thải khoảng 6 giờ.

Phổ tác dụng

Là kháng sinh diệt khuẩn, có phổ hẹp, chỉ tác dụng lên vi khuẩn gram (+).

Vancomycin không có tác dụng trên vi khuẩn gram (-), vi khuẩn lao.

Tác dụng không mong muốn

- Hay gặp nhất là viêm tĩnh mạch và phản ứng giống dị ứng khi dùng đường tĩnh mạch (sốt phát ban, ngứa, chóng mặt, hạ huyết áp...) do giải phóng nhiều histamin. Khắc phục bằng cách tiêm, truyền thật chậm hoặc dùng kháng histamin trước để dự phòng.

- Với tai: giảm thính lực, có thể gây điếc.

- Với thận: dùng đơn độc thuốc ít gây độc với thận, nhưng nếu phối hợp với aminosid thì độc tính trên thận tăng lên nhiều.

Chỉ định

- Đường uống:

+ Trị viêm ruột kết màng giả thứ phát do kháng sinh.

+ Diệt vi khuẩn ở đường tiêu hóa.

- Đường tiêm: trị các nhiễm khuẩn nặng do *Staphylococcus* và *Streptococcus* như viêm màng bụng, viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn do phẫu thuật và các nhiễm khuẩn ở người suy giảm miễn dịch.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Thận trọng với người suy thận và người có tiền sử bị điếc.

Chế phẩm và liều dùng

- Vancomycin (Diatracin, Vancolin): viên 125mg và 250mg, bột pha tiêm lọ 500mg và 1000mg.

- Đường tiêm:

+ Người lớn: 500mg/lần x 4 lần/24h hoặc 1000mg/lần x 2 lần/24h.

+ Trẻ em: 10mg/kg/lần, cứ 6 giờ tiêm 1 lần.

- Đường uống: người lớn 500 – 2000mg/24h, chia 3 – 4 lần.

2.8. Quinolon

Là nhóm kháng sinh có nguồn gốc tổng hợp, được chia thành 2 thế hệ:

- Quinolon thế hệ I: gồm acid nalidixic, cinoxacin, oxolinic, pipemidic, piromidic... Trong cấu trúc không có nhân piperidin và không có nguyên tử fluor. Quinolon thế hệ I có phổ tác dụng hẹp, chỉ tác dụng trên vi khuẩn gram âm và chủ yếu dùng điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu.

- Quinolon thế hệ II: đều có nguyên tử fluor trong phân tử, nên còn được gọi fluoroquinolon. Các quinolon thế hệ II có hoạt tính trên vi khuẩn gram âm mạnh hơn thế hệ I, đặc biệt là *Pseudomonas aeruginosa*; tác dụng nhanh và mạnh hơn do khả năng xâm nhập vào tế bào vi khuẩn cao hơn.

2.8.1. Acid nalidixic

Dược động học

Acid nalidixic hấp thu nhanh và gần hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Khi uống 1g sau khoảng 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương là 20 - 50µg/ml. Thuốc đạt được nồng độ cao trong nước tiểu (từ 25 - 250µg/ml trong khi đó hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm bị ức chế ở nồng độ $\leq 16\mu\text{g/ml}$). Thuốc ít qua nhau thai và sữa mẹ. Trong cơ thể, acid nalidixic chuyển hóa một phần thành acid hydroxy nalidixic có hoạt tính kháng khuẩn giống chất mẹ. Thải chủ yếu qua nước tiểu, thải hết trong vòng 24 giờ.

Phổ tác dụng

- Tác dụng chủ yếu trên vi khuẩn hiếu khí gram (-).

- Thuốc không có tác dụng trên vi khuẩn gram (+) và vi khuẩn kỵ khí.

Tác dụng không mong muốn

Nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, rối loạn thị giác, tiêu chảy, buồn nôn, phát ban, đau xương khớp....

Chỉ định

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, sinh dục do các vi khuẩn gram âm, như viêm bàng quang, viêm bể thận, viêm niệu quản...

- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do vi khuẩn gram âm như viêm dạ dày, viêm ruột...

Chống chỉ định

- Người mẫn cảm với thuốc.
- Người mang thai, thời kỳ cho con bú.
- Trẻ em dưới 3 tháng tuổi.
- Bệnh nhân suy thận, rối loạn tạo máu, động kinh, tăng áp lực sọ não.

Chế phẩm và liều dùng

Negram, Negradaxid, viên nén, viên nang 500mg.

Người lớn: 1g x 4 lần/24 giờ x 7 ngày (hoặc 1g x 2 lần/24 giờ x 14 ngày).

Trẻ em trên 3 tháng: 50mg/kg/24 giờ, chia 4 lần.

2.8.2. Fluoroquinolon

Là quinolon thế hệ II. Các thuốc trong nhóm này gồm: ciprofloxacin, ofloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin, Pefloxacin...

Dược động học

Các fluoroquinolon hấp thu nhanh và dễ dàng qua đường uống, sinh khả dụng khoảng 70 - 95%. Thức ăn và các thuốc kháng acid làm chậm hấp thu thuốc. Phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể, ít qua hàng rào máu não ở người bình thường nhưng khi màng não bị viêm thì xâm nhập tốt hơn, qua được nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ chủ yếu qua thận, thời gian bán thải từ 3 (ciprofloxacin) đến 10 giờ (pefloxacin). Và kéo dài hơn nếu bệnh nhân suy thận. Các thuốc có thời gian bán thải dài như levofloxacin chỉ nên dùng 1 lần/ngày.

Tác dụng không mong muốn

- Trên tiêu hóa: gây rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy.
- Xương khớp: gây đau nhức, kém phát triển xương khớp nhất là ở tuổi đang phát triển (do gây tổn thương sụn).
- Thần kinh: nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, có trường hợp kích động, động kinh nhất là khi dùng cùng với Theophyllin.
- Máu: tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu đa nhân, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Chỉ định

Các nhiễm khuẩn do vi khuẩn ưa khí gram âm và vi khuẩn gram dương nhạy cảm.

- Các nhiễm khuẩn đường tiết niệu, sinh dục, tiêu hóa, hô hấp.
- Các nhiễm khuẩn xương, khớp, mô mềm.
- Các nhiễm khuẩn khác: viêm màng não, viêm màng trong tim, viêm màng bụng, nhiễm khuẩn huyết.

Nói chung nhóm này nên dùng cho các nhiễm khuẩn nặng và các nhiễm khuẩn đã kháng các thuốc thông thường.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với thuốc; phụ nữ có thai và cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Ciprofloxacin (Ciprobay): dung dịch tiêm truyền, viên nén bao phim 500mg, dung dịch nhỏ mắt, tai; thuốc mỡ tra mắt.

Uống thuốc sau bữa ăn 2 giờ và uống nhiều nước.

- Người lớn:
 - + Nhiễm khuẩn đường hô hấp, xương, mô mềm: 500 - 700mg x 2 lần/24h.
 - + Nhiễm khuẩn đường niệu dưới: 100 mg x 2 lần/24h.
 - + Nhiễm khuẩn đường niệu trên: 250 - 500mg x 2 lần/24h.
 - + Bệnh lậu: 500mg, liều duy nhất.
 - + Nhiễm khuẩn bệnh viện, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn ở người bị bệnh suy giảm miễn dịch: 500 - 750mg x 2 lần/24h.

Cần giảm liều người bị suy chức năng thận, gan, nếu dùng liều cao điều chỉnh liều dựa vào nồng độ creatinin/ huyết thanh (120 - 170 μ mol/ lít): liều trên 750mg x 2 lần/24h.

2.9. Trimethoprim và Sulfamethoxazol

Co – trimoxazol

Là kháng sinh hỗn hợp gồm 2 chất: trimethoprim là kháng sinh tổng hợp dẫn xuất pyrimidin và sulfamethoxazol là sulfamid. Hai chất này thường phối hợp với nhau theo tỉ lệ 1 trimethoprim và 5 sulfamethoxazol. Sự phối hợp này tạo tác dụng hiệp đồng tăng cường làm tăng hiệu quả điều trị và giảm kháng thuốc.

Dược động học

Trimethoprim tan trong lipid mạnh hơn sulfamethoxazol và có thể tích phân bố lớn hơn. Khi phối hợp trimethoprim với sulfamethoxazol theo tỉ lệ 1:5 thì sẽ đạt được nồng độ trong huyết tương với tỉ lệ 1:20, đây là tỉ lệ tối ưu cho tác dụng của thuốc.

Cả 2 chất đều hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng cao, đạt nồng độ trong huyết tương xấp xỉ đường tiêm tĩnh mạch. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể kể cả dịch não tủy. Cả 2 chất đều chuyển hóa ở gan và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu ở dạng nguyên vẹn và dạng đã chuyển hóa. Thời gian bán thải 9 – 11 giờ ở người bình thường và kéo dài hơn ở bệnh nhân suy thận.

Tác dụng không mong muốn

Thường do sulfamethoxazol gây ra.

- Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm miệng, viêm lưỡi...
- Thận: viêm thận kẽ, suy thận, sỏi thận.
- Da: ban da, mụn phỏng, mày đay, hội chứng Stevens – Johnson và Lyell.
- Máu: thiếu máu hồng cầu do thiếu acid folic, thiếu máu tan máu, giảm huyết cầu tố, nhất là người thiếu G6PD.
- Các tác dụng không mong muốn khác: vàng da ứ mật, tăng K^+ huyết, ù tai, ảo giác. Tiêm tĩnh mạch có thể gây viêm tĩnh mạch, tổn thương mô.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm:

- Nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục.
- Nhiễm khuẩn hô hấp: viêm phế quản, viêm phổi, viêm xoang, viêm tai giữa...
- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Suy gan, suy thận nặng.
- Thiếu máu hồng cầu to.
- Người mang thai, trẻ sơ sinh, trẻ đẻ non.

Chế phẩm và liều dùng

Bactrim, Biseptol viên nén 960, 480, 240 và 120mg; hỗn dịch uống 48mg/ml; dung dịch tiêm truyền lo 10 và 30ml, hàm lượng 96mg/ml.

Người lớn: 480 – 960mg/lần x 2 lần/24h.

Trẻ em: 48mg/kg/24h, chia 2 lần.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại kháng sinh theo cơ chế và theo cấu trúc hóa học?

Câu 2. Trình bày nguyên tắc sử dụng kháng sinh?

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

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

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

Câu 6. Trình bày dược động học, phổ tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của cloramphenicol?

Câu 7. Trình bày dược động học, phổ tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của gentamycin?

Câu 8. Trình bày dược động học, phổ tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của erythromycin?

CHƯƠNG 8. THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO, PHONG

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 8

Chương 8 giới thiệu về thuốc điều trị lao, phong bao gồm: nguyên tắc điều trị, phân loại thuốc điều trị lao, phong và một số phác đồ điều trị lao; 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 điều trị lao, phong an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 8

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được nguyên tắc điều trị, phân loại thuốc điều trị lao, phong và một số phác đồ điều trị lao.

- 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 lao, phong an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 lao, phong.

- 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 8

- *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 8 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 8) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 8 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 8

- **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 8

- **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 CHƯƠNG 8

1. Thuốc điều trị lao

1.1. Đại cương

- Bệnh lao do vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* (trực khuẩn BK, bacillus Kock) gây nên. Trực khuẩn lao ưa khí, kháng cồn, kháng acid, có vỏ phospholipid dày khó thấm, không bắt màu khi nhuộm gram và có tính kháng thuốc cao.

- Nhiễm lao có thể xảy ra ở các cơ quan khác nhau trong cơ thể, nhưng chủ yếu là ở phổi, chiếm 80 - 85%. Lao phổi là thể bệnh duy nhất gây lây sang người xung quanh. Bệnh lao có thể chữa khỏi nếu phát hiện sớm và điều trị đúng, kịp thời.

- Số người mắc bệnh lao ngày càng tăng, đặc biệt lao ngoài phổi (2/3 trong số những người nhiễm HIV).

- Hàng năm trên thế giới có khoảng 8 triệu người mắc bệnh lao mới và khoảng 2 triệu người chết do bệnh lao, tập trung chủ yếu ở các nước đang phát triển.

- Trực khuẩn lao có trong đờm người bị bệnh lao phổi, khi người bệnh ho, khạc nhổ, hắt hơi... vi khuẩn lao tung vào không khí, người hít phải vi khuẩn lao theo đường hô hấp vào phổi.

- Đối với trẻ em, hệ miễn dịch còn yếu nên vi khuẩn lao lây lan nhanh theo đường máu nhất là lao màng não.

- Để xác định chính xác có bị nhiễm lao hay không phải xét nghiệm tìm vi khuẩn 3 lần vào buổi sáng sớm khi chưa ăn uống gì.

1.2. Phòng bệnh lao

- Tiêm vaccin BCG cho tất cả trẻ sơ sinh và người lớn. Tiêm nhắc lại cho người lớn làm việc ở nơi có nguy cơ lây nhiễm cao.

- Phát hiện sớm khi thấy ho và sốt trên 10 ngày phải đến các cơ sở y tế để khám.

- Khi mắc phải cách ly kịp thời.

- Cải thiện điều kiện vệ sinh, nâng cao chất lượng cuộc sống.

1.3. Nguyên tắc điều trị lao

1.3.1. Phải phối hợp thuốc

Vì trực khuẩn lao có tính kháng thuốc cao và thời gian điều trị lao thường kéo dài nên phải phối hợp thuốc để tránh kháng thuốc đột biến. Khi phối hợp thuốc cần lưu ý:

- Không nên phối hợp các thuốc có cùng độc tính trên một cơ quan.

- Liều dùng của từng thuốc phải giữ nguyên như khi dùng đơn độc.

1.3.2. Phải dùng thuốc đúng liều và đủ thời gian quy định

Thời gian dùng thuốc tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh nhưng ít nhất là 6 tháng, còn bình thường là 9 - 12 tháng.

1.3.3. Phải dùng thuốc liên tục, đều đặn

Nên dùng thuốc vào một giờ nhất định trong ngày để khỏi quên.

Điều trị thường, chia làm 2 giai đoạn:

- Giai đoạn tấn công: phải phối hợp 3 thuốc trở lên và dùng hàng ngày;
- Giai đoạn duy trì: phải phối hợp 2 thuốc trở lên và có thể dùng ngắt quãng 2 - 3 lần/tuần.

Điều trị có kiểm soát: điều trị có kiểm soát theo chương trình DOTS nhằm mục đích:

- Điều trị khỏi hẳn, rút ngắn thời gian lan truyền và tránh kháng thuốc.
- Xử lý kịp thời các biến chứng và tác dụng không mong muốn của thuốc.

1.3.4. Cải thiện chế độ dinh dưỡng

Nâng cao thể trạng, tăng cường sức đề kháng của cơ thể.

1.4. Phân loại thuốc chống lao

- Nhóm I (hạng 1, nhóm cơ bản): là các thuốc thường dùng, có hiệu quả điều trị cao gồm isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin, pyrazinamid.
- Nhóm II (hạng 2, tuyến 2): được dùng thay thế thuốc chống lao nhóm I khi vi khuẩn lao kháng thuốc hoặc bệnh nhân dị ứng với các thuốc nhóm I gồm ethionamid, kanamycin, PAS, cycloserin, amikacin, capreomycin, viomycin...

1.5. Một số phác đồ điều trị lao theo chương trình Chống lao Quốc gia

Dựa trên phác đồ điều trị của tổ chức Y tế thế giới chương trình chống lao Quốc gia đã đề xuất một phác đồ áp dụng cho điều trị lao hiện nay ở Việt Nam:

1.5.1. Lao mới

Phối hợp 5 thuốc là: **2HSRZ/ 6HE**

- Điều trị tấn công 2 tháng đầu liên tục, kết hợp 4 loại thuốc: S (Streptomycin), H (INH), R (Rifampicin); Z (Pyrazinamid), dùng liều hàng ngày.
- Sáu tháng điều trị duy trì bằng 2 loại thuốc là H (INH) và E (Ethambutol).
- Nếu dùng phác đồ điều trị lao mới sau 2 tháng tấn công nhưng xét nghiệm AFB (+) thì dùng thêm 01 tháng HRZ sau đó điều trị duy trì. Nếu tháng thứ 5 mà SFFB (+) thì chuyển sang phác đồ điều trị lao kháng thuốc và lao tái phát.

1.5.2. Lao kháng thuốc và lao tái phát

Điều trị kết hợp 5 thuốc: **2HSRZE/1HRZE/ 5H₃R₃E₃**

- Điều trị tấn công hàng ngày liên tục trong 2 tháng với 5 loại thuốc: SHRZE, một tháng tiếp theo dùng hàng ngày 4 loại thuốc: HRZE.

- Sau đó điều trị duy trì 3 loại thuốc HRE một tuần dùng 3 lần cách quãng trong 5 tháng liên tục.

Ghi chú: Số ở trước chữ cái chỉ thời gian điều trị tính bằng tháng, chữ số dưới ở sau chữ cái chỉ số ngày dùng trong 1 tuần, nếu không có các chữ số này thì dùng thuốc hàng ngày).

1.5.3. Trẻ em nhiễm lao

Dùng phác đồ phối hợp 3 thuốc như sau: **2HRZ/4HR**

Hai tháng đầu dùng 3 thuốc: Rifampicin, Isoniazid và Pyrazinamid dùng hàng ngày; 4 tháng sau phối hợp 2 loại thuốc: Isoniazid và Rifampicin dùng hàng ngày.

Trường hợp nặng có thể bổ sung thêm Streptomycin trong 2 tháng đầu. Nói chung các trường hợp nhiễm lao nặng có thể tùy theo mức độ dùng kéo dài hơn các công thức trên để điều trị triệt để.

1.6. Các thuốc

1.6.1. Isoniazid

Là hydrazid của acid isonicotinic (INH), là dẫn xuất tổng hợp.

Dược động học

Isoniazid hấp thu tốt qua đường uống, trực tràng và đường tiêm. Sau khi uống 1-2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu là 3 - 5µg/ml, duy trì tác dụng 10 - 24 giờ, thức ăn và antacid làm giảm hấp thu thuốc. Thuốc phân bố vào tất cả các mô và dịch cơ thể, đạt nồng độ cao ở hoạt dịch, dịch màng bụng, màng phổi. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương trong huyết tương. Chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa. Thuốc thải trừ qua thận 75 - 95% trong vòng 24 giờ đầu chủ yếu dưới dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng

Isoniazid vừa có tác dụng kìm khuẩn, vừa có tác dụng diệt khuẩn. Nồng độ kìm khuẩn tối thiểu đối với trực khuẩn lao từ 0,025 - 0,05µg/ml.

Thuốc có tác dụng tốt với mọi thể lao cả trong và ngoài phổi, cả thể cấp tính và mạn tính. Ngoài ra, ở nồng độ cao còn có tác dụng với vi khuẩn lao cơ hội như *Mycobacterium kansasii*.

Isoniazid là thuốc điều trị lao được coi là số một trong điều trị các thể lao, nhưng cơ chế tác dụng của thuốc vẫn chưa được giải thích đầy đủ.

Tác dụng không mong muốn

- Với gan: gây vàng da, viêm gan và hoại tử tế bào gan, tăng aminotransferase gan (AST, ALT). Độc tính với gan tăng lên nhiều nếu bệnh nhân dùng đồng thời Isoniazid với các thuốc gây độc với gan như rifamycin, pyrazinamid hoặc uống rượu. Để hạn chế độc tính với gan cần dùng kèm với thuốc bảo vệ gan trong thời gian điều trị và theo dõi định kỳ AST (Aspartate Amino Transferase) và ALT (Alanin Amino Transferase);

- Với thần kinh và tâm thần: Viêm dây thần kinh ngoại biên chiếm 10 - 20%, có thể gây rối loạn tâm thần thể hưng cảm, tăng cơn động kinh, gây co giật đặc biệt hay gặp ở bệnh nhân dùng liều cao, kéo dài, nghiện rượu, suy dinh dưỡng và có tiền sử tâm thần. Để hạn chế tác dụng không mong muốn trên thần kinh, cần bổ sung vitamin B₆ trong thời gian điều trị.

- Các tác dụng không mong muốn khác: thiếu máu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, các phản ứng dị ứng, rối loạn tiêu hóa...

Chỉ định

Phòng và điều trị mọi thể lao trong và ngoài phổi, lao sơ nhiễm và tái phát.

Chống chỉ định

- Bệnh nhân động kinh, rối loạn tâm thần thể hưng cảm;
- Bệnh gan, thận, bệnh giang mai;
- Mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Isoniazid (Rimifon, INH): viên nén 50, 100, 150mg; ống tiêm 500mg/5ml.
- Liều tấn công: mg/kg/24h dùng hàng ngày.
- Liều duy trì: 10mg/kg/lần x 3 lần/tuần hoặc 15mg/kg/24h x 2 lần/tuần.

1.6.2. Rifampicin

Dược động học

Rifampicin hấp thu tốt qua đường uống, sinh khả dụng trên 90%. Khi uống liều 600mg sau 2 - 4 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu là 7 - 9μg/ml, duy trì tác dụng 8 - 12 giờ. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc. Khoảng 80% thuốc liên kết không bền với protein huyết tương. Thuốc phân bố rộng khắp ở các mô và dịch cơ thể đặc biệt là phổi và dịch phế quản. Thuốc qua được nhau thai, sữa mẹ và dịch não tủy khi màng não vị viêm. Thuốc chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa, thải trừ khoảng 65% qua phân và khoảng 30% qua nước tiểu, phần còn lại thải qua mồ hôi, nước bọt, nước mắt. Sản phẩm thải trừ có màu đỏ, thời gian bán thải 3 - 5 giờ.

Tác dụng

- Thuốc không chỉ tác dụng diệt trực khuẩn lao, phong mạnh mà còn diệt cả các vi khuẩn gram dương như: Tụ cầu, liên cầu khuẩn nhất là tràng cầu, β tan huyết...

- Các trực khuẩn gram âm như: E.coli, trực khuẩn mủ xanh, *Haemophilus influenzae*, *Nisseria meningitis*.

Rifampicin diệt vi khuẩn cả trong và ngoài tế bào. Trong môi trường acid tác dụng của thuốc mạnh gấp 5 lần.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn.
- Viêm gan và rối loạn chuyển hóa porphyrin, nhất là người có tiền sử bệnh gan, người nghiện rượu, cao tuổi hay khi phối hợp với các thuốc cũng độc với gan (ví dụ dùng cùng với INH).
- Ngoài ra: đau đầu, mệt mỏi, ban da, thiếu máu, giảm tiểu cầu.
- Khi dùng chế độ ngắt quãng 2 lần/tuần có thể gặp hội chứng giả cúm.

Chỉ định

- Điều trị mọi thể lao (phối hợp với các thuốc khác theo phác đồ);
- Điều trị bệnh phong (phối hợp thuốc theo phác đồ);
- Phòng và điều trị viêm màng não do *Haemophilus influenzae*, *Nisseria meningitis*.
- Điều trị nhiễm khuẩn nặng do Staphylococcus kháng methicilin.

Chống chỉ định

- Suy gan nặng, rối loạn chuyển hoá porphyrin, mẫn cảm với thuốc.
- Thận trọng với người mang thai, nhất là 3 tháng cuối của thai kỳ vì dễ gây xuất huyết.

Chế phẩm và liều dùng

Rifampicin (Rimactan): Viên nang 150, 300 và 500 mg; hỗn dịch 1% lọ 120ml dùng uống; lọ thuốc bột pha tiêm 300mg và 600mg chỉ tiêm tĩnh mạch.

- Điều trị lao:
 - + Giai đoạn tấn công 10mg/kg/24h, tối đa 600mg/24h dùng hàng ngày.
 - + Giai đoạn duy trì: 10mg/kg/24h, dùng 2 – 3 lần/tuần.
- Điều trị bệnh phong: 600mg/lần/tháng, liên tục 2 năm hoặc đến khi khỏi. phối hợp với các thuốc khác như dapson và clofazimin dùng hàng ngày (theo phác đồ).

1.6.3. Ethambutol

Dược động học

Thuốc hấp thu tốt qua đường uống (80%). Khi uống liều 25mg/kg sau 2 - 4 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương là 2 - 5µg/mL. Thuốc phân bố rộng khắp cơ thể, đặc biệt thấm tốt vào hồng cầu, qua được nhau thai, sữa mẹ và dịch não tủy khi màng não bị viêm. Thuốc chuyển hóa ở gan khoảng 20%, thải

trừ qua nước tiểu, khoảng 75% thuốc thải trừ trong vòng 24 giờ đầu. Thời gian bán thải 3 - 4 giờ (có thể tăng tới 7 giờ nếu bệnh nhân suy thận nặng).

Tác dụng

Ethambutol có tác dụng kìm trực khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis* và *M. kansasii* ở nồng độ 2mg/2ml, tác dụng mạnh nhất khi đang kỳ nhân lên, không có tác dụng trên các vi khuẩn khác. Phối hợp ethambutol với rifampicin, INH sẽ tác dụng hiệp đồng và giảm kháng thuốc.

Tác dụng không mong muốn

- Với thị giác: viêm hoặc teo dây thần kinh thị giác, giảm thị lực, loạn thị, không phân biệt được màu đỏ và xanh lá cây.

- Rối loạn tiêu hoá, đau đầu, chóng mặt, đau bụng, đau khớp, phát ban, sốt, viêm dây thần kinh ngoại biên.

Chỉ định

Điều trị các thể lao, nhất là khi trực khuẩn lao đã kháng streptomycin và INH. Ethambutol phải được dùng phối hợp với các thuốc điều trị lao khác theo phác đồ.

Chống chỉ định

Bệnh nhân dị ứng, trẻ em dưới 5 tuổi, người có các bệnh ở mắt.

Chế phẩm và liều dùng

Ethambutol (*Myambutol*): viên nén 100, 250 và 400mg.

Liều tấn công: 15mg/kg/lần/24h x 2 tháng.

Liều duy trì: 30mg/kg/24h x 3 lần/tuần hoặc 45mg/kg/24h x 2 lần/tuần.

1.6.4. Streptomycin

Dược động học

Thuốc ít hấp thu qua đường uống, nhưng không bị phá hủy bởi acid dịch vị và bền vững với penicilinase. Thuốc chủ yếu dùng tiêm bắp, ngoài ra có thể dùng đường uống để diệt khuẩn tại đường tiêu hóa.

Tác dụng

Là kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn lao mạnh đặc biệt vi khuẩn lao trong hang lao (nhất là trực khuẩn lao ở giai đoạn sinh sản nhanh). Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng trên cả trực khuẩn gây bệnh phong, dịch hạch và trực khuẩn đường ruột.

Tác dụng không mong muốn

- Streptomycin gây độc với thính giác mạnh nhất trong nhóm, như rối loạn tiền đình, ốc tai, gây ù tai, giảm thính lực và điếc không hồi phục nhất là khi dùng kéo dài.

- Độc với thận (mức độ nhẹ hơn gentamycin) và phản ứng mẫn cảm (ít gặp); có tác dụng mềm cơ kiểu cura nên có thể gây liệt hô hấp gây ngừng hô hấp do liệt cơ hô hấp (nếu dùng streptomycin sau phẫu thuật có gây mê).

Chỉ định

Hiện nay được sử dụng chủ yếu trong điều trị lao và phải phối hợp với các thuốc khác.

- Điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram âm, bệnh dịch hạch.
- Nhiễm khuẩn tiêu hoá, chuẩn bị cho phẫu thuật đường tiêu hoá.
- Phối hợp với các penicilin để điều trị viêm màng trong tim do liên cầu.

Chống chỉ định

Không dùng cho người nhược cơ và phụ nữ có thai.

Chế phẩm và liều dùng

Thuốc bột pha tiêm, lọ 1 gam dạng muối sulfat.

- Điều trị bệnh lao: tiêm bắp 15 - 20mg/kg/24h, đợt điều trị trên 2 tháng, phối hợp với các thuốc điều trị lao khác (isoniazid, pyrazinamid).

Đối với người cao tuổi liều dùng từ 500 - 750mg/24h.

1.6.5. Pyrazinamid

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường uống, sau 1 - 3 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, duy trì tác dụng 8 - 12 giờ. Thuốc phân bố tốt trong các tổ chức như: nội bào, gan, phổi, thận, nhau thai, sữa mẹ và dịch não tủy khi màng não bị viêm. Thuốc chuyển hóa ở gan, thải trừ qua thận, thời gian bán thải khoảng 6 giờ.

Tác dụng

Có tác dụng kìm hãm vi khuẩn lao có cấu trúc tương tự như nicotinamid. Thuốc có tác dụng với mọi thể lao nhưng tốt nhất là trực khuẩn lao trong đại thực bào vì thuốc thấm tốt vào nội bào.

Tác dụng không mong muốn

Gây độc với gan, tăng acid uric máu nên dễ gây các cơn gout cấp. Ngoài ra có thể gây buồn nôn, nôn, mệt mỏi...

Chỉ định

Điều trị mọi thể lao, phối hợp với thuốc điều trị lao khác theo phác đồ.

Chống chỉ định

Người suy gan, suy thận, acid uric cao và rối loạn chuyển hoá porphyrin.

Chế phẩm và liều dùng

Pyrazinamid (PZA, Novamid, Zinamid): viên nén 100mg và 500mg.

- Liều tấn công: 25mg/kg/24h, dùng hàng ngày.
- Liều duy trì: 35mg/kg/24h x 3 tuần hoặc 50mg/kg/24h x 2 tuần.

2. Thuốc điều trị phong

2.1. Đại cương về bệnh phong

Bệnh phong là bệnh nhiễm khuẩn *Mycobacterium leprae*. Nếu được điều trị sớm và đúng bệnh phong có thể khỏi và không để lại di chứng. Hiện nay có 3 loại thuốc điều trị phong chủ yếu là: Dapson, Rifampicin và Clofazimin. Để làm giảm việc tạo thành các chủng đột biến kháng thuốc và tăng hoạt lực điều trị, trong điều trị bệnh phong, luôn phải kết hợp các thuốc trên với nhau.

Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), có một số phác đồ điều trị như sau:

- Bệnh phong có ít vi khuẩn: Uống Dapson 100mg/24giờ; Rifampicin 600 mg/ tháng và dùng 6 tháng.

- Đối với bệnh nhân có nhiều vi khuẩn: uống 100mg Dapson và 50mg Clofazimin/24giờ (không cần giám sát) hoặc 600mg Rifampicin và 300mg Clofazimin/ tháng (phải giám sát) và kéo dài tối thiểu 2 năm, thường là 5 năm cho đến khi kiểm tra AFB âm tính.

2.2. Các thuốc

2.2.1. Dapson (DDS)

Tác dụng

Dapson chỉ có tác dụng kìm khuẩn phong, không có tác dụng diệt khuẩn.

Tác dụng không mong muốn

- Buồn nôn, nôn, đau đầu, phát ban ở da.
- Rối loạn tâm thần, viêm da thần kinh ngoại vi;
- Thiếu máu, tan máu, đặc biệt ở người có thiếu hụt G₆PD;
- Methemoglobin;
- Hội chứng “sulfon” hay “Jarish - Herxheimer”. Hội chứng này thường xuất hiện sau khi dùng thuốc 5 - 6 tuần. Biểu hiện: sốt, vàng da, hoại tử, viêm da...

Đây là hội chứng rất nặng, cần phải ngừng thuốc ngay và hồi sức tích cực tránh tử vong.

Chỉ định

Dùng điều trị phong thường phải phối hợp với clofazimin và Rifampicin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc, suy giảm chức năng gan, thiếu hụt G₆PD hoặc met-hemoglobin.

Chế phẩm: viên nén 25mg, 100mg.

2.2.2. Clofazimin

Tác dụng

Thuốc có tác dụng kìm khuẩn phong và một số vi khuẩn gây viêm loét da (*Mycobacterium ulcerans*) và gây nên viêm phế quản mạn tính (*Mycobacterium avium*). Ngoài ra, clofazimin còn có tác dụng chống viêm và ngăn chặn sự phát triển của các nốt sần trong bệnh phong.

Tác dụng không mong muốn

Gây mất màu da, viêm ruột, tăng bạch cầu ưa acid.

Chỉ định

Dùng phối hợp với dapson và rifampicin điều trị một số thể phong.

Chống chỉ định

Người suy gan, thận.

Chế phẩm: viên nén 10 mg.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày nguyên tắc sử dụng và phân loại thuốc điều trị lao?

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

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

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

CHƯƠNG 9. THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 9

Chương 9 giới thiệu về thuốc điều trị sốt rét bao gồm: phân loại thuốc điều trị sốt rét; 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 điều trị sốt rét an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 9

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

➤ **Về kiến thức:**

- Phân loại thuốc điều trị sốt rét.
- 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 sốt rét an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 sốt rét.
- 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 9

- *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 9 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 9) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 9 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 9

- *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 9

- **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 9

1. Đại cương

1.1. Vài nét về bệnh sốt rét

- Là bệnh truyền nhiễm do ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium* gây ra, có 4 loài là: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malarie* và *Plasmodium ovale*.

- Ở Việt Nam bệnh sốt rét chủ yếu do *P. falciparum* (chiếm 80 – 85%) – là loài thường gây sốt rét ác tính; *P. vivax* chiếm 15 – 20%; *P. malarie* chiếm 1 – 2%.

- Bệnh sốt rét lây truyền qua đường máu: qua côn trùng trung gian là muỗi Anophen, qua đường truyền máu hoặc từ mẹ truyền sang con trong lúc mang thai.

1.2. Chu kỳ phát triển của ký sinh trùng sốt rét

Sự phát triển của ký sinh trùng sốt rét trải qua các giai đoạn cơ bản sau:

1.2.1. Chu kỳ tiền hồng cầu

Khi muỗi đốt người, thoa trùng (ở trong tuyến nước bọt muỗi) từ muỗi vào người sau 30 phút thoa trùng vào gan, phát triển rồi phân chia thành thể hoa cúc gọi là ký sinh trùng non (thể phân liệt mô), sau đó phá vỡ tế bào gan và giải phóng ra các mảnh trùng. Giai đoạn này gọi là giai đoạn tiền hồng cầu.

1.2.2. Chu kỳ hồng cầu

Các ký sinh trùng non đổ vào máu, chui vào các hồng cầu, phát triển rồi phân chia tiếp thành tiểu thể hoa cúc (thể phân liệt trong hồng cầu) sau đó phá vỡ hồng cầu ra ngoài tiếp tục chui vào hồng cầu khác gây nên cơn sốt rét có tính chu kỳ. Thời gian của chu kỳ hồng cầu khác nhau giữa các loài: với *P.falciparum* và *P.vivax* là 48 giờ, còn *P.malariae* là 72 giờ.

1.2.3. Chu kỳ ngoại hồng cầu

Với *P. vivax* và *P. malariae*, sau chu kỳ tiền hồng cầu, một số ký sinh trùng ở lại gan phát triển thành thể ẩn gây sốt rét tái phát.

1.2.4. Thể giao tử (thể hữu tính)

Một số ký sinh trùng ở lại huyết thanh phát triển thành giao tử. Khi muỗi hút máu, giao tử vào cơ thể muỗi rồi phát triển thành thoa trùng đến cư trú ở tuyến nước bọt của muỗi tiếp tục lây truyền bệnh cho người khác.

1.3. Phân loại thuốc điều trị sốt rét

1.3.1. Phân loại

- Thuốc cắt cơn (diệt thể phân liệt trong hồng cầu): cloroquin, quinin, artemisinin và dẫn chất, fansidar, mefloquin, halofantrin.

- Thuốc chống tái phát (diệt thể vô tính ở chu kỳ hồng cầu của *P. vivax* và *P. malariae*): primaquin.

- Thuốc chống lây truyền (diệt thể giao tử): primaquin.

- Thuốc dự phòng sốt rét (diệt thể vô tính ở chu kỳ tiền hồng cầu): fansidar, mefloquin, cloroquin.

1.3.2. Nguyên tắc điều trị

- Chẩn đoán sớm và điều trị sớm.

- Điều trị triệt để: bao gồm điều trị cắt cơn (diệt ký sinh trùng cắt cơn); điều trị triệt căn chống tái phát xa (với *P. vivax*) và diệt thể giao bào để chống lan truyền (với *P. falciparum*).

- Điều trị toàn diện: kết hợp điều trị sốt rét với nâng cao sức đề kháng của cơ thể (điều trị triệu chứng, đảm bảo dinh dưỡng và nâng cao thể trạng), giảm các hoạt động mệt nhọc và căng thẳng kéo dài.

- Tuỳ tình hình kháng thuốc để thay thuốc hoặc phối hợp thuốc.

2. Các thuốc

2.1. Cloroquin

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường uống, tiêm bắp và tiêm dưới da. Sau khi uống từ 3 - 5 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc phân bố nhanh và rộng khắp các mô.

Thuốc tập trung nhiều ở gan, nồng độ thuốc ở gan cao gấp 200 lần trong huyết tương. Thuốc vào được dịch não tủy, nhau thai và sữa mẹ. Liên kết với protein huyết tương khoảng 55%. Chuyển hóa ở gan khoảng 60%. Thải trừ chậm và chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải 5 - 7 ngày.

Tác dụng

Cloroquin có hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loại ký sinh trùng sốt rét, tác dụng vừa phải với giao bào của *P. vivax*, *P. malariae* và *P. ovale*. Không ảnh hưởng tới giao bào của *P. falciparum*. Tác dụng cắt cơn sốt rét nhanh, thời gian bán thải dài hơn quinin nên thuốc được dùng dự phòng và điều trị cắt cơn sốt rét do *P. vivax*, *P. malariae*.

