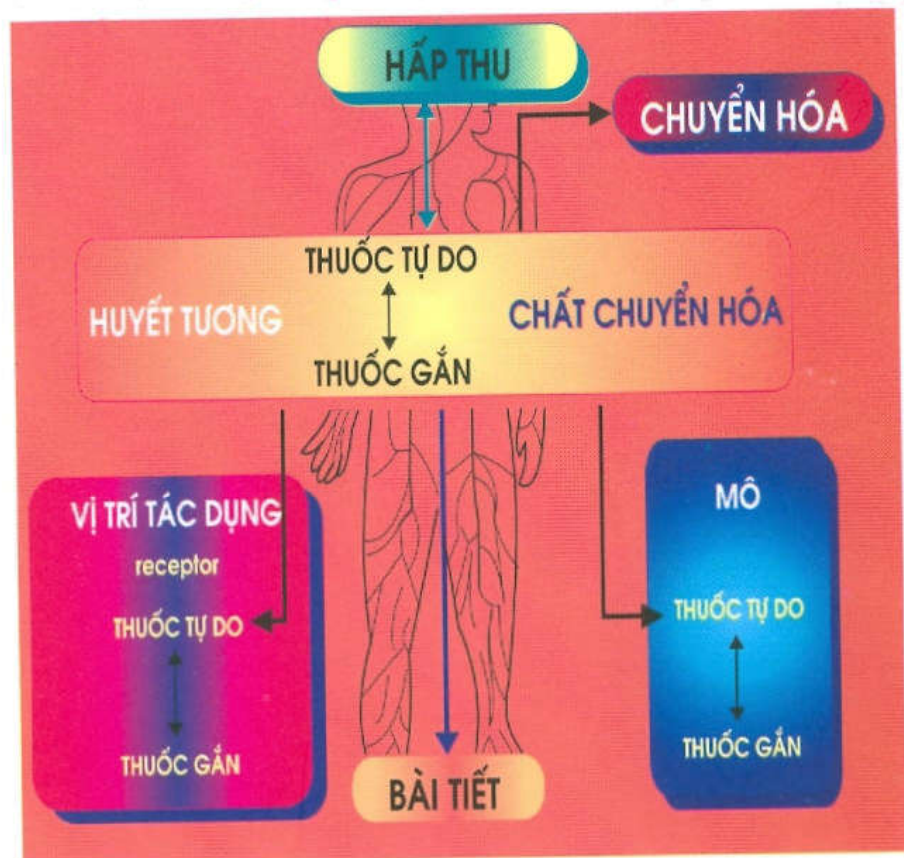


DƯỢC LÝ HỌC



Tập 1

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

Chủ biên:
PGS.TS. MAI TẮT TỐ
TS. VŨ THỊ TRÂM

BỘ Y TẾ

DƯỢC LÝ HỌC

TẬP 1

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

Mã số: Đ.20.Y.06

Chủ biên: PGS. TS. MAI TẮT TỐ
TS. VŨ THỊ TRÂM

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC



TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Vụ Khoa học & Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN:

PGS. TS. Mai Tất Tố

TS. Vũ Thị Trâm

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:

PGS. TS. Mai Tất Tố

TS. Vũ Thị Trâm

ThS. Đào Thị Vui

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO

TS. Nguyễn Mạnh Pha

ThS. Phí Văn Thâm

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



LỜI GIỚI THIỆU

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

Sách *Dược lý học - tập 1* được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Dược Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống, nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách *Dược lý học - tập 1* đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học chuyên ngành bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006, là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành Y tế trong giai đoạn 2006 - 2010. Trong quá trình sử dụng sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các nhà giáo, các chuyên gia của Bộ môn Dược lực, Trường Đại học Dược Hà Nội đã dành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách này; cảm ơn PGS. TS. Nguyễn Trọng Thông và PGS. TS. Mai Phương Mai đã đọc, phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

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

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO
BỘ Y TẾ





**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LỜI NÓI ĐẦU

Để đáp ứng mục tiêu đào tạo của ngành, một nhiệm vụ quan trọng của người dược sĩ hiện nay là phải biết hướng dẫn sử dụng thuốc hiệu quả, an toàn và hợp lý. Dược lý học là môn học nghiên cứu những tương tác của thuốc với cơ thể, đã góp phần quan trọng giúp sinh viên dược thực hiện được nhiệm vụ trên với mục tiêu của môn học là:

Cung cấp những kiến thức cơ bản, cập nhật về dược lý như: dược động học, tác dụng và cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của thuốc.

Giáo trình “Dược lý học” do tập thể cán bộ- Bộ môn Dược lực Trường đại học Dược Hà Nội biên soạn chủ yếu dùng làm tài liệu học tập cho sinh viên dược năm thứ ba, thứ tư. Ngoài ra, nó cũng có thể là tài liệu tham khảo cho các độc giả quan tâm. Sách được chia thành hai tập tương đương với hai học phần của môn học.

Tập 1 gồm chủ yếu phần dược lý đại cương và có thêm hai chương: thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật và thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương.

Tập 2 gồm các chương: thuốc tác dụng trên các cơ quan, nhóm thuốc hoá trị liệu, ngộ độc và giải độc thuốc... Các thuốc được trình bày theo nhóm về các điểm cơ bản của dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, những tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị. Trong từng nhóm, chúng tôi giới thiệu một số thuốc đại diện cũng theo nội dung trên.

Do bước đầu biên soạn nên dù đã có nhiều cố gắng, song chắc chắn không tránh khỏi những thiếu sót. Chúng tôi rất mong nhận được sự chỉ bảo, góp ý của các đồng nghiệp và độc giả để bổ sung, sửa đổi cho những lần biên soạn sau.

XIN TRÂN TRỌNG CẢM ƠN

CÁC TÁC GIẢ





**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MỤC LỤC

Lời giới thiệu	3
Lời nói đầu	5
Mở đầu	9
1. Đối tượng môn học	9
2. Vị trí môn học	10
Chương 1. Hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ và dược động học cơ bản	11
1. Hấp thu (absorption)	12
2. Phân bố (distribution)	22
3. Chuyển hoá (metabolism)	25
4. Thải trừ (elimination)	32
Chương 2. Tác dụng của thuốc	40
1. Một số khái niệm	40
2. Cơ chế tác dụng của thuốc	42
3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc	47
4. Phản ứng bất lợi của thuốc (adverse drug reaction- ADR)	66
Chương 3. Thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương	71
Đại cương	71
1. Các chất trung gian dẫn truyền của hệ thần kinh trung ương	71
2. Kênh ion	74
3. Các nhóm thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương	74
Thuốc gây mê	75
1. Đại cương	75
2. Thuốc gây mê đường hô hấp	77
3. Thuốc gây mê đường tĩnh mạch	83
Thuốc gây tê	87
1. Đại cương	87
2. Thuốc gây tê có cấu trúc ester	89
3. Thuốc gây tê có cấu trúc amid	91
4. Thuốc gây tê có cấu trúc khác	93
Thuốc an thần - gây ngủ	94
1. Đại cương	94
2. Dẫn xuất của acid barbituric	95
3. Dẫn xuất benzodiazepin	99
4. Các dẫn xuất khác	102

Thuốc giảm đau trung ương	105
1. Đại cương	105
2. Thuốc chủ vận trên receptor opioid	107
3. Thuốc chủ vận - đối kháng hỗn hợp và chủ vận từng phần	114
4. Thuốc đối kháng đơn thuần trên receptor opioid	116
Thuốc chống động kinh	117
1. Đại cương	117
2. Các thuốc chống động kinh	118
Thuốc kích thích thần kinh trung ương	126
1. Đại cương	126
2. Thuốc tác dụng ưu tiên trên vỏ não	127
3. Thuốc kích thích ưu tiên trên hành não	128
4. Thuốc tác dụng ưu tiên trên tủy sống	130
Thuốc điều trị rối loạn tâm thần	132
Thuốc ức chế tâm thần	132
1. Đại cương	132
2. Dẫn xuất phenothiazin	133
3. Dẫn xuất butyrophenon	135
4. Dẫn xuất benzamid	137
5. Các thuốc khác	138
Thuốc chống trầm cảm	140
1. Đại cương	140
2. Thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO)	140
3. Thuốc chống trầm cảm ba vòng	142
4. Thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin	144
5. Thuốc chống trầm cảm khác	145
Thuốc điều hòa hoạt động tâm thần	147
Chương 4. Thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật	149
1. Đại cương	149
2. Thuốc kích thích hệ adrenergic (Thuốc cường giao cảm)	162
3. Thuốc ức chế hệ adrenergic (Thuốc hủy giao cảm)	172
4. Thuốc kích thích hệ cholinergic (Thuốc cường phó giao cảm)	180
Mục lục tra cứu theo tên thuốc	195
Tài liệu tham khảo	199

MỞ ĐẦU

1. ĐỐI TƯỢNG MÔN HỌC

Dược lý học (pharmacology) là môn học nghiên cứu về sự tác động giữa thuốc và cơ thể. Khi thuốc vào trong cơ thể, thuốc được cơ thể tiếp nhận như thế nào và cơ thể đã phản ứng ra sao dưới tác dụng của thuốc. Sự tác động qua lại giữa thuốc và cơ thể đã giúp dược lý học chia thành 2 phần rõ rệt:

- Dược động học (pharmacokinetics): nghiên cứu về sự tiếp nhận của cơ thể đối với thuốc. Đó là động học của sự hấp thu (absorption), phân phối (distribution), chuyển hóa (metabolism) và thải trừ (elimination). Các kiến thức về dược động học giúp cho thầy thuốc biết cách dùng thuốc hợp lý, hiệu quả (đường đưa thuốc vào cơ thể, liều dùng trong một lần, liều dùng trong ngày và trong đợt điều trị...).
- Dược lực học (pharmacodynamics): nghiên cứu về sự tác động của thuốc đối với cơ thể sinh vật. Thuốc có thể tác động trên các tổ chức, cơ quan hoặc hệ thống của cơ thể theo các cơ chế khác nhau để cho hiệu quả điều trị (điều chỉnh được quá trình sinh lý bệnh thành quá trình sinh lý) hoặc thể hiện các tác dụng không mong muốn.