Thuốc không có tác dụng trên giai đoạn ngoài hồng cầu nên để chống tái phát phải phối hợp với primaquin.

Các tác dụng khác: diệt sán lá gan và amip ở gan, ức chế miễn dịch nên dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ, rối loạn chuyển hoá porphyrin và các rối loạn ban da.

Tác dụng không mong muốn

- Liều điều trị sốt rét gây rối loạn tiêu hóa nhẹ, chán ăn, nhức đầu.

- Liều cao gây rối loạn tiêu hóa nhiều, độc với thần kinh và tâm thần như viêm dây thần kinh ngoại biên, rối loạn thính giác, thị giác, tổn thương da, suy tim, thiếu máu tan máu.

Chỉ định

- Dùng dự phòng và điều trị bệnh sốt rét (trừ vùng *P. falciparum* đã kháng thuốc).

- Điều trị lỵ amip ở gan và sán lá gan, viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ.

Chống chỉ định

Bệnh vẩy nến, rối loạn chuyển hoá porphyrin, tiền sử động kinh và bệnh tâm thần, phụ nữ có thai.

- Thận trọng: cần khám mắt trước khi dùng dài ngày và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

- Chú ý tới những người có bệnh về gan, thận, có bất thường về thính giác và thị giác, nghiện rượu, rối loạn về máu và thần kinh, thiếu hụt G₆PD (Glucose 6 phosphatase dehydrogenase).

Chế phẩm và liều dùng

Cloroquin phosphat: viên nén 250mg.

Chương trình phòng chống sốt rét Việt Nam dùng viên cloroquin phosphat 250 mg + 150 mg cloroquin base.

Điều trị sốt rét:

- Liều tính theo cân nặng: tổng liều 25mg cloroquin base/kg, chia 3 ngày:

Ngày 1: 10mg/kg thể trọng.

Ngày 2: 10mg/kg thể trọng.

Ngày 3: 5mg/kg thể trọng.

- Liều tính theo lứa tuổi:

Tuổi	Ngày 1 và 2 (viên)	Ngày 3 (viên)
<1	1/2	1/4
1-5	1	1/2
5- 12	2	1
12- 15	3	1 1/2
> 15	4	2

2.2. Quinin

Dược động học

Hấp thu qua đường uống và đường tiêm. Sau khi uống 1 - 3 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, liên kết protein huyết tương 90%. Phân bố nhiều vào gan, lách, phổi, qua được rau thai và sữa mẹ. Chuyển hóa ở gan và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa, thời gian bán thải khoảng 11 giờ, kéo dài nếu bệnh nhân suy thận, khi pH nước tiểu acid, tốc độ thải trừ sẽ tăng.

Tác dụng và cơ chế

Với ký sinh trùng sốt rét:

- Quinin có tác dụng nhanh, hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét, thuốc cắt cơn nhanh và ít bị kháng thuốc.

- Tác dụng với cả các loại ký sinh trùng đã kháng cloroquin (những vùng chưa kháng cloroquin thì dùng quinin kém hiệu quả hơn).

- Thuốc diệt được giao tử của *P. vivax* và *P. malariae* nhưng ít hiệu lực đối với giao tử của *P. falciparum*.

Ngoài ra thuốc còn có một số tác dụng khác ảnh hưởng tới nhiều cơ quan, bộ phận của cơ thể như:

- Trên thần kinh trung ương: liều nhỏ kích thích, liều cao ức chế gây buồn ngủ, giảm đau và có tác dụng hiệp đồng với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.

- Trên tim mạch: liều cao gây giãn mạch, ức chế cơ tim, hạ huyết áp (khi tiêm tĩnh mạch nhanh).

- Trên cơ trơn: làm tăng co bóp tử cung đều đặn trong những tháng cuối của thời kỳ có thai, ít tác dụng trên tử cung người bình thường hoặc người mới có thai ở thời kỳ đầu.

- Trên tiêu hoá: tăng tiết dịch tiêu hoá, liều nhỏ giúp ăn ngon, dễ tiêu hoá; liều cao gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

- Trên thân nhiệt: có tác dụng hạ sốt do ức chế trung tâm điều nhiệt ở vùng dưới đồi.

Tác dụng không mong muốn

- Hội chứng Quinin: thường gặp khi nồng độ thuốc trong máu trên 7 - 10 mg/ml với các biểu hiện như đau đầu, buồn nôn, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác. Phải ngừng thuốc khi các triệu chứng tiến triển nặng hơn như rối loạn tim mạch, rối loạn thần kinh (nhức đầu, lú lẫn, mê sảng), nếu không cấp cứu kịp có thể tử vong.

- Độc với máu: gây tan máu, giảm bạch cầu, giảm prothrombin, mất bạch cầu hạt.

- Hạ đường huyết có thể gặp khi dùng với liều điều trị.

- Khi dùng liều cao có thể gây sảy thai, dị tật bẩm sinh ở thai nhi...

Chỉ định

- Điều trị sốt rét nặng do *P.falciparum* và sốt rét ác tính hay dùng ở những vùng mà *P.falciparum* kháng cloroquin. Uống quinin sulfat kết hợp với các thuốc chống sốt rét khác như tetracyclin (hoặc doxycyclin), fansidar, mefloquin hoặc artemisinin.

- Quinin còn được chỉ định cho phụ nữ có thai (thay thế cloroquin khi bị kháng thuốc). Vì hiệu lực kém hơn cloroquin nên quinin không dùng để điều trị đợt cấp do *P. vivax*, *P. malariae* và *P. ovale*. Không dùng khi *P. falciparum* còn nhạy cảm với clorquin.

- Phòng bệnh: vì có nhiều độc tính nên quinin ít được dùng để phòng bệnh. Tuy nhiên ở những vùng *P. falciparum* kháng cloroquin khi không có mefloquin và doxycyclin có thể phòng bệnh bằng quinin.

Chống chỉ định

- Người nhạy cảm với thuốc, tiền sử có bệnh về thính giác, tim mạch, viêm dây thần kinh thị giác, nhược cơ.

- Không dùng quinin phối hợp với mefloquin ở người bệnh thiếu hụt G₆PD.

- Thận trọng: bệnh nhân suy thận phải giảm liều.

Chế phẩm và liều dùng

Quinin (Quinamin): dạng muối sulfat, hydroclorid, quinoform (dạng muối formiat): viên nén, viên bao 125mg; 200mg; 250mg và 300mg.

Quinoserum (dạng muối hydroclorid): viên nén 300mg, dung dịch tiêm 10mg/5ml, 300mg/ml, 600mg/2ml.

Quinostovasolat viên 250mg, dung dịch tiêm ống 450mg/10ml.

Quinin sulfat viên 250mg.

- Liều tính theo cân nặng: 30mg/kg thể trọng/24h, chia 3 lần x 7 ngày.

- Liều dùng tính theo tuổi:

Tuổi	Viên/ngày	Tuổi	Viên/ngày
<1	1 x 7 ngày	12-15	5 x 7 ngày
1-5	11/2 x 7 ngày	> 15	6 x 7 ngày
5- 12	3 x 7 ngày		

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

- Tiêm bắp: 30mg/kg thể trọng/24h x 7 ngày.

- Truyền tĩnh mạch: 10mg/kg mỗi 8 giờ (với 10ml/kg dịch truyền), theo dõi đến khi bệnh nhân tỉnh, chuyển sang tiêm bắp hoặc cho uống cho đủ liều điều trị.

2.3. Artemisinin và dẫn xuất

Dược động học

Artemisinin được chiết xuất từ cây Thanh hao hoa vàng (Thanh cao), ít tan nên chủ yếu dùng theo đường uống và đặt trực tràng. Hai dẫn xuất tổng hợp của artemisinin là artesunat tan trong nước dùng tiêm tĩnh mạch và artemether tan trong dầu dùng tiêm bắp.

Artemisinin cắt cơn sốt rét nhanh và ít tác dụng không mong muốn, tuy nhiên do thải trừ quá nhanh nên tỉ lệ tái phát cao, vì vậy hiện nay chủ yếu dùng các dẫn xuất bán tổng hợp là artesunat và artemether.

Artemether dùng đường uống, tiêm bắp. Artesunat dùng đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc đặt trực tràng. Sau khi tiêm bắp 4 - 9 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, liên kết với protein huyết tương 77%. Các chất này khi vào cơ thể đều được chuyển hóa thành dihydroartemisinin có tác dụng mạnh gấp 5 lần artemisinin. Các thuốc thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng

Artemisinin và các dẫn xuất có hiệu quả cao trong điều trị sốt rét.

Thuốc có tác dụng diệt thể phân liệt trong máu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét, đặc biệt tốt với sốt rét thể não do chúng *P. falciparum* gây ra, kể cả *P. falciparum* kháng cloroquin.

Thuốc không có tác dụng trên giai đoạn ở gan, trên thoa trùng và giao bào của Plasmodium. Thời gian tác dụng của thuốc ngắn nên không dùng để dự phòng và chống tái phát.

Tác dụng không mong muốn

Artemisinin và các dẫn xuất là những thuốc có độc tính thấp, sử dụng tương đối an toàn. Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua như rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, đặc biệt là sau khi uống. Có trường hợp khi dùng artesunat có thể bị ức chế nhẹ ở tim, chậm nhịp tim. Sau đặt trực tràng, artemisinin có thể kích thích gây đau rát, đau bụng và tiêu chảy.

Chỉ định

Là thuốc sốt rét được dùng nhiều ở Việt Nam, thường dùng điều trị sốt rét thể nhẹ và trung bình của cả 4 thể Plasmodium.

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

Chống chỉ định

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

Chế phẩm và liều dùng

- Artemisinin viên nén 500mg; viên đặt hậu môn 250mg.
- + Ngày đầu uống 1g/24h, chia 2 lần. Những ngày sau uống 500mg/24h x 4 ngày.
- + Đặt hậu môn: ngày đầu 1,25g/24h. Các ngày sau 100mg/24h x 4 ngày.
- Artesunat viên 50mg.
- + Liều tính theo cân nặng: ngày đầu uống 4 mg/kg, ngày thứ 2 đến ngày thứ 7 uống 2 mg/kg/24h.
- + Liều tính theo tuổi:

Tuổi	Ngày 1 (viên loại 50mg)	Ngày 2 - 7 (viên/24 giờ)
< 1	1	½
1- <5	2	1
5 - <12	3	1 ½
12-15	3	2
> 15	4	2

2.4. Các thuốc chống sốt rét khác

2.4.1. Fansidar

Viên nén sulfadoxin 500mg và pyrimethamin 25mg; ống tiêm sulfadoxin 400mg và pyrimethamin 20mg.

2.4.2. Primaquin

Viên nén primaquin phosphate 26,3mg và 13,2mg (tương ứng 15mg và 7,5mg dạng base).

2.4.3. Mefloquin

Viên nén 250mg (tương đương 228mg mefloquin base).

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại được các nhóm thuốc diệt ký sinh trùng sốt rét?

Câu 2. Trình bày được đông học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của cloroquin?

Câu 3. Trình bày được đông học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của quinin?

CHƯƠNG 10. THUỐC ĐIỀU TRỊ AMIP VÀ TRICHOMONAS VAGINALIS

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 10

Chương 10 giới thiệu về thuốc điều trị ly amip và trichomonas vaginalis bao gồm: 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 điều trị amip và trichomonas vaginalis an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 10

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày đặc điểm về bệnh do amip và do trichomonas vaginalis gây ra.
- 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 amip và trichomonas vaginalis an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 amip và trichomonas vaginalis.
- 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 10

- *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 10 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 10) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 10 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 10

- **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 10

- **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 10

1. Đại cương

1.1. Vài nét về bệnh do amip và trichomonas

Bệnh do amip và do trichomonas phổ biến ở nước ta và ở các nước nhiệt đới, điều kiện vệ sinh kém.

Bệnh Amip do sinh vật đơn bào *Entamoeba histolytica* gây ra với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau như lỵ ở đại tràng (gọi là lỵ amip), áp xe gan, não, phổi...

Trichomonas vaginalis là sinh vật đơn bào sống ở âm đạo và tuyến tiền liệt, nhưng chủ yếu gây bệnh cho phụ nữ, như viêm âm đạo, âm hộ, khí hư, viêm cổ tử cung... Nam giới nhiễm trichomonas thường không có triệu chứng gì, nhưng là nguồn lây cho phụ nữ, làm bệnh dai dẳng khó chữa và gây tái phát bệnh.

1.2. Chu kỳ phát triển của amip

Trong cơ thể amip tồn tại dưới 2 thể: thể bào tử (thể kén) và thể hoạt động.

Các bào tử sau khi xâm nhập vào cơ thể (qua đường phân, thức ăn, nước uống), sẽ thoát vỏ ở ruột non thành thể minuta. Thể minuta sống trong đại tràng, chưa gây bệnh, khi gặp thuận lợi, chúng nhân lên nhanh chóng và phát triển thành thể trưởng thành histolytica.

Thể histolytica là thể hút hồng cầu, chế ra enzym tiêu hủy các mô ở đại tràng gây tổn thương niêm mạc đại tràng, tạo ra những rối loạn đặc trưng của bệnh lỵ amip cấp. Bên cạnh đó, một số còn di chuyển tới mạch máu và cơ quan nội tạng gây tắc mạch máu, áp xe gan, áp xe phổi, áp xe não và nhiều biến chứng nguy hiểm khác.

Khi gặp bất lợi, thể histolytica sẽ chuyển thành thể bào tử có sức bền lớn, sống trong đại tràng, không gây bệnh, nhưng là nguồn tái phát nếu không điều trị triệt để. Khi thải ra ngoài theo phân sẽ nguồn lây bệnh cho người.

2. Các thuốc

2.1. Metronidazol

Dược động học

Metronidazol hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường uống. Sau khi uống 500mg 1 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu là 10µg/ml. Thuốc xâm nhập tốt vào các mô và dịch cơ thể, kể cả nước bọt, dịch âm đạo, tinh dịch, sữa mẹ và dịch não tủy. Liên kết với protein huyết tương 10 - 20%. Chuyển hóa ở gan bằng phản ứng oxy hóa, chất chuyển hóa còn hoạt tính, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 8 giờ.

Tác dụng

Metronidazol có tác dụng tốt với amip ở trong và ngoài ruột, cả thể cấp tính và mạn tính. Tác dụng tốt với *Trichomonas vaginalis* và các vi khuẩn kỵ khí gram âm, nhưng không có tác dụng trên vi khuẩn ưa khí.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp: chán ăn, buồn nôn, khô miệng, nôn mửa, tiêu chảy, nhức đầu; trường hợp nặng gây co giật, mất điều hòa, rối loạn đông máu...

Chỉ định

- Điều trị lý amip các thể: amip ruột, amip gan, amip ở các mô.
- Trị nhiễm *Trichomonas vaginalis* và các bệnh do sinh vật đơn bào khác.
- Trị các nhiễm khuẩn răng, miệng, tiêu hóa, ổ bụng, phụ khoa, hệ thần kinh trung ương, nhiễm khuẩn huyết do các vi khuẩn kỵ khí nhạy cảm.
- Dự phòng phẫu thuật đường tiêu hóa, phụ khoa (phối hợp với các kháng sinh khác).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc; bệnh nhân động kinh; rối loạn đông máu; phụ nữ mang thai 3 tháng đầu, thời kỳ nuôi con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Metronidazol (Flagyl, Klion): viên nén 250mg và 500mg; thuốc đặt 500mg, 1000mg; dịch truyền 100ml chứa 500mg; dạng gel 10% và các chế phẩm phối hợp.

- Điều trị lý amip ruột cấp và amip gan:
 - + Người lớn: 500 - 700mg/lần x 2 - 3 lần/24h x 5 - 10 ngày.
 - + Trẻ em: 35 - 40 mg/kg/24h chia 3 lần, đợt điều trị 5 - 10 ngày.
- Điều trị *Trichomonas vaginalis*:
 - Người lớn uống 750mg/24h chia 3 lần x 5 - 7 ngày hoặc 2g/24h x 3 ngày.
 - Kết hợp đặt âm đạo 1 viên 500mg/24h.
- Dự phòng phẫu thuật: uống 2g trước khi phẫu thuật 2 giờ.

2.2. Dehydroemetin

Dược động học

Thuốc gây kích ứng mạnh đường tiêu hóa nên chỉ dùng dạng viên bao để diệt amip ruột. Tiêm tĩnh mạch gây độc với tim nên thường dùng tiêm bắp sâu. Thuốc khuếch tán tốt vào các mô, tập trung nhiều ở gan, lách, phổi, thận. Thải trừ chậm qua thận, thời gian bán thải là 48 giờ.

Tác dụng

Thuốc diệt amip chủ yếu ở ngoài ruột, ít tác dụng với amip ở trong lòng ruột (trừ khi dùng dạng uống dehydroemetin). Vì vậy, thuốc thường dùng phối

hợp với cloroquin để điều trị các trường hợp bệnh nhân không dùng được dẫn xuất nitroimidazol. Thuốc không diệt được thể bào tử.

Tác dụng không mong muốn

- Trên tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
- Trên tim mạch: loạn nhịp, suy tim.
- Thần kinh cơ: yếu cơ, mỏi cơ.
- Để hạn chế tác dụng không mong muốn, cần dùng kèm vitamin B₁ và strychnin.

Chỉ định

Điều trị amip ruột và amip gan.

Chỉ nên dùng khi các thuốc an toàn hơn không thể dùng được. Phối hợp với thuốc trị thể kén để điều trị tận gốc và chống lây truyền bệnh.

Chống chỉ định

Bệnh tim mạch, bệnh thận, viêm đa dây thần kinh và phụ nữ mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 30mg/ml; 60mg/2ml và 20mg/2ml.

Liều dùng: 1 - 1,5mg/kg/24h (tối đa 60mg/24h), đợt điều trị 5 - 10 ngày.

2.3. Diloxanid

Dược động học

Diloxanid thường dùng dưới dạng muối furoat. Sau khi uống, thuốc vào ruột thủy phân tạo diloxanid base và acid furolic, chỉ có diloxanid được hấp thu vào máu và phần hấp thu này được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 48 giờ.

Tác dụng

Có tác dụng chủ yếu là diệt amip trong lòng ruột. Thuốc có hiệu quả cao với thể kén.

Tác dụng không mong muốn

Gây nôn, khô miệng, tiêu chảy, ngứa, mày đay.

Chỉ định

Điều trị amip ruột và amip thể kén.

Chống chỉ định

Phụ nữ có thai và trẻ em dưới 24 tháng tuổi.

Chế phẩm và liều dùng

- Viên nén 500mg
- Liều dùng: + Người lớn: 500mg x 3lần/24h. Đợt dùng 10 - 20 ngày.

+ Trẻ em: 20mg/kg/24h, chia 3 lần, đợt dùng 10 ngày.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của metronidazol?

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

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

CHƯƠNG 11. THUỐC ĐIỀU TRỊ GIUN, SÁN

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 11

Chương 11 giới thiệu về thuốc điều trị giun, sán bao gồm: phân loại thuốc điều trị giun, sán; 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 điều trị giun, sán an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 11

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

➤ Về kiến thức:

- Phân loại được thuốc điều trị giun, sán.
- 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 amip và trichomonas vaginalis an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 giun, sán.
- 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 11

- 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 11 (cá nhân hoặc nhóm).

- Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 11) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 11 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 11

- *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 11

- **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 11

1. Đại cương

1.1. Vài nét về bệnh giun, sán

- Bệnh giun, sán phổ biến trên thế giới và phân bố chủ yếu ở các nước kém phát triển, điều kiện vệ sinh kém.

- Ở Việt Nam do khí hậu nóng, ẩm, điều kiện vệ sinh kém nên tỉ lệ nhiễm giun, sán rất cao.

- Giun, sán có thể ký sinh ở nhiều cơ quan nhưng chủ yếu là ở ruột.

- Các loại giun sán khác nhau có sự nhạy cảm với thuốc khác nhau. Vì vậy cần xét nghiệm xem cơ thể nhiễm loại giun, sán nào để lựa chọn thuốc cho phù hợp.

1.2. Phân loại thuốc trị giun, sán

1.2.1. Thuốc trị giun

- Thuốc trị giun trong lòng ruột gồm có: piperazin, mebendazol, albendazol, thiabendazol...

- Thuốc trị giun ở ngoài ruột như: diethylcarmabazin, suramin, ivermectin.

1.2.2. Thuốc trị sán

- Thuốc trị sán trong ruột: niclosamid, quinacrin.

- Thuốc trị sán ngoài ruột: cloroquin, praziquantel, quinacrin.

2. Các thuốc trị giun

2.1. Mebendazol

Tên khác: Fugacar, Benda 500, Amfucar 500, Fubenzon 500 mg, Glocar.

Dược động học

Mebendazol là dẫn xuất benzimidazol.

Thuốc hấp thu qua đường uống, sinh khả dụng thấp (20%), chất béo làm tăng hấp thu thuốc, thải trừ chủ yếu qua phân (90 - 95%), chỉ một lượng nhỏ thải qua nước tiểu.

Tác dụng

Mebendazol là thuốc tẩy giun phổ rộng: tác dụng trên nhiều loại giun như giun đũa, giun móc, giun tóc, giun kim, giun lươn... Thuốc diệt cả trứng giun lẫn giun trưởng thành. Dùng liều cao còn có tác dụng trên nang sán. Hiệu quả điều trị trên giun đũa, giun kim, giun tóc đạt 90 - 100%, trên giun móc hiệu quả đạt 70%.

Tác dụng không mong muốn

Ở liều điều trị mebendazol dung nạp tốt, ít tác dụng không mong muốn, tuy nhiên có thể gặp rối loạn tiêu hóa (đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn). Các tác dụng không mong muốn chủ yếu do độc tố của giun giải phóng ra khi chúng bị phân hủy.

Chỉ định

Tẩy giun đũa, giun móc, giun tóc, giun kim, giun lươn và nang sán.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.
- Phụ nữ có thai, đặc biệt là 3 tháng đầu, phụ nữ nuôi con bú và trẻ em dưới 24 tháng tuổi.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:
 - + Fugaca: viên nén 500mg (1 viên duy nhất); hỗn dịch uống 20mg/ml (đóng lọ 30 ml).
 - + Vermox: viên nén 100mg, vỉ 6 viên.
- Liều dùng:
 - + Trị giun đũa, giun móc, giun tóc, giun lươn: uống một viên duy nhất loại 500 mg, có thể nhai kỹ viên thuốc trước khi nuốt.
 - + Trị giun kim: liều duy nhất 100mg/lần, có thể lặp lại liều trên sau 2 tuần.
 - + Không cần ăn kiêng hay dùng thuốc tẩy muối.

2.2. Albendazol

Tên khác: Alben, Zoben, Zentel.

Tác dụng

Albendazol có tác dụng tốt với giun đũa, giun móc, giun tóc, giun kim, giun lươn tương tự như mebendazol.

Ưu điểm: tác dụng trên giun tóc mạnh hơn mebendazol. Tác dụng tốt trên giun xoắn, ấu trùng giun di chuyển dưới da, cơ, ấu trùng sán ở các mô và sán dây các loại. Vì vậy, ngoài trị giun, albendazol còn dùng trị nang sán, sán lá gan, sán bò, sán lợn.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gây rối loạn tiêu hoá, nhức đầu.

Chỉ định

Trị giun đũa, giun móc, giun tóc, giun kim, giun lươn, ấu trùng giun; trị nang sán.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với các thành phần của thuốc, có tiền sử nhiễm độc tủy xương, phụ nữ có thai.

Chế phẩm và liều dùng

Albendazol, Zentel: viên nén 200mg và 400mg; hỗn dịch uống 100mg/5ml (lọ 20ml) hoặc hỗn dịch uống 2% và 4%, lọ 10ml.

- Liều dùng:

+ Trị giun đũa, giun móc, giun tóc: liều dùng cho người lớn và trẻ em trên 2 tuổi uống một liều duy nhất 400mg.

+ Trị giun kim: người lớn và trẻ em trên 2 tuổi uống một viên 400mg, lặp lại liều thứ 2 sau 7 ngày.

+ Trị giun lươn, sán dây: liều dùng cho người lớn và trẻ em trên 2 tuổi uống 400mg/ngày, dùng liên tục trong 3 ngày.

3. Các thuốc trị sán

3.1. Niclosamid (Tanox)

Tác dụng

Thuốc hấp thu rất ít qua ruột, nên chủ yếu dùng điều trị sán ký sinh trong ruột. Có tác dụng trên các loại sán dây (sán bò, sán lợn, sán cá và sán dải lùn). Hiệu quả trị sán đạt 85 - 95%. Không có tác dụng với ấu trùng ở các mô ngoài ruột.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là buồn nôn, nôn, đau bụng tiêu chảy.

Chỉ định

Trị sán dây (sán bò, sán lợn...), sán cá, sán dải lùn.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Không uống rượu và (thuốc có rượu) trong thời gian dùng thuốc vì rượu làm tăng sự hấp thu thuốc.
- Thận trọng: không nên dùng cho phụ nữ mang thai và thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Niclosamid viên nén 500mg; Tanox viên nén 100 mg, vỉ 6 viên.

Uống vào sáng sớm lúc đói, nhai viên thuốc và uống với ít nước.

- Người lớn và trẻ em từ 8 tuổi trở lên; uống 4 viên (loại 500mg), chia 2 lần cách nhau 1 giờ.

- Trẻ em từ 2 - 7 tuổi, uống 2 viên (loại 500mg) chia 2 lần như trên.

3.2. Praziquantel

Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn khi uống (>80%). Thuốc đạt nồng độ tối đa sau 1 - 3 giờ. Liên kết với protein huyết tương 80 - 85%, Thuốc vào được dịch não tủy và sữa mẹ; bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa. Thời gian bán thải của chất mẹ là 1 - 1,5 giờ và chất chuyển hóa là 4 giờ.

Tác dụng

Praziquantel có hoạt phổ rộng, tác dụng trên nhiều loại sán: sán lá, sán máng và sán dây; có tác dụng trên cả ấu trùng và sán trưởng thành.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là khó chịu, nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi.

Để giảm tác dụng không mong muốn nên dùng phối hợp với dexamethason hoặc prednisolon.

Chỉ định

Trị sán máng, sán lá, sán dây, ấu trùng sán.

Chống chỉ định

Trẻ em dưới 4 tuổi, phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Praziquantel (Biltricid, Cystricid) viên nén 600mg.

- Liều dùng

+ Trị sán máng, sán lá: uống 25 mg/kg/lần x 3 lần/24h, dùng 1 - 2 ngày.

+ Trị sán dây: uống 5 - 10 mg/kg, liều duy nhất.

+ Trị ấu trùng sán: uống 50mg/kg/24h, chia 3 lần, đợt dùng 15 - 20 ngày.

Thuốc nên uống trong bữa ăn, không được nhai.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại thuốc điều trị giun, sán?

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

Câu 3. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của albendazol?

Câu 4. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của niclosamid?

CHƯƠNG 12. THUỐC CHỐNG NẤM

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 12

Chương 12 giới thiệu về thuốc chống nấm bao gồm: phân loại thuốc chống nấm; 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 nấm an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 12

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

➤ **Về kiến thức:**

- Phân loại được các thuốc chống nấm.
- 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 nấm an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 nấm.
- 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 12

- *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 12 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 12) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 12 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 12

- **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 12**

- **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 12

1. Đại cương

1.1. Vài nét về bệnh nấm

Nấm là các vi sinh vật ngoài da gây bệnh.

Tùy vào mức độ tổn thương cơ học và vị trí của nó, có các loại bệnh:

- Nấm bề mặt (nhẹ nhàng nhất): lang ben, hắc bào, nấm tóc...
- Nấm ngoài da: đã ăn vào lớp biểu bì, do trichophyton gây ra.
- Nấm dưới da: ăn sâu đến lớp dưới hạ bì, tổn thương rõ ràng, do nấm fusarium gây ra.
- Nấm nội tạng: phải dùng các thuốc kháng nấm mạnh, toàn thân, do các loại nấm sợi gây ra. Ví dụ: Aspergillus phổi.

Các đối tượng dễ bị nhiễm nấm: người suy giảm miễn dịch bao gồm bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS, người già nằm lâu, bệnh nhân điều trị bằng corticoid, thuốc chống ung thư.

1.2. Phân loại thuốc

1.2.1. Dựa vào vị trí tác dụng, chia 2 nhóm:

- Thuốc trị nấm bề mặt: ketoconazol, clotrimazol, econazol, griseofulvin, nystatin...
- Thuốc trị nấm nội tạng: amphotericin B, ketoconazol, fluconazol, flucytosin...

1.2.2. Dựa vào cấu trúc hóa học, chia thành các nhóm:

- Nhóm polyen: amphotericin B, nystatin, natamycin.
- Nhóm griseofulvin: griseofulvin.
- Nhóm flucytosin: flucytosin.
- Nhóm azol: ketoconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol...
- Nhóm thuốc khác: acid benzoic, acid salicylic...

2. Các thuốc

2.1. Amphotericin B

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường uống, nên dùng đường uống để trị nhiễm nấm đường tiêu hóa. Dùng đường tiêm tĩnh mạch để trị nấm toàn thân và nội tạng. Thuốc ít vào dịch não tủy, bài tiết chậm qua thận. Thời gian bán thải khoảng 24 giờ.

Tác dụng

Amphotericin B là thuốc kháng nấm phổ rộng, có tác dụng trên nhiều loại nấm bề mặt và nội tạng như candida, cryptococcus, neoformans, aspergillus...

Tác dụng không mong muốn

- Phản ứng chung: sốt, rét run, đau cơ, đau khớp, đau đầu khi mới tiêm truyền. Để giảm tác dụng không mong muốn này cần dùng trước kháng histamin H₁ hoặc glucocorticoid.

- Độc với thận: giảm sức lọc cầu thận, hoại tử thận.

Chỉ định

- Trị các loại nấm bề mặt da, niêm mạc, miệng, âm đạo, bàng quang...
- Trị các bệnh nấm nội tạng do các chủng nhạy cảm bằng đường tiêm.
- Dự phòng và điều trị nấm cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: amphotericin B (fugizon):

+ Dạng uống viên 100mg ~ 100.000 UI, hỗn dịch, siro 10mg/ml và 100mg/ml.

+ Dạng tiêm: lọ thuốc bột 50mg (50.000 UI).

- Liều dùng:

+ Tiêm truyền: liều khởi đầu 0,25mg/kg sau tăng dần lên tối đa 1,5 mg/kg.

+ Uống 100 - 200mg x 4 lần/24h.

Thời gian điều trị tùy theo mức độ bệnh, trường hợp nặng có thể kéo dài hàng tháng.

2.2. Nystatin

Chế phẩm được chiết từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces nousei*.

Dược động học

Nystatin hấp thu kém qua đường uống, không hấp thu qua da và niêm mạc. Thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng chưa chuyển hóa.

Tác dụng

Thuốc có tác dụng kìm khuẩn hoặc diệt nấm tùy thuộc vào liều dùng và độ nhạy cảm riêng của từng loại nấm. Nhạy cảm nhất với nystatin là các nấm men và nấm *Candida albicans*.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc dung nạp tốt, ít độc, có thể dùng cho mọi lứa tuổi.

Một số tác dụng không mong muốn là dị ứng (mày đay, ban đỏ...), rối loạn tiêu hóa chủ yếu do Candium (sản phẩm phân giải của Candida) gây nên.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị nhiễm nấm Candida ở miệng, đường tiêu hóa và âm đạo.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: Nystatin (Fungicidin, Mycostatin), dạng viên đặt âm đạo 100.000; 500.000UI. Viên nén 100.000; 500.000UI hoặc hỗn dịch 100.000 UI/ml. Ngoài ra còn có các dạng viên đặt phối hợp với metronidazol (flagystatin), cloroquin.

- Liều dùng:

+ Trị nấm Candida tiêu hóa: uống 500.000 - 1.000.000UI x 3 - 4 lần/24h.

+ Trị nấm Candida miệng: 100.000UI x 4 lần/24h, ngậm hoặc dùng hỗn dịch.

+ Trị nấm âm đạo: 100.000 - 200.000UI/24h, dạng viên đặt hay kem bôi âm đạo.

+ Trị nấm da: bôi 2 - 4 lần/24h, dạng kem hoặc thuốc mỡ.

2.3. Griseofulvin

Dược động học

Thuốc ít hấp thu qua đường uống (dạng bột siêu mịn hấp thu tốt hơn), thuốc hấp thu tăng lên khi uống trong hoặc sau bữa ăn có nhiều chất béo.

Thuốc phân bố nhiều tới da, tóc, móng, gan, mô mỡ và cơ xương. Tích lũy nhiều trong các tế bào tiền thân keratin, có ái lực cao với mô nhiễm bệnh.

Chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa chính là demethylgriseofulvin mất hoạt tính.

Tác dụng

Griseofulvin được phân lập chủ yếu từ *Penicillium griseofulvin*. Thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển của nấm da *Trichophyton*, *Mycrosporum* và *Epidermophyton floccosum*. Thuốc không có tác dụng với nấm candida và các nấm nội tạng.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là nhức đầu, rối loạn tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn), ban da; ngoài ra còn gặp: rối loạn cảm giác, viêm dây thần kinh ngoại biên, giảm bạch cầu...

Chỉ định

Điều trị các loại nấm da, tóc và móng nhạy cảm.

Chống chỉ định

Rối loạn chuyển hóa porphyrin, suy gan.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: griseofulvin (fulvicin, gulvin).
- + Dạng bột mịn: viên nén; viên nang 250 và 500mg; hỗn dịch 125mg/5ml.
- + Dạng bột siêu mịn: viên bao phim 125, 165, 250 và 330mg.
- + Thuốc mỡ 5% griseofulvin.
- Liều dùng:
 - + Dạng bột mịn: 500 - 1000mg/24h, uống 1 lần hoặc chia 2 - 4 lần.
 - + Dạng bột siêu mịn: 5-10mg/kg/24h (tối đa 750mg/24h).

Thời gian điều trị ít nhất là từ 2 - 4 tuần liên tục, có thể kéo dài tới 12 tháng.

2.4. Ketoconazol

Dược động học

Ketoconazol hấp thu qua đường uống, tốt nhất ở pH acid. Thuốc phân bố vào các mô mềm, da, gân và các dịch như nước bọt, dịch khớp, mật, nước tiểu; thuốc qua nhau thai và sữa mẹ nhưng không qua được hàng rào máu não. Liên kết với protein huyết tương khoảng 90%, chuyển hóa ở gan, thải trừ qua mật, thời gian bán thải khoảng 8 - 12 giờ.

Tác dụng

Ketoconazol là thuốc kháng nấm phổ rộng, tác dụng trên nhiều loại nấm gây bệnh, bao gồm nấm bề mặt da, nấm niêm mạc và nội tạng. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng với một số vi khuẩn gram dương.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, đầy hơi, tiêu chảy...
- Rối loạn nội tiết: thiếu năng tuyến thượng thận, gây chứng vú to ở nam giới, giảm tình dục.

Chỉ định

- Điều trị các bệnh do nhiễm nấm nhạy cảm ở da, tóc, móng, đường tiêu hóa và nội tạng.
- Dự phòng và trị nấm ở người suy giảm miễn dịch và viêm da do tăng tiết bã nhờn.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: ketoconazol (nizoral, ketoderm, fungoral) viên nén 200mg, hỗn dịch 100mg/5ml; kem bôi 20%, dầu gội đầu 2%.
- Liều dùng:
 - + Người lớn: 200 - 400mg/24h.

+ Trẻ em trên 2 tuổi: 3,3 - 6,6 mg/kg/24h, uống trong hoặc sau khi ăn.

Dạng kem bôi: ngày dùng 1 - 2 lần. Dầu gội trị nấm tóc: gội 2 lần/tuần.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại được các thuốc điều trị nấm?

Câu 2. Trình bày được động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của amphotericin B?

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

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

CHƯƠNG 13. THUỐC KHÁNG VIRUS

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 13

Chương 13 giới thiệu về thuốc kháng virus bao gồm: phân loại thuốc kháng virus; 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 kháng virus an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 13

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

➤ **Về kiến thức:**

- Phân loại được các thuốc kháng virus.
- 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 kháng virus an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 kháng virus.
- 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 13

- *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 13 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 13) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 13 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 13

- *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 13

- **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 13

1. Đại cương

1.1. Vài nét về virus

Virus chưa có cấu tạo tế bào nên mỗi virus được gọi là các hạt virus hay virion, gồm 2 phần:

- Lớp vỏ: được cấu tạo là lớp protein gọi là capsid. Một số lớp còn có lớp vỏ lipoprotein bao bọc bên ngoài capsid. Lớp vỏ có tác dụng bảo vệ nhân acid nucleic và chứa các kháng nguyên gây khó khăn cho phản ứng bảo vệ của cơ thể.

- Nhân acid nucleic: mỗi loại virus chỉ có một loại acid nucleic là AND hoặc ARN. Dựa vào đặc điểm này mà có thể chia virus thành 2 loại là virus có cấu trúc AND và virus có cấu trúc ARN.

1.2. Phân loại thuốc

1.3.1. Phân loại theo cơ chế tác dụng

- Ức chế thoát vỏ: amantadin, rimantadin...
- Ức chế ADN polymerase và ARN polymerase:
 - + Ức chế ADN polymerase: acyclovir, valacyclovir, foscarnet, foscarnet...
 - + Ức chế ARN polymerase: ribavirin...
- Ức chế giải phóng virus ra khỏi tế bào: zanamivir...
- Điều hoà miễn dịch: interferon.