Dược lý học là một cẩm nang cho các thầy thuốc trong sử dụng thuốc và hướng dẫn sử dụng thuốc hiệu quả, hợp lý, an toàn.

Ngoài ra, dược lý học còn nghiên cứu những vấn đề chuyên sâu:

- Dược lý thời khắc (chronopharmacology): nghiên cứu ảnh hưởng của nhịp sinh học (hoạt động của cơ thể biến đổi nhịp nhàng, có chu kỳ theo ngày đêm). Tác động của thuốc có thể tăng giảm theo nhịp này nên thầy thuốc cần biết để chọn thời điểm và liều lượng dùng thuốc. Ví dụ: cortisol được bài tiết tốt nhất vào lúc 8- 9 giờ sáng. Vì vậy cần cho thuốc corticoid 1 liều bằng tổng liều trong ngày vào lúc 8- 9 giờ sáng thay vì cho 2 lần sáng và chiều như trước đây.

- Dược lý di truyền (pharmacogenetics): nghiên cứu tác động của thuốc trên những bệnh lý mang tính di truyền. Ví dụ: những người thiếu G6DP do di truyền rất hay bị thiếu máu tan máu do dùng thuốc chống sốt rét...
- Dược lý cảnh giác, còn gọi là cảnh giác thuốc (pharmacovigilance): nghiên cứu về những phản ứng không mong muốn của thuốc (adverse drug reaction - ADR) xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc với liều thường dùng. ADRs giúp cho thầy thuốc cảnh giác cao trong khi sử dụng thuốc.

2. VỊ TRÍ MÔN HỌC

Qua một số nét khái quát về đối tượng của môn học, dược lý là môn học tích hợp, liên quan mật thiết với những môn y dược khác: hoá dược, dược liệu, sinh hóa, giải phẫu- sinh lý, sinh lý bệnh, vi sinh, miễn dịch, điều trị học, tổ chức học...

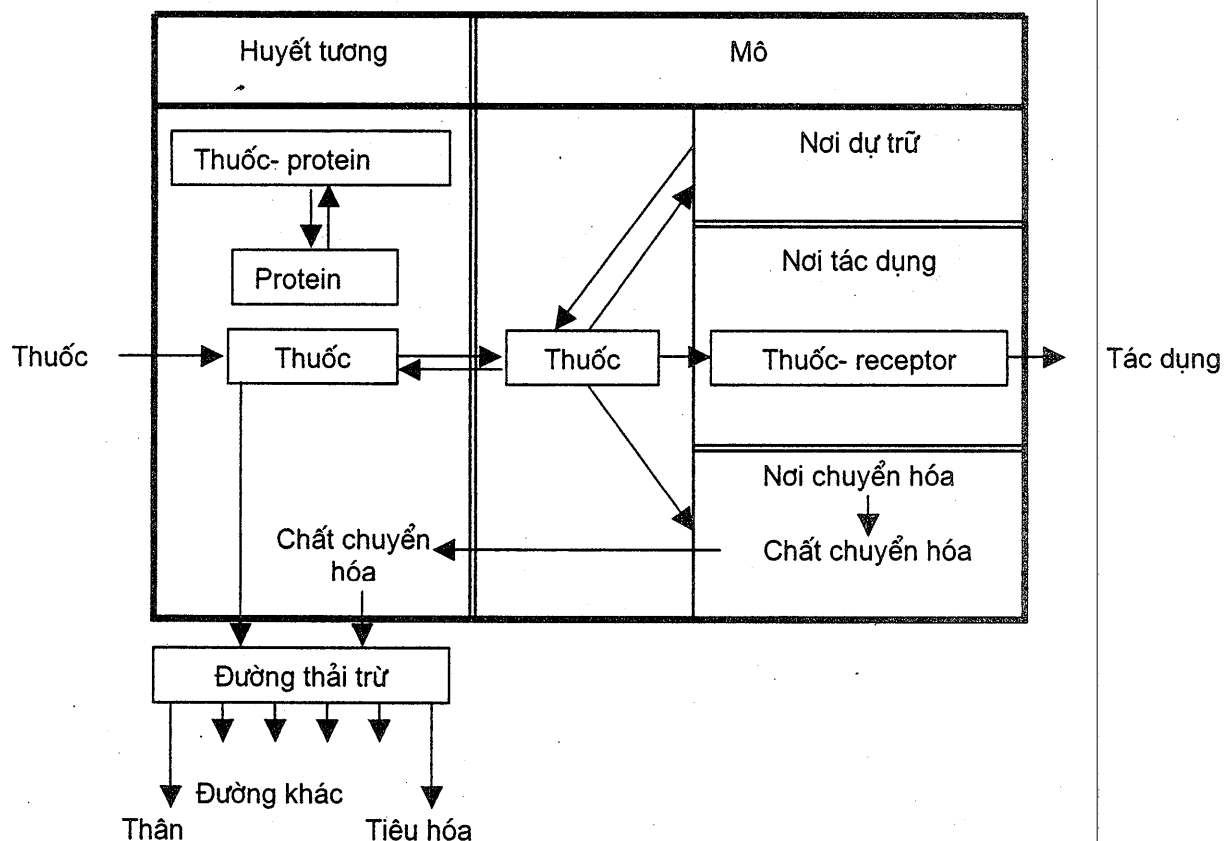
Chương 1

HẤP THU, PHÂN BỐ, CHUYỂN HOÁ, THẢI TRỪ VÀ DƯỢC ĐỘNG HỌC CƠ BẢN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc.
2. Trình bày được các thông số dược động học cơ bản.

Tùy theo mục đích điều trị thuốc có thể được đưa vào cơ thể theo các đường khác nhau. Dù cho dùng đường nào chăng nữa thuốc cũng được hấp thu vào máu ở những mức độ khác nhau, sau đó sẽ xảy ra đồng thời hoặc tuần tự các quá trình phân bố, chuyển hóa và thải trừ thuốc. Các quá trình này chịu ảnh hưởng của rất nhiều yếu tố: cấu trúc hoá học và lý hoá tính của thuốc, dạng bào chế, đường dùng, trạng thái bệnh lý và yếu tố cá thể người bệnh... Có thể trình bày tóm tắt các quá trình vận chuyển của thuốc trong cơ thể theo sơ đồ trong hình 1.1.



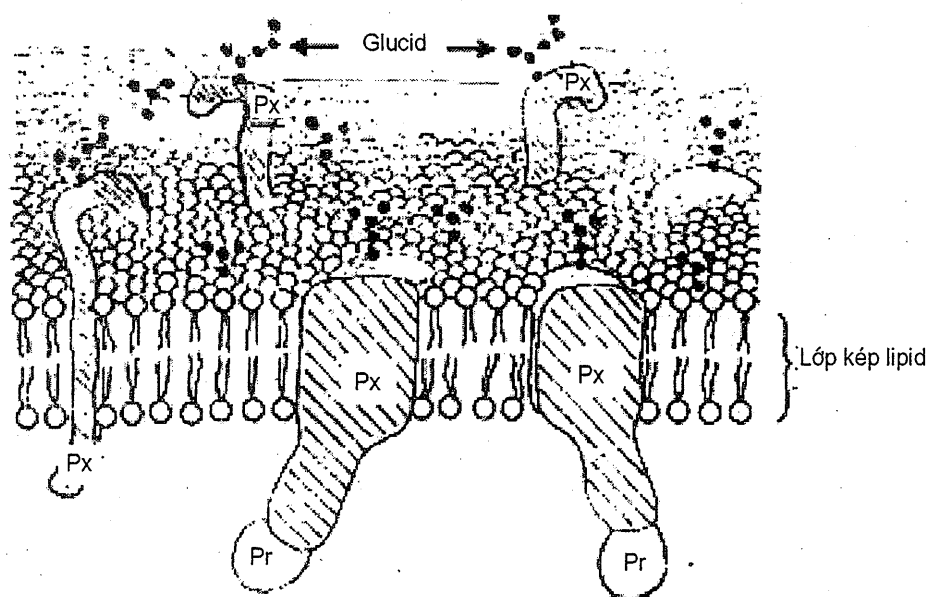
Hình 1.1. Quá trình vận chuyển của thuốc trong cơ thể (theo E. Singlas)

1. HẤP THU (Absorption)

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

1.1. Vận chuyển thuốc qua màng sinh học

Có nhiều loại màng tế bào khác nhau nhưng chúng đều có những thuộc tính và chức năng cơ bản giống nhau. Màng tế bào rất mỏng, có bề dày từ 7,5 đến 10nm, có tính đàn hồi và có tính thấm chọn lọc. Thành phần cơ bản của màng là protein và lipid. Màng được chia thành 3 lớp; hai lớp ngoài gồm các phân tử protein và một số enzym, đặc biệt là enzym phosphatase; lớp giữa gồm các phân tử phospholipid. Chính bản chất lipid của màng đã cản trở sự khuếch tán qua màng của chất tan trong nước như glucose, các ion v.v... Ngược lại các chất tan trong lipid dễ dàng chuyển qua màng. Do đặc điểm cấu trúc của các phân tử protein đã tạo thành các kênh (canal) chứa đầy nước xuyên qua màng. Qua các ống đó các chất tan trong nước có phân tử nhỏ dễ dàng khuếch tán qua màng. Sơ bộ về cấu trúc của màng được trình bày ở hình 1.2.