1.3.2. Phân loại theo tác nhân gây bệnh

- Thuốc kháng virus herpes: acyclovir, valacyclovir, foscarnet.
- Thuốc kháng virus hô hấp: amantadin, rimantadin, ribavirin...
- Thuốc kháng HIV:
 - + Thuốc ức chế reverse transcriptase nucleosid (NRTI): zidovudin, Lamivudin, stavudin, zalcitabin, abacavir.
 - + Thuốc ức chế reverse transcriptase không nucleosid (NNRTI): nevirapin, delavirdin, efavirenz...
 - + Thuốc ức chế protease: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir...
- Thuốc kháng virus viêm gan: interferon.

2. Thuốc kháng herpes

Acyclovir

Dược động học

Acyclovir có thể dùng đường uống, tiêm hoặc dùng tại chỗ. Sinh khả dụng đường uống từ 15 - 30%, thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thu thuốc. Sau khi uống 1 - 2 giờ, đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc phân bố rộng rãi vào dịch cơ thể và các cơ quan như não, thận, phổi, gan. Nồng độ thuốc ở dịch não tủy xấp xỉ 50% nồng độ trong huyết thanh. Liên kết với protein huyết tương thấp (khoảng 20%). Thải trừ qua thận, thời gian bán thải 3 - 4 giờ.

Tác dụng

Acyclovir phát huy hiệu lực đặc hiệu trên các virus Herpes như HSV1, HSV2, VZV và EBV.

Tác dụng không mong muốn

- Đường uống: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, nhức đầu, ban da.
- Đường tiêm: đau và viêm tĩnh mạch nơi tiêm, rối loạn chức năng thận. ít gặp là các rối loạn về thần kinh, tâm thần như ảo giác, ngủ lịm, động kinh.
- Dùng ngoài, gây kích ứng, nóng rát, đau nơi bôi thuốc.

Chỉ định

- Dự phòng và điều trị các bệnh do nhiễm HSV1 và HSV2 ở da, niêm mạc, thần kinh và sinh dục.
- Điều trị bệnh zona cấp do VZV, như zona mắt, phổi, thần kinh.
- Dự phòng và điều trị nhiễm virus ở người suy giảm miễn dịch, cấy ghép cơ quan, bệnh thủy đậu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

Acyclovir (zovirax, avirax), viên 200 - 800mg. Bột pha tiêm 250 - 1000mg.

Hỗn dịch uống 5g/125ml, 4g/50ml. Các dạng kem, thuốc mỡ 3% và 5%.

Người lớn: 200 - 800mg/lần x 5 lần/24h, đợt điều trị 5 - 7 ngày.

Trẻ em: 20mg/kg (tối đa 800mg) x 4 lần/24h.

Các thuốc tương tự acyclovir: Ganciclovir, famociclovir, valacyclovir.

3. Thuốc kháng virus hô hấp

3.1. Amantadin và rimantadin

Dược động học

Cả hai thuốc đều hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Amantadin phân bố rộng khắp cơ thể và xâm nhập nhanh vào hệ thần kinh. Trong khi đó rimantadin lại không qua được hàng rào máu não. Amantadin ít chuyển hoá, còn rimantadin

được chuyển hoá ở gan. Các thuốc đều thải trừ qua thận, thời gian bán thải của rimantadin là 24 - 36 giờ, của amantadin là 12 - 18 giờ.

Tác dụng

Amantadin có tác dụng ức chế đặc hiệu sự sao chép của virus Influenza A và Rubella. Nồng độ ức chế từ 0,03 - 1µg/ml.

Rimantadin là dẫn xuất alpha methyl của amantadin, có tác dụng tương tự amantadin nhưng hoạt tính mạnh hơn từ 4 - 10 lần.

Chỉ định

Phòng và điều trị bệnh cúm do Influenza A.

Tác dụng không mong muốn

Gây kích ứng tiêu hoá, rối loạn thần kinh như chóng mặt, ảo giác, động kinh... vì vậy thận trọng ở bệnh nhân có rối loạn tâm thần. Rimantadin do không qua hàng rào máu não nên ít gây tác động trên thần kinh hơn amantadin. Cả hai thuốc đều gây độc với bào thai và có thể gây quái thai.

Chế phẩm và liều dùng

Amantadin: 100mg x 2 lần/24h x 5 - 7 ngày.

Rimantadin: 200mg/24h. Người già, suy thận dùng 100mg/24h.

3.2. Ribavirin

Dược động học

Ribavirin có thể dùng qua đường uống, tiêm tĩnh mạch và phun mù. Phân bố tốt vào các mô trừ não. Chuyển hoá ở gan và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải 18 - 36 giờ.

Tác dụng

Ribavirin là dẫn xuất guanosin tổng hợp, có tác dụng trên các virus hợp bào đường hô hấp, Influenza, Herpes simplex, sốt Lassa và viêm gan cấp.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gặp là thiếu máu, tăng bilirubin, tăng acid uric. Khi dùng kéo dài theo đường uống có thể gây các rối loạn tiêu hoá, thần kinh. Đường phun mù có thể gây kích ứng tại chỗ.

Chỉ định

- Nhiễm virus hợp bào hô hấp.
- Bệnh cúm do virus Influenza typ A, B.
- Trị sốt Lassa, sốt xuất huyết do virus.
- Giai đoạn mới nhiễm HIV.
- Viêm gan A, B cấp.

- Nhiễm Herpes.

Chống chỉ định

Không dùng cho người mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

Ribavirin (Riuazole), viên 200mg, siro 100mg/ml. Thuốc tiêm lọ 200mg và ống tiêm 100mg/ml.

Uống: 15 - 20mg/kg/24h, chia 3 - 4 lần.

Tiêm: 20 - 35mg/kg/24h, tiêm tĩnh mạch.

4. Thuốc kháng HIV

4.1. Thuốc ức chế reverse transcriptase nucleosid

Dược động học

Zidovudin hấp thu được qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng 60 - 70%, bị giảm khi uống cùng thức ăn có nhiều chất béo. Sau khi uống 30 - 90 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Liên kết với protein huyết tương khoảng 35%, phân bố rộng rãi trong cơ thể. Chuyển hoá ở gan thành chất không có hoạt tính. Thải trừ phần lớn qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 1 giờ và kéo dài hơn ở bệnh nhân suy gan, suy thận.

Tác dụng

Zidovudin là dẫn xuất thymidin, có tác dụng ức chế sự sao chép của các Retrovirus, nhất là HIV.

Tác dụng không mong muốn

- Suy tủy: thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính.
- Da: nổi ban, nhiễm sắc tố móng tay, rụng lông, tóc và hoại tử da.
- Gan: viêm gan ứ mật, thoái hoá mỡ.

Ngoài ra, rối loạn tiêu hoá (đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy), rối loạn thần kinh (nhức đầu, mất ngủ, chóng mặt, lú lẫn, hưng cảm, co giật).

Chỉ định

Nhiễm HIV/AIDS (chủ yếu kéo dài cuộc sống, giảm nhiễm khuẩn cơ hội, cải thiện được triệu chứng bệnh và giảm tốc độ phát triển thành bệnh AIDS).

Phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con khi mang thai.

Chống chỉ định

Bạch cầu trung tính thấp dưới $0,75 \times 10^9/\text{lít}$, hoặc hemoglobin thấp dưới 75g/lít. Người mẫn cảm thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

Zidovudin (Azidothymidin, AZT) viên 100 - 300mg. Siro 50mg/ml. Dung dịch tiêm truyền 10mg/ml.

Liều dùng: 100 - 200mg x 3 - 4 lần/24h.

Các thuốc tương tự như zidovudi: Didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin.

4.2. Các thuốc ức chế protease

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khoảng 1 giờ, sinh khả dụng khoảng 65%, hấp thu giảm khi thức ăn có nhiều chất béo, liên kết với protein huyết tương khoảng 60%. Chuyển hóa ở gan, thải trừ chủ yếu qua phân, thời gian bán thải khoảng 2 giờ.

Tác dụng

Indinavir và các chất ức chế protease của HIV khác có tác dụng bằng cách gắn thuận nghịch với protease của virus. Kết quả là các virus không trưởng thành và không lan truyền sang các tế bào lành khác.

Thuốc thường được phối hợp với các thuốc kháng RT.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Ngoài ra: rối loạn thị giác, mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt, dị cảm, suy thận, rối loạn phân bố mỡ, tăng đường huyết. Các phản ứng dị ứng như ban da, ngứa.

Liều dùng

Người lớn: 800mg x 3 lần/24h. Uống cách xa bữa ăn.

Các thuốc ức chế protease khác: Saquinavir, ritonavir, nelfinavir.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại được các thuốc kháng virus?

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

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

CHƯƠNG 14. HORMON VÀ CÁC THUỐC KHÁNG HORMON

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 14

Chương 14 giới thiệu về thuốc hormon và các thuốc kháng hormon bao gồm: khái niệm, đặc điểm, chỉ định chính của hormon; 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 hormon và các thuốc kháng hormon an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 14

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được khái niệm, đặc điểm, chỉ định chính của hormon.
- 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 hormon và các thuốc kháng hormon an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 hormon và các thuốc kháng hormon
- 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 14

- *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 14 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 14) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 14 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 14

- *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 14

- **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 14

1. Đại cương

1.1. Khái niệm

Hormon (còn gọi là nội tiết tố) là những sản phẩm hóa học được tiết ra từ tuyến nội tiết. Ngày nay nhờ khoa học phát triển người ta nhận thấy ngoài tuyến nội tiết còn nhiều tổ chức tế bào khác, thậm chí cả tế bào thần kinh cũng tiết ra nội tiết tố. Chính vì thế định nghĩa cổ điển về Hormon không còn phù hợp.

Hiện nay người ta định nghĩa hormon là những chất truyền tin hóa học được các tế bào đặc biệt sản xuất ra với một lượng rất nhỏ. Hormon được bài tiết vào máu và được vận chuyển tới các tế bào đáp ứng để điều hòa chuyển hóa và hoạt động của các tế bào.

Khác với hormon, các chất dẫn truyền thần kinh được tế bào thần kinh bài tiết vào khe synap và tác dụng lên các receptor tại các tế bào thần kinh hoặc tế bào nhận liên kế. Tuy nhiên, hormon và chất dẫn truyền thần kinh rất giống nhau về cơ chế và có mối quan hệ mật thiết với nhau nên hệ thần kinh và hệ nội tiết thường được gọi chung là hệ thống thần kinh - nội tiết.

1.2. Đặc điểm chung

- Mỗi hormon đều có tác dụng đặc hiệu trên một loại tế bào đích của cơ quan hoặc tổ chức nhất định của cơ thể.

- Hormon tác dụng và chịu tác dụng theo cơ chế điều hòa xuôi và điều hòa ngược qua trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến đích. Vì vậy, một tuyến nào đó bị rối loạn sẽ ảnh hưởng tới sự bài tiết của Hormon tuyến khác và sẽ gây rối loạn tuyến khác.

- Hormon bài tiết theo nhịp sinh học. Tùy loại hormon mà sự bài tiết có thể theo chu kỳ ngày đêm (như glucocorticoid), theo tháng (hormon sinh dục nữ), theo mùa (hormon tuyến giáp).

- Hoạt tính của hormon được tính bằng đơn vị sinh học (ví dụ: đơn vị ếch, đơn vị thỏ, đơn vị mèo...), đơn vị quốc tế (UI) hoặc bằng đơn vị khối lượng (mg, µg...).

1.3. Chỉ định chính

Hormon thường được dùng trong các trường hợp sau:

- Dùng thay thế hoặc bổ sung khi cơ thể thiếu hormon. Ví dụ: dùng hormon sinh dục nữ cho phụ nữ cắt buồng trứng hoặc dùng các corticoid cho người thiếu năng vỏ thượng thận...

- Dùng đối kháng khi thừa hormon. Ví dụ: bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc hormon, có thể dùng estrogen để đối kháng.

- Dùng chẩn đoán bệnh của tuyến nội tiết. Ví dụ: dùng dexamethason chẩn đoán hội chứng Cushing.

- Ngoài ra còn có các áp dụng khác tùy thuộc vào hormon cụ thể.

Ví dụ: Hormon glucocorticoid dùng làm thuốc chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch, hormon androgen dùng làm thuốc tăng đồng hóa protid...

1.4. Phân loại

Dựa vào cấu trúc hóa học chia 2 nhóm:

- Hormon có cấu trúc protein và acid amin: hormon vùng dưới đồi, tuyến yên, tuyến tụy, tuyến giáp và tuyến cận giáp.

- Hormon có cấu trúc steroid: hormon vỏ thượng thận, hormon sinh dục.

2. Hormon vỏ thượng thận

Hormon vỏ thượng thận gồm 3 loại:

- Mineralocorticoid do lớp cầu (lớp ngoài cùng) tiết ra.

- Glucocorticoid do lớp bó (lớp giữa) tiết ra.

- Androgen do lớp lưới (lớp trong) tiết ra.

2.1. Glucocorticoid

Glucocorticoid tự nhiên do vùng bó vỏ thượng thận sản xuất ra gồm có 2 chất là hydrocortison (cortisol) và cortison.

Glucocorticoid tổng hợp gồm rất nhiều chất khác nhau.

Dược động học

Các glucocorticoid tự nhiên và dẫn xuất của nó được dùng qua nhiều đường: uống, tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, phun mù và bôi trên da. Nhìn chung các glucocorticoid hấp thu tốt qua đường uống. Phân bố vào tất cả các mô trong cơ thể, qua được rau thai và sữa mẹ một lượng nhỏ. Thuốc liên kết protein huyết tương trên 90%, chủ yếu là globulin. Chuyển hóa ở gan và thải trừ chủ yếu qua thận.

Tác dụng

Ở nồng độ sinh lý các chất này cần cho cân bằng nội môi, tăng sức chống đỡ của cơ thể với stress và duy trì các chức năng khác của cơ thể.

- Tác dụng trên chuyển hóa: glucocorticoid có tác dụng trên chuyển hóa glucid, protid, lipid và chuyển hóa muối nước.

- Tác dụng trên các cơ quan và tuyến: trên thần kinh trung ương, tiêu hóa, máu và tổ chức hạt.

- Tác dụng chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch.

Tác dụng không mong muốn

- Gây phù, tăng huyết áp do giữ ion natri và nước.

- Gây viêm loét hoặc tái phát viêm loét ở dạ dày - tá tràng.
- Vết thương chậm liền sẹo, dễ bị nhiễm khuẩn, nhiễm nấm (do ức chế miễn dịch).
- Tăng huyết áp, tăng đường huyết, làm nặng thêm bệnh đái tháo đường.
- Gây nhược cơ, teo cơ, mỏi cơ do giảm kali huyết.
- Gây loãng xương, xốp xương, rối loạn phân bố mỡ (hội chứng cushing).
- Suy thượng thận cấp khi ngừng thuốc đột ngột.

Ngoài ra có thể gặp các tác dụng không mong muốn khác như: đục thủy tinh thể, mất ngủ, rối loạn tâm thần. Khi dùng tại chỗ có thể gây viêm da, teo da, rạn da.

Chỉ định

- Điều trị thay thế khi vỏ thượng thận không tiết đủ hormon (thiếu năng vỏ thượng thận cấp và mạn tính hoặc thiếu năng thượng thận thứ phát do rối loạn vùng dưới đồi, rối loạn tuyến yên).
- Điều trị các bệnh tự miễn dịch (bệnh collagen) như: lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, thấp tim và dùng trong các phẫu thuật cấy ghép cơ quan để chống phản ứng loại mảnh ghép của cơ thể.
- Điều trị dị ứng, sốc phản vệ và các bệnh liên quan đến phản ứng dị ứng như hen phế quản, viêm mũi dị ứng, mày đay, viêm da tiếp xúc...
- Điều trị viêm cơ, khớp, viêm da...
- Chẩn đoán hội chứng cushing.

Chống chỉ định

- Loét dạ dày - tá tràng; mẫn cảm với thuốc, nhiễm nấm, virus, đang dùng vaccin sống.
- Thận trọng trong bệnh đái tháo đường, phù, cao huyết áp; loãng xương. Do đó phải theo dõi huyết áp và glucose máu.

Bảng 14.1. Một số chế phẩm và liều dùng thông dụng của các glucocorticoid

Tên thuốc	Liều thường dùng cho người lớn	Chế phẩm
Hydrocortison	Tần công 60 - 100mg/24h Duy trì 20 - 80 mg/24h, uống, tiêm bắp	Viên nén 10mg, hỗn dịch 125mg/5ml, thuốc mỡ tra mắt
Prednisolon	Uống 5 - 60 mg/24h	Viên nén, viên nang 5mg; Thuốc mỡ, kem 0,5% và 1%

Dexamethason	Uống 3 - 6 mg/24h Tiêm 4 - 20mg/24h, tiêm bắp, tĩnh mạch.	Viên nén 0,5mg và 1mg Ống tiêm 5mg/5ml và 15mg/3ml dạng muối acetat
Triamcinolol (Triam, kenacort)	Uống 20 - 40mg/24h Tiêm 40 - 80mg/24h	Viên nén 1; 2 và 4mg, ống tiêm 40mg/ml; 80mg/2ml hoặc 50mg/2ml
Methyl prednisolon	Uống tán công 20 - 40mg/24h; duy trì 4 - 20mg/24h. Tiêm tĩnh mạch 20 - 60mg/24h Tiêm bắp 40 - 120mg/lần/10 ngày.	Viên nén 4mg; hỗn dịch 40mg/ml, 80mg/2ml, lọ thuốc bột 20 và 40mg.

2.2. Mineralocorticoid (gồm có loại tự nhiên và loại tổng hợp)

Chỉ định dùng trong thiếu năng tuyến thượng thận mạn tính (bệnh Addison); sốc nhiễm khuẩn và ngộ độc cấp.

3. Hormon tuyến tụy

Tuyến tụy vừa là tuyến nội tiết, vừa là tuyến ngoại tiết. Các hormon tuyến tụy được bài tiết ở đảo tụy (đảo Langerhans), bao gồm:

- Glucagon do tế bào alpha tiết ra, có vai trò làm tăng đường huyết.
- Insulin do tế bào beta đảo Langerhans tiết ra, có vai trò làm hạ đường huyết.
- Somatostatin do tế bào alpha tiết ra có vai trò ức chế hormon GH của tuyến yên.

Nói chung các hormon này đều có vai trò trong chuyển hóa của cơ thể, đặc biệt duy trì nồng độ glucose máu ổn định, trong đó quan trọng nhất là Insulin.

Insulin

Dược động học

Khi uống, insulin bị thủy phân ở đường tiêu hóa làm mất tác dụng. Dùng đường tiêm, thuốc hấp thu qua đường tiêm bắp nhanh hơn tiêm dưới da, khi thật khẩn cấp có thể tiêm tĩnh mạch. Thời gian bán thải ngắn (<10 phút nếu tiêm tĩnh mạch) nên người ta thường bào chế dưới dạng phối hợp với kẽm và protamin để duy trì tác dụng kéo dài. Insulin chuyển hóa ở gan bằng phản ứng thủy phân dây nối peptid và cắt cấu trúc disulfid làm mất hoạt tính, insulin thải trừ qua nước tiểu.

Bảng 14.2. Một số thông số dược động học của các loại Insulin

Loại Insulin	Thời gian đạt C_{max} (giờ)	Thời gian tác dụng (giờ)
Tác dụng ngắn: insulin thường, insulin hòa tan	1 - 2	5 - 7
Tác dụng trung bình: isophane	4 - 12	20 - 28
Tác dụng kéo dài: insulin kẽm, insulin protamin kẽm	10 - 20	36

Tác dụng

- Trên chuyển hóa Glucid: insulin có tác dụng làm giảm glucose máu do:
 - + Giúp glucose dễ xâm nhập vào tế bào, đặc biệt là tế bào gan, cơ và mô mỡ bằng cách làm giàu chất vận chuyển glucose ở màng tế bào.
 - + Thúc đẩy tổng hợp và ức chế phân hủy glycogen bằng cách kích thích glycogen synthetase và ức chế glycogen phosphorylase.
- Trên chuyển hóa lipid: tăng tổng hợp và dự trữ lipid ở gan, ngăn cản phân giải mỡ và ức chế tạo các chất ceton nhờ ức chế hoạt tính của lipase nhạy cảm với hormon. Kết quả, làm giảm nồng độ acid béo tự do và glycerol trong huyết tương.
- Trên chuyển hóa protid: thúc đẩy đồng hóa protid bằng cách làm acid amin dễ xâm nhập vào tế bào để tổng hợp protein. Đặc biệt ở thành mạch, Insulin tham gia vào tạo glycoprotein cấu trúc, do đó nếu thiếu Insulin thành mạch dễ bị tổn thương.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp và nguy hiểm nhất là hạ đường huyết, triệu chứng gồm: toát mồ hôi, run, đói, rối loạn thị giác, mất ý thức.

Các phản ứng dị ứng hay gặp khi dùng insulin động vật. Để hạn chế phản ứng dị ứng nên dùng prednisolon trước.

Chỉ định

- Điều trị bệnh đái tháo đường typ I (đái tháo đường phụ thuộc insulin).
- Điều trị đái tháo đường typ II khi các thuốc chống đái tháo đường tổng hợp không còn hiệu quả.
- Trẻ em gầy yếu, kém ăn, suy dinh dưỡng, nôn nhiều và rối loạn chuyển hóa đường (truyền glucose kết hợp với insulin).
- Gây cơn sốc insulin để điều trị bệnh tâm thần (tạo cơn hạ glucose huyết đột ngột và mạnh).

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: ống tiêm chứa 5; 10; 40; 80 và 100UI/ml. Ở Việt Nam thường dùng 2 loại hàm lượng: 40UI/ml (lọ 10ml, dùng cho bơm tiêm) và 100UI/ml (ống 3ml dùng cho bút tiêm).

+ Insulin tác dụng nhanh: các insulin hòa tan hay insulin thường có thể tiêm bắp, dưới da và tĩnh mạch. (Biệt dược: Actrapid MC, Valosulin, Neusulin).

+ Insulin tác dụng trung bình: insulin isophan (protamin insulin), insulin 2 pha, insulin globulin kẽm, insulin kẽm (Biệt dược: Insulatard HM; Monotard HM, Umulin Zinc...).

+ Insulin tác dụng chậm: Insulin protamin kẽm và insulin kẽm dạng hỗn dịch (Biệt dược: Lente MC; Ultra lente MC...).

- Liều dùng: tùy thuộc vào nhu cầu của từng người bệnh.

- Liều khởi đầu cho người lớn thông thường 20 - 40UI/24h, tăng dần khoảng 2UI/24h cho tới khi đạt được nồng độ mong muốn trong máu.

4. Hormon tuyến giáp và thuốc kháng giáp

4.1. Hormon tuyến giáp

Hormon tuyến giáp thường được gọi là: “Hormon chuyển hóa” của cơ thể. Có 2 loại hormon khác nhau được sản xuất từ tuyến giáp: Thyroxin (T_4) và Triiodothyronin (T_3); kiểm soát tốc độ chuyển hóa của cơ thể và quá trình oxy hóa của tế bào.

Calcitonin có vai trò chủ yếu điều hòa nồng độ calci trong máu.

4.1.1. Hormon T_3 và T_4

Sinh tổng hợp hormon tuyến giáp

Thùy trước tuyến yên bài tiết ra hormon hướng giáp TSH, chất này kích thích tuyến giáp bài tiết ra hormon tuyến giáp là Thyroxin và triiodothyronin. Để tổng hợp ra 2 hormon này cần nguồn Iod từ thức ăn. Iod từ thức ăn dưới dạng muối Iod sau khi hấp thu vào máu sẽ được chuyển tới tuyến giáp. Tại đây sẽ xảy ra quá trình oxy hóa iodid thành Iod tự do nhờ enzym peroxydase, Iod tự do sẽ kết hợp với các tiền chất của tuyến giáp là Thyrosin nằm trong phức hợp Thyroglobin để tạo thành hormon tuyến giáp. Quá trình này cũng được thực hiện nhờ enzym proxydase.

Tác dụng

Hầu hết các tế bào trong cơ thể, đặc biệt là tế bào thần kinh (trừ não và tinh hoàn người trưởng thành) là tế bào đích của hormon tuyến giáp.

- Trên quá trình chuyển hóa:

+ Trên quá trình sinh nhiệt: hormon tuyến giáp làm tăng tiêu thụ oxy và sinh nhiệt ở hầu hết các mô.

+ Trên chuyển hóa hydratcarbon: làm tăng cường hấp thu glucose ở ruột, giảm tổng hợp glycogen ở gan và tăng sử dụng glucose ở các mô.

+ Trên chuyển hóa protid: kích thích tổng hợp protein, có thể trực tiếp qua quá trình hoạt hóa ARN - polymerase hoặc gián tiếp qua kích thích bài tiết hormon tăng trưởng GH. Liều cao gây tăng thoái hóa protein.

+ Trên chuyển hóa lipid: tăng cường phân hủy lipid nhất là triglycerid, phospholipid và cholesterol. Tăng tạo acid mật từ cholesterol làm giảm cholesterol máu. Vì thế, thiếu năng tuyến giáp sẽ gây tăng cholesterol máu.

+ Trên chuyển hóa muối nước: tăng sức lọc ở cầu thận, giảm tái hấp thu ở ống thận và có tác dụng lợi tiểu.

+ Với các vitamin: Hormon tuyến giáp làm tăng sử dụng các vitamin:

Thiamin, Riboflavin, acid ascorbic và cyanocobalamin. Vì thế, khi ưu năng tuyến giáp cần phải bổ sung các vitamin này.

- Trên quá trình tăng trưởng:

+ Hormon tuyến giáp cần cho sự phát triển của não nhất là trong giai đoạn hình thành, giúp phát triển xương, răng, dinh dưỡng da, lông, tóc, móng (kết hợp với GH); Vì vậy, nếu cơ thể thiếu hormon này trong giai đoạn phát triển sẽ gây chậm phát triển trí tuệ, trẻ đần độn, phù niêm dịch, chậm lớn, người lùn, chi ngắn, bắp thịt mềm nhũn...

- Trên cơ quan:

+ Trên tim: Làm tăng sức co bóp tim, tăng nhịp tim và tăng nhạy cảm với catecholamin. Vì vậy, khi cường tuyến giáp thì dễ bị kích thích.

+ Trên thần kinh: kích thích thần kinh trung ương gây bồn chồn, bứt rứt, nóng nảy, hay lo lắng và mất ngủ. Ngoài ra còn gây tăng phản xạ, run chân tay.

Ưu năng tuyến giáp gây bệnh Basedow: biểu hiện là bệnh nhân dễ xúc động, lo lắng, nóng nảy, tăng chuyển hóa cơ bản, tăng nhịp tim, da nóng, giảm cân, lồi mắt và phì đại tuyến giáp. Cần điều trị bằng các thuốc kháng giáp.

Chỉ định

Điều trị thay thế khi cơ thể không tiết đủ hormon tuyến giáp: thiếu năng tuyến, sau khi cắt tuyến giáp, viêm tuyến giáp.

Điều trị bướu cổ đơn thuần.

Ngoài ra còn dùng trong chẩn đoán bệnh tuyến giáp, điều trị phối hợp với các thuốc hủy mô tuyến giáp (để tránh suy giảm chức năng tuyến giáp quá mức).

Chống chỉ định

Cường tuyến giáp, suy tim mất bù.

Các thuốc điều trị

- Levothyroxin (T_4): là chế phẩm tổng hợp có nhiều ưu điểm hơn chế phẩm tự nhiên: có hoạt lực mạnh, thời gian bán thải kéo dài nên ngày chỉ cần dùng 1 lần, thuốc ít gây dị ứng và có thể dùng điều trị lâu dài.

Chế phẩm: viên nén 25 μ g, ống tiêm 100 μ g/ml, dùng tiêm tĩnh mạch.

Liều dùng: khởi đầu 75 μ g/24h, sau đó duy trì 100 μ g/24h.

- Liothyronin (T_3): là muối L - triiodothyronin, có thời gian bán thải ngắn nhưng hoạt tính lại mạnh hơn levothyroxin khoảng 4 lần, độc tính với tim cũng cao hơn. Thuốc này thường dùng trong trường hợp cần tác dụng nhanh hoặc dùng chuẩn bị cho chiếu xạ ở bệnh nhân u tuyến giáp.

Chế phẩm: viên nén 25 μ g.

Liều dùng: 25 - 100 μ g/24h.

- Thyroglobin và thyroid: là các chất có nguồn gốc tự nhiên được chiết xuất từ tuyến giáp của các loài động vật có tỉ lệ T_4 và T_3 khoảng 2,5/1, hiện nay ít dùng vì hay gặp dị ứng và tỉ lệ T_4 và T_3 không ổn định giữa các loài.

4.1.2. Calcitonin

Tác dụng

Có vai trò chủ yếu là điều hòa nồng độ calci máu (kết hợp với PTH và vitamin D).

Calcitonin có tác dụng làm giảm nồng độ calci máu (tác dụng ngược với PTH) theo các cách sau:

- Làm giảm hấp thu calci từ đường tiêu hóa.

- Tăng thải trừ calci, natri, maggesi và phosphat.

Ức chế huy động calci từ xương (ức chế tiêu xương).

Calcitonin được dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Thuốc ít liên kết với protein huyết tương, chuyển hóa nhanh ở gan và thận. Thời gian bán thải khoảng 20 phút.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là các phản ứng dị ứng, buồn nôn, nôn, ban da, mày đay, co thắt ống tiêu hóa.

Chỉ định

Điều trị tăng calci máu do các nguyên nhân:

- Cường tuyến cận giáp.

- Nhiễm độc vitamin D.

- Ung thư tiêu xương.

- Bệnh paget (viêm xương biến dạng).

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: calcitonin (calcitar) có các dạng chế phẩm tự nhiên chiết từ động vật và dạng tổng hợp. Dạng tổng hợp có tác dụng mạnh hơn và kéo dài hơn.

+ Dạng tiêm: Calcitonin cá hồi 200UI/ml, ống 2ml.

Liều dùng: 50 - 100UI x 1 - 3 lần/24h.

Calcitonin người, ống tiêm 0,5mg.

Liều dùng: 0,5mg x 1 - 2 lần/24h.

+ Dạng xịt mũi: lọ 2ml, chia liều 200UI/lần xịt

4.2. Thuốc kháng giáp tổng hợp

Thuốc kháng giáp đều có nguồn gốc tổng hợp hóa học. Tác dụng của nhóm thuốc này là ức chế tổng hợp và giải phóng hormon tuyến giáp, vì vậy được dùng điều trị ưu năng tuyến giáp (Bệnh Basedow).

Các thuốc trong nhóm bao gồm:

4.2.1. Các chất ức chế giải phóng hormon hướng giáp của tuyến yên

Dung dịch Lugol mạnh (5%)

- Thành phần: Iod 5g, Kali iodid 10g, nước cất vừa đủ 100 ml.

Iod trong dung dịch iodid sau khi được hấp thu vào máu sẽ tập trung vào tuyến giáp, rồi thải trừ chậm qua nước tiểu.

- Tác dụng: ở nồng độ cao hơn nồng độ sinh lý, iod sẽ ức chế hormon hướng giáp, làm giảm tổng hợp hormon tuyến giáp, vì vậy, làm giảm thể tích tuyến giáp và co nhỏ mạch máu của tuyến giáp. Thường dùng trước khi phẫu thuật tuyến giáp.

- Liều dùng: uống 2 - 6 giọt/ lần x 3 lần/24h, trước bữa ăn, dùng liên tục 10 ngày trước khi phẫu thuật.

4.2.2. Các chất ức chế tổng hợp hormon tuyến giáp

4.2.2.1. Propylthiouracil (PTU)

Dược động học

Propylthiouracil hấp thu được qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống 1 - 2 giờ. Thuốc tập trung nhiều ở tuyến giáp. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Chuyển hóa nhanh và thải trừ qua nước tiểu. Thuốc qua được rau thai và sữa mẹ.

Tác dụng

Propylthiouracil có tác dụng ức chế tổng hợp hormon tuyến giáp bằng cách ức chế quá trình oxy hóa iodid thành iod tự do và ức chế sự gắn phân tử iod vào tiền chất của tuyến giáp. Ngoài ra nó còn có tác dụng ức chế quá trình chuyển T_4 thành T_3 ở ngoại vi.

Tác dụng không mong muốn

Suy tuyến giáp (có thể tạo bướu), giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, chảy máu, xung huyết. Ngoài ra gây rối loạn tiêu hóa, độc với gan, tăng tiết dịch ở đường hô hấp.

Chỉ định

Điều trị ưu năng tuyến giáp.

Liều dùng:

Khởi đầu uống 300 - 400mg/24h, chia 3 lần. Duy trì 100 - 150mg/24 giờ.

4.2.2.2. Methimazol

Methimazol có tác dụng và cơ chế tương tự PTU nhưng tác dụng mạnh gấp khoảng 10 lần PTU và thời gian tác dụng kéo dài hơn. Thời gian bán thải khoảng 5 giờ.

Liều dùng: khởi đầu uống 15 - 60mg/24h, chia 3 lần; duy trì 5 - 15mg/24h.

4.2.2.3. Các thuốc khác

Methylthiouracil (MTU), Thiamazol (Basolan), Carbimazol (Neomecazol), có tác dụng tương tự PTU.

4.2.3. Các chất ức chế nhập Iod vào tuyến giáp

Kaliclorat: có tác dụng làm giảm hấp thu iod của tuyến giáp. Thuốc chủ yếu dùng điều trị ưu năng tuyến giáp nhẹ hoặc trung bình. Tác dụng không mong muốn thường gặp là gây mất bạch cầu hạt.

4.2.4. Các chất phá hủy mô tuyến giáp

Iod phóng xạ (I^{131}): có thời gian bán thải dài (8 ngày). Liều nhỏ thường được dùng điều trị ưu năng tuyến giáp, liều cao dùng điều trị ung thư tuyến giáp.

Ngoài ra, còn được dùng chẩn đoán chức năng tuyến giáp.

5. Hormon sinh dục và thuốc tránh thai

5.1. Hormon sinh dục nam

5.1.1. Testosteron

Nguồn gốc

Trong cơ thể testosteron được tế bào kẽ tinh hoàn tiết ra. Ngoài ra vỏ thượng thận, buồng trứng và nhau thai cũng tiết ra một lượng nhỏ.

Dược động học

Testosteron hấp thu được cả đường uống và đường tiêm nhưng đường uống tác dụng kém và bị chuyển hóa nhanh ở gan. Ngoài ra có thể dùng qua đường cấy dưới da, dán trên da, đặt trực tràng, dạng kem bôi. Testosteron sau khi hấp thu được vận chuyển tới tế bào đích. Tại đây dưới tác dụng của enzym

5 α – reductase chuyển thành dihydrotestosteron là dạng có hoạt tính (vì vậy khi cơ thể thiếu emzym 5 α – reductase thì testosterone cũng không phát huy được tác dụng). Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

- Tác dụng hormon (tác dụng androgen): testosterone làm phát triển giới tính và cơ quan sinh dục nam như tuyến tiền liệt, túi tinh, dương vật...

+ Kiểm soát và duy trì chức năng sinh tinh trùng.

+ Tạo ra các đặc tính thứ phát của phái nam như giọng nói trầm, vai rộng, cơ lớn...

+ Tác dụng đối lập với estrogen.

- Tác dụng tăng dưỡng.

+ Testosterone có tác dụng làm tăng đồng hóa protid, giữ nitơ và các muối calci, phospho do đó làm tăng khối lượng cơ bắp và tăng khối lượng xương.

+ Ngoài ra làm tăng tạo hồng cầu thông qua kích thích sản xuất erythropoietin ở thận và kích thích trực tiếp tủy xương. Tăng lipid máu nên khi dùng lâu dài có thể gây xơ vữa động mạch.

Tác dụng không mong muốn

- Đối với nữ giới: gây bệnh nam hóa như mọc râu, nhiều trứng cá, giảm kinh hoặc vô kinh, ngực teo, thay đổi giọng nói. Phụ nữ mang thai mà dùng testosterone, đứa trẻ sinh ra có thể bị lưỡng tính giả, thậm chí tử vong.

- Đối với nam giới: nếu dùng lâu dài có thể gây giảm chức năng sinh dục, ức chế tuyến yên và tinh hoàn làm giảm sản xuất testosterone, giảm sản xuất tinh trùng và không tạo tinh trùng. Đặc biệt kích thích sự phát triển của các khối u tuyến tiền liệt. Vì vậy không dùng cho người già hoặc người bị ung thư tuyến tiền liệt.

- Đối với cả hai giới: giữ muối nước gây phù (chủ yếu gặp ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch và bệnh thận hoặc khi dùng liều cao điều trị khối u), vàng da, viêm gan ứ mật, xơ vữa động mạch.

Chỉ định

- Thiếu năng sinh dục nam, chậm phát triển cơ quan sinh dục nam.

- Rối loạn kinh nguyệt, băng kinh, u xơ tử cung, ung thư tử cung, ung thư vú.

- Nhược cơ, loãng xương, gầy yếu (nên dùng nhóm hormon tăng dưỡng sẽ ít gây tác dụng không mong muốn hơn).

Chống chỉ định

- Trẻ em dưới 15 tuổi.

- Phụ nữ mang thai, thời kỳ cho con bú.

- Ung thư tuyến tiền liệt.
- Ung thư vú ở nam giới.
- Bệnh gan nặng.

Chế phẩm và liều dùng

- Testosteron propionat (hoặc acetat):
 - + Chế phẩm: ống tiêm 1 ml, có chứa 10, 20 và 50mg.
 - + Liều dùng tiêm bắp 10 - 15mg/24 giờ.
- Testosteron enanthat (tác dụng kéo dài):
 - + Chế phẩm: ống 1ml, dung dịch 5% và 20 %.
 - + Liều dùng: Tiêm bắp 1 ml, dung dịch 5%/ lần x 1 - 2 lần/tuần hoặc 1ml, dung dịch 20%/ lần, 3 - 4 tuần tiêm 1 lần.
- Methyl testosteron (Android):
 - + Chế phẩm: viên đặt dưới lưỡi 5 và 10mg.
 - + Liều dùng: 5 - 50mg/24h tùy chỉ định.

5.1.2. Hormon tăng đồng hóa

Tác dụng

Các thuốc trong nhóm đều là dẫn xuất của testosteron nhưng tác dụng hormon rất ít, chủ yếu có tác dụng tăng đồng hóa protid, giữ nitơ và các muối calci, phosphat và hoạt hóa enzym ARN polymerase do đó tăng khối lượng cơ và xương làm tăng khối lượng cơ thể. Kích thích phát triển xương dài. Ngoài ra, đối kháng với các tác dụng dị hóa protid của các glucocorticoid.

Tác dụng không mong muốn

Hay gặp các tác dụng của hormon nam nhưng mức độ nhẹ hơn.

Chỉ định

- Điều trị bệnh nhược cơ, gầy mòn, xốp xương, gãy xương lâu lành, trẻ em chậm lớn, suy dinh dưỡng, dùng corticoid dài ngày.
- Các bệnh bỏng, giảm protein huyết ở người mắc bệnh đường tiêu hóa, gan và thận.
- Ung thư vú ở phụ nữ.

Tuy nhiên để thuốc phát huy tác dụng tốt thì chế độ ăn cần giàu chất dinh dưỡng. Hiện nay có một số chế phẩm kết hợp giữa các thuốc nhóm này với các vitamin B₁, B₆, B₁₂.

Chống chỉ định

Ung thư tuyến tiền liệt, bệnh gan nặng và phụ nữ có thai.

Chế phẩm và liều dùng

Chủ yếu thuộc dẫn xuất tổng hợp 19 - nortestosteron.

- *Nandrolone phenpropionat (Durabolin)*:

+ Ống 1ml chứa 25mg.

+ Liều dùng: người lớn 25 - 50mg/lần/tuần.

- *Nandrolon decanoat (Deca – Durabolin)*

+ Ống 1ml chứa 50mg.

+ Liều dùng người lớn 25 - 50mg/lần/3 tuần; trẻ em 1mg/kg/24h/tháng.

5.2. Hormon sinh dục nữ

5.2.1. Các estrogen

Nguồn gốc

- Tự nhiên: trong cơ thể có các chất estradiol, estron và estriol là các estrogen được rau thai và buồng trứng tiết ra, trong đó estradiol có hoạt tính mạnh nhất và là sản phẩm bài tiết chính của buồng trứng. Ngoài ra tuyến thượng thận, gan, não, mô mỡ và tinh hoàn tiết ra một lượng nhỏ. Estron và estriol có thể được tổng hợp từ estradiol và testosteron. Estrogen còn có trong thực vật.

- Tổng hợp: theo cấu trúc, các estrogen tổng hợp có thể chia thành 2 loại:

+ Cấu trúc steroid: ethynylestradiol, mestranol, quinestrol.

+ Cấu trúc không steroid: diethylbestrol, chlorotrianisene, methallenestril.

Dược động học

Các estrogen tự nhiên không dùng đường uống vì khi vào cơ thể chuyển hóa nhanh ở gan tạo chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu dùng đường tiêm. Ngoài ra, có thể dùng qua da để gây tác dụng toàn thân. Các estrogen tổng hợp bền vững hơn, dùng được đường uống. Vào máu, estrogen liên kết với protein huyết tương trên 90% chủ yếu là globulin. Thuốc qua được sữa mẹ và có chu kỳ gan ruột. Thải trừ chủ yếu qua thận.

Tác dụng

- Trên chức năng sinh dục: các estrogen cùng với progesteron có vai trò quan trọng trong chu kỳ kinh nguyệt.

- Ở nồng độ sinh lý: estrogen có tác dụng làm phát triển giới tính và cơ quan sinh dục nữ như âm đạo, vòi trứng, nội mạc tử cung...

- Tạo nên các đặc tính thứ phát của giới tính nữ như giọng nói thanh, vai nhỏ, ngực nở và điều hòa phân bố mỡ tạo hình dáng phụ nữ, làm phát triển xương, tóc...

- Liều cao: ức chế FSH (*Follicle-stimulating hormone*) làm ngừng sản xuất estrogen, trứng không phát triển và không bám vào niêm mạc tử cung được, do đó ngăn cản sự thụ thai (khi phối hợp với progesteron), đồng thời làm ngừng bài tiết sữa.

Với nam giới khi dùng liều cao có thể gây teo tinh hoàn, ngừng sản xuất tinh trùng và teo các cơ quan sinh dục ngoài.

- Tác dụng khác
- + Tăng đồng hóa protid nhưng yếu hơn androgen.
- + Ngăn ngừa tiêu xương do ức chế tác dụng của hormon cận giáp và kích thích giải phóng calcitonin.
- + Làm giảm LDL và HDL - cholesterol nên có tác dụng ngăn ngừa xơ vữa động mạch ở giai đoạn tiền và hậu mãn kinh (*LDL và HDL là Cholesterol tỉ trọng thấp và tỉ trọng cao*).
- + Liều cao gây tăng đông máu và tăng kết dính hồng cầu.

Các estrogen tổng hợp có hoạt tính mạnh hơn các chất tự nhiên.

Tác dụng không mong muốn

- Hội chứng giống nghén: căng ngực, buồn nôn, nhức đầu, vàng da, ứ mật, tăng Ca^{2+} máu, tăng cân.
- Chứng vú to và giảm tình dục ở nam giới.
- Có thể gây ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú.

Chỉ định

- Điều trị thay thế khi cơ thể không tiết đủ estrogen (suy buồng trứng, sau khi cắt buồng trứng, dậy thì muộn, rối loạn tiền mãn kinh và mãn kinh).
- Dùng làm thuốc tránh thai, điều trị rối loạn kinh nguyệt.
- Điều trị bệnh nam hóa (phụ nữ mọc râu, mọc mụn trứng cá).
- Điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định

- Không dùng cho người bệnh gan.
- Cao huyết áp và huyết khối tắc mạch.
- Phụ nữ mang thai, thời kỳ nuôi con bú.
- Phụ nữ ung thư tử cung, ung thư vú.

Chế phẩm và liều dùng

- Estron (Foliculin):
 - + Ống tiêm 1ml, dung dịch dầu 0,05% và 0,1% (tương ứng với 5000 và 10.000UI).
 - + Liều dùng: tiêm bắp 1 ống 5000 hoặc 10.000 UI/24h.
- Estradiol benzoat:
 - + Dung dịch dầu 0,1% và 5 %.

+ Liều dùng: tiêm bắp 1 - 5mg/24h, tùy theo chỉ định.

5.2.2. Các progestin

- Progestin tự nhiên: Progesteron chủ yếu do vật thể vàng tiết ra ở nửa sau của chu kỳ kinh nguyệt. Ngoài ra nhau thai, tinh hoàn và tuyến thượng thận tiết ra một phần.

- Progestin tổng hợp: có loại tương tự progesteron có hydroxyprogesteron, medroxyprogesteron và 19 nor testosterone có norgestrel, levonorgestrel.

5.3. Thuốc chống thụ thai

5.3.1. Thuốc chống thụ thai phối hợp

Tác dụng

Là dạng thuốc mà trong thành phần gồm có progesteron và estrogen (chủ yếu là các chế phẩm tổng hợp). Hiện nay có 3 loại viên tránh thai phối hợp:

- Loại 1 pha: tỉ lệ progesteron và estrogen trong mỗi viên không thay đổi trong cả vỉ thuốc.

- Loại 2 pha: tỉ lệ progesteron và estrogen trong mỗi viên thay đổi 2 lần.

- Loại 3 pha: tỉ lệ progesteron và estrogen trong mỗi viên thay đổi 3 lần.

Nói chung loại 2 pha và 3 pha có hàm lượng progesteron tăng dần còn estrogen thì hầu như không thay đổi hoặc tăng nhẹ vào giữa chu kỳ. Mục đích thay đổi tỉ lệ progesteron và estrogen trong các dạng viên 2 pha và 3 pha là giảm lượng thuốc cần dùng, giảm tác dụng không mong muốn mà vẫn giữ được hiệu quả tránh thai cao.

Tác dụng không mong muốn

- Dấu hiệu giống nghén (mệt mỏi, buồn nôn, đau ngực).

- Rối loạn kinh nguyệt, tăng cân, vàng da, ứ mật; Viêm tắc mạch, huyết khối.

Chỉ định

Chống thụ thai cho phụ nữ.

Chống chỉ định

- Bệnh nhân tăng huyết áp, tiểu đường, rối loạn về máu, viêm gan.

- Ung thư vú, ung thư tử cung.

- Phụ nữ trên 40 tuổi.

5.3.2. Thuốc tránh thai chỉ có progestin

Tác dụng

Thuốc làm sánh đặc dịch nhầy ở cổ tử cung gây trở ngại cho sự di chuyển của tinh trùng và làm nội mạc tử cung kém phát triển do đó ngăn cản sự thụ thai.

Hiệu lực tránh thai thấp hơn thuốc tránh thai phối hợp, chỉ có tác dụng sau khi đã dùng thuốc 15 ngày liên tục và đều đặn.

Tác dụng không mong muốn

Do chỉ có progesteron nên thuốc ít tác dụng không mong muốn, nhất là ít gây tai biến về tim mạch.

Chỉ định

Thuốc tránh thai cho phụ nữ đang nuôi con bú và người không dùng được thuốc tránh thai dạng phối hợp.

Chế phẩm

- Dạng viên nén: đóng vỉ 21 viên và 28 viên (21 viên có dược chất còn 7 viên placebo hoặc có chứa sắt).

- Các dạng chế phẩm khác: vỉ nang cấy vào cơ thể, miếng dán vào da và niêm mạc tác dụng chậm, các loại kem, viên đặt âm đạo, vòng đặt tử cung để giải phóng dần hoạt chất.

Liều dùng và cách dùng

Bắt đầu uống viên thuốc thứ nhất vào khoảng từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt. Mỗi ngày uống 1 viên vào một giờ nhất định để khỏi quên, uống liên tục cho đến hết vỉ thuốc (nếu vỉ 21 viên thì nghỉ 7 ngày sau đó uống tiếp vỉ khác, nếu vỉ 28 viên thì khi uống hết vỉ thứ nhất lại uống tiếp vỉ thứ hai mà không nghỉ).

Nếu hôm trước quên thì hôm sau uống bù 1 viên và vẫn tiếp tục uống 1 viên nữa như bình thường. Nếu quên quá 36 giờ thì nên áp dụng biện pháp tránh thai khác. Riêng viên tránh thai đơn thuần nếu quên quá 12 giờ nên áp dụng biện pháp tránh thai khác, đồng thời vẫn tiếp tục uống thuốc như bình thường.

Tránh thai khẩn cấp: Tránh thai khẩn cấp là cách tránh thai được dùng khi giao hợp không được bảo vệ hoặc giao hợp ngoài ý muốn. Có 2 cách:

- Dùng viên tránh thai cấp (viên chỉ có progesteron nhưng hàm lượng cao). Các thuốc này được dùng một liều ngay sau khi giao hợp. Nếu trong vòng 8 giờ mà lại có giao hợp thì dùng thêm 1 viên nữa. Tuy nhiên do hàm lượng progesteron cao nên không dùng quá 4 viên trong 1 tháng.

- Dùng viên tránh thai phối hợp loại 1 pha: trong vòng 72 giờ giao hợp dùng 4 viên, sau đó 12 giờ dùng tiếp 4 viên nữa.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của glucocorticoid?

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

Câu 3. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn của các chế phẩm hormon tuyến giáp?

Câu 4. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn của các chế phẩm thuốc chống thụ thai?

CHƯƠNG 15. THUỐC HẠ SỐT, GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM VÀ THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 15

Chương 15 giới thiệu về thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm và thuốc điều trị bệnh gout bao gồm: tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định chung, phân loại các thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm không steroid (NSAIDs) và thuốc điều trị gout; 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 hạ sốt, giảm đau, chống viêm và thuốc điều trị bệnh gout an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 15

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định chung, phân loại các thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm không steroid (NSAIDs) và thuốc điều trị gout.

- 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 hạ sốt, giảm đau, chống viêm và thuốc điều trị bệnh gout an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 hạ sốt, giảm đau, chống viêm và thuốc điều trị bệnh gout.

- 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 15

- *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 15 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 15) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 15 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 15

- **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 15

- 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 15

1. Thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm

1.1. Đại cương

1.1.1. Tác dụng và cơ chế

Tác dụng giảm đau

Các thuốc đều có tác dụng giảm đau từ đau nhẹ đến đau vừa, vị trí tác dụng là ở các receptor cảm giác ngoại vi. Tác dụng tốt với các loại đau, đặc biệt là các chứng đau do viêm. Khác với thuốc giảm đau trung ương (nhóm opiat) thuốc giảm đau - hạ sốt - chống viêm không có tác dụng giảm đau mạnh, không giảm đau sâu trong nội tạng, không gây ức chế hô hấp và đặc biệt không gây lệ thuộc thuốc khi dùng kéo dài.

Cơ chế giảm đau: Thuốc làm giảm tổng hợp prostaglandin F_2 , làm giảm tính cảm thụ của ngọn dây thần kinh cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, serotonin...

Tác dụng hạ sốt

- Cơ chế gây sốt: các chất gây sốt ngoại lai như vi khuẩn, độc tố sau khi xâm nhập vào cơ thể sẽ kích thích bạch cầu sản xuất ra chất gây sốt nội tại. Các chất gây sốt nội tại hoạt hóa prostaglandin synthetase làm tăng tổng hợp prostaglandin E_1 và E_2 từ acid arachidonic ở vùng dưới đồi gây mất cân bằng cơ chế điều nhiệt (tăng các quá trình sinh nhiệt, giảm quá trình thải nhiệt) gây nên sốt.

- Cơ chế hạ sốt: các thuốc hạ sốt ức chế prostaglandin synthetase làm giảm tổng hợp prostaglandin E_1 và E_2 do đó ức chế các quá trình sinh nhiệt tăng cường các quá trình thải nhiệt và lập lại cân bằng cho trung tâm điều nhiệt.

Ở liều điều trị thuốc có tác dụng hạ sốt khi cơ thể bị sốt do bất kỳ nguyên nhân nào và chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, không hạ thân nhiệt ở người không sốt.

Tác dụng chống viêm

- Cơ chế chống viêm: các thuốc chống viêm không steroid đều ức chế enzym cyclooxygenase (COX), ngăn cản tổng hợp prostaglandin là chất trung gian hóa học gây viêm, do đó làm giảm quá trình viêm (đây là cơ chế quan trọng nhất).

Ngoài ra các thuốc này còn đối kháng với hệ enzym phân hủy protein, ngăn cản quá trình biến đổi protein làm bền vững màng lysosom và đối kháng tác dụng của các chất trung gian hóa học như bradykinin, histamin, serotonin, ức chế hóa hướng động bạch cầu, ức chế sự di chuyển bạch cầu tới ổ viêm.

Tác dụng chống kết dính tiểu cầu

Các thuốc chống viêm không steroid ức chế enzyme thromboxan synthetase làm giảm tổng hợp thromboxan A₂ (chất gây kết tập tiểu cầu) nên có tác dụng chống kết tập tiểu cầu.

1.1.2. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn của các thuốc chống viêm không steroid chủ yếu liên quan đến tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin.

- Trên tiêu hóa: kích ứng, đau thượng vị, nặng hơn có thể gây loét dạ dày, tá tràng, xuất huyết tiêu hóa... nguyên nhân do thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin E₁ và E₂ làm giảm chất nhầy và các chất bảo vệ niêm mạc, tạo thuận lợi cho các yếu tố gây loét xâm lấn.

- Trên máu: kéo dài thời gian chảy máu do ức chế kết tập tiểu cầu, giảm tiểu cầu và giảm prothrombin. Hậu quả gây kéo dài thời gian đông máu, tăng nguy cơ chảy máu.

- Trên thận: do ức chế prostaglandin E₂ và I₂ (là những chất có vai trò duy trì dòng máu đến thận) nên làm giảm lưu lượng máu qua thận, giảm sức lọc cầu thận, giảm thải dẫn đến ứ nước, tăng kali máu và viêm thận kẽ.

- Trên hô hấp: gây cơn hen giả trên người không bị hen hoặc làm tăng các cơn hen ở người bị hen phế quản. Nguyên nhân do thuốc ức chế cyclooxygenase (COX) nên acid arachidonic tăng cường chuyển hóa theo con đường tạo ra leucotrien gây co thắt phế quản.

- Các tác dụng không mong muốn khác: mẫn cảm (ban da, sốc quá mẫn); gây độc với gan, gây dị tật ở thai nhi nếu dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ hoặc kéo dài thời kỳ mang thai và chuyển dạ, xuất huyết khi sinh.

1.1.3. Chỉ định chung

- Giảm đau ở mức độ nhẹ và trung bình, đặc biệt hiệu quả đối với các loại đau có kèm viêm.

- Hạ sốt do mọi nguyên nhân gây sốt.

- Chống viêm: các dạng viêm cấp và mạn tính (viêm khớp dạng thấp, thấp khớp cấp, viêm cột sống dính khớp, bệnh gout...).

1.1.4. Phân loại

Bảng 15.1. Phân loại một số thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm thông dụng

Dẫn chất	Thuốc cụ thể	Tác dụng
Acid salicylic	Acid acethyl salicylic methysalicylat, diflunisal	Giảm đau, hạ sốt, chống viêm
Pyrazolon	Phenylbutazol, metamizol Noramidopyrin	

Indol	Indomethacin, Sulindac, Tolmentin, etodolac	
Oxicam	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam	
Acid propionic	Ibuprofen, ketoprofen, naproxen Fenoprofen....	
Acid phenylacetic	Diclofenac	
Acid fenamic	Acid mefenamic, acid meclofenamic	
Coxib	Celecoxib	
Khác	Nimesulid	
Aminophenol	Acetaminophen (Paracetamol)	Hạ sốt, giảm đau
Acid floctafenic	Floctafenin	Giảm đau

Dẫn xuất pyrazolon hiện nay hầu như không dùng do có độc tính cao với máu (gây suy tủy), thận và là một trong những nhóm thuốc đầu bảng gây hội chứng Stevens - Johnson (tổn thương hồng ban đa dạng ở niêm mạc).

1.2. Các thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm

Tác dụng chính của nhóm thuốc này là chống viêm nên còn gọi là nhóm thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs).

1.2.1. Acid acethyl salicylic (Aspirin)

Aspirin là thuốc được sử dụng sớm nhất trong nhóm và được coi như là thuốc chuẩn của nhóm. Khi cần đánh giá hiệu quả các thuốc chống viêm không steroid khác, người ta thường đem so sánh với Aspirin.

Dược động học

Aspirin hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sau khi uống 30 phút bắt đầu phát huy tác dụng, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 2 giờ, duy trì tác dụng điều trị khoảng 4 giờ. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 70 - 80%, phân bố tới hầu hết các mô, qua hàng rào máu não và rau thai. Chuyển hóa chủ yếu ở gan và thải trừ qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa là acid salicyluric và acid gentisic. Thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của Aspirin còn tùy thuộc vào pH nước tiểu (nếu pH nước tiểu kiềm thuốc thải trừ nhanh hơn và ngược lại).

Tác dụng

Tác dụng của aspirin tùy thuộc vào liều dùng:

- Liều cao có tác dụng chống viêm (trên 4g/24h).

- Liều trung bình có tác dụng hạ sốt, giảm đau.
- Liều thấp (70 - 320mg) có tác dụng chống kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian đông máu. So với các thuốc trong nhóm thì aspirin có tác dụng chống kết tập tiểu cầu không hồi phục nên hiện nay được dùng làm thuốc dự phòng huyết khối.

Aspirin còn có tác dụng trên thải trừ acid uric nhưng cũng tùy thuộc vào liều: Liều 1 - 2g/24h hoặc thấp hơn làm giảm thải trừ acid uric qua thận, ngược lại liều trên 2g/24h lại tăng thải trừ acid uric qua thận. Tuy nhiên aspirin không dùng làm thuốc điều trị bệnh gout và đặc biệt không phối hợp với các thuốc điều trị bệnh gout vì nó làm giảm tác dụng của các thuốc điều trị bệnh gout khi dùng đồng thời.

Tác dụng không mong muốn

- Mẫn cảm với thuốc: dị ứng, phù quink, mày đay, sốc phản vệ.
- Gây kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa: loét dạ dày, tá tràng, xuất huyết tiêu hóa.
- Dễ gây chảy máu, nhất là người có cơ địa dễ chảy máu hoặc đang dùng thuốc chống đông máu.
- Co thắt phế quản gây hen.

Chỉ định

- Giảm đau: dùng trong các trường hợp đau nhẹ và vừa như đau đầu, đau cơ, đau khớp, đau bụng kinh.
- Hạ sốt: do các nguyên nhân gây sốt (trừ sốt xuất huyết và sốt do các loại virus khác), không dùng hạ sốt cho trẻ em dưới 12 tuổi vì dễ gặp hội chứng Reye.
- Chống viêm: dùng cho các trường hợp viêm nhẹ như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm khớp do bệnh vẩy nến, viêm cơ, viêm màng hoạt dịch, viêm gân...
- Dự phòng thứ phát nhồi máu cơ tim và đột quỵ.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc; loét dạ dày, tá tràng, xuất huyết tiêu hóa; rối loạn đông máu; thiếu men G₆PD; sốt do virus (cúm, sốt xuất huyết).
- Hen phế quản; bệnh gan, thận nặng; phụ nữ có thai.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm.
- + Viên nén, hàm lượng 100mg, 320mg, 500mg, 650mg; viên bao tan trong ruột (Aspegic, Aspirin pH8): 500mg.
- + Gói bột có các hàm lượng từ 80 - 320mg.

- + Viên sủi: 320mg, 500mg.
- + Dạng tiêm: lọ 500mg.
- Liều dùng:
- + Chống viêm: 3 - 6 g/24h.
- + Hạ sốt, giảm đau: 0,5 – 2g/24h.
- + Dự phòng huyết khối: 100 - 150mg/24h, dùng hàng ngày hoặc cách ngày.

1.2.2. Indomethacin

Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ tối đa sau khi uống 1 - 2 giờ, chuyển hóa chủ yếu ở gan và thải trừ qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 6 giờ.

Tác dụng

Indomethacin có tác dụng hạ sốt, giảm đau và chống viêm nhưng tác dụng mạnh nhất là chống viêm. Tác dụng chống viêm mạnh hơn phenylbutazol trên 20 lần, hơn hydrocortison 2 - 4 lần. Đặc biệt, có tác dụng tốt trong bệnh gout cấp, viêm màng tim, màng phổi.

Tác dụng không mong muốn

Tương tự các thuốc trong nhóm: kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa.

Ngoài ra còn gặp bong vẩy mạc, suy tủy...

Chỉ định

- Điều trị các bệnh về viêm xương khớp như: thấp khớp, hư khớp, viêm đa khớp cấp và mạn tính, viêm cứng khớp, viêm cơ, viêm dây thần kinh.
- Điều trị bệnh gout.
- Indomethacin không dùng làm thuốc hạ sốt đơn thuần vì tác dụng hạ sốt kém.

Chống chỉ định

- Loét dạ dày tiến triển.
- Suy gan nặng, suy thận nặng.
- Phụ nữ mang thai và đang cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Viên nén, viên nén bao phim 25mg, viên nang tác dụng kéo dài.

Liều dùng: 50 - 100mg/24h, chia làm nhiều lần.

1.2.3. Diclofenac

Dược động học

Diclofenac là dẫn xuất phenylacetic, hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, thức ăn làm chậm hấp thu thuốc. Đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống khoảng 2 - 3 giờ. Liên kết với protein huyết tương 99% và có hiệu ứng qua gan lần đầu nên sinh khả dụng qua đường uống chỉ bằng 50%. Thuốc thải trừ qua nước tiểu 65%, thời gian bán thải khoảng 1,5 giờ.

Tác dụng không mong muốn:

Như các thuốc chống viêm cùng nhóm.

Chỉ định

Điều trị các cơn đau cấp, đau bụng kinh, đau sỏi thận, đau dây thần kinh, điều trị viêm khớp, thoái hóa khớp cấp và mạn tính.

Chống chỉ định

- Loét dạ dày tiền triền.
- Người bị hen hay co thắt phế quản.
- Suy gan nặng, suy thận nặng, bệnh tim mạch.
- Phụ nữ mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

Diclofenac (Voltaren, Cataflam): viên nén 25, 50, 75 và 100mg (dạng bao tan trong ruột); viên đạn 25 mg và 100 mg; Ống tiêm 75mg/2ml, 75mg/3ml, dạng gel 10mg/ml và miếng dán (Panaflex) dùng ngoài.

Liều dùng: đau cấp tính uống 50mg x 3 lần/24h hoặc sáng uống 50mg, tối đặt 1 viên thuốc đạn. Liều duy trì 75 - 100mg/24h chia 2 lần hoặc đặt 1 viên thuốc đạn vào buổi tối.

1.2.4. Paracetamol (Acetaminophen)

Dược động học

Paracetamol hấp thu nhanh và gần hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sau khi uống 30 - 60 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc phân bố nhân và đồng đều tới hầu hết các mô trong cơ thể. Liên kết với protein huyết tương 25%. Chuyển hóa ở Cytocrom P₄₅₀ ở gan tạo N - acetyl benzoquinoninin là chất trung gian, chất này tiếp tục liên hợp với nhóm sulfydryl của glutathion để tạo ra chất không còn hoạt tính. Thuốc thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dạng đã chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 2,5 giờ.

Khi dùng paracetamol liều cao (>10g/24h) sẽ tạo ra nhiều N - acetyl benzoquinoninin làm cạn kiệt glutathion gan gây tổn thương gan, hoại tử gan, có thể gây chết người nếu không cấp cứu kịp thời.

Tác dụng và cơ chế

Paracetamol chỉ có tác dụng giảm đau, hạ sốt không có tác dụng chống viêm. Tác dụng giảm đau, hạ sốt tương đương aspirin.

Paracetamol có tác dụng hạ sốt khi cơ thể bị sốt do bất kỳ nguyên nhân nào. Thuốc không gây hạ sốt ở người bình thường.

Ở liều điều trị paracetamol ít ảnh hưởng tới hệ tim mạch, hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid – base, không gây kích ứng đường tiêu hóa, không chống kết tập tiểu cầu.

Tác dụng không mong muốn

- Nói chung thuốc dung nạp tốt, ít tác dụng không mong muốn, đôi khi gặp các phản ứng dị ứng như ban da, mày đay, sốt do thuốc, buồn nôn, nôn, rối loạn tạo máu.

- Độc tính với gan và thận chỉ gặp khi dùng liều cao và kéo dài.

Chỉ định

Paracetamol được dùng rộng rãi làm thuốc giảm đau, hạ sốt.

Giảm đau các cơn đau ngoại vi từ nhẹ đến trung bình: đau đầu, đau răng, đau bụng kinh...

Hạ sốt do mọi nguyên nhân gây sốt, được dùng rộng rãi kể cả các trường hợp có chống chỉ định với aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác.

Chống chỉ định

- Quá mẫn với paracetamol; thiếu men G₆PD, bệnh gan nặng;
- Không uống rượu trong thời gian dùng thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: Viên nén, thuốc đạn, viên sủi, gói bột sủi hàm lượng từ 80 - 650mg. Ngoài ra paracetamol còn có các dạng chế phẩm phối hợp với các thuốc giảm đau như codein (efferalgan codein) hoặc các thuốc chống dị ứng clorpheniramin (decolgen, hacolgen, coldacmin, pamin, pacemin, tiffy....).

- Liều dùng: + Người lớn và trẻ em trên 11 tuổi uống 500mg/lần.

- + Trẻ em dưới 11 tuổi uống 80 - 500mg/lần.

- Cứ 4 - 6 giờ uống 1 lần.

1.2.5. Ibuprofen

Dược động học

Hấp thu tốt ở ống tiêu hóa. Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 1 đến 2 giờ. Thuốc gắn rất nhiều với protein huyết tương, Nửa đời của thuốc khoảng 2 giờ. Thuốc đào thải rất nhanh qua nước tiểu (1% với dạng không đổi, 14% dạng liên hợp).

Tác dụng

- Tác dụng chống viêm, giảm đau mạnh và tác dụng chống viêm xuất hiện sau 2 ngày điều trị.

- Tác dụng chống kết tập tiểu cầu yếu hơn aspirin.

Chỉ định

- Giảm đau và chống viêm từ nhẹ đến vừa: đau đầu, đau răng, đau bụng kinh.
- Trị viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm cơ.
- Hạ sốt ở trẻ em.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với ibuprofen.
- Loét dạ dày tá tràng tiền triễn.
- Người bị hen hay co thắt phế quản.
- Suy gan nặng, suy thận nặng, bệnh tim mạch.
- Phụ nữ mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

Ibuprofen (brufen, ibrafen, mofen): viên nén, viên nang từ 100 – 400mg; viên đạn 500mg, gel 5%, siro 100mg (lọ 60ml).

Người lớn: uống để giảm đau 1,3 – 1,8g/24h, chia 4 – 6 lần.

Trẻ em: 20 – 30mg/kg/24h, chia 4 lần.

1.2.6. Meloxicam

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 3 – 5 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thức ăn và cả các thuốc kháng acid không ảnh hưởng tới hấp thu thuốc. Thuốc liên kết với protein huyết tương cao (khoảng 99%), đạt nồng độ trong hoạt dịch xấp xỉ nồng độ trong huyết tương. Thuốc chuyển hóa ở gan và thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng

- Thuốc có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm và chống kết tập tiểu cầu. So với aspirin, tác dụng hạ sốt kém nhưng tác dụng chống viêm mạnh hơn nên thuốc chủ yếu dùng giảm đau và chống viêm.

- Thuốc ít tan trong mỡ nên thấm tốt vào hoạt dịch và các tổ chức viêm. Thuốc xâm nhập kém vào mô thần kinh nên ít tác dụng không mong muốn trên thần kinh.

Tác dụng không mong muốn

Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, táo bón, chướng bụng, tiêu chảy, phát ban, ợ hơi, viêm thực quản, loét dạ dày – tá tràng, viêm miệng...

Chỉ định

- Viêm khớp dạng thấp.
- Viêm đau xương khớp (hư khớp, thoái hóa khớp).
- Viêm cột sống dính khớp.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Hen phế quản.
- Suy gan, suy thận nặng.
- Loét dạ dày, tá tràng tiến triển.
- Chảy máu dạ dày, chảy máu não.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Meloxicam (mobic): viên nén, viên nang 7,5mg.

Liều dùng: 7,5 – 15mg/24h

2. Thuốc điều trị bệnh gout

2.1. Đại cương

2.1.1. Vài nét về bệnh gout

Là bệnh rối loạn chuyển hóa làm tăng nồng độ acid uric máu và lắng đọng urat ở các khớp và sụn gây viêm khớp cấp và mạn tính với các cơn đau tái hồi. (nồng độ acid uric máu bình thường là 2 - 5mg/dl).

2.1.2. Phân loại thuốc điều trị gout

Dựa vào tác dụng và mục đích điều trị chia thành 2 nhóm:

- Thuốc chống viêm (điều trị gout cấp): colchicin, các thuốc chống viêm không steroid.
- Thuốc làm giảm acid uric máu (điều trị gout mạn tính): probenecid, sulfinpyrazon, allopurinol.

2.2. Các thuốc

2.2.1. Colchicin

Dược động học

Colchicin hấp thu qua đường tiêu hóa, có chu kỳ gan - ruột, gắn vào tất cả các mô như: niêm mạc ruột, gan, thận (trừ cơ vân, cơ tim và phổi). Thải trừ qua phân và nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Khi dùng liều cao thuốc tích lũy trong các mô và có thể gây độc.

Tác dụng

Colchicin chỉ có tác dụng giảm đau và chống viêm cấp do gout, không có tác dụng với các trường hợp không phải do bệnh gout. Tác dụng đặc biệt với cơn gout cấp.

Ngoài ra, Colchicin còn có tác dụng chống phân bào, phân hủy lympho bào, tăng sức bền mao mạch.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
- Liều cao gây ức chế tủy xương, viêm dây thần kinh, độc với gan, thận, gây đông máu rải rác, rụng tóc...

Chỉ định

- Điều trị cơn gout cấp.
- Phòng ngừa cơn cấp ở bệnh nhân gout mạn tính.

Chống chỉ định

Suy gan, suy thận nặng; mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén 0,25; 0,5; 0,6 và 1mg, ngoài ra còn có các dạng chế phẩm phối hợp.

- Liều dùng: loại viên nén 1mg.

+ Điều trị cơn gout cấp:

Ngày đầu: uống 3 viên chia 3 lần, sáng, trưa, tối.

Ngày thứ 2: uống 2 viên, chia 2 lần sáng và tối.

Ngày thứ 3: uống 1 viên vào buổi tối.

Các ngày sau uống 1 viên vào buổi tối.

+ Điều trị gout mạn: 1mg/ngày, uống vào buổi tối.

2.2.2. Allopurinol

Dược động học

Thuốc hấp thu gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Đạt nồng độ tối đa sau khi uống 4 giờ. Ít liên kết với protein huyết tương, chuyển hóa thành oxypurinol còn hoạt tính. Thải trừ qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa, thời gian bán thải khoảng 1 giờ.

Tác dụng

Làm giảm acid uric huyết chủ yếu do ức chế cạnh tranh tổng hợp acid uric.

Tác dụng không mong muốn

- Buồn nôn, tiêu chảy, mẩn đỏ ngoài da kèm sốt nhẹ, tăng men gan...

- Có thể gặp cơn gout cấp ở giai đoạn đầu điều trị. Khắc phục bằng cách dùng kết hợp với colchicin hoặc các thuốc chống viêm khác.

Chỉ định

- Điều trị gout mạn.
- Các trường hợp tăng acid uric thứ phát.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Zyloprim viên 100mg, 300mg.

Uống sau kh ăn: 100mg/lần x 2 - 4 lần/24h.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại, tác dụng và cơ chế tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm?

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

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

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

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

Câu 6. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của ibuprofen?

Câu 7. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của meloxicam?

Câu 8. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của colchicin?

CHƯƠNG 16. VITAMIN

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 16

Chương 16 giới thiệu về thuốc vitamin bao gồm: đặc điểm chung của các vitamin tan trong nước và vitamin trong trong dầu; 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 vitamin an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 16

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được đặc điểm chung của các vitamin tan trong nước và vitamin trong trong dầu.

- 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 vitamin an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 vitamin.

- 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 16

- *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 16 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 16) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 16 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 16

- **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 16

- **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 16

1. Đại cương

1.1. Định nghĩa

Vitamin là những chất hữu cơ, cơ thể hầu như không thể tự tổng hợp được mà phải đưa từ ngoài vào, với một lượng rất nhỏ so với khẩu phần ăn hàng ngày có tác dụng duy trì các quá trình chuyển hóa đảm bảo sự sinh trưởng và hoạt động bình thường của cơ thể.

1.2. Vai trò

- Tham gia vào cấu tạo enzyme xúc tác các phản ứng chuyển hóa của cơ thể.

Hầu hết các vitamin tan trong nước đều là coenzym của một enzyme chuyên biệt. Vì vậy, nếu thiếu vitamin thì hệ enzyme tương ứng không tạo thành, quá trình chuyển hóa bị rối loạn.

Ví dụ: vitamin B₁ là coenzym của enzyme chuyển hóa glucid, vitamin B₆ là coenzym của enzyme chuyển hóa các acid amin. Tham gia vào quá trình chuyển hóa các chất.

- Làm tăng sức đề kháng, chống oxy hóa, bảo vệ các tế bào thần kinh, tham gia bảo vệ cơ thể. Ví dụ: vitamin C, A, E và B₁₂...

- Có vai trò tác động qua lại với hormon.

Ví dụ: vitamin C với hormon tuyến thượng thận, vitamin nhóm B với hormon sinh dục, vitamin A, B₁ với tuyến giáp và vitamin D với tuyến cận giáp.

- Các vitamin có vai trò tác động qua lại với nhau.

Vì vậy khi thừa hoặc thiếu vitamin nào đó sẽ kéo theo thừa hoặc thiếu vitamin khác và gây bệnh cho cơ thể.

Ví dụ: thiếu vitamin B₁₂ cơ thể sẽ không tổng hợp được acid folic gây bệnh thiếu máu...

1.3. Phân loại

Có nhiều cách phân loại khác nhau, nhưng thông dụng và tiện sử dụng nhất là cách phân loại dựa vào độ tan:

- Nhóm vitamin tan trong dầu: Bao gồm các Vitamin A, D, E, K.

- Nhóm Vitamin tan trong nước: Bao gồm các vitamin nhóm B (B₁, B₂, B₆, B₁₂...), vitamin C và vitamin PP (Niacin).

2. Các vitamin tan trong dầu

2.1. Đặc điểm chung

- Hấp thu cùng với các chất mỡ vào vòng tuần hoàn chung, vì vậy khi cơ thể không hấp thu được mỡ thì không hấp thu được vitamin.

- Quá trình hấp thu đòi hỏi phải có acid mật làm chất nhũ hóa vì mỡ không tan được trong máu, do đó, muốn thuốc hấp thu tốt thì nên uống trong hoặc sau bữa ăn.