Hình 1.2. Cấu trúc của màng [10]

P_x: protein xuyên. P_r: protein rìa

1.1.1. Khuếch tán thụ động (passive diffusion)

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

Sự khuếch tán thụ động của một chất trong môi trường đồng nhất tuân theo định luật Fick:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K.D}{e} S (C_1 - C_2)$$

Trong đó:

dQ: biến thiên về lượng thuốc

dt: biến thiên về thời gian

K: hệ số phân bố lipid/ nước của chất khuếch tán

D: hệ số khuếch tán của chất khuếch tán

S: diện tích bề mặt của màng

e: bề dày của màng

(C₁ - C₂): chênh lệch nồng độ giữa 2 bên màng

Vì màng sinh học được cấu tạo từ những phân tử lipoprotein nên những thuốc có hệ số phân bố lipid/nước lớn sẽ dễ khuếch tán qua màng. Hệ số phân bố lipid/ nước của các chất giảm dần theo các nhóm hoá học sau: naphtyl > phenyl > propyl > ethyl > methyl. Đối với những thuốc có bản chất là acid yếu hoặc base yếu mức độ khuếch tán phụ thuộc vào pKa của chúng và phụ thuộc vào pH của môi trường vì hai yếu tố này quyết định mức độ phân ly của thuốc. Những thuốc có bản chất là acid yếu khi pH môi trường càng nhỏ hơn giá trị của pKa chúng càng ít phân ly do đó càng dễ khuếch tán qua màng. Những thuốc có bản chất là base yếu khi pH môi trường càng lớn hơn giá trị của pKa càng dễ khuếch tán qua màng. Theo phương trình của Henderson – Hasselbach:

- Đối với một acid yếu:

$$pKa = pH + \log \frac{[HA]}{[A]}$$

[HA]: nồng độ thuốc ở dạng phân tử.

[A]: nồng độ thuốc ở dạng ion.

- Đối với một base yếu:

$$pKa = pH + \log \frac{[BH]}{[B]}$$

[BH]: nồng độ thuốc ở dạng ion.

[B]: nồng độ thuốc ở dạng phân tử.

1.1.2. Khuếch tán thuận lợi (facilitated diffusion)

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

1.1.3. Vận chuyển tích cực (active transport)

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

- Do có chất mang nên thuốc có thể vận chuyển ngược với bậc thang nồng độ và không tuân theo định luật Fick.
- Đòi hỏi phải có năng lượng cung cấp. Năng lượng này được giải phóng ra từ quá trình chuyển ATP thành ADP.
- Vận chuyển có tính chọn lọc.
- Có sự cạnh tranh giữa những chất có cấu trúc hoá học tương tự.
- Bị ức chế không cạnh tranh bởi những chất độc chuyển hoá do làm hao kiệt năng lượng.

Một dạng vận chuyển tích cực gắn liền với sự cặp đôi của các Na^+ với chất được vận chuyển theo cùng một hướng tạo thành phức hợp gồm có chất được vận chuyển, chất mang và các Na^+ . Sự vận chuyển đối với phức hợp cặp đôi này được hỗ trợ bởi “bơm natri” với nguồn năng lượng từ ATP. Một số chất như acid amin, glycosid tim được vận chuyển theo cơ chế này.

1.1.4. Lọc

Các chất hoà tan trong nước, có phân tử lượng thấp (100 – 200) dalton có thể chuyển qua màng cùng với nước một cách dễ dàng nhờ các ống chứa đầy nước xuyên qua màng. Động lực của sự vận chuyển này là do chênh lệch về áp lực thuỷ tĩnh hoặc áp suất thẩm thấu giữa hai bên màng. Quá trình các chất được vận chuyển qua màng theo cơ chế trên gọi là “lọc”. Ngoài sự phụ thuộc vào mức độ chênh lệch áp suất thuỷ tĩnh hoặc áp suất thẩm thấu giữa hai bên màng, mức độ và tốc độ lọc còn phụ thuộc vào đường kính và số lượng của ống dẫn nước trên màng. Có sự khác nhau về đường kính và số lượng ống dẫn nước giữa các loại màng. Thí dụ hệ số lọc ở màng mao mạch tiểu cầu thận lớn gấp hàng trăm lần so với màng mao mạch ở bắp thịt v.v...

Ngoài những cơ chế vận chuyển đã nêu ở trên, thuốc cũng như các chất khác còn được chuyển qua màng theo cơ chế ẩm bào (pinocytosis), cơ chế thực bào (phagocytosis) v.v...

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

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

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

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

1.2.1. Hấp thu qua niêm mạc miệng

Khi uống thuốc chỉ lưu lại ở khoang miệng một thời gian rất ngắn (2- 10 giây) rồi chuyển nhanh xuống dạ dày nên hầu như không có sự hấp thu ở đây. Tuy nhiên nếu dùng thuốc dưới dạng viên ngậm hoặc đặt dưới lưỡi thì một số thuốc ưa lipid (lipophilic) không bị ion hoá sẽ nhanh chóng được hấp thu theo cơ chế khuếch tán đơn thuần. Niêm mạc miệng đặc biệt là vùng dưới lưỡi có hệ mao mạch phong phú nằm ngay lớp dưới màng đáy của tế bào biểu mô nên thuốc được hấp thu nhanh, vào thẳng vòng tuần hoàn chung không qua gan, tránh được nguy cơ bị phá huỷ bởi dịch tiêu hoá và chuyển hoá bước một ở gan. Trong thực tế lâm sàng người ta đặt dưới lưỡi một số thuốc chống cơn đau thắt ngực như nitroglycerin, isosorbid dinitrat, nifedipin (*Adalat*), thuốc chống co thắt phế quản như isoprenalin, một số hormon v.v...

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

1.2.2. Hấp thu qua niêm mạc dạ dày

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

1.2.3. Hấp thu qua niêm mạc ruột non

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

- Diện tích tiếp xúc lớn. Ruột non bao gồm tá tràng, hỗng tràng và hồi tràng. Trên niêm mạc ruột non bắt đầu từ hỗng tràng kéo dài xuống cách hồi tràng 60-70cm có những van ngang hình liềm. Trên niêm mạc và trên

những van ngang này có rất nhiều nhung mao (mỗi mm² niêm mạc có khoảng 20- 40 nhung mao). Tổng diện tích tiếp xúc của các nhung mao vào khoảng 40- 50 m². Bờ tự do của các tế bào biểu mô của nhung mao lại chia thành các vi nhung mao nên diện tích hấp thu của niêm mạc ruột non được tăng lên rất nhiều.

- Hệ thống mao mạch phong phú tạo điều kiện cho việc hấp thu. Nằm ngay dưới lớp màng đáy của tế bào biểu mô của nhung mao là hệ thống dày đặc các mao mạch với lưu lượng máu cao (khoảng 0,9 lít/ phút).
- Giải pH từ acid nhẹ đến kiềm nhẹ thích hợp cho việc hấp thu các nhóm thuốc có tính kiềm hoặc acid khác nhau.

Ở tá tràng môi trường acid nhẹ (pH = 5 - 6) nên một số thuốc có bản chất là acid yếu tiếp tục được hấp thu như penicillin, griseofulvin v.v... Ngoài ra một số chất khác cũng được hấp thu ở đây như các acid amin, chất điện giải, muối sắt v.v... Tuy nhiên mức độ hấp thu ở tá tràng không lớn vì chiều dài của tá tràng ngắn, thời gian thuốc đi qua nhanh (chỉ vào khoảng 2- 10 giây).

Dịch hỗng tràng có pH = 6 - 7, thời gian thuốc lưu lại hỗng tràng tương đối lâu (2- 2,5 giờ), diện tiếp xúc lớn. Ngoài ra, đối với những thuốc ở dạng viên bao đặc biệt là viên bao tan trong ruột sẽ tạo nồng độ cao ở ruột nên hầu hết các thuốc kể cả acid yếu và base yếu đều được hấp thu tốt qua niêm mạc hỗng tràng như amphetamin, ephedrin, atropin, các sulfonamid, các salicylat, benzoat, các barbiturat v.v... Tuy nhiên, những chất có tính acid mạnh hoặc base mạnh, những chất có điện tích lớn và phân ly mạnh như các dẫn chất amonium bậc 4, streptomycin v.v... ít được hấp thu.

Môi trường dịch hồi tràng kiềm nhẹ với pH = 7 - 8, và thuốc lưu lại cũng khá lâu (3 - 6 giờ) nên những phần thuốc còn lại sau khi qua hỗng tràng phần lớn được hấp thu ở đây. Nhưng vì nồng độ thuốc ở hỗng tràng đã giảm nhiều nên thuốc được hấp thu theo cơ chế vận chuyển tích cực hoặc theo cơ chế ẩm bào (pinocytosis).