Khi dùng quá liều không thải trừ hết qua thận mà tích lũy chủ yếu ở gan và mô mỡ, vì vậy, khi dùng liều cao và kéo dài sẽ gây độc tính, đặc biệt là vitamin A và D.

- Do tích lũy trong cơ thể nên các triệu chứng thiếu thường xuất hiện chậm, vì vậy, không cần bổ sung hàng ngày dưới dạng thuốc.

- Tương đối bền với nhiệt, không bị phá hủy trong quá trình nấu nướng.

2.2. Vitamin A (retinol)

Nguồn gốc

- Trong động vật vitamin A có nhiều trong gan cá thu, trứng, thịt, cá, sữa...

- Trong các loài thực vật: mướp hạt gấc, cà chua, cà rốt, ớt chín và rau xanh. Trong rau quả, vitamin A tồn tại dưới dạng caroten (tiền vitamin A), có 3 loại caroten là α , β và γ trong đó phổ biến nhất và có hoạt tính mạnh nhất là β -caroten. Khi vào cơ thể các caroten sẽ chuyển thành vitamin A dưới tác dụng của enzym carotenase. Hiện nay, vitamin A còn được tạo ra bằng tổng hợp hóa học.

- Hoạt tính của vitamin A được xác định bằng đơn vị quốc tế.

1 đơn vị quốc tế bằng 0,3 μ g vitamin A hoặc bằng 0,6 μ g β - caroten.

Dược động học

Vitamin hấp thu qua đường uống và tiêm. Để hấp thu được qua đường tiêu hóa thì cơ thể phải có đủ acid mật làm chất nhũ hóa. Vitamin A liên kết với protein huyết tương thấp, chủ yếu là α – globulin; phân bố vào các tổ chức của cơ thể; dự trữ nhiều nhất ở gan; thải trừ qua thận và mật.

Tác dụng và cơ chế

- Trên mắt: vitamin A có vai trò tạo sắc tố võng mạc giúp điều tiết mắt, mắt nhìn được trong điều kiện thiếu ánh sáng (tác dụng quan trọng nhất).

- Trên da và niêm mạc

Vitamin A rất cần thiết cho quá trình biệt hóa các tế bào biểu mô ở da và niêm mạc, có vai trò bảo vệ sự toàn vẹn của cơ cấu và chức năng của biểu mô khắp cơ thể, nhất là biểu mô trụ của nhu mô mắt.

Vitamin A làm tăng tiết chất nhầy và ức chế sự sừng hóa. Vì vậy, nếu thiếu vitamin A, quá trình bài tiết chất nhầy bị giảm hoặc mất, biểu mô sẽ bị teo và thay vào đó là các lớp keratin dày lên làm da trở nên khô, nứt nẻ và sần sùi.

- Trên xương: cùng với vitamin D, vitamin A có vai trò giúp cho sự phát triển xương và tham gia vào quá trình phát triển cơ thể, đặc biệt ở trẻ em. Nếu thiếu vitamin A trẻ em sẽ còi xương, chậm lớn.

- Trên hệ miễn dịch: giúp phát triển lách và tuyến ức là 2 cơ quan tạo ra lympho bào có vai trò miễn dịch của cơ thể, tăng tổng hợp các protein miễn dịch.

Vitamin A và tiền chất caroten còn có tác dụng chống oxy hóa và tăng sức đề kháng của cơ thể. Khi thiếu vitamin A cơ thể dễ bị nhiễm khuẩn và dễ nhạy cảm với tác nhân gây ung thư.

Ngoài ra, khi thiếu vitamin A còn tổn thương đường hô hấp, tiết niệu, sinh dục và thiếu máu nhược sắc.

Tác dụng không mong muốn (khi thừa vitamin A)

Chủ yếu gặp khi dùng liều cao hoặc dùng dài ngày.

- Ngộ độc cấp tính khi dùng liều cao.

Người lớn trên 1500.000 UI/24h. Trẻ em trên 300.000UI/24h.

Dấu hiệu ngộ độc: hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn, nôn, kích thích, nhức đầu, mê sảng, co giật, tiêu chảy. Trẻ nhỏ có thể phỏng thóp, co giật. Các triệu chứng thường xuất hiện sau khi dùng thuốc 4 - 6 giờ.

- Ngộ độc mạn tính khi dùng liều cao $\geq 100.000\text{UI}/24\text{h}$ liên tục 10 - 15 ngày. Các triệu chứng đặc trưng là: mệt mỏi, dễ bị kích thích, chán ăn, sút cân, nôn, rối loạn tiêu hóa, sốt, gan to, lách to, da biến đổi, môi nứt nẻ, rụng tóc, tóc và móng khô giòn dễ gãy, chảy máu, thiếu máu, nhức đầu... Trẻ em có thể tăng áp lực nội sọ, ù tai, ngừng phát triển xương dài, chậm lớn do các đầu xương bị cốt hóa quá sớm. Phụ nữ có thai dùng liều cao, liên tục có thể gây quái thai.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị các triệu chứng thiếu vitamin A như:

- Các bệnh về mắt: khô mắt, quáng gà, viêm loét giác mạc...

- Các bệnh về da: khô da, trứng cá, vẩy nến, chàm lành vết thương...

- Trẻ em còi xương, suy dinh dưỡng, chậm lớn, sức đề kháng kém...

- Dùng bổ sung vitamin A cho người xơ gan nguyên phát do tắc mật hay gan ứ mật mạn tính.

Chống chỉ định

- Thừa vitamin A và người mẫn cảm với vitamin A.

- Tránh dùng vitamin A liều cao hoặc kéo dài cho phụ nữ có thai.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

+ Retinol: viên nang cứng, nang mềm 5000UI, 50.000UI.

+ Ống tiêm 1ml và 2ml, hàm lượng 20.000; 100.000 và 500.000UI.

+ Viên nang phối hợp với vitamin D (5.000UI vitamin A + 400UI vitamin D)

- Liều dùng tùy thuộc vào tình trạng bệnh.

Phòng ngừa thiếu vitamin A: 5.000 – 10.000UI/24h.

Điều trị: 30.000 UI/24h dùng trong một tuần.

Nếu thiếu nặng, có tổn thương: 20.000UI/kg/24h, dùng ít nhất 5 ngày.

Có thể dùng liều cao cách quãng như sau:

Dự phòng: 3 - 6 tháng uống 1 liều 200.000UI (trẻ em dưới 1 tuổi uống 1/2 liều trên).

Điều trị: tùy thuộc vào mức độ và tình trạng bệnh.

2.3. Vitamin D (Calciferol)

Vitamin D là một nhóm gồm từ D₂ đến D₇ trong đó có 2 chất có hoạt tính là D₂ (Ergocalciferol) và D₃ (Cholecalciferol).

Nguồn gốc

Vitamin D chủ yếu có trong thức ăn nguồn gốc động như trong lòng đỏ trứng, bơ, sữa, thịt và trong dầu gan cá... Trong cơ thể người, vitamin D₃ (Cholecalciferol), được tổng hợp từ 7-dehydrocholesterol ở các tế bào dưới da nhờ ánh sáng tử ngoại. Lượng vitamin D₃ được tạo ra từ các tế bào dưới da có thể cung cấp đủ nhu cầu về vitamin D cho cơ thể nếu da được tiếp xúc đủ với ánh sáng mặt trời.

Vitamin D₂ (Ergocalciferol) được tổng hợp từ ergosterol có trong nấm và men bia.

Nói chung, về hoạt tính không có sự khác nhau nhiều giữa vitamin D₂ và D₃.

Hấp thu và chuyển hóa

Vitamin D dễ dàng hấp thu qua niêm mạc ruột nhờ muối mật và lipid. Thuốc liên kết với α -globulin huyết tương, tích lũy ở gan, mỡ, xương, cơ và niêm mạc ruột. Trong cơ thể, vitamin D chuyển hóa ở gan và thận tạo ra chất chuyển hóa có hoạt tính là 1, 25 – dihydroxycholecalciferol nhờ enzym hydroxylase. Thải trừ chủ yếu qua phân, một phần nhỏ thải trừ qua nước tiểu, thời gian bán thải 19 - 48 giờ.

Tác dụng

Tham gia vào quá trình tạo xương: vitamin D có vai trò rất quan trọng trong quá trình tạo xương nhờ tác dụng trên chuyển hóa các chất vô cơ mà chủ yếu là calci và phosphat. Cụ thể là làm tăng hấp thu calci và phosphat ở ruột, tăng tái hấp thu calci ở ống lượn gần, tham gia vào quá trình calci hóa sụn tăng trưởng. Vì vậy, vitamin D rất cần thiết cho sự phát triển bình thường của trẻ em. Điều hòa nồng độ calci trong máu. Ngoài ra, vitamin D còn tham gia quá trình

biệt hóa tế bào biểu mô, ức chế tăng sinh tế bào ung thư như ung thư tuyến tiết melanin, ung thư vú...

Tác dụng không mong muốn

- Khi dùng quá liều vitamin D có thể gây chứng tăng calci huyết, tăng calci niệu, đau nhức xương khớp. Nếu dùng kéo dài gây sỏi thận, tăng huyết áp.
- Ngoài ra có thể gặp nhược cơ, mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, giòn xương...

Chỉ định

- Phòng và điều trị còi xương do thiếu vitamin D.
- Phòng và điều trị loãng xương, dễ gãy xương.
- Chống co giật do suy tuyến cận giáp.
- Điều trị hạ calci máu.
- Một số bệnh ngoài da như chứng xơ cứng bì.

Chống chỉ định

Tăng calci máu; bệnh cấp ở gan, thận, lao phổi đang tiến triển, mẫn cảm với vitamin D.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

+ Vitamin D₃ (Cholecalciferol): dung dịch uống, tiêm 300.000UI và 600.000UI.

+ Vitaimin D₂ (Ergocalciferol): viên bao đường, nang 500 và 1000UI. Dung dịch dầu uống, ống 25.000; 50.000 và 200.000UI. Dung dịch dầu tiêm 600.000UI (15mg).

- Liều dùng:

Phòng còi xương: 500 – 1.000 UI/24h vào bữa ăn hoặc 6 tháng tiêm bắp hoặc uống 1 ống (300.000UI) vitamin D₃.

Trị còi xương: 10.000 – 20.000UI, chia 2 - 3 lần x 6 - 8 tuần.

Trị loãng xương: 600.000UI cứ 6 tháng tiêm một lần.

Trị tăng dễ co giật: 50.000 – 200.000UI/24h x 2 lần/tuần hoặc uống 1 - 3 ống/tuần (ống 600.000UI).

2.4. Vitamin E (Tocoferol)

Vitamin E là thuật ngữ chỉ nhóm hợp chất có hoạt tính sinh học tương tự nhau là α , β , γ , δ - tocoferol, trong đó α - tocoferol có hoạt tính mạnh nhất. Hoạt tính của 1mg α - tocoferol bằng 1 đơn vị vitamin E.

Nguồn gốc

Vitamin E có nhiều trong dầu thực vật: dầu cám, dầu lạc, dầu oliu và trong các hạt nảy mầm, rau xanh (dầu cám 3,2mg/g; dầu bột lúa mì 2,55mg/g, dầu đậu nành 1,18mg/g); động vật hầu như không tổng hợp được vitamin E chỉ có một lượng rất nhỏ ở gan, lòng đỏ trứng.

Dược động học

Vitamin E hấp thu được qua niêm mạc ruột. Tương tự như các vitamin tan trong dầu khác, sự hấp thu vitamin E phải có acid mật làm chất nhũ hóa. Vào máu, vitamin E liên kết với lipoprotein huyết tương, phân bố rộng rãi các mô, tích lũy nhiều ở gan và các mô mỡ. Thải trừ chủ yếu qua phân.

Tác dụng

Vitamin E có tác dụng chống oxy hoá (ngăn cản oxy hóa các thành phần thiết yếu trong tế bào, ngăn cản tạo thành các sản phẩm oxy hóa độc hại). Bảo vệ màng tế bào khỏi sự tấn công của các gốc tự do, nhờ đó bảo vệ được tính vẹn toàn của màng tế bào. Vitamin E có tác dụng hiệp đồng với vitamin C, Selen, vitamin A và caroten. Đặc biệt vitamin E bảo vệ vitamin A khỏi bị oxy hóa, làm bền vững vitamin A.

Tác dụng không mong muốn

So với vitamin A và vitamin D thì vitamin E ít tác dụng không mong muốn hơn. Có thể gặp là buồn nôn, nôn, đầy hơi, tiêu chảy, đau đầu, chóng mặt.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị thiếu vitamin E.

Dùng làm thuốc chống oxy hóa (kết hợp với vitamin A, vitamin C và Selen) trong các bệnh tim mạch (xơ vữa động mạch, tăng lipoprotein huyết...), cận thị tiến triển, thiếu máu tan máu, teo cơ, loạn dưỡng cơ, dùng ngoài để ngăn tác hại của tia cực tím.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

+ Viên nén, viên bao đường chứa 10, 50, 100, 200 và 250mg.

+ Viên nang mềm: 400UI.

+ Dung dịch tiêm: 30, 100 và 200mg/ml.

+ Thuốc mỡ, kem dùng ngoài, phối hợp với các thuốc khác.

- Liều dùng:

+ Người lớn uống 10 - 100mg/24h, tiêm bắp 30 - 200mg/lần/tuần.

+ Trẻ em: uống 10 - 50mg x 2 - 3 lần/tuần hoặc tiêm bắp 30 - 100mg/tuần.

3. Các vitamin tan trong nước

3.1. Đặc điểm chung

- Hấp thu trực tiếp qua thành ruột.
- Lọc được qua cầu thận và thải trừ qua nước tiểu khi thừa.
- Vì không tích lũy trong cơ thể nên ít độc.
- Không bền nên dễ thiếu, vì vậy phải bổ sung hàng ngày.

3.2. Vitamin C (acid ascorbic)

Nguồn gốc

Vitamin C chủ yếu trong thực vật (trong các loại rau quả tươi). Trong động vật chỉ có một lượng nhỏ. Do không bền bởi nhiệt độ, ánh sáng nên cơ thể rất dễ thiếu vitamin C. Hiện nay đã tổng hợp được.

Dược động học

Vitamin C hấp thu dễ dàng qua niêm mạc ruột non, phân bố tới hầu hết các mô đặc biệt là tuyến yên, tuyến thượng thận, não và bạch cầu. Vitamin C không tích lũy trong cơ thể, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa là oxalat và urat.

Tác dụng

Vitamin C tham gia vào nhiều quá trình chuyển hóa của cơ thể.

- Tham gia tạo collagen và một số thành phần khác tạo nên mô liên kết ở xương, răng, mạch máu. Do đó nếu thiếu vitamin C thành mạch máu không bền, gây chảy máu chân răng (bệnh scorbut), hoặc màng xương, sưng nướu răng, răng dễ rụng...

- Tham gia vào quá trình chuyển hóa của cơ thể như chuyển hóa lipid, glucid, protid.

- Tham gia vào tổng hợp một số chất như catecholamin, hormon vỏ thượng thận.

- Xúc tác cho quá trình chuyển Fe^{3+} thành Fe^{2+} nên giúp hấp thu sắt ở tá tràng. Vì vậy, nếu thiếu vitamin C sẽ gây thiếu máu do thiếu sắt.

- Chống oxy hóa bằng cách trung hòa gốc tự do sản sinh ra từ các phản ứng chuyển hóa, nhờ đó bảo vệ được tính vẹn toàn của màng tế bào (kết hợp với vitamin A và vitamin E).

- Tăng tạo interferon, làm giảm nhạy cảm của cơ thể với histamin, chống stress nên giúp tăng sức đề kháng cho cơ thể.

Tác dụng không mong muốn

Do vitamin C ít tích lũy trong cơ thể nên ít gặp tác dụng không mong muốn khi dùng dưới 1g trong ngày. Nếu dùng liên tục liều cao, dài ngày có thể gặp:

- Loét dạ dày, tá tràng, viêm bàng quang và tiêu chảy.

- Tăng tạo sỏi thận và gây bệnh gout do thuốc (do thải nhiều oxalat và urat qua thận).

Tiêm tĩnh mạch liều cao dễ gây tan máu, giảm độ bền hồng cầu nhất là ở người thiếu men G₆PD (glucose-6-phosphatase dehydrogenase). Ngoài ra, khi tiêm tĩnh mạch vitamin C cũng dễ bị sốc phản vệ (nguyên nhân có thể do chất bảo quản trong dung dịch tiêm gây ra).

Chỉ định

- Phòng và điều trị thiếu vitamin C (bệnh scorbut).
- Tăng sức đề kháng của cơ thể khi nhiễm khuẩn, nhiễm độc.
- Thiếu máu; phối hợp với các thuốc chống dị ứng.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén, viên sủi 50, 100, 200, 500 và 1000mg; viên sủi, gói bột sủi 1000mg; dung dịch tiêm 5% và 10% ống 1ml, 2ml và 5ml.

Ngoài ra còn có các loại kẹo ngậm và nhiều dạng phối hợp với vitamin khác.

- Liều dùng: Dự phòng: 50 - 100 mg/24h.

Điều trị: 200 – 500mg/24h.

Chống stress, tăng sức đề kháng dùng liều cao hơn.

Nói chung không nên dùng quá 1g/24h.

3.3. Vitamin B₁ (thiamin)

Nguồn gốc - nhu cầu

- Ở thực vật Vitamin B₁ có nhiều trong cám gạo, men bia, mầm lúa mì, mầm hạt đậu.

- Ở động vật: có nhiều trong thịt, gan, thận, trứng.

Vi khuẩn ruột tổng hợp được một lượng nhỏ vitamin B₁.

Hiện nay vitamin B₁ đã được tổng hợp hóa học.

Nhu cầu về vitamin B₁ của cơ thể hàng ngày trung bình từ 1 - 1,5 mg. Nhu cầu này tùy thuộc nhiều vào chế độ ăn (ăn nhiều glucid thì nhu cầu tăng).

Dược động học

Vitamin B₁ hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa. Mỗi ngày có khoảng 1 mg vitamin B₁ được sử dụng. Thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng

Vai trò chủ yếu của vitamin B₁ là tham gia vào quá trình chuyển hóa glucid. Vitamin B₁ là coenzym của enzym decarboxylase, là enzym khử nhóm carboxyl của acid α - ceton. Vitamin B₁ cũng là coenzym của enzym transketalase là enzym tham gia chuyển hóa nhóm ceton trong chuyển hóa glucid tức là gắn chu trình pentose vào chu trình hexose. Vì vậy, khi thiếu

vitamin B₁ sẽ gây ứ đọng các chất ceton trong máu dẫn đến rối loạn chuyển hóa gây bệnh phù, suy tim, giãn mạch ngoại biên, viêm dây thần kinh ngoại biên.

Tác dụng không mong muốn

Nói chung, vitamin B₁ dễ dung nạp và không tích lũy trong cơ thể nên không gây thừa. Tác dụng không mong muốn dễ gặp là dị ứng, nguy hiểm nhất là sốc khi tiêm tĩnh mạch, vì vậy không nên tiêm tĩnh mạch, trừ khi thật cần thiết.

Chỉ định

- Phòng và điều trị bệnh Beri - beri.
- Điều trị các trường hợp đau nhức dây thần kinh lưng, hông và dây thần kinh sinh ba (phối hợp với vitamin B₆ và B₁₂).
- Các trường hợp mệt mỏi, kém ăn, suy dinh dưỡng và rối loạn tiêu hóa.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm (dạng muối hydroclorid): viên nén, hàm lượng từ 5 - 500mg; ống tiêm 100 và 200mg/ml.
- Liều dùng:
 - + Trị bệnh Beri - beri: 40 - 100mg/24h.
 - + Đau dây thần kinh: 100 - 500mg/24h.

3.4. Vitamin B₂ (Riboflavin)

Nguồn gốc và nhu cầu

Vitamin B₂ có nhiều trong cám, sữa và các sản phẩm sữa, men bia, thịt, lòng trắng trứng, rau quả tươi. Ở người vi khuẩn đường ruột có khả năng tổng hợp được vitamin B₂. Hiện nay chủ yếu dùng vitamin B₂ tổng hợp.

Tác dụng

Vitamin B₂ là coenzym của khoảng 20 loại enzym khác nhau, tham gia vào các phản ứng oxy hóa khử carbohydrat và acid amin. Quan trọng hơn cả là coenzym của 2 enzym: flavin mononucleotid (FMN) và flavin adenin nucleotid (FAD) là dạng coenzym hoạt động cần cho sự hô hấp của mô.

Vitamin B₂ tham gia vào quá trình hô hấp ở tế bào, chuyển hóa glucid, protid và lipid.

Ngoài ra, còn có vai trò quan trọng trong việc điều hòa chức phận thị giác, dinh dưỡng da và niêm mạc.

Nếu thiếu vitamin B₂ sẽ gây tổn thương da và niêm mạc: lưỡi đỏ, sẫm, nứt, loét miệng, mũi, và tổn thương mắt.

Tuy nhiên, các triệu chứng thiếu vitamin B₂ thường không điển hình vì thiếu vitamin B₂ thường đồng thời thiếu một số chất khác như sắt, vitamin PP, vitamin B₁.

Chỉ định

- Các trường hợp thiếu vitamin B₂ gây tổn thương da, niêm mạc, viêm giác mạc mắt, viêm kết mạc, loét miệng, suy nhược, mệt mỏi, trẻ em chậm lớn, sút cân.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén 5mg, 250mg, ống tiêm 10mg.
- Liều dùng: 5 - 30 mg/24h, chia thành các liều nhỏ.

3.5. Vitamin B6 (Pyridoxin)

Nguồn gốc - nhu cầu

Vitamin B₆ có nhiều trong thịt, gan, thận, men bia, mầm ngũ cốc, trong rau quả cũng có nhưng ít hơn.

Vitamin B₆ tồn tại 3 dạng pyridoxin, pyridoxal và pyridoxamin nhưng vào trong cơ thể cả 3 dạng đều chuyển thành pyridoxal phosphat nhờ enzym pyridoxal kinase. Nhu cầu về vitamin B₆ tăng khi ăn nhiều protid.

Dược động học

Vitamin B₆ dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa không còn hoạt tính, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

Vitamin B₆ chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hoá acid amin, là coenzym của một số enzym chuyển hóa protein như transaminase, carboxylase, kynureninase và racemase.

Ngoài ra, vitamin B₆ còn tham gia vào quá trình chuyển hóa lipid, glucid, chuyển protid thành glucid và lipid.

Khi thiếu vitamin B₆ có thể gây các bệnh ở da và thần kinh như viêm da, lưỡi, khô môi, dễ bị kích thích. Nếu nặng gây viêm dây thần kinh ngoại biên, thiếu máu, co giật.

Chỉ định

- Phòng và điều trị các trường hợp thiếu Vitamin B₆,
- Phòng và điều trị một số bệnh ở hệ thần kinh do các thuốc khác gây ra như isoniazid, emetin...

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén từ 5 - 500mg, dung dịch tiêm 100mg/ml.
- Liều dùng:

+ Phòng bệnh: người lớn 2 - 2,5mg/24h; trẻ em 0,5 - 2mg/24h.

+ Điều trị từ 50 – 1000mg/24h tùy thuộc vào mức độ thiếu.

Không nên dùng đồng thời với L - dopa vì thuốc làm giảm tác dụng của l - dopa khi điều trị bệnh Parkinson.

3.6. Vitamin PP (Niacin, Vitamin B3)

Vitamin PP (Pellagre prevention)

Niacin là acid nicotinic. Chất hay dùng làm thuốc là nicotinamid.

Nguồn gốc

Vitamin PP có nhiều trong gan, thận, thịt cá, ngũ cốc, men bia và các loại rau xanh. Trong cơ thể, vi sinh vật ruột tổng hợp được một lượng nhỏ.

Dược động học

Vitamin PP hấp thu được qua đường uống, khuếch tán vào các mô, tập trung nhiều ở gan. Chuyển hóa và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

Vitamin PP là thành phần của 2 coenzym quan trọng là NAD (Nicotinamid-Adenin - Dinucleotid) và NADP (Nicotinamid - Adenin - Dinucleotid - Phosphat). Các coenzym này tham gia vận chuyển hydro và điện tử trong các phản ứng oxy hóa khử. Do đó, có vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa cholesterol, acid béo và tạo năng lượng ATP cung cấp cho chuỗi hô hấp tế bào. Khi dùng liều cao niacin có tác dụng làm giảm LDL và tăng HDL, gây giãn mạch ngoại vi.

Thiếu vitamin PP sẽ gây ra các triệu chứng như chán ăn, suy nhược dễ bị kích thích, viêm lưỡi, viêm miệng, viêm da, đặc biệt là viêm da vùng hờ như mặt, chân, tay. Khi thiếu nặng sẽ gây ra triệu chứng điển hình là viêm da, tiêu chảy, rối loạn thần kinh, tâm thần (đây là triệu chứng điển hình của bệnh Pellagra).

Tác dụng không mong muốn

Niacin gây giãn mạch ở mặt và nửa trên cơ thể gây nên cơn bốc hỏa, buồn nôn, nôn, đánh trống ngực. Các tác dụng này xuất hiện ngay sau khi dùng thuốc và sẽ hết sau 30 - 40 phút. Nicotinamid không gây tác dụng phụ này.

Chỉ định

- Phòng và điều trị bệnh pellagra.
- Các rối loạn tiêu hóa và rối loạn thần kinh (phối hợp với thuốc khác).
- Tăng lipid, tăng cholesterol máu, xơ vữa động mạch: dùng acid nicotinic.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén, viên nang 25 - 750mg; cốm ngọt 50mg/5ml.

- Liều dùng:
- + Phòng bệnh: 50 - 200 mg/24h.
- + Điều trị: 200 - 500 mg/24h.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày khái niệm vitamin, đặc điểm chung của các vitamin tan trong nước và tan trong dầu?

Câu 2. Trình bày nguồn gốc, dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của vitamin A?

Câu 3. Trình bày nguồn gốc, dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của vitamin D?

Câu 4. Trình bày nguồn gốc, dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của vitamin E?

Câu 5. Trình bày nguồn gốc, dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của vitamin B₁?

Câu 6. Trình bày nguồn gốc, dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của vitamin B₂?

Câu 7. Trình bày nguồn gốc, dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của vitamin C?

Câu 8. Trình bày nguồn gốc, dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của vitamin PP?

CHƯƠNG 17. HISTAMIN VÀ THUỐC KHÁNG HISTAMIN

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 17

Chương 17 giới thiệu về histamin và thuốc kháng histamin bao gồm: nguồn gốc, dược động học, tác dụng và chỉ định của histamin; 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 kháng histamin an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 17

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được nguồn gốc, dược động học, tác dụng và chỉ định của histamin.

- 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 vitamin an toàn, hợp lý, hiệu quả.

- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 kháng histamin.

- 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 17

- *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 17 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 17) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 17 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 17

- **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 17

- **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 17

1. Histamin

1.1. Nguồn gốc

Histamin có nghĩa là amin ở mô (histos), chúng có mặt ở khắp các mô trong cơ thể của loài có vú.

1.2. Dược động học

- Hấp thu:

Khi uống, histamin hầu như không được hấp thu vì bị phá hủy ở đường tiêu hóa và chuyển hóa qua gan.

Khi tiêm thuốc được hấp thu rất nhanh vì gây giãn mạch và tăng tính thấm nơi tiêm.

Tiêm trong da gây phản ứng đặc trưng do gây phù nề và tăng tính thấm, đồng thời histamin cũng là tác nhân gây đau.

- Phân bố:

+ Histamin có ở khắp các mô trong cơ thể, nhưng sự phân bố không đồng đều. Histamin phân bố chủ yếu ở các mô phổi, ruột, da, đó là nơi mà lượng tế bào mast có tương đối nhiều. Một số mô không chứa các tế bào mast nhưng vẫn có mặt histamin như não, biểu bì.

+ Nồng độ của histamin trong máu và trong các dịch khác của cơ thể nói chung rất thấp, nhưng ở dịch não tủy của người lượng histamin có cao hơn. Nồng độ của histamin trong máu vào khoảng 50 - 60µg/lít.

- Chuyển hóa:

Trong cơ thể, sau khi được hình thành, histamin hoặc là được dự trữ hoặc là mau chóng bị mất tác dụng và thải trừ qua nước tiểu.

Histamin được dự trữ nhiều nhất trong các tế bào mast ở các mô và các hạt bài tiết của tế bào ưa base. Ở trong các hạt này, histamin tồn tại dưới dạng phức hợp histamin - heparin bằng lực hút tĩnh điện. Từ đây histamin sẽ được giải phóng khi cần thiết qua một vài cơ chế khác nhau.

Có 2 quá trình chuyển hóa quan trọng của histamin trong cơ thể:

+ Histamin chịu sự tác động của enzym Histamin - N - Methyl - transferase và chuyển thành N - Methyl - histamin sau đó N - Methyl - histamin chịu tác dụng của MAO (mono amin oxidase) tạo thành N - Methyl - Imidazol acetic acid.

Phản ứng này có thể ngăn chặn bằng các yếu tố ức chế enzym MAO.

+ Histamin chịu tác dụng của enzym diamin oxidase (DAO) tạo thành Imidazol acetic acid.

- Thải trừ:

Các sản phẩm chuyển hóa của histamin, có ít hoặc không có hoạt tính cùng với một phần histamin tự do được bài tiết vào nước tiểu và thải trừ ra ngoài.

1.3. Tác dụng

Histamin là một amin có hoạt tính sinh học mạnh giữ nhiệm vụ chính trong những phản ứng dị ứng và phản ứng quá mẫn. Ngoài ra, histamin còn có tác dụng điều hòa sự bài tiết dịch vị và có tác dụng như một chất dẫn truyền thần kinh.

1.4. Chỉ định

Histamin được dùng trong điều trị, chủ yếu được dùng trong phòng thí nghiệm.

- Kích thích tiết dịch vị để lấy dịch vị làm xét nghiệm, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 0,25 - 1mg, sau 30 phút lấy dịch.

- Histamin phosphat được dùng làm test chẩn đoán bệnh hen phế quản và phản ứng dị ứng ở da.

- Người ta cũng dùng histamin và đồng phân của nó là betazole để đánh giá khả năng bài tiết của acid dạ dày trong các bệnh: viêm teo dạ dày, thiếu máu ác tính, ung thư dạ dày, loét dạ dày - tá tràng, hội chứng Zollinger - Ellison.

- Dùng chẩn đoán bệnh u tế bào ưa crom.

2. Thuốc kháng histamin

2.1. Đại cương

Tác dụng kháng histamin được xác định lần đầu tiên vào năm 1937 bởi Bovet và Staub.

Năm 1944, Bovet và cộng sự đã mô tả chất Pyrilamin maleat.

Năm 1950, diphenhydramin và tripelenamin được phát hiện.

Năm 1980, người ta tìm ra thuốc kháng histamin không gây an thần.

Tác dụng của histamin được phóng thích trong cơ thể, có thể bị mất đi bởi những lý do sau:

- Nhờ các chất đối kháng sinh lý học đặc biệt.
- Các yếu tố ngăn cản sự giải phóng histamin.
- + Các yếu tố làm bền vững tế bào mast.
- + Các chất kháng histamin.

2.2. Kháng histamin H₁

Kháng histamin H₁ gồm có: diphenhydramin, clorpheniramin, promethazin, loratadin..

Dược động học

Các thuốc histamin H_1 là những amin hòa tan trong lipid, phần lớn chúng giống nhau về hấp thu và phân bố trong cơ thể.

- Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, sau 15 - 30 phút có tác dụng, đạt nồng độ tối đa sau 2 giờ, kéo dài 3 - 6 giờ (một số thuốc kháng histamin thế hệ 2 có thể kéo dài đến 20 giờ).

- Phân bố khắp các tổ chức của cơ thể kể cả thần kinh trung ương, sự khác nhau cơ bản giữa các thế hệ của các thuốc kháng histamin H_1 là mức độ ức chế thần kinh trung ương gây tác dụng an thần (thuốc kháng H_1 thế hệ 2 do liên kết protein huyết tương tỉ lệ cao nên khó qua hàng rào máu não vì vậy ít gây tác dụng an thần gây ngủ hơn).

- Phần lớn các thuốc kháng histamin H_1 được chuyển hóa ở gan thành các chất không có hoạt tính, tuy nhiên một số thuốc kháng H_1 thế hệ 2 được chuyển hóa tạo ra các chất có hoạt tính như terfenadin chuyển hóa thành fexofenadin còn có tác dụng, hydrozin chuyển hóa thành cetirizin, ebastine thành cerebastine. Hiện nay có xu hướng dùng luôn các chất chuyển hóa có hoạt tính của các thuốc kháng H_1 thế hệ 2 để hạn chế tác dụng không mong muốn trên tim mạch.

- Thải trừ chủ yếu qua thận (một số ở dạng không chuyển hóa). Một số kháng H_1 thế hệ 1 có thời gian bán thải khoảng 20 giờ nhưng chỉ ở người lớn, còn ở trẻ em thì ngắn hơn, cho nên khi cho trẻ em uống thuốc cần chia làm nhiều lần.

Tác dụng

Tác dụng kháng histamin thực thụ:

- Trên mạch và huyết áp: làm mất tác dụng giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch của histamin trên mao mạch nên làm giảm hoặc mất các phản ứng viêm và dị ứng, giảm phù, giảm ngứa.

- Trên cơ trơn: làm giảm các cơn co thắt cơ trơn đường tiêu hóa nên giảm đau bụng do dị ứng.

- + Cơ trơn hô hấp: tác dụng đối kháng xuất hiện chậm và không triệt để, do đó không dùng để cắt cơn hen được, mà khi đó phải dùng các thuốc đặc trị như theophyllin, adrenalin, cromolin natri.

- + Cơ trơn mạch máu: ức chế tác dụng co mạch của histamin.

Các tác dụng này đều chỉ phát huy tốt nếu dùng dự phòng, còn khi histamin đã tiết ra thì hàng loạt chất trung gian hóa học kháng cũng sẽ giải phóng, khi đó các thuốc kháng H_1 sẽ không đối kháng được.

- Trên tuyến ngoại tiết: ức chế sự bài tiết nước bọt, nước mắt...liên quan đến histamin.

Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất của kháng histamin H₁ là gây ngủ, an thần, gây nguy hiểm cho người sử dụng thuốc khi lái tàu, xe, làm việc trên cao, công việc cần sự tỉnh táo.

- Làm tăng tác dụng của rượu và ức chế thần kinh trung ương, gây chóng mặt, mệt mỏi, mất sự phối hợp nhịp nhàng.

- Trên hệ tiêu hóa: ăn kém ngon, nôn, buồn nôn, tiêu chảy...

Chỉ định

- Chống dị ứng: viêm mũi dị ứng, nổi mề đay, ban da, viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, phù mạch, các trường hợp bị côn trùng cắn và nhiễm độc dây thường xuân, các tình trạng ngứa do dị ứng.

- Chống say tàu xe, máy bay: promethazin, diphenhydramin...

- Chống nôn do dùng các thuốc điều trị ung thư: diphenhydramin.

- Chống nôn sau phẫu thuật: cyclizin, promethazin.

- Hội chứng Meignier: vinarizin.

- Buồn nôn và nôn trong thai nghén: nhóm phenothiazin.

- Phối hợp điều trị ho: promethazin, diphenhydramin.

- Tiền mê: promethazin, cyclizin.

- Cảm cúm: clorpheniramin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc, phụ nữ mang thai, thời kỳ cho con bú; u xơ tuyến tiền liệt; nhược cơ, tăng nhãn áp.

Chế phẩm và liều dùng

Diphenhydramin:

- Viên nén, viên bọc đường 10mg; ống tiêm 10mg/ml.

- Liều dùng:

Người lớn:

+ Uống 20 - 50mg x 3 lần/24h.

+ Tiêm bắp: 10 - 20 mg x 2 lần/24h.

+ Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch: 10 - 20 mg/lần, pha với dung dịch NaCl.

Trẻ em: uống 10 - 20mg x 3 lần/24h.

Loratadin:

- Viên nén 10 mg; siro 1mg/ ml; viên nén phối hợp Claritin - D (10mg loratadin + 240mg pseudoephedrin sulfat).

- Liều dùng:

+ Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: 10mg/24h.

+ Trẻ em từ 2 - 12 tuổi:

Trong lượng cơ thể > 30 kg: 10ml (1mg/ml) Siro Loratadin/24h.

Trọng lượng cơ thể < 30 kg: 5ml (1mg/ml) Siro Loratadin/24h.

Người bị suy gan, suy thận nặng: dùng liều ban đầu 10mg (viên nén hoặc siro), cứ 2 ngày dùng 1 lần.

Promethazin hydroclorid:

Viên nén bọc đường 15mg; 25mg; ống tiêm (pipolfen) 50mg/2ml; siro phenegan.

+ Uống, tiêm bắp sâu, tiêm tĩnh mạch chậm.

+ Người lớn: uống 0,025g/lần; 1 - 3 lần/24h.

+ Tiêm bắp: 0,025 - 0,05g/lần; 1 - 2 lần/24h.

+ Tiêm tĩnh mạch (chỉ áp dụng trong ngoại khoa): 0,025g.

+ Trẻ em: tùy theo lứa tuổi mà dùng từ 0,0025g - 0,05g/24h.

Clorpheniramin:

- Viên nén 2mg, viên bọc đường 4mg, 6mg, siro 0,5mg/5ml; ống tiêm 1ml chứa 5mg, 10mg.