- Có các dịch tiêu hoá như dịch tụy (chứa các enzym amylase, lipase, esterase, chymotrypsin v.v...), dịch ruột (chứa natri hydrocarbonat, mucin, lipase, invertin v.v...), đặc biệt là dịch mật trong đó có các acid mật, muối mật có tác dụng nhũ tương hoá các chất tan trong lipid, tăng khả năng hấp thu các vitamin tan trong dầu như vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K.
- Ở niêm mạc ruột non có nhiều các chất mang (carrier) nên ngoài cơ chế khuếch tán đơn thuần, ẩm bào, thực bào, ở đây quá trình hấp thu thuốc còn được thực hiện theo cơ chế khuếch tán thuận lợi và vận chuyển tích cực. Như vậy hầu hết các thuốc tùy theo tính chất chúng có thể được hấp thu qua niêm mạc ruột non theo những cơ chế khác nhau.

1.2.4. Hấp thu qua niêm mạc ruột già

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

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

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

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

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

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

- Khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thịt thuốc hấp thu nhanh hơn, hoàn toàn hơn so với đường uống và ít nguy cơ rủi ro hơn so với tiêm tĩnh mạch. Tốc độ hấp thu qua đường tiêm dưới da và tiêm bắp phụ thuộc vào độ tan của thuốc, nồng độ dung dịch tiêm, vị trí tiêm (sự phân bố mao mạch và lưu lượng máu đến nơi tiêm). Tiêm dưới da thuốc hấp thu chậm hơn và đau hơn tiêm bắp thịt vì ở dưới da có nhiều ngọn dây thần kinh cảm giác hơn và hệ thống mao mạch ít hơn ở bắp thịt (bề mặt tiếp xúc của mạng lưới mao mạch ở dưới da nhỏ hơn ở bắp thịt từ 4-6 lần). Mặt khác, ở bắp thịt khả năng thiết lập lại cân bằng về áp suất thẩm thấu nhanh hơn ở dưới da.

Người ta có thể làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu thuốc khi tiêm dưới da hoặc bắp thịt. Trong thực tế những biện pháp làm giảm hấp thu để đạt được tác dụng tại chỗ hoặc làm chậm hấp thu để có tác dụng kéo dài được vận dụng nhiều hơn. Thí dụ, dùng các chất cường giao cảm gây co mạch để hạn chế hấp thu, kéo dài tác dụng của các chất gây tê; thêm vào dung dịch thuốc các chất cao phân tử để tăng độ nhớt, hạn chế sự khuếch tán của thuốc.



- Tiêm tĩnh mạch là đưa thẳng thuốc vào máu nên thuốc hấp thu hoàn toàn, thời gian tiêm tàng rất ngắn, đôi khi gần bằng 0. Dùng đường tiêm tĩnh mạch trong trường hợp cần có sự can thiệp nhanh của thuốc (giải độc khi bị ngộ độc, truyền máu trong mất máu cấp), hoặc đối với những chất gây hoại tử khi tiêm bắp như dung dịch CaCl_2 , uabain v.v... Khi cần đưa một lượng lớn dung dịch thuốc vào cơ thể người ta tiêm truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

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

1.2.6. Hấp thu qua đường hô hấp

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

Phổi là nơi hấp thu thích hợp nhất đối với các chất khí rồi đến các chất lỏng bay hơi như thuốc mê thể khí, thuốc lỏng bay hơi. Các chất rắn cũng được dùng qua đường hô hấp dưới dạng khí dung (aerosol) để điều trị viêm nhiễm đường hô hấp, cắt cơn hen. Tốc độ và mức độ hấp thu của những thuốc ở dạng này phụ thuộc chủ yếu vào kích thước của các tiểu phân (thích hợp nhất là $1-3\mu\text{m}$).

1.2.7. Hấp thu qua da

Thông thường người ta dùng thuốc bôi ngoài da với mục đích tác dụng tại chỗ. Khả năng hấp thu của da nguyên vẹn (không bị tổn thương) kém hơn nhiều so với niêm mạc. Lớp biểu bì bị sừng hoá chính là "hàng rào" hạn chế sự hấp thu thuốc của da. Lớp biểu bì này không có hệ thống mao mạch và chứa một hàm lượng nước rất thấp (khoảng 10%) do đó hầu như thuốc không được hấp thu ở đây mà chỉ có một lượng không đáng kể đi qua da để rồi tiếp tục được hấp thu. Những chất ưa lipid đồng thời lại có tính ưa nước ở mức độ nhất định, được hấp thu một phần qua da. Ngược lại những chất chỉ ưa lipid mà không ưa nước được hấp thu rất ít qua da.

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

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

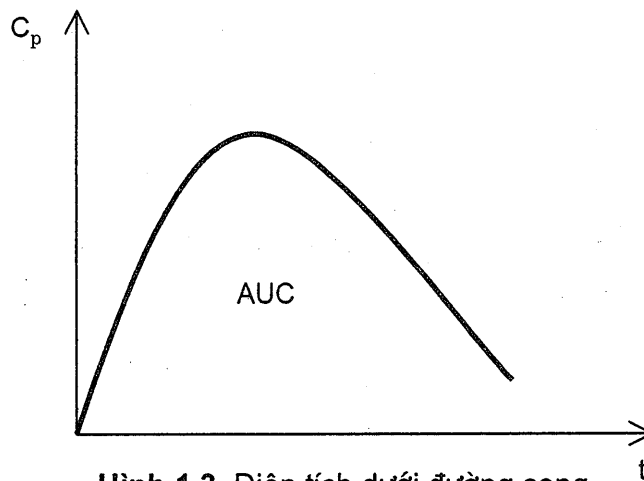
1.2.8. Hấp thu qua các đường khác

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

1.3. Một số thông số dược động học liên quan đến quá trình hấp thu

1.3.1. Diện tích dưới đường cong (AUC)

AUC (Area Under the Curve) là diện tích nằm dưới đường cong của đồ thị biểu diễn sự biến thiên của nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (hình 1.3).



Hình 1.3. Diện tích dưới đường cong

AUC biểu thị lượng thuốc được hấp thu vào cơ thể sau những khoảng thời gian nhất định (tính theo đơn vị mg.h.L^{-1} hoặc $\mu\text{g.h.mL}^{-1}$). Để tính AUC người ta có thể sử dụng phương pháp tích phân, hoặc sử dụng biểu thức:

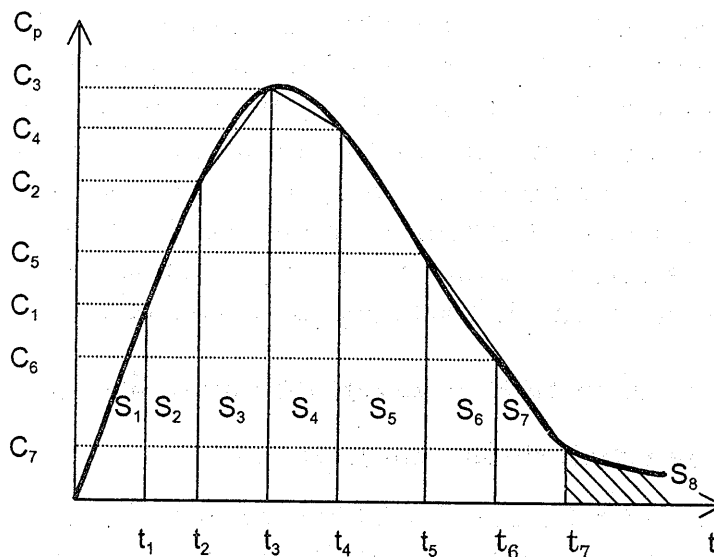
$$AUC_0^\infty = \frac{F \cdot D}{Cl} \quad (1)$$

F: sinh khả dụng của thuốc

D: liều dùng

Cl: độ thanh lọc.

Trong thực nghiệm người ta thường tính AUC theo nguyên tắc hình thang. Nghĩa là chia AUC thành các hình thang vuông (hình đầu tiên có thể là hình tam giác vuông). Như vậy AUC sẽ bằng tổng diện tích của các hình thang vuông hoặc tổng diện tích của hình tam giác vuông với các hình thang vuông (hình 1.4).



Hình 1.4. Tính diện tích AUC theo nguyên tắc hình thang

Tổng quát:

$$AUC_0^\infty = S_{\text{tam giác}} + \sum_j^n S_{\text{hình thang}} + S_{n \rightarrow \infty} \quad (2)$$

Trong ví dụ hình 1.7:

$$AUC_0^\infty = S_1 + S_2 + S_3 + S_4 + S_5 + S_6 + S_7 + S_8 \quad (3)$$

$$S_1 = \frac{C_1 t_1}{2}$$

$$S_2 + \dots + S_7 = \sum \frac{(C_i + C_{i+1})(t_{i+1} - t_i)}{2}$$

$$S_8 = S_{n \rightarrow \infty} = \frac{C_7}{\lambda_z}$$

$$\lambda_z = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Chú ý: phương pháp tính này chỉ có giá trị khi $S_{n \rightarrow \infty} < 10\%$ tổng AUC và không được dùng khi $S_{n \rightarrow \infty} > 20\%$ tổng AUC.

1.3.2. Sinh khả dụng của thuốc (Bioavailability)

Sinh khả dụng của thuốc ký hiệu là F (fraction of the dose) là mức độ và tốc độ xâm nhập của thuốc vào vòng tuần hoàn chung của cơ thể ở dạng còn hoạt tính so với liều dùng.

Như vậy, đối với cùng một thuốc khi đường dùng khác nhau sẽ có sinh khả dụng khác nhau. Trong thực tế người ta thường quan tâm đến sự khác nhau rõ rệt giữa sinh khả dụng đường tiêm tĩnh mạch và đường uống. Đưa thuốc vào cơ thể theo đường tiêm tĩnh mạch coi như thuốc xâm nhập tức thời và hoàn toàn vào máu nên $F=1$ (100%); còn khi dùng đường uống $F < 1$ vì trong quá trình hấp thu sẽ có một phần thuốc bị giữ lại hoặc bị chuyển hoá tại các tổ chức, đặc biệt bị chuyển hoá bước một ở gan.

Thực chất sinh khả dụng của thuốc (khả năng gây ra đáp ứng sinh học) chính là phần thuốc sau khi xâm nhập vào tuần hoàn chung được phân bố đến các tổ chức để gây ra đáp ứng. Nhưng cho đến nay việc xác định lượng thuốc tại các tổ chức trên cơ thể sống không thể thực hiện được và không thật cần thiết vì có sự tương ứng giữa nồng độ thuốc ở huyết tương với nồng độ thuốc ở các tổ chức. Do đó mọi tính toán về sinh khả dụng liên quan đến nồng độ thuốc ở nơi tác dụng người ta thường sử dụng nồng độ thuốc trong huyết tương.

Để tính sinh khả dụng của thuốc có thể dựa trên thực nghiệm (tính theo AUC):

$$F = \frac{AUC \cdot Cl}{D} \quad (4)$$

D: liều dùng.

Cl: độ thanh lọc

Hoặc dựa trên các thông số khác của dược động học:

$$F = \frac{Cl \cdot C_{ss} \cdot t}{D} \quad (5)$$

Cl: độ thanh lọc

C_{ss} : nồng độ ổn định

t: khoảng cách thời gian giữa các lần dùng thuốc

1.3.2.1. Sinh khả dụng tuyệt đối

Sinh khả dụng tuyệt đối (F_1) là tỷ lệ giữa sinh khả dụng của các đường dùng thuốc khác (thường là đường uống) so với sinh khả dụng đường tiêm tĩnh mạch của cùng một thuốc.

Vì so sánh giữa hai liều bằng nhau nên:

$$F_1 = \frac{AUC_{p.o}}{AUC_{i.v}} \cdot 100\% \quad (6)$$

Trong các tài liệu cho sẵn cũng như trong tính toán, giá trị của sinh khả dụng cũng chính là giá trị của sinh khả dụng tuyệt đối.

1.3.2.2. Sinh khả dụng tương đối

Sinh khả dụng tương đối (F_2) là tỷ lệ giữa hai giá trị sinh khả dụng của hai dạng bào chế khác nhau của cùng một thuốc dùng qua đường uống.

$$F_2 = \frac{AUC_{\text{thuốc thử}}}{AUC_{\text{thuốc đối chiếu}}} \cdot 100\% \quad (7)$$

Nếu chế phẩm thử có SKD = 80- 125% so với chế phẩm đối chiếu thì được coi là tương đương sinh học với chế phẩm đối chiếu.

Đánh giá sinh khả dụng tương đối thực chất là xác định tương đương sinh học, nhằm giúp thầy thuốc lựa chọn được đúng chế phẩm thay thế. Chỉ có những chế phẩm tương đương sinh học với nhau mới được dùng thay thế được cho nhau trong điều trị. Hiện nay xuất phát từ một dược chất gốc trên thị trường có rất nhiều biệt dược của các nhà sản xuất khác nhau, nếu không đánh giá sinh khả dụng thì không biết được chất lượng thực sự của thuốc, không có cơ sở để lựa chọn, thay thế và hiệu chỉnh liều.

2. PHÂN BỐ (distribution)

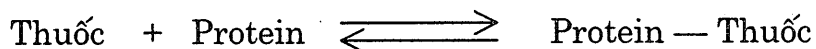
Sau khi được hấp thu vào máu thuốc có thể tồn tại dưới dạng tự do, một phần liên kết với protein huyết tương hoặc một số tế bào máu, ngoài ra đối với một số ít thuốc có thể một phần bị thủy phân ngay trong máu. Từ máu thuốc được vận chuyển đến các tổ chức khác nhau của cơ thể.

2.1. Liên kết thuốc với protein huyết tương

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

Tùy theo cấu trúc hoá học của thuốc, liên kết thuốc với protein có thể theo những cơ chế khác nhau như liên kết ion, liên kết hydrogen, liên kết lưỡng cực v.v... Liên kết thuốc với protein huyết tương thường có tính thuận nghịch, chỉ có rất ít trường hợp là không thuận nghịch (các trường hợp liên kết đồng hoá trị đối với các dẫn chất alkyl kim hãm tế bào).

Ở dạng liên kết thuốc không có tác dụng (vì phân tử lớn không đi qua được thành mao mạch đến các tổ chức), chỉ ở dạng tự do mới có tác dụng. Giữa dạng tự do và dạng liên kết luôn luôn có sự cân bằng động. Khi nồng độ thuốc ở dạng tự do trong huyết tương giảm, thuốc từ dạng liên kết sẽ được giải phóng ra dưới dạng tự do. Vì thế có thể coi dạng liên kết của thuốc với protein huyết tương là phần dự trữ của thuốc trong cơ thể.



Mặc dù liên kết thuốc với protein huyết tương không có tính đặc hiệu nhưng do vị trí liên kết có giới hạn nhất định nên khi dùng đồng thời hai thuốc có thể có cạnh tranh liên kết, đặc biệt khi hai thuốc có sự chênh lệch lớn về ái lực (affinity) đối với protein huyết tương. Trong thực tế lâm sàng đã có những trường hợp tai biến xảy ra do cạnh tranh liên kết protein huyết tương. Ví dụ hạ đường huyết đột ngột do dùng đồng thời tolbutamid với phenylbutazon. Phenylbutazon có khả năng liên kết cao với protein huyết tương (98%) nên đã tranh chấp protein, dẫn đến nồng độ tolbutamid ở dạng tự do cao hơn bình thường gây hạ đường huyết đột ngột. Trường hợp chảy máu do dùng đồng thời các thuốc chống đông nhóm coumarol với các thuốc có ái lực cao với protein huyết tương cũng theo cơ chế tương tự. Tuy nhiên về cơ chế tăng cường tác dụng chống đông máu của nhóm thuốc chống viêm mới đây đang có những ý kiến khác nhau.

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

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

2.2. Phân bố thuốc đến các tổ chức

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

- Cấu trúc hoá học và lý hoá tính của thuốc (kích thước phân tử, hệ số phân bố lipid/nước, ái lực của thuốc với protein của tổ chức v.v...). Ví dụ carbon monoxid có ái lực cao với heme nên nó được phân bố chủ yếu trong hồng cầu (gắn với hemoglobin) và globin cơ (myoglobin); thủy ngân phân bố nhiều trong các tổ chức giàu keratin (móng tay, tóc, da) v.v...
- Lưu lượng máu đến tổ chức (bảng 1.1), tính thấm của màng, hàm lượng lipid ở tổ chức v.v...
- Trong trường hợp bệnh lý quá trình phân bố thuốc có thể bị thay đổi do sự rối loạn của một số chức năng sinh lý nào đó của cơ thể.

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

Bảng 1.1. Lưu lượng tưới máu ở một số tổ chức của người lớn
(theo Thews, Mutschler, Vaupel qua Ernst Mutschler, M.D)

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

2.2.1. Phân bố thuốc vào não và dịch não tủy

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

2.2.2. Phân bố thuốc qua rau thai

Thuốc cũng như các chất dinh dưỡng từ máu mẹ vào máu thai nhi phải qua “hàng rào rau thai” bao gồm lớp hợp bào lá nuôi, nhưng mao đệm và nội mô các mao mạch rốn. “Hàng rào rau thai” rất mỏng, bề dày vào khoảng 25µm (cuối thời kỳ mang thai chỉ dày 2- 6µm), diện tích trao đổi lớn (50m²), lưu lượng máu cao (500mL/ phút) và có nhiều chất vận chuyển nên nhiều thuốc từ mẹ qua rau thai vào thai nhi. Vì vậy trong thời kỳ mang thai người mẹ cần thận trọng khi dùng thuốc để tránh những ảnh hưởng xấu đến thai nhi. Đặc biệt trong 12 tuần lễ đầu của thai kỳ một số thuốc có thể gây độc cho phôi hoặc có thể gây quái thai như thalidomid, các chất chống chuyển hoá của tế bào... Đến thời điểm sinh đẻ, rau thai đã biến chất, nhiều thuốc dùng cho mẹ có thể chuyển sang con dễ dàng, gây độc cho trẻ sơ sinh: thuốc mê, thuốc giảm đau gây ngủ (morphin, pethidin...), các thuốc an thần, chống lo âu thuộc dẫn chất benzodiazepin...

2.3. Thông số dược động học liên quan đến quá trình phân bố

Thể tích phân bố V_d (Volume of distribution)

Thể tích phân bố là thể tích giả định của các dịch cơ thể mà thuốc có trong cơ thể phân bố với nồng độ bằng nồng độ thuốc trong huyết tương. Giá trị này không phải là thể tích thật về mặt giải phẫu hoặc sinh lý, nó có thể lớn hơn nhiều so với tổng thể tích của các dịch cơ thể. Trong mô hình dược động học một ngăn V_d được tính theo biểu thức sau:

$$V_d = \frac{D}{C_p} \quad (8)$$

D: liều dùng coi như được hấp thu hoàn toàn (tiêm tĩnh mạch).

C_p : nồng độ thuốc trong huyết tương.