- Liều dùng:

+ Người lớn: uống 4 - 16mg/ngày; chia làm 3 - 4 lần. Tiêm bắp 10mg - 20mg/lần; tiêm 1 - 2 lần trong ngày.

+ Trẻ em: uống 0,3mg/1kg thể trọng/ngày; chia làm 3 - 4 lần.

Chú ý: Không rượu trong thời gian dùng thuốc.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày nguồn gốc, dược động học, tác dụng và chỉ định của histamin?

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

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

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

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

CHƯƠNG 18. NGỘ ĐỘC CẤP VÀ ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC CẤP

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 18

Chương 18 giới thiệu về ngộ độc cấp và điều trị ngộ độc cấp bao gồm: tác nhân gây ngộ độc và các biện pháp giải độc để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn cách giải độc an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 18

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được các tác nhân gây ngộ độc.
- Trình bày được biện pháp giải độc bằng cách làm giảm hấp thu và đẩy nhanh thải trừ các chất độc ra khỏi cơ thể.

➤ **Về kỹ năng:**

- Vận dụng được kiến thức để tư vấn, hướng dẫn cách giải độc an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 ngộ độc cấp và điều trị ngộ độc cấp.
- 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 18

- *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 18 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 18) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 18 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 18

- **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 18

- 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 18

1. Một số tác nhân gây độc

Có rất nhiều tác nhân có thể gây ngộ độc cấp như các chất trừ sâu, diệt cỏ, các hóa chất diệt chuột, một số kim loại nặng, một số thuốc thường dùng trong điều trị ngay cả một số lượng thực, thực phẩm (sắn, cá nóc, thịt cóc...)

1.1. Các chất trừ sâu, diệt cỏ

1.1.1. Các dẫn chất phospho hữu cơ

Các chất thuộc nhóm này rất phong phú và được sử dụng khá phổ biến làm thuốc trừ sâu như diazinon, dichlovos, leptophos, melathion, trichlofon...

Các dẫn chất của phospho hữu cơ có tác dụng trên côn trùng cũng như loài có vú khi chúng tiếp xúc trực tiếp hoặc côn trùng ăn phải cây cỏ đã được phun các chất trên. Các chất này được hấp thu qua da, qua đường hô hấp và qua đường tiêu hóa. Trong cơ thể người, chim và các loài có vú nói chung chúng bị chuyển hóa nhanh hơn các dẫn chất chlorhydrocarbon. Trong môi trường khi hòa tan trong nước chúng cũng kém bền vững hơn các chất diệt côn trùng nhóm khác (các carbamat, dẫn chất chlorhydrocarbon).

Cơ chế tác dụng của các dẫn chất phospho hữu cơ là do thực hiện quá trình phosphoryl hóa ở vị trí este dẫn đến ức chế cholinesterase, làm tăng nồng độ acetylcholin ở các tổ chức có chứa các thụ thể (receptor) acetylcholin. Ngoài tác dụng ức chế cholinesterase, một số dẫn chất trong nhóm này còn có tác dụng ức chế một số enzym khác có trong tổ chức thần kinh dẫn đến nhiễm độc thần kinh muện. Biểu hiện của sự nhiễm độc này là trạng thái bệnh lý đa thần kinh đi kèm với liệt và thoái hóa sợi trục thần kinh (axon).

Do ức chế cholinesterase nên các dẫn chất phospho hữu cơ ở liều cao trên người sẽ gây ngộ độc với những biểu hiện của hội chứng muscarin, hội chứng nicotin và hội chứng thần kinh trung ương.

- Hội chứng muscarin: trên hệ thống đường tiêu hóa gây tăng tiết nước bọt, buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy. Trên hệ hô hấp gây tăng tiết dịch phế quản, co thắt thanh quản và có thể gây phù phổi cấp. Trên tim mạch và huyết áp gây chậm nhịp tim, hạ huyết áp. Trên mắt gây co đồng tử, chảy nước mắt, giảm thị lực.

- Hội chứng nicotin: thường xuất hiện trong những trường hợp ngộ độc nặng; bệnh nhân mệt mỏi, rung cơ, có thể liệt cơ dẫn đến liệt hô hấp; rối loạn nhịp tim, có thể trụy mạch và ngừng tim.

- Hội chứng thần kinh trung ương: các trung tâm hô hấp, tuần hoàn bị ức chế. Trong những trường hợp ngộ độc nặng sẽ dẫn đến suy hô hấp, suy tuần hoàn và tử vong nhanh.

Việc sử lý ngộ độc các dẫn chất phospho hữu cơ ngoài việc tuân theo nguyên tắc chung về xử lý ngộ độc cấp, phải dùng chất giả độc đặc hiệu là atropin.

1.1.2. Các carbamat

Carbamat là este của acid carbamic với alcol đơn trong phân tử có nhóm amonium bậc 3 hoặc bậc 4. Nói chung, các carbamat có nhóm amonium bậc 4 ít tan trong lipid là do tính chất phân cực của chúng, do đó chúng ít được hấp thu qua các tổ chức liên kết, da, phổi. Để hấp thu qua đường tiêu hóa cần phải dùng liều cao hơn nhiều so với đường tiêm. Trong môi trường nước carbamat tương đối bền vững. Trong cơ thể, chúng bị chuyển hóa bởi các esterase không đặc hiệu và ngày bởi cholinesterase.

Độc tính của carbamat cũng giống các dẫn chất phospho hữu cơ là do ức chế cholinesterase dẫn đến làm tăng nồng độ acetylcholin nội sinh nhưng khác ở chỗ cơ chế là do carbamoyl hóa ở vị trí este của enzym.

Thời gian tác dụng của carbamat ngắn hơn so với các dẫn chất phospho hữu cơ, khoảng cách giữa các liều độc tối thiểu và liều chết lớn hơn.

Chất giải độc đặc hiệu là atropin.

1.2. Một số kim loại nặng

1.2.1. Chì

Sự hấp thu của chì tùy thuộc vào bản chất của các dạng muối chì và đường xâm nhập của chì vào cơ thể. Chì có thể hấp thu qua đường thở và đường tiêu hóa nhưng chậm. Chì ở dạng muối vô cơ hấp thu kém qua da nhưng ở dạng hữu cơ thì hấp thu tốt qua da. Nhiễm độc chì công nghiệp chủ yếu xảy ra qua đường hô hấp. Chì ở dạng muối vô cơ khi xâm nhập qua đường tiêu hóa khoảng 10% được hấp thu.

Sau khi hấp thu qua đường hô hấp hoặc đường tiêu hóa, chì gắn với hồng cầu và đầu tiên phân bố rộng rãi trong các tổ chức mềm của cơ thể như tủy xương, não, thận, tinh hoàn. Thời gian bán thải của chì ở các cơ quan này vào khoảng 30 ngày.

Ngoài các cơ quan trên, chì còn được phân bố qua nhau thai gây độc cho thai nhi; phần lớn chì trong cơ thể liên kết với xương khá bền vững. Thời gian bán thải của chì của chì ở xương khoảng 20 năm. Ngoài ra chì còn được phân bố trong móng chân, tay, tóc. 90% chì vào cơ thể theo đường uống được thải ra ngoài theo phân. Phần lớn lượng chì sau khi được hấp thu thải trừ qua thận, một lượng nhỏ bài tiết qua mồ hôi và sữa mẹ.

Ngộ độc chì có thể do các thành phần chì vô cơ hoặc hữu cơ.

Ngộ độc chì vô cơ

Ngộ độc cấp chì vô cơ có thể xảy ra trong môi trường công nghiệp do công nhân hít phải một lượng lớn chì oxyd. Người bị ngộ độc cấp có biểu hiện đau bụng dữ dội, dẫn đến những rối loạn hệ thần kinh trung ương.

Ngộ độc mạn tính chì vô cơ thường biểu hiện chán ăn, mệt mỏi, rung cơ, đau đầu, sút cân, rối loạn tiêu hóa. Đi kèm với những triệu chứng trên, hiện tượng đau bụng lặp đi lặp lại và nhức cơ duỗi nhưng không rối loạn cảm giác là những gợi ý cho vấn đề nhiễm độc chì mạn tính.

Xử lý ngộ độc trước tiên là chặn đứng điều kiện ô nhiễm sau đó sử dụng các chất tạo chelat. Trong trường hợp ngộ độc nặng, tiêm truyền dung dịch calci dianat EDTA với liều vào khoảng 8mg/ kg thể trọng; với trẻ em tiêm bắp thịt dung dịch dimercaprol với liều khoảng 2,5 mg/ kg thể trọng.

Ngộ độc chì hữu cơ

Ngộ độc chì hữu cơ thường do tetramethyl hoặc tetraethyl chì có trong các nhiên liệu dùng cho các động cơ ô tô gây ra. Các chất này dễ bay hơi và tan trong lipid. Chúng được hấp thu qua da và qua đường hô hấp; biểu hiện của ngộ độc là gây rối loạn hệ thần kinh trung ương, ảo giác, mất ngủ, đau đầu và trạng thái kích thích. Trong trường hợp ngộ độc nặng có thể gây co giật, hôn mê và tử vong.

Điều trị ngộ độc chì hữu cơ cũng tương tự như ngộ độc chì vô cơ.

1.2.2. Arsen

Các dạng arsen có thể gây ngộ độc là arsen nguyên tố, arsen vô cơ, hữu cơ và khí arsin (AsH_3). Trong đó hai chất quan trọng là arsen hóa trị 3 và khí arsin.

Ngộ độc cấp và bán cấp arsen vô cơ

Trường hợp ngộ độc có thể gây buồn nôn và nôn dữ dội, đau bụng, kích ứng da, viêm thanh quản và phế quản; viêm đường tiêu hóa có thể dẫn đến xuất huyết. Hơi thở và phân có mùi tỏi và tanh kim loại. Dạng arsen hóa trị 3 còn gây tổn thương mao mạch, tăng tính thấm, mất nước, choáng và tử vong. Nếu bệnh nhân sống sót qua giai đoạn ngộ độc cấp có thể để lại bệnh thần kinh.

Điều trị ban đầu là gây nôn hoặc rửa dạ dày, điều chỉnh cân bằng về các chất điện giải và nước. Điều trị hỗ trợ gan và các tổ chức bị tổn thương. Sau đó trong những trường hợp nặng cần khẩn trương dùng các chất chelat hóa. Tiêm bắp thịt dung dịch dimercaprol với liều 3-5 mg/kg thể trọng, cứ 4 giờ tiêm một lần trong 10 ngày. Trong thời gian này phải kiểm tra nồng độ arsen trong nước tiểu.

Ngộ độc mạn tính arsen vô cơ

Ngộ độc mạn tính arsen vô cơ thường biểu hiện kích ứng da, có thể thủng vách ngăn mũi, bệnh thần kinh cảm giác, rụng tóc, nhiễm mỡ gan, ức chế tủy xương. Nhiễm độc kéo dài có thể xuất hiện tăng sừng hóa ở lòng bàn tay, bàn chân, viêm giác mạc, kích ứng các niêm mạc thanh quản và đường hô hấp.

Ngộ độc khí arsin

Arsin được hấp thu chủ yếu qua đường thở, nó là một trong những tác nhân gây tan máu mạnh nhất hiện nay. Sau khi hấp thu arsin gắn với

hemoglobin và bị oxy hóa tạo thành chất gây tan máu. Các hồng cầu bị phá vỡ dẫn đến có hemoglobin trong nước tiểu và gây suy thận cấp. Các ống thận bị tổn thương, đồng thời các màng đáy của cầu thận dày lên; nước tiểu vàng sẫm, đau bụng dữ dội.

Trong những trường hợp ngộ độc cấp khí arsin đồng thời với các biện pháp hỗ trợ chức năng sống cần phải tiến hành thẩm phân máu.

1.2.3. Thủy ngân

Thủy ngân là kim loại duy nhất trong điều kiện bình thường tồn tại ở thể lỏng. Nguyên nhân ngộ độc thủy ngân vô cơ là do tiếp xúc với các chất trong thành phần có thủy ngân dùng trong nha khoa, các chất bảo vệ gỗ, các chất trừ sâu diệt cỏ, các chất dùng trong nhiệt kế, ắc quy.

Nguồn thủy ngân vô cơ là từ các chất diệt nấm, diệt mối...

Ngộ độc cấp thủy ngân

Chủ yếu là do hít phải hơi thủy ngân ở nồng độ cao; bệnh nhân cảm thấy đau ngực, buồn nôn và nôn, sau đó thận bị tổn thương; sau 3 – 4 ngày có biểu hiện viêm lợi nặng và viêm đường tiêu hóa. Trong phần lớn những trường hợp ngộ độc nặng có triệu chứng rung cơ và bệnh lý tâm thần.

Điều trị chủ yếu là các chất tạo chelat. Trong thực tế có thể tiêm bắp dimercaprol 3 - 5 mg/kg thể trọng, cứ 4 giờ tiêm một lần, trong thời gian 48 giờ; sau đó cứ 12 giờ tiêm 1 lần, trong 10 ngày.

Ngộ độc mạn tính

Những biểu hiện có thể là rối loạn tiêu hóa, viêm lợi, rụng răng và suy thận. Trong một số trường hợp bệnh nhân run các ngón tay, cánh tay và cẳng chân; ngoài ra, ở một số trường hợp có hiện tượng rối loạn tiểu não, rối loạn tâm thần, lắng đọng thủy ngân ở thủy tinh thể.

1.3. Thuốc

Ngộ độc thuốc ngày càng trở nên phổ biến vì các loại chế phẩm thuốc ngày càng phong phú, nhất là các thuốc có hiệu lực cao. Trong khi đó việc mua, bán thuốc ở nhiều nơi còn tùy tiện, không tuân thủ theo quy chế đối với những thuốc độc và những thuốc phải bán theo đơn. Không những thế, việc lạm dụng thuốc cũng đang trở thành vấn đề cần phải quan tâm.

Những triệu chứng chính khi ngộ độc một số nhóm thuốc:

Thuốc an thần, gây ngủ

Các triệu chứng biểu hiện khác nhau tùy theo giai đoạn ngộ độc. Lúc đầu gây ức chế, sau đó ngủ lịm và hôn mê. Trong hôn mê nhẹ có rung giật nhãn cầu. Hôn mê sâu co đồng tử, hạ huyết áp, hạ thân nhiệt, trương lực cơ giảm.

Thuốc kích thích thần kinh trung ương

Các triệu chứng điển hình khi ngộ độc là trạng thái kích động, loạn thần, co giật. Trên tim mạch: nhịp tim nhanh, loạn nhịp, tăng huyết áp. Trương lực cơ tăng, có thể hoại tử cơ; tăng thân nhiệt, da nóng, đổ mồ hôi. Ngộ độc Phencyclidin có thể rung giật nhãn cầu.

Các thuốc nhóm Opioid

Tùy theo liều dùng, bệnh nhân có thể buồn ngủ, ngủ lịm hoặc hôn mê, huyết áp và nhịp tim giảm; hô hấp giảm hoặc ngừng thở; đồng tử co nhỏ như đầu đinh; trương lực cơ giảm. Nếu nặng: hôn mê sâu và có thể dẫn đến tử vong.

Các chất kháng muscarinic

Có nhiều chất thuộc các nhóm khác nhau có tính chất kháng muscarinic như atropin, scopolamin, các chất kháng histamin, các chất chống trầm cảm 3 vòng như amitriptylin, Imipramin...

Khi ngộ độc các chất này, bệnh nhân có triệu chứng ảo giác, hoang tưởng, hôn mê, tăng nhịp tim, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, khô da, giãn đồng tử, chậm rỗng dạ dày và đi tiểu ít.

Các chất tác dụng giống cholinergic

Biểu hiện ngộ độc của các chất nhóm này là trạng thái lo lắng, bồn chồn, co giật, có thể dẫn đến hôn mê, đồng tử co nhỏ, nhịp tim có thể tăng hoặc giảm, tăng tiết mồ hôi, nước bọt, đau bụng, đi ngoài, chết vì liệt cơ hô hấp.

2. Điều trị ngộ độc cấp

Nguyên nhân dẫn đến ngộ độc rất khác nhau. Có thể do nhầm lẫn của người sử dụng hoặc do thầy thuốc. Tuy nhiên vấn đề nghiêm trọng hơn là ngộ độc do chủ ý của người bệnh (tự tử). Trong những trường hợp này do người bệnh dùng liều rất cao lại cố tình che giấu những chất đã dùng, được phát hiện muộn nên việc xử lý gặp nhiều khó khăn. Vì những lý do trên, khi xử lý ngộ độc phải xem xét tất cả các khía cạnh để có biện pháp hợp lý. Nếu ngộ độc do cố ý cần phải kết hợp với khuyến giải, động viên. Tất nhiên, dù kết hợp các biện pháp nào đi chăng nữa thì điều trị ngộ độc cấp vẫn là hàng đầu và cần tiến hành khẩn trương.

Điều trị ngộ độc cấp bao gồm 3 giải pháp chủ yếu sau:

- Hỗ trợ các chức năng sống của cơ thể (trợ hô hấp, trợ tuần hoàn) và điều trị triệu chứng.
- Làm giảm hấp thu và đẩy nhanh thải trừ các chất độc.
- Dùng các chất giải độc.

2.1. Hỗ trợ chức năng sống và điều trị triệu chứng

Trong nhiều trường hợp ngộ độc cấp nếu hồi sức và điều trị triệu chứng tốt thì bệnh nhân có thể tự giải độc.

2.1.1. Đối với bệnh nhân hôn mê

Vấn đề đầu tiên là thông khí, cho bệnh nhân thở oxy đầy đủ. Nếu có điều kiện và cần thiết, tiến hành phân tích khí trong máu động mạch.

2.1.2. Bệnh nhân bị co giật

Có thể do trực tiếp các chất độc hại gây nên hoặc gián tiếp do các chất đó gây rối loạn cơ thể nói chung. Xử lý đầu tiên là phòng ngừa các thương tổn có thể có do co giật gây ra. Nếu co giật do hạ đường huyết thì tiêm truyền dung dịch glucose, đồng thời nên tiêm chậm tĩnh mạch dung dịch diazepam hoặc dung dịch barbiturat.

2.1.3. Biến chứng về tim mạch, huyết áp

Những biến chứng về tim mạch và huyết áp cũng hay xảy ra khi ngộ độc thuốc: hạ huyết áp, tăng huyết áp, loạn nhịp tim.

- Hạ huyết áp: dùng dung dịch dopamin hoặc dung dịch noradrenalin tiêm truyền tĩnh mạch.

- Tăng huyết áp: Tùy thuộc vào mức độ và bản chất của chất độc mà lựa chọn các chất gây hạ huyết áp thích hợp.

Loạn nhịp tim có thể do tác dụng trực tiếp của chất độc hại trên tim hoặc gián tiếp do chúng gây rối loạn cơ thể như mất cân bằng kiềm toan máu, hạ oxy máu... Điều trị bằng các chất chống loạn nhịp như Lidocain hoặc propranolol, nếu cần thiết có thể dùng máy điều hòa nhịp tim.

2.1.4. Phù nề não

Là tại biến tiềm tàng trong một số trường hợp ngộ độc. Xử lý bằng cách tiêm truyền dung dịch mannitol.

2.1.5. Nhiễm độc tại chỗ

Nhiễm độc tại chỗ thường do các base mạnh, các acid mạnh tiếp xúc trực tiếp và gây tổn thương trên da, mắt hoặc niêm mạc. Khi nhiễm độc tại chỗ cần rửa ngay bằng nước sạch nhiều lần, càng sớm càng tốt. Tuyệt đối không được dùng các chất acid hoặc base để trung hòa các tác nhân gây độc vì có thể gây tổn thương thêm cho tổ chức do nhiệt giải phóng ra trong phản ứng trung hòa.

Nếu chất gây độc tan trong dầu mỡ thì dùng nước và xà phòng để làm sạch các chất đó. Nếu quần áo, tóc bị nhiễm các chất gây độc cũng phải được làm sạch để tránh tái nhiễm cho cơ thể.

2.2. Làm giảm hấp thu và đẩy nhanh thải trừ các chất độc

2.2.1. Làm giảm hấp thu

Có nhiều biện pháp làm giảm hấp thu các chất gây độc qua đường uống như làm rỗng dạ dày (như gây nôn, rửa dạ dày), dùng chất hấp phụ (than hoạt), dùng các chất tẩy muối (như magnesi sulfat, natri sulfat, magnesi citrat...) hoặc chất tẩy làm tăng thẩm thấu như sorbitol.

2.2.2. *Đẩy nhanh thải trừ các chất độc*

Đẩy nhanh thải trừ các chất độc là rất cần thiết, nhất là khi bị nhiễm lượng đáng kể chất gây độc. Có thể tăng thải trừ các chất độc bằng cách gây lợi tiểu (dùng các thuốc như mannitol, furosemid, thay đổi pH nước tiểu để giảm hấp thu (có thể kiềm hóa nước tiểu hoặc acid hóa nước tiểu), thẩm tích, lọc máu, truyền dịch...

2.3. **Các chất giải độc**

Các chất giải độc tác dụng theo những cơ chế khác nhau và cũng chỉ có hiệu quả đối với một số tác nhân gây độc nhất định. Mặt khác, việc dùng các chất giải độc cũng không thể thay thế hoàn toàn các biện pháp khác như hỗ trợ các chức năng sống của cơ thể, điều trị triệu chứng, làm rỗng dạ dày, đẩy nhanh thải trừ các chất độc... Một số chất giải độc thường dùng như naloxon (để giải độc các opiat), physostigmin (để giải độc các chất kháng cholinergic) EDTA calci dinatri (để giải độc các kim loại hóa trị II), diferoxamin (để giải độc sắt), dimercaprol (để giải độc thủy ngân, arsen, muối vàng...), dimercaprol được dùng phối hợp với EDTA calci dinatri để giải độc chì.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày các tác nhân gây ngộ độc?

Câu 2. Trình bày biện pháp hỗ trợ chức năng sống và điều trị triệu chứng khi ngộ độc?

Câu 3. Trình bày biện pháp đẩy nhanh thải trừ các chất độc ra khỏi cơ thể?

CHƯƠNG 19. THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN, THUỐC CHỮA HO VÀ LONG ĐỜM

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 19

Chương 19 giới thiệu về thuốc điều trị hen, thuốc chữa ho và long đờm bao gồm: 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 điều trị hen, thuốc chữa ho và long đờm an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 19

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

➤ Về kiến thức:

- Phân loại được thuốc điều trị hen, thuốc chữa ho và long đờm.
- 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 hen, thuốc chữa ho và long đờm an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 hen, thuốc chữa ho và long đờm.
- 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 19

- 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 19 (cá nhân hoặc nhóm).

- Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 19) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 19 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 19

- *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 19

- **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 19

1. Thuốc điều trị hen phế quản

1.1. Đại cương

Hen phế quản là một bệnh thuộc hệ hô hấp được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn đường thở có hồi phục, viêm mạn tính và tăng đáp ứng của đường thở với nhiều tác nhân kích thích khác nhau.

Hen có thể do dị ứng khi tiếp xúc với một dị nguyên, gây nên mẫn cảm, đặc biệt với người có cơ địa dị ứng như bị mề đay, viêm mũi, phù quinke... Các dị nguyên thường là bụi nhà, các loại lông, bọ chét, phấn hoa, nấm mốc, hoá chất, thuốc đặc biệt là aspirin, các hương liệu, khí hậu và mùa, thức ăn và đồ uống, vi khuẩn...

Hen có thể do nội tại, do các bệnh hô hấp khác như viêm phế quản, gắng sức (thể dục thể thao), nội tiết, do tâm lý...

Người ta chia thành 4 bậc hen:

- Bậc 1: cơn hen ngắn, không liên tục, cơn hen xuất hiện < 2 lần/tuần.
- Bậc 2: cơn hen xuất hiện > 2 lần/tuần nhưng < 1 lần/ngày.
- Bậc 3: cơn hen xuất hiện hàng ngày, hoạt động thể lực và giấc ngủ bị ảnh hưởng.
- Bậc 4: cơn hen liên tục, hoạt động thể lực bị hạn chế, cơn thường trầm trọng.

1.2. Các thuốc

1.2.1. *Ephedrin hydroclorid*

Tên khác: Ephedrina, Ephedral

Dược động học

Thuốc hấp thu được qua mọi đường: uống, 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 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 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 phế quản nên được dùng điều trị hen phế quản.

- Trên thần kinh trung ương: 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 rẩy, 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 thuốc này 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 (khi gây tê tủy sống, ngộ độc rượu, ngộ độc thuốc ngủ...).
- Hạ huyết áp do trụy tim mạch, hội chứng Adam – Stockes.
- Viêm và sung huyết mũi, họng.

Chống chỉ định

Cơn hen nặng, khó thở do suy tim, cao huyết áp, suy tim, bệnh thận.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén 10mg, thuốc nhỏ mũi Sulfarin 1 - 3 % (phối hợp với sulfacylum), ống tiêm 25mg/ml. Ngoài ra còn có dạng khí dung, siro phối hợp với các thuốc khác.

- Liều dùng:

Tiêm dưới da, tiếp bắp 10mg/lần; 20 mg/24h

- Uống: 10mg/lần, 60mg/24h.

Liều tối đa 150mg/24h.

1.2.2. Salbutamol

Dược động học

- Nếu dùng theo đường uống salbutamol hấp thu dễ dàng qua hệ tiêu hóa. salbutamol được chuyển hóa đáng kể trước khi vào máu.

- Nếu dùng dưới dạng khí dung: tác dụng giãn phế quản nhanh sau 2 - 3 phút, khoảng 72% lượng thuốc hít vào đào thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, trong đó 28% không biến đổi, 44% đã chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 3,8 giờ.

- Nếu tiêm thuốc vào tĩnh mạch, nồng độ thuốc đạt ngay mức tối đa, rồi sau đó giảm dần, khoảng 3/4 lượng thuốc được thải trừ qua thận, phần lớn dưới dạng không biến đổi.

- Nếu tiêm dưới da: nồng độ thuốc trong huyết tương xuất hiện sớm hơn dùng đường uống, sinh khả dụng là 100%, thời gian bán thải là 5 - 6 giờ.

Tác dụng

Salbutamol có tác dụng trên cơ trơn và cơ xương: gây giãn phế quản, giãn mạch, giãn cơ trơn tử cung. Tác dụng giãn cơ trơn tử cung tùy thuộc vào liều, tác dụng giãn phế quản ở cả người bình thường và người bị hen suyễn hay bị tắc nghẽn mạn tính.

Chỉ định

Làm giảm và phòng ngừa co thắt phế quản ở người bệnh bị bệnh tắc nghẽn đường thở có thể hồi biến.

Tác dụng không mong muốn

Khi tiêm tĩnh mạch có thể gây hiện tượng tim đập nhanh, run rẩy, đau đầu, giảm kali huyết, nhìn chung các tác dụng này chỉ thoáng qua và thường không cần phải ngừng thuốc.

Chống chỉ định

Bệnh nhân có tiền sử tăng cảm với salbutamol, nhồi máu cơ tim, suy mạch vành cấp, tăng huyết áp, basedow.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: Salbutamol (Sultamol, Ventolin, Albuterol, Asthalin) viên nén 2mg, 4mg, siro 2mg/5ml, dạng khí dung định liều 100µg/l (Asthalin); ống tiêm 5mg/5ml, thuốc đạn 1mg.

- Liều dùng:

+ Uống: 2 – 4mg/lần; 3 – 4 lần/24h.

+ Trẻ em dùng 0,1mg/kg thể trọng/24h; chia làm 3 – 4 lần.

+ Tiêm bắp, tiêm dưới da: 0,50mg/lần; 6 lần/24h.

- Tiêm tĩnh mạch chậm: 0,20mg/lần.

- Thuốc đạn đặt để làm mất cơn co thắt tử cung.

- Dạng khí dung: xịt vào họng kết hợp hít mỗi lần 100µg/liều.

1.2.3. Theophyllin

Dược động học

Sự hấp thu theophyllin có thể bị chậm lại, nhưng thường không giảm khi có thức ăn trong dạ dày - ruột. Tiêm tĩnh mạch theophyllin tạo nên nồng độ theophyllin huyết thanh cao nhất và nhanh nhất. Sau khi uống nang theophyllin

hoặc viên nén không bao, thường đạt nồng độ đỉnh huyết thanh trong 1 - 2 giờ. Thụt giữ theophylin thường tạo nên nồng độ đỉnh huyết thanh trong 1 - 2 giờ.

Theophylin phân bố nhanh vào các dịch ngoại tế bào và các mô cơ thể và đạt cân bằng phân bố 1 giờ sau một liều tiêm tĩnh mạch. Thuốc thâm nhập một phần vào hồng cầu.

Thời gian bán thải của theophylin biến thiên rộng, đặc biệt ở người nghiện thuốc lá, người bị tổn thương gan hoặc suy tim, người sử dụng đồng thời một số thuốc khác. Thời gian bán thải tăng trong suy tim, xơ gan, nhiễm virus, người cao tuổi và do một vài loại thuốc dùng đồng thời. Thời gian bán thải giảm ở người hút thuốc, người nghiện rượu và do một vài loại thuốc.

Sự khác biệt trong thời gian bán thải là yếu tố quan trọng vì theophylin có giới hạn an toàn hẹp giữa liều điều trị và liều độc. Trong đa số người bệnh, nồng độ theophylin huyết tương cần thiết phải trong phạm vi 10 và 20mg/lít để làm giãn phế quản đầy đủ. Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn cũng có thể xảy ra trong phạm vi đó và cả tần suất lẫn mức trầm trọng của tác dụng không mong muốn tăng lên ở nồng độ trên 20mg/lít.

Theophylin chuyển hóa ở gan và bài tiết cùng những chất chuyển hóa qua thận. Lượng nhỏ theophylin không chuyển hóa được bài tiết trong phân.

Tác dụng

Thuốc làm giãn cơ trơn, nhất là cơ phế quản, kích thích hệ thần kinh trung ương, kích thích cơ tim và tác dụng trên thận như một thuốc lợi tiểu.

Tác dụng không mong muốn

Theophylin gây kích ứng dạ dày - ruột và kích thích hệ thần kinh trung ương với bất kỳ đường cho thuốc nào. Những tác dụng không mong muốn về thần kinh trung ương thường nghiêm trọng hơn ở trẻ em so với người lớn. Tiêm tĩnh mạch aminophylin cho người bệnh đã dùng theophylin uống có thể gây loạn nhịp tim chết người.

Chỉ định

- Hen phế quản.

Hiện nay dạng thuốc theophylin uống giải phóng nhanh không được chỉ định để làm giảm co thắt phế quản trong hen phế quản cấp hoặc viêm phế quản mạn vì tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao do hấp thu nhanh. Hiện nay đã được thay thế bằng thuốc hít kích thích β_2 tác dụng ngắn, hiệu quả hơn và an toàn hơn. Nhưng các chế phẩm theophylin giải phóng chậm vẫn có ích để kiểm soát cơn hen ban đêm và thở khò khè buổi sáng.

Aminophylin tiêm tĩnh mạch (dẫn xuất của theophylin) được chỉ định trong điều trị cơn hen nặng không đáp ứng nhanh với thuốc phun mù kích thích β_2 . Điều thiết yếu là phải định lượng nồng độ theophylin huyết tương nếu dùng aminophylin cho người bệnh vừa mới dùng chế phẩm theophylin uống.

- Con ngừng thở ở trẻ thiếu tháng.

Aminophylin (tiêm tĩnh mạch hoặc uống) cũng được chỉ định để xử trí cơn ngừng thở tái diễn ở trẻ thiếu tháng (cơn ngừng thở lâu trên 15 giây, kèm theo tím đập chậm và xanh tím). Vì tính chất độc tiềm tàng, phải cân nhắc cẩn thận khi dùng thuốc cho trẻ dưới 1 năm tuổi và nếu dùng phải bảo tồn liều đầu tiên và liều duy trì (đặc biệt liều duy trì).

Chống chỉ định

Quá mẫn với các xanthin hoặc bất cứ một thành phần nào của chế phẩm thuốc, bệnh loét dạ dày - tá tràng đang hoạt động, co giật, động kinh không kiểm soát được.

Chế phẩm và liều dùng

Theophylin (khan) đường uống: nang 100mg, 200mg; nang giải phóng kéo dài 50mg, 60mg, 65mg, 75mg, 100mg, 125mg, 130mg, 200mg, 250mg, 260mg, 300 mg; siro 50mg/5ml; dung dịch 27mg/5ml, 50mg/5ml; viên nén 100mg, 125mg, 200mg, 250mg, 300mg; viên nén giải phóng chậm 100mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 450mg, 500mg.

Theophylin (khan) đường trực tràng: đạn 350mg, thuốc truyền tĩnh mạch 0,4mg/ml (400mg); 0,8mg/ml (400 và 800mg); 1,6mg/ml (400 và 800mg); 2mg/ml (200mg); 3,2mg/ml (800mg); 4mg/ml (200 và 400mg) theophylin (khan) trong dextrose 5%.

- Liều dùng:

+ Theophylin uống: liều ban đầu được khuyến cáo 4 - 6mg/kg theophylin, nếu người bệnh chưa dùng theophylin trong vòng 24 giờ trước; 2 - 3 mg/kg theophylin, nếu người bệnh đã dùng theophylin trong vòng 24 giờ trước. Trung bình mỗi liều 1mg/kg làm nồng độ theophylin huyết tăng 2µg/ml.

Liều tăng dần: có thể tăng dần khoảng 25% mỗi lần, cách 2 - 3 ngày một lần, cho đến chừng nào thuốc còn dung nạp được hoặc tới khi đạt tới liều tối đa sau đây:

+ Trẻ em tới 9 tuổi: 24mg/kg/24h.

+ Từ 9 - 12 tuổi: 20mg/kg/24h.

+ Từ 12 - 16 tuổi: 18mg/kg/24h.

+ Trên 16 tuổi và người lớn: 13mg/kg/24h hoặc 900mg mỗi ngày (bất cứ liều nào cũng phải thấp hơn).

Liều duy trì: tổng liều hàng ngày có thể chia dùng cách nhau 12 giờ ở trẻ sơ sinh và cách nhau 6 - 8 giờ ở trẻ nhỏ. Ở trẻ lớn và người lớn, có thể dùng viên giải phóng chậm. Tổng liều hàng ngày có thể chia, dùng cách nhau 8 - 12 giờ.

1.2.4. Aminophylin

Dược động học

Aminophylin (là hỗn hợp theophylin với ethylendiamin tan trong nước gấp 20 lần so với theophylin đơn độc), hấp thu chậm qua đường tiêu hóa, nhưng không giảm khi có thức ăn, tiêm tĩnh mạch aminophylin tạo nên nồng độ trong huyết tương cao và nhanh nhất. Thuốc phân bố nhanh vào các dịch ngoại tế bào và các mô trong cơ thể, chuyển hóa ở gan, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

Aminophylin làm giãn cơ trơn nhất là cơ trơn phế quản, kích thích hệ thần kinh trung ương, kích thích cơ tim và tác dụng trên thận như một thuốc lợi tiểu. Aminophylin là thuốc giãn mạch có hiệu lực trong hen.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp: đau bụng, tiêu chảy, nhức đầu, bồn chồn, mất ngủ, cáu gắt...

Chỉ định

Điều trị hen tim và hen phế quản, viêm phế quản co thắt, viêm phế quản mạn tính, suy tim mất bù, khó thở kịch phát ban đêm, khó thở do gắng sức, rối loạn tuần hoàn não do xơ vữa động mạch. Phòng và trị cơn hen phế quản phối hợp điều trị chứng hen tim, suy thất trái.

Chống chỉ định

Nhồi máu cơ tim cấp, truy tim mạch, bệnh loét.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm (diaphylin, syntophylin) ống tiêm 240mg/10ml, 480mg/5ml (diaphylin).

- Trị cơn ngừng thở ở trẻ thiếu tháng: uống hoặc tiêm tĩnh mạch:

+ Liều nạp aminophylin 5mg/kg.

+ Tiêm tĩnh mạch: liều đầu tiên, tốc độ truyền tĩnh mạch duy trì: trẻ sơ sinh 24 ngày tuổi: 0,08 mg/kg/giờ (theophylin); trên 24 ngày tuổi: 0,12 mg/kg/giờ (theophylin).

- Trị co thắt phế quản cấp ở trẻ em và người lớn: truyền tĩnh mạch. Liều nạp 6mg/kg (tính theo aminophylin); tiêm tĩnh mạch rất chậm, trong 20 - 30 phút; tốc độ truyền không được quá 25mg/phút.

2. Thuốc điều trị ho và long đờm

2.1. Đại cương

Ho là một phản xạ bảo vệ của cơ thể để đẩy ra ngoài những chất tiết của phế quản khi hệ thống tiểu mao làm sạch chất nhầy bị biến đổi hay quá tải. Ho còn là một trong những triệu chứng của một số bệnh viêm nhiễm đường hô hấp như nhiễm lạnh, viêm họng, viêm phế quản, viêm phổi.

Thường thì không nhất thiết phải điều trị triệu chứng ho. Tuy nhiên nếu ho nhiều sẽ gây tổn thương các mao quản, mệt mỏi và có thể làm khó thở. Do đó trong trường hợp cần thiết thì phải làm dịu bằng các thuốc giảm ho nhưng

phải chăm sóc mũi họng, phải điều trị bằng kháng sinh nếu bệnh nhân nhiễm trùng hoặc điều trị các nguyên nhân khác.

Không nên dùng thuốc ho quá lâu vì thuốc ho chỉ là thuốc chữa triệu chứng.

Thuốc ho thường dùng các chế phẩm của thuốc phiện, codein, codethilin, narcotin và một số chất tổng hợp khác.