Liều dùng (D) nếu được hấp thu hoàn toàn coi như lượng thuốc có trong cơ thể (A_b) nên từ V_d có thể tính được lượng thuốc có trong cơ thể (suy ra từ biểu thức 7):

$$A_b = D = V_d \cdot C_p \quad (9)$$

Thể tích phân bố phụ thuộc vào nhiều yếu tố: pK_a của thuốc, mức độ liên kết thuốc với protein, hệ số phân bố lipid/nước của thuốc; ngoài ra còn phụ thuộc vào trạng thái bệnh lý, lứa tuổi v.v.. Thể tích phân bố lớn có nghĩa là thuốc đó có khả năng phân bố cao trong các tổ chức, hoặc tập trung ở các tổ chức đặc biệt.

3. CHUYỂN HOÁ (Metabolism)

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

Trừ một số ít thuốc sau khi vào cơ thể không bị biến đổi được thải trừ nguyên vẹn như các chất vô cơ thân nước, strychnin, các kháng sinh nhóm aminoglycosid... còn phần lớn các thuốc đều bị chuyển hoá trước khi thải trừ. Chuyển hoá thuốc có thể xảy ra ở các tổ chức khác nhau như thận, phổi, lách, máu... nhưng chủ yếu xảy ra ở gan.

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

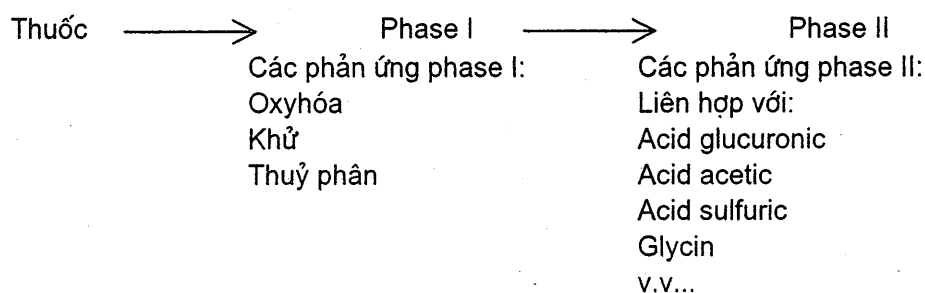
3.1. Ảnh hưởng của chuyển hoá đối với tác dụng sinh học và độc tính của thuốc

- Nói chung qua chuyển hoá phần lớn các thuốc bị giảm hoặc mất độc tính, giảm hoặc mất tác dụng. Ví dụ procain bị thuỷ phân thành acid para aminobenzoic và diethylamino ethanol không còn tác dụng gây tê; 6-mercaptopurin bị oxy hoá thành 6-mercaptopuric acid không còn tác dụng chống ung thư. Mặt khác qua chuyển hoá thuốc dễ dàng bị thải trừ. Chính vì những lý do trên người ta nói quá trình chuyển hoá là quá trình khử độc của cơ thể đối với thuốc.
- Một số thuốc qua chuyển hoá, chất chuyển hoá vẫn giữ được tác dụng dược lý như chất mẹ nhưng mức độ có thể thay đổi ít nhiều. Ví dụ: desipramin là chất chuyển hoá của imipramin có tác dụng chống trầm cảm tương tự imipramin; chất chuyển hoá của acetohexamid là 1-hydroxyhexamid có tác dụng hạ đường huyết mạnh hơn chất mẹ.
- Một số thuốc chỉ sau khi chuyển hoá mới có tác dụng. Ví dụ: levodopa có tác dụng chống parkinson là do khi vào cơ thể bị chuyển hoá tạo thành dopamin; Vitamin D₃ bị chuyển hoá thành 1, 2 dihydroxycalciferol có tác dụng tăng hấp thu calci ở ruột v.v...
- Đặc biệt có một số chất sau khi bị chuyển hoá lại tăng độc tính. Ví dụ: carbon tetrachlorid (CCl₄) gây hoại tử tế bào gan là do trong cơ thể tạo thành CCl₃[•]. Primaquin trong cơ thể bị oxy hoá tạo thành 5 hydroxy hoặc 5, 6 dihydroxy primaquin có thể gây độc với máu (giảm bạch cầu, tan máu v.v...).



3.2. Những phản ứng chuyển hoá

Các phản ứng chuyển hoá thuốc được chia thành hai phase: phase I (phase giáng hoá) gồm các phản ứng oxy hoá, khử, thuỷ phân. Qua những phản ứng này các nhóm phân cực sẽ được gắn vào các phân tử thuốc. Nhiều khi phase I là điều kiện cần thiết để thực hiện phase II. Phase II (phase liên hợp) gồm các phản ứng liên kết giữa thuốc hoặc sản phẩm chuyển hoá của thuốc với một số chất nội sinh (acid glucuronic, glycin, glutamin, glutathion, sulfat...). Phần lớn những sản phẩm liên hợp có tính phân cực mạnh, không có hoạt tính dược lý, ít hoặc không độc (riêng sản phẩm acetyl liên hợp và methyl liên hợp không tăng mức độ phân cực). Có thể trình bày sơ bộ quá trình chuyển hoá thuốc theo hình 1.5.



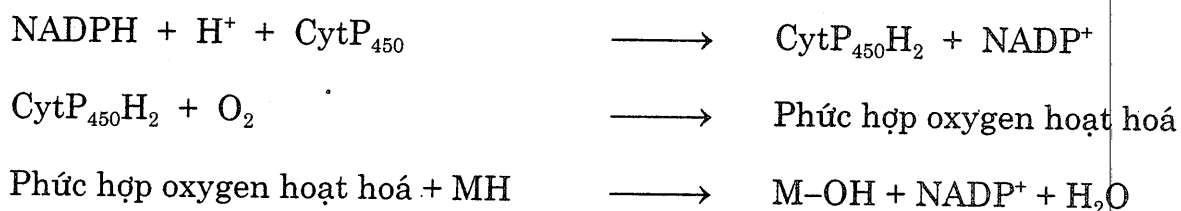
Hình 1.5. Các giai đoạn cơ bản trong chuyển hoá thuốc



3.2.1. Các phản ứng chuyển hoá phase I

3.2.1.1. Phản ứng oxy hoá

Phản ứng oxy hoá là phản ứng quan trọng và phổ biến nhất không những đối với các chất ngoại lai mà cả đối với một số chất sinh lý của cơ thể như oestradiol, testosterone, progesteron, cortison v.v. Phần lớn các phản ứng oxy hoá xảy ra ở gan với sự xúc tác của phức hợp enzym có trong lưới nội mô nhân của gan được gọi là cytocrom P₄₅₀ (CytP₄₅₀). Cơ chế oxy hoá thuốc dưới ảnh hưởng của CytP₄₅₀ có thể tóm tắt như sau:



Tổng quát:



Ghi chú: MH : thuốc

Các phản ứng oxy hoá rất đa dạng, trong đó có một số loại thường gặp hơn (bảng 1.2).

3.2.1.2. Phản ứng khử

Phản ứng khử xảy ra dưới ảnh hưởng của nhiều loại enzym và coenzym như NADH, NADPH... Các enzym này xúc tác cho các quá trình khử hoá các chất có các nhóm aldehyd, ceton thành alcol. Đặc biệt enzym nitroreductase có trong lưới nội mô gan xúc tác cho các phản ứng khử các chất có nhóm nitro ở nhân thơm thành các amin tương ứng. Ví dụ chloramphenicol bị khử thành dẫn chất amin mất tác dụng; enzym azoreductase khử các hợp chất nitơ thành các amin bậc 1. Ví dụ prontosil bị khử chuyển thành sulfanilamid có tác dụng kìm khuẩn. Ngoài các enzym trên còn có một số enzym khác cũng tham gia xúc tác trong các phản ứng khử như nitro phenol reductase, alcol dehydrogenase v.v...

Có một số phản ứng khử thường gặp (bảng 1.3).

Bảng 1.2. Một số loại phản ứng oxy hoá

Loại phản ứng	Công thức	Chất đại diện
Hydroxyl hoá ở mạch thẳng	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-CH_3$ và $R-CH_2-OH$	Thuốc ngủ barbituric
Hydroxyl hoá ở nhân thơm	$R-\text{C}_6\text{H}_5 \rightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4-OH$	Clorpromazin Propranolol...
Oxy hoá alcol, aldehyd	$R-CH_2-OH \rightarrow R-CHO \rightarrow R-COOH$	Pyridoxin...
Khử amin oxy hoá	$R-CH_2-NH_2 \rightarrow R-CHO + NH_3$	orepinephin, histamin...
Oxy hoá amin thơm	$R-\text{C}_6\text{H}_4-NH_2 \rightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4-NH-OH \rightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4-NO$	Các dẫn chất anilin
Oxy hoá, khử alkyl ở N	$R_1-NH-CH_2-R_2 \rightarrow R_1-NH_2 + R_2-CHO$	Ephedrin, lidocain, methamphetamin v. v...
Oxy hoá, khử alkyl ở O	$R_1-CH_2-O-\text{C}_6\text{H}_4-R_2 \rightarrow HO-\text{C}_6\text{H}_4-R_2 + R_1-CHO$	Papaverin, phenacetin v.v...
Oxy hoá ở N	$\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N-R_3 \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} \begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ O \end{matrix}$	Imipramin
Oxy hoá ở S	$\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ S \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ S-O \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ S \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} \begin{matrix} O \\ \diagdown \\ O \end{matrix}$	Phenothiazin

Bảng 1.3. Một số phản ứng khử

Loại phản ứng	Công thức	Chất đại diện
Khử aldehyd	$R-CHO \rightarrow R-CH_2-OH$	Cloralhydrat
Khử nitro	$R-\text{C}_6\text{H}_4-NO_2 \rightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4-NH_2$	Chloramphenicol
Khử carbonyl	$\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ C-OH \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$	Acetohexamid
Khử azo	$R_1-\text{C}_6\text{H}_4-N=N-\text{C}_6\text{H}_4-R_2 \rightarrow R_1-\text{C}_6\text{H}_4-NH_2 + R_2-\text{C}_6\text{H}_4-NH_2$	Sulfasalazin

3.2.1.3. Phản ứng thủy phân

Phản ứng thủy phân xảy ra ở huyết tương, gan, ruột và một số tổ chức khác của cơ thể đối với các chất có hoá chức este, amid và các glycosid trở tim dưới ảnh hưởng của các esterase hoặc amidase (bảng 1.4). Thông thường hoạt tính của amidase kém hơn esterase nên các thuốc có hoá chức amid bị thủy phân chậm hơn và tác dụng kéo dài hơn. Ví dụ lidocain gây tê dài hơn procain v.v...

Bảng 1.4. Một số phản ứng thủy phân

Loại phản ứng	Công thức	Chất đại diện
Thủy phân este	$\begin{array}{l} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2O \end{array} \longrightarrow R_1-COOH + R_2-OH$	Procain Acid acetylsalicylic
Thủy phân amid	$\begin{array}{l} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2-NH \end{array} \longrightarrow R_1-COOH + R_2-NH_2$	Procainamid
Thủy phân glycosid	$R_1-CH \begin{array}{l} \diagup \\ OR_2 \\ \diagdown \\ OR_3 \end{array} \longrightarrow R_1-CH \begin{array}{l} \diagup \\ OR_2 \\ \diagdown \\ OH \end{array} + R_3-OH$	Glycosid tim

3.2.2. Phản ứng chuyển hoá phase II (Phản ứng liên hợp)

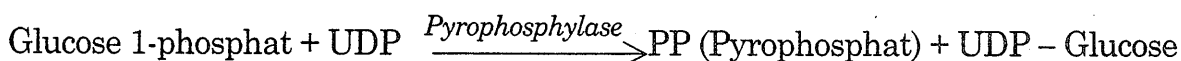
Phản ứng liên hợp giữa thuốc hoặc chất chuyển hoá của thuốc ở phase I với một số chất nội sinh xảy ra có sự tham gia của các enzym vận chuyển đặc hiệu (transferasê). Một số phản ứng liên hợp quan trọng là phản ứng liên hợp với acid glucuronic, glycin, sulfat, glutathion v.v...

3.2.2.1. Liên hợp với acid glucuronic

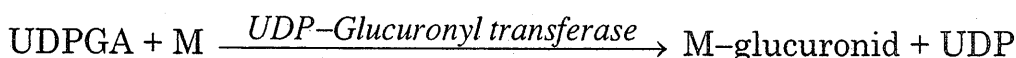
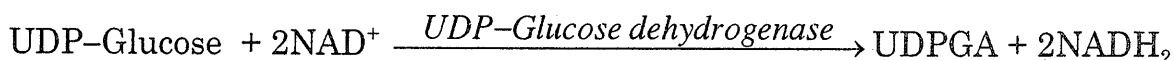
Liên hợp với acid glucuronic là một trong những dạng chuyển hoá phổ biến nhất của thuốc. Acid glucuronic chỉ liên hợp với thuốc sau khi đã được hoạt hoá dưới dạng acid uridin diphosphat glucuronic (UDPGA) và có sự xúc tác của UDP glucuronyl transferase. Enzym này có chủ yếu ở gan, ngoài ra còn có ở thận, ruột. Những thuốc có nhóm hydroxyl, carbonyl, amin... dễ dàng liên hợp với acid glucuronic tạo thành các sản phẩm glycurol liên hợp.

Cơ chế của các phản ứng liên hợp xảy ra theo các giai đoạn như sau:

- **Trước tiên** UDPGA được tạo thành từ glucose 1- phosphat:



- **Sau đó:**



Ghi chú: M: thuốc.

Sau khi liên hợp, trong phần của acid glucuronic còn 3 nhóm hydroxyl và một nhóm carboxyl nên sản phẩm glucuro liên hợp (glucuronid) trở nên phân cực mạnh hơn (thân nước), khó thấm qua màng tế bào nên thường không có tác dụng dược lý. Mặt khác do phân cực mạnh, ít được tái hấp thu qua tế bào ống thận nên được thải trừ dễ dàng hơn.

Đối với những sản phẩm glucuro liên hợp có phân tử lượng lớn (>500) thường được bài tiết vào mật và cuối cùng lại đổ vào ruột. Ở ruột dưới ảnh hưởng của enzym- glucuronidase, sản phẩm glucuro liên hợp bị thủy phân tái tạo thành thuốc ban đầu (hoặc chất chuyển hoá ban đầu) và được tái hấp thu ở ruột (chu kỳ gan ruột).

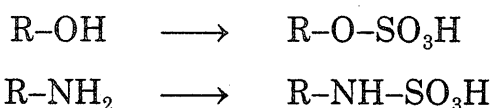
3.2.2.2. Liên hợp với glycin

Phản ứng liên hợp với glycin thường xảy ra với các thuốc có hoá chức carboxyl mạch thẳng hoặc thơm (acid benzoic, acid isonicotinic v.v...) được xúc tác bởi enzym acyltransferase tạo thành những amid tương ứng. Ví dụ trong cơ thể acid benzoic liên hợp với glycin tạo thành acid hipuric.



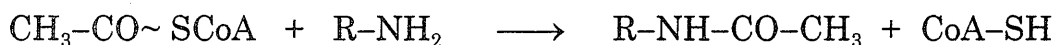
3.2.2.3. Liên hợp sulfat

Để tham gia vào quá trình liên hợp, các gốc sulfat được hoạt hoá dưới dạng 3'- phosphoadenosin- 5'- phosphosulfat (PAPS). Dưới ảnh hưởng của enzym sulfotransferase các gốc sulfat đã được hoạt hoá sẽ gắn với các thuốc có các nhóm hoá chức alcol, phenol, amin thơm... tạo thành các sản phẩm sulfat liên hợp phân cực mạnh dễ thải trừ.



3.2.2.4. Liên hợp acetyl

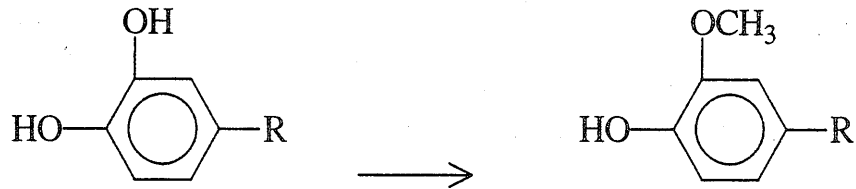
Quá trình liên hợp acetyl xảy ra đối với các thuốc có các nhóm amin bậc I, các hydrazid (isoniazid), sulfonamid... dưới sự xúc tác của enzym acetyltransferase. Trước tiên các gốc acetyl đã được hoạt hoá dưới dạng acetyl coenzym A sau đó mới liên kết với thuốc. Kết quả của sự liên hợp này có thể tạo thành các chất chuyển hoá ít phân cực hơn chất mẹ (đối với sulfonamid), lắng đọng ở thận, gây tổn thương thận (có thể hạn chế một phần tác hại bằng cách uống nhiều nước).



3.2.2.5. Liên hợp methyl (methyl hoá)

Phản ứng methyl hoá xảy ra ở các nhóm chức năng có chứa oxygen, nitrogen hoặc sulfur tạo nên những chất chuyển hoá thường phân cực kém hơn

chất mẹ nên ít có ý nghĩa về mặt thải trừ thuốc. Tuy nhiên nó có vai trò trong việc sinh tổng hợp một số chất nội sinh (epinephrin...). Quá trình methyl hoá cần có vai trò xúc tác của enzym methyltransferase, với nguồn cung cấp năng lượng là S- adenosylmethionin. Ví dụ trường hợp methyl hoá của các chất catecholamin như sau:



3.2.2.6. Liên hợp glutathion

Glutathion là một tripeptid trong phân tử có nhóm sulhydryl. Dưới ảnh hưởng của enzym glutathion S- transferase, glutathion phản ứng với những dẫn chất halogen, epoxid... tạo thành những sản phẩm glutathion liên hợp. Những sản phẩm này tiếp tục bị chuyển hoá tạo thành những dẫn chất của acid mercapturic phân cực mạnh dễ đào thải ra ngoài. Phản ứng liên hợp glutathion có ý nghĩa rất lớn trong việc phòng ngừa ngộ độc đối với một số chất ngoại lai.

3.3. Cảm ứng enzym và ức chế enzym

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

3.3.1. Cảm ứng enzym (Enzyme Induction)

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

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

- Đối với một số thuốc chỉ sau khi chuyển hoá mới có tác dụng hoặc tăng độc tính thì cảm ứng enzym làm tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc.
- Một số thuốc sau khi dùng nhắc đi nhắc lại một số lần sẽ gây cảm ứng enzym chuyển hoá của chính nó. Đó là hiện tượng “quen thuốc” do cảm ứng enzym như phenytoin, meprobamat v.v... Cho đến nay người ta đã tìm thấy trên 200 chất gây cảm ứng enzym trong đó phenobarbital là chất gây cảm ứng rất mạnh, ảnh hưởng đến chuyển hoá của nhiều thuốc (bảng 1.5).