Cơ chế tác dụng của các thuốc chữa ho là ức chế trung tâm ho ở hành tủy, giảm kích thích dây thần kinh và các vùng có liên quan.

Trong điều trị ho, thường kết hợp với các thuốc long đờm như natri benzoat, terpin hydrat, N - acetylcystein...

2.2. Thuốc điều trị ho

2.2.1. Codein

Dược động học

Sau khi uống, nửa đời thải trừ là 2 - 4 giờ, tác dụng giảm ho xuất hiện trong vòng 1 - 2 giờ và có thể kéo dài 4 - 6 giờ. Codein được chuyển hoá ở gan và thải trừ ở thận dưới dạng tự do hoặc kết hợp với acid glucuronic. Codein hoặc sản phẩm chuyển hoá bài tiết qua phân rất ít. Codein qua được rau thai và một lượng nhỏ qua được hàng rào máu não.

Tác dụng

Codein là methylmorphin thay thế vị trí của hydro ở nhóm hydroxyl liên kết với nhân thơm trong phân tử morphin, do vậy codein có tác dụng giảm đau và giảm ho. Tuy nhiên codein được hấp thu tốt hơn ở dạng uống, ít gây táo bón và ít gây co thắt mạch hơn so với morphin và ít gây nghiện hơn morphin.

Codein có tác dụng giảm đau trong trường hợp đau nhẹ và vừa (tác dụng giảm đau của codein có thể là do sự biến đổi khoảng 10% liều sử dụng thành morphin). Vì gây táo bón nhiều nếu sử dụng dài ngày, nên dùng codein kết hợp với các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid để tăng tác dụng giảm đau và giảm táo bón.

Codein có tác dụng giảm ho do tác dụng trực tiếp lên trung tâm gây ho ở hành não, codein làm khô dịch đường hô hấp và làm tăng độ quánh của dịch tiết phế quản. Codein không đủ hiệu lực để giảm ho nặng. Codein là thuốc trấn ho trong trường hợp ho khan làm mất ngủ.

Codein gây giảm nhu động ruột vì vậy là một thuốc rất tốt trong điều trị ỉa chảy do bệnh nhân thần kinh đái tháo đường.

Không được chỉ định khi bị ỉa chảy cấp và ỉa chảy do nhiễm khuẩn.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp: đau đầu, chóng mặt, khát và có cảm giác khác lạ, buồn nôn, nôn, táo bón, bí đại, đại ít, mạch nhanh, mạch chậm, hồi hộp, yếu mệt, hạ huyết áp thể đứng.

Ít gặp: phản ứng dị ứng như ngứa, mề đay, suy hô hấp, an dậu, sáng khoái, bồn chồn, đau dạ dày, co thắt ống mật.

Hiếm gặp: phản ứng phản vệ, ảo giác, mất phương hướng, rối loạn thị giác, co giật, suy tuần hoàn, đỏ mặt, toát mồ hôi, mệt mỏi.

Nghiện thuốc: dùng codein trong thời gian dài với liều từ 240 - 540mg/ngày có thể gây nghiện thuốc. Các biểu hiện thường gặp khi thiếu thuốc là bồn chồn, run, co giật cơ, toát mồ hôi, chảy nước mũi. Có thể gây lệ thuộc thuốc về tâm lý, về thân thể và gây quen thuốc.

Chỉ định

Chủ yếu dùng làm thuốc chữa ho, ngoài ra còn dùng trị ỉa chảy, làm thuốc an thần, giảm đau (kết hợp với các thuốc giảm đau khác).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với codein hoặc các thành phần khác của thuốc. Trẻ em dưới 1 tuổi. Bệnh gan, suy hô hấp.

*** Chế phẩm và liều dùng**

- Terpin - codein: viên nang cứng.

(Thành phần 1 viên: Terpin hydrat 100mg, Codein 5mg).

+ Liều dùng: người lớn 2 viên x 3 lần/24h.

+ Trẻ em trên 5 tuổi: 1 viên x 1 - 3 lần/24h.

- Codein phosphat: viên nén 10mg; dung dịch uống 15mg/5ml; 5mg/5ml
Đau nhẹ và vừa: uống mỗi lần 30mg cách 4 giờ nếu cần thiết.

Liều thông thường dao động từ 15 - 60mg, tối đa là 240mg/24h.

Trẻ em 1 - 12 tuổi: 3mg/kg/24h, chia thành liều nhỏ (6 liều).

Tiêm bắp: mỗi lần 30 - 60mg cách 4 giờ nếu cần thiết.

Ho khan: 10 - 20mg/lần, 3 - 4 lần trong ngày (dùng dạng thuốc nước 15mg/5ml), không vượt quá 120mg/24h.

Trẻ em 1 - 5 tuổi dùng mỗi lần 3mg, 3 - 4 lần/ngày (dùng dạng thuốc nước 5mg/5ml), không vượt quá 12mg/ngày, 5 - 12 tuổi dùng mỗi lần 5 - 10mg, chia 3 - 4 lần trong ngày, không vượt quá 60mg/24h.

2.2.2. Dextromethorphan

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và có tác dụng trong vòng 15 - 30 phút sau khi uống, kéo dài khoảng 6 - 8 giờ. Thuốc được chuyển hóa ở gan và

bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi và các chất chuyển hóa demethyl, trong số đó có dextromethorphan cũng có tác dụng giảm ho nhẹ.

Tác dụng

Là dẫn xuất của morphin. Thuốc có tác dụng làm dịu cơn ho do ức chế chọn lọc trung tâm ho ở hành tuỷ. Tác dụng giảm ho không mạnh bằng codein, không gây ngủ hoặc giảm đau, không tăng tiết dịch ở phế quản, không ảnh hưởng hô hấp và chức năng thận, không gây quen hoặc nghiện thuốc.

Tác dụng không mong muốn

Táo bón, chóng mặt, buồn nôn, dị ứng da.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng ho, viêm họng và phế quản bị kích ứng khi bị cảm lạnh hoặc hít phải chất kích thích, viêm nhiễm đường hô hấp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc, suy hô hấp, hen, trẻ em dưới 2 tuổi.

Chế phẩm và liều dùng:

- Viên nhai 15mg, nang 15mg, 30mg; siro (Akidex, Dexir, Nodex) 2,5mg, 3,5mg, 5mg, 10mg, 12,5mg, 15mg trong 5ml hoặc dịch treo 30mg/5ml có dạng phối hợp với thuốc kháng histamin tổng hợp.

- Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi uống 10 - 20mg, 4h/lần; hoặc 30mg 6 - 8 giờ/lần. Tối đa 120mg/24h.

- Từ trên 6 - 12 tuổi: uống 5 - 10mg, 4h/lần hoặc 15mg 6 - 8h/lần. Tối đa 60mg/24h.

- Trẻ em từ 2 - 6 tuổi: 2,5 - 5mg, 4h/lần; hoặc 7,5mg 6 - 8h/lần. Tối đa 30mg/24h.

2.3. Thuốc long đờm

2.3.1. Natri benzoat

Tác dụng

Gây long đờm, sát khuẩn (đường hô hấp, tiết niệu).

Thuốc có ưu điểm là ít kích ứng hơn acid benzoic nên được dùng nhiều trong pha chế các thuốc chữa ho.

Chỉ định

Chữa ho khan hoặc ho do viêm phế quản, nhiễm khuẩn ở đường tiết niệu (do thuốc thải trừ qua đường thận).

Chế phẩm và liều dùng

Chế phẩm: thường phối hợp với các thuốc khác Terpin - Natri Benzoat:.

Người lớn: 1 - 2 viên/lần x 2 - 3 lần/24h.

Trẻ em: 1 - 2 viên/24h.

2.3.2. *Terpin hydrat*

Tác dụng

Uống theo liều điều trị (dưới 0,6g/ngày) có tác dụng làm long đờm, lợi tiểu. Uống liều cao (trên 0,6g/ngày) thì có tác dụng ngược lại (đờm khó long, tiểu tiện ít, có khi gây vô niệu ở người bị bệnh thận).

Chỉ định

Thường phối hợp với các thuốc ho khác để chữa các trường hợp ho khan, viêm phế quản mạn tính.

Chế phẩm và liều dùng

Dùng uống dưới dạng thuốc phối hợp (terpin codein, terpin natribenzoat)

- Người lớn: 0,25g - 0,30g/24h.

- Trẻ em: 0,05g - 0,25g/24h.

Liều tối đa 0,60g/24h.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày dược động học, tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định của salbutamol?

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

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

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

CHƯƠNG 20. THUỐC ĐIỀU TRỊ TÁO BÓN, TIÊU CHẢY

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 20

Chương 20 giới thiệu về thuốc điều trị táo bón, tiêu chảy bao gồm: 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 điều trị táo bón, tiêu chảy an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 20

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

➤ **Về kiến thức:**

- Trình bày được triệu chứng, nguyên nhân của bệnh táo bón, tiêu chảy.
- 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 táo bón, tiêu chảy an toàn, hợp lý, hiệu quả.
- Nhận thức, phân loại được các thuốc 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 táo bón, tiêu chảy.
- 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 20

- *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 20 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (Chương 20) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận chương 20 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 20

- *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 20

- **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 20

1. Táo bón

1.1. Đại cương về bệnh táo bón

Khi bị táo bón có thể xuất hiện các triệu chứng như đầy bụng, trướng bụng, mệt mỏi, buồn nôn, nhức đầu... táo bón lâu ngày có thể gây nổi mụn trên da, trĩ, nhiễm độc cơ thể, nặng hơn là ung thư đại - trực tràng. Người cao tuổi là đối tượng dễ bị táo bón nhất, ngoài ra cần kể đến trẻ em, phụ nữ có thai, bệnh nhân bị bệnh phải nằm lâu.

Nguyên nhân dẫn đến táo bón do ăn uống không hợp lý như trong khẩu phần ăn thường ngày bị thiếu chất xơ, uống ít nước làm cho phân cứng khó đào thải ra ngoài, ít vận động, stress, do uống thuốc tây có tác dụng phụ gây táo bón như các loại thuốc chữa dạ dày, tăng huyết áp...

1.2. Phân loại thuốc điều trị táo bón

Tùy theo cơ chế tác dụng, các thuốc điều trị bệnh táo bón được chia ra các loại sau:

1.2.1. Thuốc trị táo bón tạo khối (igol, metamucil)

Nhóm thuốc này chứa chất xơ, chất sợi (từ vỏ, hạt, củ), chất nhầy (thạch rau câu), cám lúa mì, được cấu tạo gồm những hạt rất nhỏ có thể giữ một thể tích nước gấp nhiều lần thể tích của chúng. Khi uống vào thuốc sẽ hút nước làm tăng thể tích phân ở trực tràng tạo phản xạ đi tiêu tự nhiên. Nhóm thuốc này có tác dụng tương đối chậm nhưng ít can thiệp vào hoạt động bình thường của đại tràng hơn những thuốc nhuận tràng khác.

1.2.2. Thuốc trị táo bón thẩm thấu (sorbitol, forlax, lactitol)

Chứa các muối vô cơ, đường. Khi uống vào, thuốc giữ nước trong lòng ruột giúp thải phân ra ngoài dễ dàng hơn.

1.2.3. Các thuốc làm mềm phân (docusat)

Giúp nước thấm vào khối phân, làm phân mềm và dễ di chuyển hơn.

1.2.4. Các thuốc bôi trơn (norgalax, microlax)

Dùng bơm hậu môn. Thuốc chứa dầu khoáng chất (parafin) và các chất giúp thấm nước tốt (glycerin). Không dùng thuốc quá lâu ngày vì có thể làm kích ứng niêm mạc trực tràng, làm tổn thương niêm mạc trực tràng.

1.2.5. Thuốc trị táo bón kích thích (bisacodyl, cascara)

Thuốc tác động trực tiếp lên thần kinh chức năng vận động bài tiết của ruột, gây co bóp các cơ thành ruột tạo nhu động ruột đẩy phân ra ngoài. Không nên dùng thuốc này quá một tuần vì chúng có thể gây đau quặn bụng và tiêu chảy. Không dùng nhóm thuốc này cho phụ nữ có thai và chỉ dùng khi những điều trị khác bị thất bại.

Mặt khác, có thể dùng phương pháp điều trị kết hợp hỗ trợ như dùng sữa chua hoặc sữa bột có bổ sung chất xơ, trà thảo dược...

Chú ý: không được sử dụng bất kỳ một loại thuốc điều trị bệnh táo bón nào kéo dài quá 8 - 10 ngày. Sử dụng thuốc phải có chỉ định của bác sĩ. Sau khi điều trị bằng thuốc giúp cơ thể vượt qua giai đoạn bất bình thường trong bài tiết, cần điều chỉnh lại lối sống, chế độ ăn uống, luyện tập cho phù hợp.

Để phòng tránh táo bón: cần tạo ra thói quen đi tiêu hàng ngày vào một thời gian nhất định (tốt nhất vào buổi sáng khi thức dậy); không được nhịn đi tiêu; nên ăn nhiều rau, hoa quả chứa nhiều chất xơ; tập thể dục đều đặn (điều này không chỉ giúp chúng ta có được sức khỏe tốt, thân hình cân đối mà còn rất tốt cho hệ tiêu hóa); uống nhiều nước hàng ngày sẽ giúp làm sạch hệ tiêu hóa và làm mềm phân để đẩy ra ngoài được dễ dàng.

Bảng 20.1. Một số thuốc điều trị táo bón

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Đường dùng	Thời gian bắt đầu tác dụng	Liều dùng
Thuốc làm tăng khối lượng phân	Metylcellulose Cám	U U	12 - 72h	4 - 6g/ngày
Thuốc nhuận tràng thẩm thấu Macrogol 4000 PNG	Lactulose	U, TTT	15 - 30 phút	15 - 30ml
	Glycerin	TTT		
	Sorbitol	U	30 phút - 6h	30 - 50g/ngày
	Muối maginesi Muối phosphat	U U, TTT		
Thuốc kích thích	Bisacodyl	U	6 - 12h	10mg
		ĐTT	15 phút - 2h	
Thuốc làm mềm phân	Docusat	U, TTT	12 - 72h	50 - 300mg/ngày
Thuốc bôi trơn	Dầu parafin	U, TTT	6 - 8h	15 - 30ml

Ghi chú: U: Uống ; TTT: Thụt trực tràng; ĐTT: Đặt trực tràng

2. Bệnh tiêu chảy

2.1. Đại cương về bệnh tiêu chảy

Tiêu chảy là hiện tượng đi ngoài nhiều lần (≥ 3 lần) trong ngày, sự tổng phân nhanh và phân nhiều nước. Có thể kèm theo sốt, đau bụng và buồn nôn.

Trên thế giới hàng năm có tới 5 triệu người tử vong vì mất nước do tiêu chảy, đặc biệt hay gặp ở trẻ dưới 5 tuổi. Người cao tuổi và ốm yếu cũng dễ bị tiêu chảy.

Tiêu chảy có thể là hậu quả của sự ứ trệ dịch trong lòng ruột hoặc rối loạn nhu động ruột. Bệnh nhân có thể bị tiêu chảy đơn thuần, tự khỏi (cấp tính) hoặc tiêu chảy mạn tính, thứ phát do một bệnh nào đó (viêm ruột, đái tháo đường...). Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (do virus, vi khuẩn, ký sinh trùng đường ruột) là nguyên nhân gây tiêu chảy hay gặp nhất. Một số thuốc như methotrexat, thuốc chống viêm phi steroid, các kháng sinh phổ rộng (ampicillin, erythromycin, lincomycin...) cũng có thể gây tiêu chảy.

Tiêu chảy kéo dài có thể gây hậu quả nghiêm trọng. Mất nước và giảm Na^+ do mất dịch khá phổ biến, giảm K^+ có thể dẫn tới loạn nhịp tim và tắc liệt ruột. Mất bicarbonat qua phân cùng sự giảm bài tiết acid qua thận có thể gây toan chuyển hóa.

2.2. Thuốc điều trị

2.2.1. Oresol

Dược động học

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.

Tác dụng

Bù nước, bổ sung chất điện giải.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gặp: nôn nhẹ, tăng natri huyết, bù nước quá mức (mi mắt nặng), suy tim do bù nước quá mức.

Chỉ định

Phòng và điều trị mất nước và điện giải trong trường hợp tiêu chảy cấp từ nhẹ đến vừa, nôn, sốt cao...

Chống chỉ định

- Vô niệu hoặc giảm niệu kéo dài.
- Mất nước nặng kèm triệu chứng sốc, tiêu chảy nặng.
- Nôn nhiều và kéo dài.
- Tắc ruột, liệt ruột, thủng ruột.

Chế phẩm và liều dùng

- Thuốc bột uống, viên nén sủi bọt.

Chế phẩm: oresol, oresol hương cam, oresol new.

- Hòa tan gói oresol hoặc viên thuốc trong nước đun sôi để nguội theo hướng dẫn ghi trên nhãn của từng loại chế phẩm, sau đó cho uống dịch pha với lượng tùy theo mức độ mất nước.

+ Người lớn và trẻ trên 12 tuổi: thông thường uống 200 - 400ml sau mỗi lần mất nước (nôn hoặc tiêu chảy).

- + Trẻ từ 1 tháng - 1 tuổi: 1 - 1,5 lần thể tích 1 lần bú bình thường.
- + trẻ từ 1 tuổi - 12 tuổi: 200ml sau mỗi lần mất nước.

2.2.2. Loperamid

Dược động học

Khoảng 40% liều uống loperamid được hấp thu qua đường tiêu hóa. Chuyển hóa bước đầu ở gan thành dạng không hoạt tính (50%), bài tiết qua phân và mật, một lượng nhỏ bài tiết qua nước tiểu.

Tác dụng

- Là một opiat tổng hợp mà ở liều bình thường rất ít tác dụng trên hệ TKTW.
- Làm giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa và tăng trương lực cơ thắt hậu môn. Thuốc còn có tác dụng kéo dài thời gian vận chuyển qua ruột, tăng vận chuyển nước và các chất điện giải từ lòng ruột vào máu, do đó làm giảm mất nước và chất điện giải, tăng độ đặc và giảm khối lượng phân.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp: táo bón, đau bụng, buồn nôn, nôn, chóng mặt. mệt mỏi, chướng bụng, khô miệng...

Chỉ định

- Điều trị ngắn ngày ỉa chảy cấp không đặc hiệu ở người lớn (trên 18 tuổi).
- Ỉa chảy mạn tính do viêm đại tràng.
- Tăng thể tích chất thải qua chỗ mở thông hồng tràng hoặc đại tràng.
- Són phân ở người lớn.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Viêm đại tràng nặng, viêm đại tràng giả mạc do kháng sinh.
- Bụng chướng.
- Đau bụng không do ỉa chảy.
- Trẻ em dưới 2 tuổi.

Chế phẩm và liều dùng

Loperamid hydroclorid: viên nang, viên nén 2mg; dung dịch uống 1mg/5ml.

Người lớn tiêu chảy cấp: khởi đầu 4mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2mg, không quá 16mg/24h.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Trình bày phân loại thuốc điều trị táo bón?

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

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

THỰC HÀNH

Bài 1. GIỚI THIỆU CÁC LOẠI DỤNG CỤ, SÚC VẬT THÍ NGHIỆM VÀ KỸ THUẬT CƠ BẢN TRONG THỰC HÀNH DƯỢC LÝ

❖ GIỚI THIỆU BÀI 1

Bài 1 giới thiệu về các loại dụng cụ, súc vật, một số kỹ thuật cơ bản sử dụng trong các thí nghiệm thực hành Dược lý, để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học để thực hiện được các thí nghiệm theo yêu cầu.

❖ MỤC TIÊU BÀI 1

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các loại dụng cụ, súc vật sử dụng trong thực hành Dược lý.
- Trình bày được một số kỹ thuật cơ bản trong thực hành Dược lý.

➤ Về kỹ năng:

- Phân biệt, lựa chọn và sử dụng được các loại dụng cụ trong thực hành Dược lý.

- Thực hiện được các kỹ thuật cơ bản trong thực hành Dược lý.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu.
- 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) 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, dụng cụ, hóa chất, súc vật 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. Các loại dụng cụ, động vật và hóa chất, thuốc thử dùng trong thực hành dược lý

1.1. Dụng cụ

- Bàn và bộ dụng cụ mổ ếch (chuột);
- Hộp nhốt thỏ, chuột;
- Chuông thủy tinh;
- Chậu thủy tinh;
- Đồng hồ bấm giây;
- Kéo, dao lam;
- Bơm kim tiêm;
- Bơm và kim đầu tù;
- Ống nghe;
- Máy kích thích điện;
- Lam kính;
- Cốc thủy tinh loại 50 ml;
- Chỉ, bông.

1.2. Động vật

Thỏ, Chuột nhắt trắng và Ếch...

1.3. Hóa chất thuốc thử: Theo yêu cầu thí nghiệm.

2. Một số kỹ thuật cơ bản trong thực hành

- Kỹ thuật mổ ếch (bộc lộ tim ếch, bộc lộ dây thần kinh X).
- Kỹ thuật tiêm tĩnh mạch.
- Kỹ thuật tiêm màng bụng.
- Kỹ thuật lấy máu.
- Cách cho chuột uống thuốc.

Bài 2. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM TIM MẠCH

❖ GIỚI THIỆU BÀI 2

Bài 2 giới thiệu về thuốc thành phẩm nhóm tim mạch bao gồm: thuốc lợi tiểu, thuốc điều trị huyết áp, thuốc điều trị suy tim, thuốc điều trị cơn đau thắt ngực 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 2

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các thuốc thành phẩm thuốc theo nhóm tác dụng trên tim mạch: thuốc lợi tiểu, thuốc điều trị huyết áp, thuốc điều trị suy tim, thuốc điều trị cơn đau thắt ngực

- Trình bày được tên thuốc, hàm lượng (nồng độ), chỉ định, dạng bào chế của các thuốc theo nhóm tác dụng được lý.

➤ Về kỹ năng:

- Nhận thức, phân loại được các thuốc theo nhóm tác dụng được lý.

- Tư vấn, hướng dẫn sử dụng được các thuốc 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.

- 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) 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, dụng cụ, hóa chất, súc vật 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. Chuẩn bị công cụ/ học liệu thực tập

1.1. Học liệu thực tập

- Giáo trình Dược lý 2 dành cho đối tượng Cao đẳng Dược (1 cuốn/1 sinh viên).
- Dược thư quốc gia Việt Nam (1 cuốn/nhóm)
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất (theo danh mục mẫu thuốc).

1.2. Mẫu thuốc

TT	Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng, nồng độ	Số lượng
1	Nifedipin	Viên nang 5mg, 10mg và 20mg Viên giải phóng chậm 30; 60 và 90mg	4 vỉ
2	Amlodipin	Viên nén, nang: 2,5mg; 5mg; 10mg Viên tác dụng kéo dài 30mg	4 vỉ
3	Fenodipin	Viên tác dụng chậm 2,5mg; 5mg; 10mg	4 vỉ
4	Diltiazem	Viên nén, nang: 60mg, 90mg, 120mg, 180mg, 240mg, 300mg Viên tác dụng kéo dài: 60mg, 90mg, 120mg, 180mg, 240mg, 300mg	4 vỉ
5	Metoprolol	Viên nén: 50mg, 100mg Viên nén giải phóng chậm: 50mg, 100mg, 200mg Ống tiêm: 5mg/5ml	4 vỉ 4 ống
6	Propranolol	Viên nén giải phóng chậm: 60, 80, 120, 160mg Viên nén: 10, 20, 40, 60, 80, 90mg Dung dịch: 20mg/5ml, 40mg/5ml, 80mg/5ml Ống tiêm: 1mg/ml	4 vỉ 4 ống
7	Captopril	Viên nén 25, 50mg	4 vỉ
8	Enalapril	Viên nén 2,5mg; 5mg, 10mg, 20mg	4 vỉ
9	Perindopril	Viên nén 4mg	4 lọ
10	Methyldopa	Viên nén 125, 250, 500mg Hỗn dịch uống 250mg/5ml	4 vỉ

11	Hydrochlorothiazid	Viên nén 25, 50, 100mg	4 vỉ
12	Furosemid	Viên nén 40mg Ống tiêm 20mg/2ml	4 vỉ 4 ống
13	Spironolacton	Viên nén 25, 50, 100mg	4 vỉ
14	Digoxin	Viên nén 0,125mg; 0,25mg; 0,5mg Ống tiêm 0,1mg/ml; 0,25mg/ml	4 vỉ 4 ống
15	Nitroglycerin	Viên đặt dưới lưỡi: 0,3mg; 0,4mg; 0,5mg; 0,6mg Viên nén giải phóng kéo dài: 1, 2, 3, 5mg Viên nang giải phóng kéo dài: 2,5mg; 6,5mg; 9mg Khí dung xịt dưới lưỡi: 200 liều/lọ Thuốc mỡ 2% Miếng dán ngực: 0,1mg; 0,2mg; 0,4mg; 0,8mg/giờ Ống tiêm: 0,5mg/ml; 1mg/ml; 5mg/ml	4 vỉ 4 vỉ 4 vỉ 4 lọ 4 lọ 4 vỉ 4 ống

2. Nội dung thực hành

2.1. Tra cứu thông tin thuốc

2.1.1. Thông tin về sản phẩm thuốc

Tra cứu các thông tin được ghi trên nhãn thuốc, bao gồm 8 thông tin cơ bản sau:

- Tên thuốc:
 - + Tên danh pháp quốc tế.
 - + Tên biệt dược (nếu có).
- Thành phần, hàm lượng (hoặc nồng độ) dược chất.
- Dạng bào chế và đường dùng.
- Nhà sản xuất.
- Số kiểm soát: số lô sản xuất, ngày sản xuất.
- Hạn sử dụng.
- Số đăng ký lưu hành.
- Một số lưu ý:
 - + Điều kiện bảo quản.
 - + Thuốc phải bán theo đơn.
 - + Thuốc có ký hiệu đặc biệt: đường dùng, dạng bào chế đặc biệt.

2.1.2. Thông tin về sử dụng thuốc

Tra cứu các nguồn tài liệu tham khảo 6 thông tin cơ bản về sử dụng thuốc:

- Tác dụng.
- Tác dụng không mong muốn.
- Chỉ định.
- Chống chỉ định.
- Cách dùng, liều dùng.
- Lưu ý và cách xử trí tai biến trong sử dụng thuốc.

Bài 3. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM HO, HEN VÀ THUỐC TÁC DỤNG TRÊN MÁU - THUỐC HẠ SỐT, GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT

❖ GIỚI THIỆU BÀI 3

Bài 3 giới thiệu về thuốc thành phẩm nhóm: điều trị ho, hen và thuốc tác dụng trên máu, thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm và điều trị bệnh gout 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 3

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các thuốc thành phẩm thuốc theo nhóm: điều trị ho, hen và thuốc tác dụng trên máu, thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm và điều trị bệnh gout.
- Trình bày được tên thuốc, hàm lượng (nồng độ), chỉ định, dạng bào chế của các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.

➤ Về kỹ năng:

- Nhận thức, phân loại được các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.
- Tư vấn, hướng dẫn sử dụng được các thuốc 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.
- 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) 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, dụng cụ, hóa chất, súc vật 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. Chuẩn bị công cụ/ học liệu thực tập

1.1. Học liệu thực tập

- Giáo trình Dược lý 2 dành cho đối tượng Cao đẳng Dược (1 cuốn/1 sinh viên).
- Dược thư quốc gia Việt Nam (1 cuốn/nhóm)
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất (theo danh mục mẫu thuốc).

1.2. Mẫu thuốc

TT	Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng, nồng độ	Số lượng
1	Aspirin	Viên nén: 80, 100, 500mg Gói bột: 100, 250, 500mg Viên bao tan trong ruột 500mg	4 vỉ 4 gói 4 vỉ
2	Paracetamol	Viên nén 500mg Gói bột: 100, 200mg Viên sủi 500mg Thuốc đạn: 80, 150, 250mg Dung dịch truyền 500mg	4 vỉ 4 tuýp 4 vỉ 4 vỉ 4 chai
3	Diclofenac	Viên nén: 25, 50, 75, 100mg Thuốc đạn 100mg Ống tiêm 75mg/3ml Kem bôi, gel bôi 1% Lọ xịt 1%	4 vỉ 4 vỉ 4 ống 4 tuýp 4 lọ
4	Indomethacin	Viên nén 25mg	4 vỉ
5	Piroxicam	Viên nén, nang: 10, 20 mg Thuốc tiêm 20mg Kem bôi: 0,5%; 1%	4 vỉ 4 ống 4 tuýp
6	Meloxicam	Viên nén: 7,5mg; 15mg Thuốc tiêm 15mg/5ml	4 vỉ 4 ống

7	Ibuprofen	Viên nén: 100, 200, 400mg Siro 100mg/5ml	4 vỉ 4 lọ
8	Celecoxib	Viên nén: 100, 200, 400mg	4 vỉ
9	Colchicin	Viên nén: 1mg	4 vỉ
10	Acid folic	Viên nén: 1mg, 5mg Ống tiêm: 2,5mg/ml; 5mg/ml	4 vỉ 4 ống
11	Vitamin B ₁₂	Ống tiêm: 500µg/ml, 1000µg/ml	4 ống
12	Sắt gluconat	Ống 10ml chứa 50mg Fe ²⁺	4 ống
13	Sắt fumarate	Viên nang chứa 60mg Fe ²⁺	4 vỉ
14	Sắt sulfat	Viên nén hoặc viên nang chứa 50mg, 65mg, 105mg Fe ²⁺	4 vỉ
15	Erythropoietin	Lọ thuốc tiêm 2000, 4000, 5000 và 10000UI	4 lọ
16	Salbutamol	Viên nén: 2, 4mg	4 vỉ
17	Diaphylin	Ống tiêm: 240mg/10ml, 480mg/5ml	4 ống
18	Terpin codein	Viên nang	4 vỉ
19	Dextromethorphan	Viên nang	4 vỉ
20	Terpin benzoat	Viên nang	4 vỉ

2. Nội dung thực hành

2.1. Tra cứu thông tin thuốc

2.1.1. Thông tin về sản phẩm thuốc

Tra cứu các thông tin được ghi trên nhãn thuốc, bao gồm 8 thông tin cơ bản sau:

- Tên thuốc:
- + Tên danh pháp quốc tế.
- + Tên biệt dược (nếu có).
- Thành phần, hàm lượng (hoặc nồng độ) dược chất.
- Dạng bào chế và đường dùng.
- Nhà sản xuất.

- Số kiểm soát: số lô sản xuất, ngày sản xuất.
- Hạn sử dụng.
- Số đăng ký lưu hành.
- Một số lưu ý:
 - + Điều kiện bảo quản.
 - + Thuốc phải bán theo đơn.
 - + Thuốc có ký hiệu đặc biệt: đường dùng, dạng bào chế đặc biệt.

2.1.2. Thông tin về sử dụng thuốc

Tra cứu các nguồn tài liệu tham khảo 6 thông tin cơ bản về sử dụng thuốc:

- Tác dụng.
- Tác dụng không mong muốn.
- Chỉ định.
- Chống chỉ định.
- Cách dùng, liều dùng.
- Lưu ý và cách xử trí tai biến trong sử dụng thuốc.

Bài 4. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM ĐIỀU TRỊ TÁO BÓN, TIÊU CHẢY VÀ LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG

❖ GIỚI THIỆU BÀI 4

Bài 4 giới thiệu về thuốc thành phẩm nhóm: điều trị táo bón, tiêu chảy và loét dạ dày - tá tràng 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 4

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các thuốc thành phẩm thuốc theo nhóm: điều trị táo bón, tiêu chảy và loét dạ dày - tá tràng.

- Trình bày được tên thuốc, hàm lượng (nồng độ), chỉ định, dạng bào chế của các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.

➤ Về kỹ năng:

- Nhận thức, phân loại được các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.

- Tư vấn, hướng dẫn sử dụng được các thuốc 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.

- 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 (diễn 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) 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, dụng cụ, hóa chất, súc vật 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: không có*
- ✓ *Kiểm tra định kỳ lý thuyết: không có*

NỘI DUNG BÀI 4

1. Chuẩn bị công cụ/ học liệu thực tập

1.1. Học liệu thực tập

- Giáo trình Dược lý 2 dành cho đối tượng Cao đẳng Dược (1 cuốn/1 sinh viên).
- Dược thư quốc gia Việt Nam (1 cuốn/nhóm)
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất (theo danh mục mẫu thuốc).

1.2. Mẫu thuốc

TT	Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng, nồng độ	Số lượng
1	Cimetidin	Viên nén: 200, 300, 400mg Ống tiêm: 200mg/2ml, 300mg/2ml	4 vỉ 4 ống
2	Ranitidin	Viên nén, nang: 150, 300mg Ống tiêm: 50mg/2ml	4 vỉ 4 ống
3	Famotidin	Viên nén: 10, 20, 40mg Ống tiêm: 40mg/5ml	4 vỉ 4 ống
4	Omeprazol	Viên bao tan trong ruột 20mg	4 vỉ
5	Lansoprazol	Viên nang: 30mg Viên nang giải phóng chậm	4 vỉ
6	Pantoprazol	Viên bao tan trong ruột 40mg	4 vỉ
7	Rabeprazol	Viên bao phim 10mg	4 vỉ
8	Esomeprazol	Viên nang: 20, 40mg Bột pha tiêm: 20mg	4 vỉ 4 lọ
9	Chế phẩm chứa Mg và Al	Viên nén phối hợp Gói bột phối hợp Gói dung dịch uống	4 vỉ 4 gói 4 gói
10	Natri bicarbonat	Gói bột 5g	4 gói
11	Sucrasulfat	Viên nén 1g	4 vỉ

		Hỗn dịch uống 1g	4 gói
12	Gastropulgite	Gói bột 2,5g	4 gói
13	Bismuth subcitrat	Viên nén 120mg	4 vỉ
14	Loperamid	Viên nang 2mg	4 vỉ
15	Gelatin tannat	Gói bột 250mg	4 gói
16	Hidrasec	Viên nang 100mg	4 vỉ
17	Diosmectic	Gói bột 3,5g	4 gói
18	Lactobacillus	Gói bột, cốm có 100 triệu hoặc 1 tỷ vi khuẩn đông khô	4 gói
19	Trimebutine	Viên nén 100mg	4 vỉ
20	Papaverin	Viên nén 40mg	4 vỉ
21	Drotaverin	Viên nén 40, 80mg	4 vỉ
22	Domperidone	Viên nén 10mg Hỗn dịch uống 30ml	4 vỉ 4 lọ
23	Sorbitol	Gói 5g	4 gói
24	Bisacodyl	Viên nén 5mg	4 vỉ
25	Duphalac	Gói dung dịch uống 15ml	4 gói

2. Nội dung thực hành

2.1. Tra cứu thông tin thuốc

2.1.1. Thông tin về sản phẩm thuốc

Tra cứu các thông tin được ghi trên nhãn thuốc, bao gồm 8 thông tin cơ bản sau:

- Tên thuốc:
- + Tên danh pháp quốc tế.
- + Tên biệt dược (nếu có).
- Thành phần, hàm lượng (hoặc nồng độ) dược chất.
- Dạng bào chế và đường dùng.
- Nhà sản xuất.
- Số kiểm soát: số lô sản xuất, ngày sản xuất.

- Hạn sử dụng.
- Số đăng ký lưu hành.
- Một số lưu ý:
 - + Điều kiện bảo quản.
 - + Thuốc phải bán theo đơn.
 - + Thuốc có ký hiệu đặc biệt: đường dùng, dạng bào chế đặc biệt.

Viên bao tan trong ruột: các thuốc ức chế bơm proton thường được sản xuất dưới dạng viên bao tan trong ruột. Vì vậy khi uống không được nhai hoặc làm vỡ viên thuốc, phải nuốt nguyên viên thuốc, uống với một cốc nước to (khoảng 200ml). Thời gian uống thích hợp là cách xa bữa ăn (trước khi ăn sáng hoặc trước giờ ngủ buổi tối).

Hỗn dịch uống: lắc kỹ trước khi dùng do không ổn định để lắng cặn được chất.

Viên nhai: được nhai vỡ trong miệng trước khi nuốt.

2.1.2. Thông tin về sử dụng thuốc

Tra cứu các nguồn tài liệu tham khảo 6 thông tin cơ bản về sử dụng thuốc:

- Tác dụng.
- Tác dụng không mong muốn.
- Chỉ định.
- Chống chỉ định.
- Cách dùng, liều dùng.
- Lưu ý và cách xử trí tai biến trong sử dụng thuốc.

Bài 5. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM KHÁNG SINH

❖ GIỚI THIỆU BÀI 5

Bài 5 giới thiệu về thuốc thành phẩm nhóm kháng sinh 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 5

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các thuốc thành phẩm thuốc nhóm kháng sinh.
- Trình bày được tên thuốc, hàm lượng (nồng độ), chỉ định, dạng bào chế của các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.

➤ Về kỹ năng:

- Nhận thức, phân loại được các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.
- Tư vấn, hướng dẫn sử dụng được các thuốc 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.
- 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) 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, dụng cụ, hóa chất, súc vật 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. Chuẩn bị công cụ/ học liệu thực tập

1.1. Học liệu thực tập

- Giáo trình Dược lý 2 dành cho đối tượng Cao đẳng Dược (1 cuốn/1 sinh viên).
- Dược thư quốc gia Việt Nam (1 cuốn/nhóm)
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất (theo danh mục mẫu thuốc).

1.2. Mẫu thuốc

TT	Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng, nồng độ	Số lượng
1	Ampicilin	Viên nang: 250, 500mg	4 vỉ
2	Amoxicilin	Viên nang: 250, 500mg	4 vỉ
		Gói bột 250mg	4 gói
	Augmentin	Dạng phối hợp: 250, 500, 1g	4 vỉ
3	Cephalexin	Viên nang 500mg	4 vỉ
4	Cefixim	Viên nang: 100, 200mg	4 vỉ
		Gói bột: 100mg	4 gói
		Hỗn dịch: 100mg/5ml	4 lọ
5	Cefotaxim	Bột pha tiêm 1g	4 lọ
6	Cefdinir	Viên nang 300mg	4 lọ
		Gói bột 125mg	
7	Cefaclor	Viên nang 250mg	4 vỉ
		Gói bột 125mg	4 gói
8	Penicilin V	Viên nén 1.000.000 UI	4 vỉ
9	Penicilin G	Bột pha tiêm 1.000.000 UI	4 lọ
10	Cefuroxim	Viên nén: 250, 500mg	4 vỉ
11	Cloramphenicol	Viên nén, viên nang 250mg	4 vỉ
		Dung dịch nhỏ mắt 0,4%	4 lọ

12	Gentamycin	Thuốc tiêm 80mg/2ml	4 ống
13	Tetracyclin	Viên nang: 250, 500mg Mỡ tra mắt 1%	4 vỉ 4 tuýp
14	Doxycyclin	Viên nang 100mg	4 vỉ
15	Erythromycin	Viên nén: 250, 500mg	4 vỉ
16	Spiramycin	Viên nén 3.000.000 UI	4 vỉ
17	Clarithromycin	Viên nén: 250, 500mg Hỗn dịch 125/5ml	4 vỉ 4 lọ
18	Azithromycin	Viên nang: 250, 500mg Gói bột: 100, 200mg Hỗn dịch 200mg/5ml	4 vỉ 4 gói 4 lọ
19	Clindamycin	Viên nang: 150, 300mg Thuốc tiêm 300mg/2ml, 600mg/4ml	4 gói 4 ống
20	Lincomycin	Viên nang: 250, 500mg Thuốc tiêm 600mg/2ml	4 vỉ 4 ống
21	Neomycin	Viên nén 500mg	4 vỉ
22	Tobramycin	Thuốc tiêm 80mg/2ml Dung dịch nhỏ mắt 0,3%	4 ống 4 lọ
23	Amikacin	Thuốc tiêm: 250mg/ml, 500mg/2ml	4 lọ
24	Vancomycin	Viên nang: 125, 250mg Bột pha tiêm: 500, 1000mg	4 vỉ 4 lọ
25	Acid nalidixic	Viên nén, viên nang 500mg	4 vỉ
26	Ciprofloxacin	Viên nén, viên nang 500mg	4 vỉ
27	Levofloxacin	Viên nén, viên nang 500mg	4 vỉ
28	Ofloxacin	Viên nén 200mg Dung dịch nhỏ mắt 0,3%	4 vỉ 4 lọ
29	Co-trimoxazol	Viên nén 480mg	4 vỉ

30	Metronidazol	Viên nén 250mg Hỗn dịch	4 vỉ 4 lọ
----	--------------	----------------------------	--------------

2. Nội dung thực hành

2.1. Tra cứu thông tin thuốc

2.1.1. Thông tin về sản phẩm thuốc

Tra cứu các thông tin được ghi trên nhãn thuốc, bao gồm 8 thông tin cơ bản sau:

- Tên thuốc:
- + Tên danh pháp quốc tế.
- + Tên biệt dược (nếu có).
- Thành phần, hàm lượng (hoặc nồng độ) dược chất.
- Dạng bào chế và đường dùng.
- Nhà sản xuất.
- Số kiểm soát: số lô sản xuất, ngày sản xuất.
- Hạn sử dụng.
- Số đăng ký lưu hành.
- Một số lưu ý:
- + Điều kiện bảo quản.
- + Thuốc phải bán theo đơn.
- + Thuốc có ký hiệu đặc biệt: đường dùng, dạng bào chế đặc biệt.

2.1.2. Thông tin về sử dụng thuốc

Tra cứu các nguồn tài liệu tham khảo 6 thông tin cơ bản về sử dụng thuốc:

- Tác dụng.
- Tác dụng không mong muốn.
- Chỉ định.
- Chống chỉ định.
- Cách dùng, liều dùng.
- Lưu ý và cách xử trí tai biến trong sử dụng thuốc.

Bài 6. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM ĐIỀU TRỊ KÝ SINH TRÙNG

❖ GIỚI THIỆU BÀI 6

Bài 6 giới thiệu về thuốc thành phẩm nhóm điều trị ký sinh trùng bao gồm: thuốc điều trị giun, sán; điều trị sốt rét; nấm; điều trị lý amib và trùng roi trichomonas 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 6

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các thuốc thành phẩm nhóm điều trị ký sinh trùng bao gồm: thuốc điều trị giun, sán; điều trị sốt rét; nấm; điều trị lý amib và trùng roi trichomonas

- Trình bày được tên thuốc, hàm lượng (nồng độ), chỉ định, dạng bào chế của các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.

➤ Về kỹ năng:

- Nhận thức, phân loại được các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.

- Tư vấn, hướng dẫn sử dụng được các thuốc 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.

- 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) 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, dụng cụ, hóa chất, súc vật 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. Chuẩn bị công cụ/ học liệu thực tập

1.1. Học liệu thực tập

- Giáo trình Dược lý 2 dành cho đối tượng Cao đẳng Dược (1 cuốn/1 sinh viên).
- Dược thư quốc gia Việt Nam (1 cuốn/nhóm)
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất (theo danh mục mẫu thuốc).

1.2. Mẫu thuốc

TT	Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng, nồng độ	Số lượng
1	Fluconazol	Viên nén 150mg	4 vỉ
2	Ketoconazol	Viên nén 200mg Kem bôi 2%	4 vỉ 4 tuýp
3	Nystatin	Viên nén 500.000 UI Viên đặt âm đạo 100.000 UI Kem bôi 100.000 UI	4 vỉ 4 vỉ 4 tuýp
4	Griseofulvin	Viên nén 500mg	4 vỉ
5	Clotrimazol	Viên phối hợp Viên ngậm 10mg Viên đặt âm đạo: 100, 500mg	4 vỉ 4 vỉ 4 vỉ
6	Amphotericin B	Viên nén 100.000 UI Thuốc bột pha tiêm 50.000 UI	4 vỉ 4 lọ
7	Itraconazol	Viên nén 100mg	4 vỉ
8	Mebendazol	Viên nén 500mg	4 vỉ
9	Albendazol	Viên nén 400mg	4 vỉ
10	Tanox	Viên nén 100mg	4 vỉ
11	Cloroquin	Viên nén 250mg	4 lọ
12	Artesunat	Viên nén 50mg	4 lọ

13	Metronidazol	Viên nén 250mg	4 vỉ
----	--------------	----------------	------

2. Nội dung thực hành

2.1. Tra cứu thông tin thuốc

2.1.1. Thông tin về sản phẩm thuốc

Tra cứu các thông tin được ghi trên nhãn thuốc, bao gồm 8 thông tin cơ bản sau:

- Tên thuốc:
- + Tên danh pháp quốc tế.
- + Tên biệt dược (nếu có).
- Thành phần, hàm lượng (hoặc nồng độ) dược chất.
- Dạng bào chế và đường dùng.
- Nhà sản xuất.
- Số kiểm soát: số lô sản xuất, ngày sản xuất.
- Hạn sử dụng.
- Số đăng ký lưu hành.
- Một số lưu ý:
- + Điều kiện bảo quản.
- + Thuốc phải bán theo đơn.
- + Thuốc có ký hiệu đặc biệt: đường dùng, dạng bào chế đặc biệt.

2.1.2. Thông tin về sử dụng thuốc

Tra cứu các nguồn tài liệu tham khảo 6 thông tin cơ bản về sử dụng thuốc:

- Tác dụng.
- Tác dụng không mong muốn.
- Chỉ định.
- Chống chỉ định.
- Cách dùng, liều dùng.
- Lưu ý và cách xử trí tai biến trong sử dụng thuốc.

Bài 7. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM HORMON, KHÁNG HORMON VÀ KHÁNG HISTAMIN

❖ GIỚI THIỆU BÀI 7

Bài 7 giới thiệu về thuốc thành phẩm nhóm hormon, kháng hormon và kháng histamin thụ thể H_1 người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 7

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các thuốc thành phẩm nhóm hormon, kháng hormon và kháng histamin thụ thể H_1 .
- Trình bày được tên thuốc, hàm lượng (nồng độ), chỉ định, dạng bào chế của các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.

➤ Về kỹ năng:

- Nhận thức, phân loại được các thuốc theo nhóm tác dụng dược lý.
- Tư vấn, hướng dẫn sử dụng được các thuốc 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.
- 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) 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, dụng cụ, hóa chất, súc vật 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. Chuẩn bị công cụ/ học liệu thực tập

1.1. Học liệu thực tập

- Giáo trình Dược lý 2 dành cho đối tượng Cao đẳng Dược (1 cuốn/1 sinh viên).
- Dược thư quốc gia Việt Nam (1 cuốn/nhóm)
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất (theo danh mục mẫu thuốc).

1.2. Mẫu thuốc

TT	Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng, nồng độ	Số lượng
1	Clorpheniramin	Viên nén: 2, 4mg Dạng phối hợp	4 vỉ 4 vỉ
2	Cetirizin	Viên nén 10mg Siro 1mg/ml	4 vỉ 4 lọ
3	Promethazin	Viên nén 25mg Siro 6,25mg/5ml Thuốc mỡ 2%	4 vỉ 4 lọ 4 tuýp
4	Dimedrol	Thuốc tiêm 10mg/ml	4 ống
5	Loratadine	Viên nén 10mg Siro 1mg/ml	4 lọ 4 lọ
6	Desloratadine	Viên nén, ngậm: 2,5mg; 5mg Siro 2,5mg/5ml	4 vỉ 4 lọ
7	Alimemazin	Viên nén: 5, 10mg Siro 7,5mg/5ml	4 vỉ 4 lọ
8	Hydrocortison	Viên nén 10mg Thuốc tiêm 125mg/5ml Kem bôi: 1%; 2,5%	4 vỉ 4 ống 4 tuýp
9	Prednisolon	Viên nén: 5, 10, 20mg	4 vỉ

		Thuốc tiêm 25mg/ml	4 ống
10	Methylprednisolon	Viên nén: 4, 16mg Bột pha tiêm 40mg	4 vỉ 4 lọ
11	Dexamethason	Viên nén 0,5mg Thuốc tiêm 5mg/1ml Kem bôi phối hợp	4 vỉ 4 ống 4 tuýp
12	Betamethason	Viên nén 0,5mg Kem bôi 0,05%	4 vỉ 4 tuýp
13	Triamcinolon	Viên nén: 1, 2, 4mg Thuốc tiêm: 40mg/ml, 80mg/2ml, 50mg/2ml	4 vỉ 4 ống
14	Levothyroxin	Viên nén	4 vỉ 4 lọ

2. Nội dung thực hành

2.1. Tra cứu thông tin thuốc

2.1.1. Thông tin về sản phẩm thuốc

Tra cứu các thông tin được ghi trên nhãn thuốc, bao gồm 8 thông tin cơ bản sau:

- Tên thuốc:
- + Tên danh pháp quốc tế.
- + Tên biệt dược (nếu có).
- Thành phần, hàm lượng (hoặc nồng độ) dược chất.
- Dạng bào chế và đường dùng.
- Nhà sản xuất.
- Số kiểm soát: số lô sản xuất, ngày sản xuất.
- Hạn sử dụng.
- Số đăng ký lưu hành.
- Một số lưu ý:
- + Điều kiện bảo quản.
- + Thuốc phải bán theo đơn.
- + Thuốc có ký hiệu đặc biệt: đường dùng, dạng bào chế đặc biệt.

2.1.2. Thông tin về sử dụng thuốc

Tra cứu các nguồn tài liệu tham khảo 6 thông tin cơ bản về sử dụng thuốc:

- Tác dụng.
- Tác dụng không mong muốn.
- Chỉ định.
- Chống chỉ định.
- Cách dùng, liều dùng.
- Lưu ý và cách xử trí tai biến trong sử dụng thuốc.

Bài 8. NHẬN THỨC THUỐC THÀNH PHẨM NHÓM VITAMIN

❖ GIỚI THIỆU BÀI 8

Bài 8 giới thiệu về thuốc thành phẩm nhóm vitamin tan trong nước và tan trong dầu người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 8

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các thuốc thành phẩm nhóm vitamin tan trong nước và tan trong dầu.

- Trình bày được tên thuốc, hàm lượng (nồng độ), chỉ định, dạng bào chế của các thuốc theo nhóm tác dụng được lý.

➤ Về kỹ năng:

- Nhận thức, phân loại được các thuốc theo nhóm tác dụng được lý.

- Tư vấn, hướng dẫn sử dụng được các thuốc 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.

- 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 8

- *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 8 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (bài 8) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 8 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 8

- *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, dụng cụ, hóa chất, súc vật và các tài liệu liên quan.*

- *Các điều kiện khác: Không có*

❖ KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 8

- **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 8

1. Chuẩn bị công cụ/ học liệu thực tập

1.1. Học liệu thực tập

- Giáo trình Dược lý 2 dành cho đối tượng Cao đẳng Dược (1 cuốn/1 sinh viên).
- Dược thư quốc gia Việt Nam (1 cuốn/nhóm)
- Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất (theo danh mục mẫu thuốc).

1.2. Mẫu thuốc

TT	Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng, nồng độ	Số lượng
1	Vitamin A	Viên nang: 5.000 UI	4 vỉ
2	Vitamin D	Viên nang: 20µg, 50µg Dung dịch nhỏ giọt Dung dịch uống	4 vỉ 4 lọ 4 ống
3	Vitamin E	Viên nang: 50, 200, 250mg	4 vỉ
4	Vitamin C	Viên nén: 50, 100mg Thuốc tiêm 500mg/5ml	4 vỉ 4 ống
5	Vitamin B ₁	Viên nén 500mg Thuốc tiêm: 100, 200mg	4 lọ 4 ống
6	Vitamin B ₆	Viên nén 500mg Thuốc tiêm 100mg	4 vỉ 4 ống
7	Vitamin B ₂	Viên nén: 2, 100mg Thuốc tiêm 10mg	4 vỉ 4 ống
8	Vitamin PP	Viên nén 50mg	4 vỉ

2. Nội dung thực hành

2.1. Tra cứu thông tin thuốc

2.1.1. Thông tin về sản phẩm thuốc

Tra cứu các thông tin được ghi trên nhãn thuốc, bao gồm 8 thông tin cơ bản sau:

- Tên thuốc:
- + Tên danh pháp quốc tế.
- + Tên biệt dược (nếu có).
- Thành phần, hàm lượng (hoặc nồng độ) dược chất.
- Dạng bào chế và đường dùng.
- Nhà sản xuất.
- Số kiểm soát: số lô sản xuất, ngày sản xuất.
- Hạn sử dụng.
- Số đăng ký lưu hành.
- Một số lưu ý:
- + Điều kiện bảo quản.
- + Thuốc phải bán theo đơn.
- + Thuốc có ký hiệu đặc biệt: đường dùng, dạng bào chế đặc biệt.

2.1.2. Thông tin về sử dụng thuốc

Tra cứu các nguồn tài liệu tham khảo 6 thông tin cơ bản về sử dụng thuốc:

- Tác dụng.
- Tác dụng không mong muốn.
- Chỉ định.
- Chống chỉ định.
- Cách dùng, liều dùng.
- Lưu ý và cách xử trí tai biến trong sử dụng thuốc.

Bài 9. HẤP THU THUỐC

❖ GIỚI THIỆU BÀI 9

Bài 9 giới thiệu về các thí nghiệm chứng minh ảnh hưởng của đường đưa thuốc và pH dạ dày đến sự hấp thu của thuốc, 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 9

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các bước thực hiện thí nghiệm để chứng minh ảnh hưởng của đường đưa thuốc và pH dạ dày đến sự hấp thu thuốc.

- Liệt kê được một số lưu ý trong quá trình thực hiện thí nghiệm.

➤ Về kỹ năng:

- Thực hiện, nhận xét được hiện tượng thí nghiệm trong bài.

- Giải thích được các thí nghiệm ảnh hưởng của đường đưa thuốc và pH dạ dày đến sự hấp thu thuốc để áp dụng trong thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu.

- 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 9

- 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 9 (cá nhân hoặc nhóm).

- Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (bài 9) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 9 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 9

- *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, dụng cụ, hóa chất, súc vật và các tài liệu liên quan.

- *Các điều kiện khác:* Không có

❖ KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 9

- 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 9

1. Thí nghiệm 1: Ảnh hưởng của đường đưa thuốc đến tốc độ hấp thu thuốc

1.1. Mục đích

Chứng minh đường đưa thuốc ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu thuốc.

1.2. Chuẩn bị

- Động vật: Chuột nhắt trắng (05 con), có trọng lượng tương đương nhau.
- Hóa chất: Dung dịch strychnin sulfat 0,1%.
- Dụng cụ: Chậu thủy tinh, bơm và kim tiêm, bơm và kim đầu tù cho chuột uống thuốc, đồng hồ bấm giây.

1.3. Cách tiến hành

- Cho chuột vào chậu thủy tinh, đánh dấu để phân biệt chuột. Dùng strychnin sulfat 0,1% với liều 0,3 ml/con đưa vào mỗi chuột theo các đường khác nhau: đường uống, tiêm dưới da, tiêm phúc mạc, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.
- Dùng đồng hồ bấm giây theo dõi thời gian từ khi đưa thuốc vào cơ thể đến khi chuột xuất hiện co giật và chết.
- Ghi lại kết quả, giải thích và rút ra áp dụng thực tế.

2. Thí nghiệm 2: Ảnh hưởng của pH dạ dày đến hấp thu thuốc

2.1. Mục đích

Chứng minh pH dịch dạ dày ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc.

2.2. Chuẩn bị

- Động vật: Chuột nhắt trắng (02 con), khỏe mạnh có trọng lượng tương đương nhau, cân nặng từ 18 - 20 gam, để nhịn ăn từ 18 - 20 giờ.
- Hóa chất: Dung dịch NaHCO_3 5%, HCl 1%, strychnin sulfat 0,1%.
- Dụng cụ: Đồng hồ bấm giây, bơm và kim đầu tù cho chuột uống thuốc.

2.3. Cách tiến hành

- Chuột 1: Uống 0,3 ml dung dịch NaHCO_3 5%, sau đó cho uống 0,3 ml dung dịch strychnin sulfat 0,1%. Dùng đồng hồ bấm giây để xác định thời gian từ khi uống strychnin đến khi chuột bị co giật rồi chết.
- Chuột 2: cũng làm tương tự như chuột 1 nhưng thay dung dịch NaHCO_3 5% bằng dung dịch HCl 1%.

So sánh thời gian từ khi uống strychnin đến khi xuất hiện hiện tượng co giật rồi chết ở cả 2 chuột, giải thích và cho biết áp dụng thực tế của thí nghiệm.

Bài 10. TÁC DỤNG CỦA THUỐC VÀ THUỐC GIẢM ĐAU NGOẠI VI

❖ GIỚI THIỆU BÀI 10

Bài 10 giới thiệu về các thí nghiệm chứng minh ảnh hưởng của đường đưa thuốc đến tác dụng của thuốc và tác dụng giảm đau ngoại vi của aspirin, 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 10

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các bước thực hiện thí nghiệm để chứng minh ảnh hưởng của đường đưa thuốc đến tác dụng của thuốc và tác dụng giảm đau ngoại vi của aspirin.

- Liệt kê được một số lưu ý trong quá trình thực hiện thí nghiệm.

➤ Về kỹ năng:

- Thực hiện, nhận xét được hiện tượng thí nghiệm trong bài.

- Giải thích được các thí nghiệm ảnh hưởng của đường đưa thuốc đến tác dụng của thuốc và tác dụng giảm đau ngoại vi của aspirin để áp dụng trong thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu.

- 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 10

- *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 10 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (bài 10) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 10 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 10

- *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, dụng cụ, hóa chất, súc vật và các tài liệu liên quan.*

- *Các điều kiện khác:* Không có

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 10**

- **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 10

1. Thí nghiệm 1: Ảnh hưởng của đường đưa thuốc đến tác dụng của thuốc

1.1. Mục đích

- Chứng minh đường đưa thuốc ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.
- Tìm hiểu tác dụng đối lập giữa hai ion Ca^{2+} và Mg^{2+} .

1.2. Chuẩn bị

- Động vật: Thỏ (02 con), khỏe mạnh có trọng lượng tương đương nhau, cân nặng 1,8 - 2,2 kg.
- Hóa chất: Dung dịch MgSO_4 15 %, CaCl_2 5%.
- Dụng cụ: bơm, kim để tiêm và cho thỏ uống thuốc.

1.3. Cách tiến hành

Quan sát nhịp thở, màu sắc da, trương lực cơ của thỏ lúc bình thường.

Sau đó tiến hành thử thuốc như sau:

- + Thỏ 1: Uống dung dịch MgSO_4 15% với liều 5 ml/kg.
- + Thỏ 2: Tiêm tĩnh mạch vành tai dung dịch MgSO_4 15% với liều 1ml/kg.

Theo dõi sự thay đổi nhịp thở, màu sắc da, trương lực cơ sau khi dùng thuốc.

Ở con vật đã thể hiện rõ tác dụng, tiêm vào tĩnh mạch vành tai dung dịch CaCl_2 5% với liều 2 ml/kg. Quan sát sự thay đổi về nhịp thở, màu sắc da, trương lực cơ sau khi dùng CaCl_2 5%, giải thích và cho biết áp dụng thực tế của thí nghiệm.

2. Thí nghiệm 2: Tác dụng giảm đau bằng phương pháp gây đau quặn

2.1. Mục đích

Chứng minh tác dụng giảm đau ngoại vi của Aspirin.

2.2. Chuẩn bị

- Động vật: Chuột nhắt trắng (10con) có trọng lượng tương đương nhau khoảng 18-20 gam.
- Hóa chất: Aspirin, acid acetic 1%, NaCl 0,9%.
- Dụng cụ: Chậu thủy tinh, bơm và kim tiêm, bơm và kim đầu tù cho chuột uống thuốc, đồng hồ bấm giây.

2.3. Cách tiến hành

- Chia chuột làm 2 lô, mỗi lô 5 con, đánh dấu để phân biệt chuột.
- + Chuột ở lô 1 uống dung dịch aspirin với liều 0,05g/kg thể trọng.

+ Chuột ở lô 2 uống dung dịch NaCl 0,9% với liều tương đương.

- Sau 1 giờ, tiêm màng bụng dung dịch acid acetic 1% với liều 0,2 ml/1 con cho tất cả các chuột ở 2 lô.

- Ngay sau khi tiêm, đếm cơn quặn đau của từng con trong từng 5 phút một đến phút thứ 30, tính cơn quặn đau trung bình của từng lô ở các thời điểm. Ghi lại kết quả vào bảng 6), so sánh kết quả giữa 2 lô, rút ra kết luận và giải thích.

Bảng 10. Bảng ghi kết quả

Lô	STT	Số cơn quặn đau sau các thời điểm					
		0 - 5'	>5-10'	>10-15'	>15-20'	>20-25'	>25-30'
1	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	X $\pm$ SD						
2	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	X $\pm$ SD						

Bài 11. TÁC DỤNG CỦA THUỐC GÂY TÊ

❖ GIỚI THIỆU BÀI 11

Bài 11 giới thiệu về các thí nghiệm chứng minh tác dụng gây tê tê liệt và niêm mạc của Lidocain, 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 11

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các bước thực hiện thí nghiệm để chứng minh tác dụng gây tê tê liệt và niêm mạc của Lidocain.

- Liệt kê được một số lưu ý trong quá trình thực hiện thí nghiệm.

➤ Về kỹ năng:

- Thực hiện, nhận xét được hiện tượng thí nghiệm trong bài.

- Giải thích được các thí nghiệm tác dụng gây tê tê liệt và niêm mạc của Lidocain để áp dụng trong thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu.

- 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 11

- 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 11 (cá nhân hoặc nhóm).

- Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (bài 11) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 11 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 11

- **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, dụng cụ, hóa chất, súc vật và các tài liệu liên quan.

- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 11

- 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 11

1. Thí nghiệm 1: Tác dụng gây tê tiêm ngấm của Lidocain

1.1. Mục đích

Chứng minh tác dụng gây tê ngấm (gây tê dẫn truyền) của lidocain.

1.2. Chuẩn bị

- Động vật: Ếch 01 con, khỏe mạnh, cân nặng từ 100 - 150 gam.
- Hóa chất: Dung dịch NaCl 0,9%, lidocain 2%.
- Dụng cụ: Máy kích điện, bàn và dụng cụ mổ ếch, bơm và kim tiêm.

1.3. Cách tiến hành

- Buộc sấp ếch trên bàn mổ.
- Tìm ngưỡng kích thích đau bình thường của ếch: dùng điện cực đặt lên bàn chân sau của ếch, xác định cường độ cần thiết để ếch có đáp ứng đau tại chỗ và đáp ứng đau toàn thân. Làm như vậy với cả hai chân.
- Tiêm 1 ml dung dịch lidocain 2% vào một bên đùi ếch, đùi bên kia tiêm NaCl 0,9% với cùng thể tích.
- Sau 10 phút, kiểm tra lại ngưỡng kích thích đau ở cả hai chân ếch (cả ngưỡng kích thích đau tại chỗ và toàn thân). So sánh ngưỡng kích thích đau trước và sau khi tiêm thuốc, giải thích kết quả và rút ra kết luận về tác dụng của lidocain trên đường dẫn truyền cảm giác.
- Kiểm tra chức năng vận động: cởi bỏ dây buộc, đặt ngửa ếch lên bàn mổ, dùng kéo mở rộng bụng, gạt bỏ phủ tạng sang một bên để lộ cột sống và các bó dây thần kinh vận động từ cột sống xuống đùi. Dùng điện cực lần lượt kích thích vào hai bó dây thần kinh này và quan sát đáp ứng của từng chân. So sánh cường độ đáp ứng của hai chân, giải thích kết quả và rút ra kết luận về tác dụng của lidocain trên dẫn truyền vận động.

2. Thí nghiệm 2: Tác dụng gây tê niêm mạc của lidocain

2.1. Mục đích

- Chứng minh tác dụng gây tê niêm mạc của lidocain.
- So sánh với tác dụng của procain trên niêm mạc.

2.2. Chuẩn bị:

- Động vật: Thỏ 02 con, khỏe mạnh, cân nặng từ 1,8 – 2,2 kg.
- Hóa chất: Dung dịch lidocain hydroclorid 2%, procain hydroclorid 3%, NaCl 0,9%.
- Dụng cụ: Hộp nhốt thỏ, kéo sắc.

2.3. Cách tiến hành

- Nhốt thỏ vào hộp, dùng kéo sắc cắt hết lông mi ở hai mắt.
- Kiểm tra cảm giác trước khi thử thuốc: dùng một vật mảnh (một đoạn râu thỏ hoặc một đoạn bông vuốt mảnh) nhẹ nhàng quệt lên niêm mạc mắt thỏ.

(Lưu ý: phải để vật mảnh tiếp xúc với niêm mạc mắt thỏ. Bình thường, sau mỗi lần quệt như vậy sẽ gây ra một đáp ứng chớp mắt. Làm như vậy với cả hai mắt của cả hai con thỏ.)

- Sau đó tiến hành nhỏ thuốc như sau:

+ Thỏ 1: nhỏ vào mắt phải 2-3 giọt lidocain hydroclorid 3%, nhỏ vào mắt trái 2-3 giọt NaCl 0,9 %.

+ Thỏ 2: nhỏ vào mắt phải 2-3 giọt procain hydroclorid 2%, nhỏ vào mắt trái 2-3 giọt NaCl 0,9 %.

Sau 5 phút, kiểm tra lại cảm giác ở hai mắt của cả hai con thỏ.

So sánh đáp ứng ở hai mắt và giữa hai con thỏ, giải thích và rút ra kết luận về tác dụng gây tê niêm mạc của lidocain và procain.

Lưu ý: Nếu không có thỏ, có thể thay thế bằng chuột lang. Với chuột lang, có thể gây kích thích bằng cách nhỏ vào mỗi mắt chuột 1 giọt dung dịch acid acetic 1%, chuột sẽ đáp ứng bằng cách dùng chân gãi mắt. Các bước tiếp theo tiến hành như đối với thỏ.

Bài 12. THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG VÀ THUỐC NHUẬN TẦY

❖ GIỚI THIỆU BÀI 12

Bài 12 giới thiệu về các thí nghiệm chứng minh tác dụng chọn lọc của strychnin trên tủy sống và tác dụng nhuận tủy của magnesi sulfat, 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 12

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các bước thực hiện thí nghiệm để chứng minh tác dụng chọn lọc của strychnin trên tủy sống và tác dụng nhuận tủy của magnesi sulfat.

- Liệt kê được một số lưu ý trong quá trình thực hiện thí nghiệm.

➤ Về kỹ năng:

- Thực hiện, nhận xét được hiện tượng thí nghiệm trong bài.

- Giải thích được các thí nghiệm tác dụng chọn lọc của strychnin trên tủy sống và tác dụng nhuận tủy của magnesi sulfat để áp dụng trong thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu.

- 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 12

- *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 12 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (bài 12) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 12 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 12

- **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, dụng cụ, hóa chất, súc vật và các tài liệu liên quan.

- *Các điều kiện khác:* Không có

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 12**

- **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 12

1. Thí nghiệm 1: Định khu tác dụng của Strychnin

1.1. Mục đích

- Chứng minh tác dụng chọn lọc của strychnin trên tủy sống.

1.2. Chuẩn bị

- Động vật:Ếch (01 con) khỏe mạnh, cân nặng từ 100 - 150 gam.
- Hóa chất: Dung dịch strychnin sulfat 0,1%.
- Dụng cụ: bàn và dụng cụ mổ ếch, bông, chỉ khâu.

1.3. Cách tiến hành

- Buộc ếch trên bàn mổ. Bộc lộ dây thần kinh đùi một bên, luôn chỉ xuống dưới dây thần kinh đùi, buộc chặt đùi ếch lại (chú ý không buộc vào dây thần kinh và không làm tổn thương mạch máu). Kích thích và quan sát đáp ứng bình thường của ếch (kích thích bằng cách gõ xuống bàn hoặc kích thích trực tiếp vào con ếch).

- Tiêm vào túi bạch huyết ếch 1 ml dung dịch trychnin sulfat 0,1%. Sau 10-15 phút, khi có tác dụng của Strychnin, kích thích ếch sẽ thấy hiện tượng co giật. So sánh tính chất co giật do strychnin gây ra với co giật dùng Nikethamid liều cao.

- Sau đó, lần lượt kích thích và quan sát đáp ứng như sau:
 - + Kích thích cùng cường độ vào hai bên cẳng chân ếch, so sánh đáp ứng.
 - + Kích thích cùng cường độ vào da và cơ ếch, so sánh đáp ứng.
 - + Dùng kéo luôn qua miệng ếch, cắt bỏ hàm trên của ếch, chờ sau 1 phút kích thích lại và quan sát đáp ứng.
 - + Dùng dùi phá tủy sống của ếch, kích thích lại và quan sát đáp ứng.
- Ghi lại kết quả, giải thích, rút ra kết luận và nêu áp dụng thực tế.

2. Thí nghiệm 2: Tác dụng nhuận tẩy của Magnesi sulfat

2.1. Mục đích

- Chứng minh tác dụng nhuận tẩy của magnesi sulfat.

2.2. Chuẩn bị

- Động vật:Ếch 01 con, khỏe mạnh, trọng lượng khoảng 80-100 gam, đã nhịn ăn từ 10-20 giờ.
- Hóa chất: Dung dịch NaCl 0,9%, MgSO₄ 15%.
- Dụng cụ: Bơm và kim tiêm 2ml, bàn và dụng cụ mổ ếch (dùi phá tủy, kẹp phẫu tích, dao mổ, kim, chỉ, bông).

2.3. Cách tiến hành

- Dùng dùi phá tủy ếch.
 - Đặt ếch nằm xấp trên bàn mổ.
 - Bộc lộ ruột ếch bằng cách: dùng dao hoặc kéo rạch 1 đường bên cạnh sườn, sau đó dùng kẹp phẫu tích không có máu kéo một đoạn ruột ếch ra ngoài sao cho không tổn thương hệ thống mao mạch máu và mạc treo ruột của ếch.
 - Lựa chọn 1 đoạn ruột với tiêu chí: Ít phân, có màu sáng trong và kích thước tương đối bằng nhau.
 - Dùng chỉ đánh dấu thành 2 đoạn sao cho chiều dài hai đoạn bằng nhau.
 - Tiêm vào một đoạn ruột dung dịch MgSO_4 15% 0,2 ml và đoạn còn lại tiêm dung dịch NaCl 0,9% 0,2 ml.
 - Sau khi tiêm thuốc, đẩy nhẹ ruột ếch vào ổ bụng, khép vết mổ lại, tắm một nhúm bông bằng nước muối sinh lý đắp lên vết mổ giữ ấm cho ổ bụng.
- Bấm đồng hồ chờ 30 phút, sau đó kéo đoạn ruột ra ngoài, quan sát và ghi lại kết quả vào bảng và giải thích kết quả thí nghiệm.

Tiêu chí Đoạn ruột	Bóng hơi	MgSO_4 15%	NaCl 0,9%
Thể tích			
Màu sắc			
Có bóng hơi hay không			

Bài 13. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT VÀ THUỐC TÁC DỤNG TRÊN ĐÔNG MÁU

❖ GIỚI THIỆU BÀI 13

Bài 13 giới thiệu về các thí nghiệm chứng minh tác dụng của Adrenalin trên hệ mạch ngoại vi và ảnh hưởng của vitamin K trên đông máu, 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 an toàn, hợp lý, hiệu quả.

❖ MỤC TIÊU BÀI 13

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

➤ Về kiến thức:

- Liệt kê được các bước thực hiện thí nghiệm để chứng minh tác dụng của Adrenalin trên hệ mạch ngoại vi và ảnh hưởng của vitamin K trên đông máu.

- Liệt kê được một số lưu ý trong qus trình thực hiện thí nghiệm.

➤ Về kỹ năng:

- Thực hiện, nhận xét được hiện tượng thí nghiệm trong bài.

- Giải thích được các thí nghiệm định khu tác dụng của Adrenalin trên hệ mạch ngoại vi và ảnh hưởng của vitamin K trên đông máu để áp dụng trong thực hành nghề nghiệp.

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Thể hiện được năng lực tự học, tự nghiên cứu tài liệu.

- 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 13

- *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 13 (cá nhân hoặc nhóm).*

- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (bài 13) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận bài 13 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN BÀI 13

- **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, dụng cụ, hóa chất, súc vật và các tài liệu liên quan.

- *Các điều kiện khác:* Không có

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ BÀI 13**

- **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 gồm nhận thức 10 thuốc thành phẩm và giải thích 01 thí nghiệm)

NỘI DUNG BÀI 13

1. Thí nghiệm 1: Tác dụng của Adrenalin trên mạch ngoại vi

1.1. Mục đích

Chứng minh tác dụng của Adrenalin trên hệ mạch ngoại vi.

1.2. Chuẩn bị

- Động vật: Thỏ (01 con) khỏe mạnh, cân nặng từ 1,8 – 2,2 kg. Chọn thỏ có màu lông sáng (trắng càng tốt).

- Hóa chất: Dung dịch adrenalin 0,1%.

- Dụng cụ: Hộp nhốt thỏ, bơm và kim tiêm.

1.3. Cách tiến hành

- Nhốt thỏ vào hộp, quan sát hệ mạch, màu sắc và nhiệt độ tai của thỏ lúc bình thường.

- Tiêm dưới da vùng loa tai 0,2 ml dung dịch Adrenalin 0,1%.

- Quan sát sự thay đổi của hệ mạch, màu sắc và nhiệt độ tai thỏ sau khi đã có tác dụng của adrenalin. So sánh với trước khi tiêm hoặc với bên tai không tiêm.

- Rút ra kết luận và nêu áp dụng thực tế của adrenalin trên hệ mạch ngoại vi.

2. Thí nghiệm 2: Tác dụng của Vitamin K trên đông máu

2.1. Mục đích

- Chứng minh ảnh hưởng của Vitamin K trên thời gian đông máu.

2.2. Chuẩn bị

- Động vật: Thỏ (01 con) khỏe mạnh, cân nặng từ 1,8 – 2,2 kg.

- Hóa chất: Dung dịch Vitamin K 1%.

- Dụng cụ: Hộp nhốt thỏ, bơm và kim tiêm, đồng hồ bấm giây, lam kính.

2.3. Cách tiến hành

- Nhốt thỏ vào hộp, dùng kim chích vào tĩnh mạch tai thỏ và hứng 1 giọt máu ra lam kính, đường kính giọt máu vào khoảng 7 mm. Theo dõi thời gian đông máu bình thường (là khoảng thời gian tính từ khi lấy giọt máu ra lam kính đến khi giọt máu đông lại hoàn toàn). Ghi lại kết quả.

- Tiêm dung dịch Vitamin K 1% vào tĩnh mạch tai thỏ với liều 1mg/ kg thể trọng. Sau 2-3 giờ, xác định lại thời gian đông máu như đã làm ở trên.

So sánh thời gian đông máu trước và sau khi tiêm thuốc, giải thích và rút ra kết luận.

Thời gian đông máu trước khi tiêm Vitamin K (Phút)	Thời gian đông máu sau khi tiêm Vitamin K (Phút)