3.3.2. Ức chế enzym (*Enzyme inhibition*)

Bên cạnh những chất gây cảm ứng enzym còn có những chất ức chế enzym, làm giảm quá trình chuyển hoá thuốc dẫn đến tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc. Ức chế enzym chủ yếu là do giảm quá trình tổng hợp enzym ở gan hoặc do tăng phân huỷ enzym, do tranh chấp vị trí liên kết của enzym làm mất hoạt tính của enzym (bảng 1.6).

Bảng 1.5. Một số chất gây cảm ứng enzym

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

4. THẢI TRỪ (*elimination*)

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

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

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

Bảng 1.6. Một số chất gây ức chế enzym

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

4.1. Thải trừ qua thận

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

4.1.1. Lọc qua cầu thận

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

4.1.2. Tái hấp thu ở ống thận

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

4.1.3. Bài tiết qua ống thận

Bài tiết thuốc qua các tế bào biểu mô ở ống thận được thực hiện theo cơ chế vận chuyển tích cực. Các chất mang (carrier) nằm ở màng các tế bào biểu

mô của ống lượn gần và được chia thành hai loại: một loại có khả năng vận chuyển các chất có bản chất là acid yếu và một loại có khả năng vận chuyển các chất có bản chất là base yếu. Khi thuốc được bài tiết qua ống thận, cân bằng giữa thuốc ở dạng tự do và dạng liên kết với protein bị phá vỡ để thiết lập cân bằng mới và thuốc ở dạng tự do lại tiếp tục được bài tiết qua tế bào ống thận. Như vậy, phần thuốc liên kết với protein gián tiếp được bài tiết qua tế bào ống thận. Trong khi đó ở quá trình lọc của cầu thận việc phá vỡ dạng liên kết thuốc với protein không đáng kể vì nồng độ thuốc ở dạng tự do không thay đổi.

4.1.3.1. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thải trừ thuốc qua thận

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến thải trừ thuốc qua thận như cấu trúc hoá học và tính chất lý hoá của thuốc (kích thước phân tử, mức độ phân ly...), mức độ liên kết thuốc với protein huyết tương, pH nước tiểu, trạng thái chức năng của thận... Trong số các yếu tố nêu ở trên, pH nước tiểu có vai trò rất quan trọng vì nó ảnh hưởng đến tái hấp thu thuốc ở ống thận. Trong ống thận, mức độ ion hoá (α) của thuốc bị ảnh hưởng bởi pH nước tiểu theo phương trình sau:

Đối với thuốc là acid yếu:

$$\alpha = \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

Đối với một thuốc là base yếu:

$$\alpha = \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}}$$

Độ phân ly càng lớn thuốc càng ít được tái hấp thu qua tế bào ống thận. Do đó đối với thuốc là base yếu ($pK_a = 6 - 12$) được thải trừ tốt hơn khi pH nước tiểu acid. Ngược lại đối với thuốc là acid yếu ($pK_a = 5 - 7,5$) sẽ thải trừ tốt hơn khi pH nước tiểu kiềm. Vận dụng những đặc tính trên người ta đẩy nhanh thải trừ chất độc trong một số trường hợp ngộ độc. Ví dụ tiêm truyền dung dịch natri hydrocarbonat 1,4% để giải độc khi ngộ độc thuốc ngủ barbituric.

4.2. Thải trừ qua đường tiêu hoá

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

4.2.1. Bài tiết qua mật

Những thuốc có trọng lượng phân tử < 300 thường được bài tiết qua nước tiểu còn những thuốc có trọng lượng phân tử cao hơn thường được bài tiết qua mật. Sự vận chuyển thuốc từ các tế bào gan vào mật được thực hiện theo cơ chế khuếch tán đơn thuần hoặc vận chuyển tích cực. Ví dụ các chất màu (đỏ phenol, bromosulphthalein), các penicillin... được bài tiết vào mật theo cơ chế vận chuyển tích cực. Các chất có bản chất là base, các thành phần hữu cơ trung tính có các nhóm phân cực cũng được bài tiết qua mật. Các sulfonamid, cloramphenicol và một số kháng sinh khác được bài tiết qua mật ở nồng độ có tác dụng kìm hoặc diệt khuẩn. Các chất ưa lipid (lipophilic), các chất liên hợp với acid glucuronic được bài tiết qua mật với số lượng đáng kể. Từ mật các chất này được đổ vào ruột, một phần chúng sẽ được tái hấp thu ở ruột rồi đổ vào gan tạo thành chu kỳ gan-ruột. (Các sản phẩm glucuro liên hợp chỉ được tái hấp thu sau khi đã được thủy phân thành chất ban đầu dưới ảnh hưởng của enzym hydroxylase).

4.2.2. Bài tiết qua dịch dạ dày

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

4.2.3. Bài tiết qua nước bọt

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

4.3. Thải trừ qua đường hô hấp

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

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

4.4. Một số thông số dược động học liên quan đến quá trình thải trừ

4.4.1. Độ thanh lọc Cl (Clearance)

Độ thanh lọc (hệ số thanh thải - Cl) của cơ thể đối với một thuốc là thể tích máu hoặc huyết tương được cơ thể loại bỏ hoàn toàn thuốc đó trong một đơn vị thời gian. Đơn vị biểu thị độ thanh lọc là mL/ min hoặc mL/ min/ kg thể trọng. Có thể tính độ thanh lọc theo các biểu thức sau:

$$Cl = \frac{K_e \cdot D}{C_p} = K_e \cdot V_d \quad (10)$$

K_e : hằng số tốc độ thải trừ = $0,693/t_{1/2}$

C_p : nồng độ thuốc trong huyết tương.

V_d : thể tích phân bố

Trong trường hợp thuốc phân bố cao trong hồng cầu như labetalol, một số thuốc chống sốt rét v.v... để tránh sai số khi tính Cl phải tính theo nồng độ thuốc trong máu toàn phần (C_b) chứ không tính theo nồng độ thuốc trong huyết tương (C_p).

Hoặc:
$$Cl = \frac{FD}{AUC_{\infty}^0} \quad (11)$$

F: sinh khả dụng của thuốc

D: liều dùng

AUC: diện tích dưới đường cong

Độ thanh lọc của cơ thể là tổng độ thanh lọc của các cơ quan trong đó gan và thận đóng vai trò quan trọng nhất.

$$Cl = Cl_{gan} + Cl_{thận} + Cl_{cơ\ quan\ khác} \quad (12)$$

Các giá trị về độ thanh lọc trong các tài liệu tra cứu chính là độ thanh lọc của cơ thể (tổng độ thanh lọc của các cơ quan).

4.4.1.1. Độ thanh lọc của gan (Cl_{gan})

Độ thanh lọc của gan cũng như độ thanh lọc của các cơ quan khác đối với một chất là thể tích máu hoặc huyết tương được gan (hoặc cơ quan khác) loại bỏ hoàn toàn chất đó trong một đơn vị thời gian.

$$Cl_{gan} = Q \cdot E \quad (13)$$

Q: lưu lượng máu qua gan

E: hệ số chiết tách của gan

$$E = \frac{C_V - C_R}{C_V} \quad (14)$$

C_V : nồng độ thuốc ở máu vào gan (máu động mạch)

C_R : nồng độ thuốc ở máu ra khỏi gan (máu tĩnh mạch)

Dựa trên hệ số chiết tách của gan người ta chia thuốc thành hai loại: loại thứ nhất bao gồm những thuốc mà sự loại trừ của chúng phụ thuộc chủ yếu vào lưu lượng máu tới gan. Loại này thường có độ thanh lọc cao, hệ số chiết tách cao ($E > 0,8$) do đó phần lớn thuốc bị chuyển hoá khi qua gan. Ví dụ lidocain, propranolol v.v. Loại thứ hai có độ thanh lọc thấp, hệ số chiết tách thấp ($E < 0,2$) do hoạt tính của enzym chuyển hoá thuốc ở gan kém hoặc do thuốc liên kết cao với protein huyết tương. Ví dụ warfarin, diazepam v.v...

4.4.1.2. Độ thanh lọc của thận ($Cl_{thận}$)

Độ thanh lọc của thận được tính theo biểu thức sau:

$$Cl_{thận} = \frac{Q \cdot C_u}{C_p} \quad (15)$$

Q: tốc độ bài tiết nước tiểu

C_u : nồng độ thuốc trong nước tiểu

C_p : nồng độ thuốc trong huyết tương

Từ biểu thức (14) có thể tính được tốc độ thải trừ thuốc:

$$V_e = Q \cdot C_u = Cl \cdot C_p \quad (16)$$

Trong lâm sàng để đánh giá chức năng thận người ta có thể dựa vào độ thanh lọc của creatinin nội sinh. Nếu $Cl_{Creatinin} < 80 \text{ mL/min}$ là suy thận. Khi đó nếu:

$Cl_{Creatinin} > 50 \text{ mL/min}$: suy thận nhẹ

$Cl_{Creatinin} = 15 - 50 \text{ mL/min}$: suy thận trung bình

$Cl_{Creatinin} \leq 15 \text{ mL/min}$: suy thận nặng

Độ thanh lọc có ý nghĩa rất lớn trong điều trị. Một thuốc có độ thanh lọc lớn sẽ được thải trừ nhanh. Khi biết độ thanh lọc người ta có thể tính toán liều duy trì để giữ cho nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định.

4.4.2. Nồng độ ở trạng thái ổn định (C_{ss})

Nồng độ ở trạng thái ổn định (Steady state concentration) hay nói gọn lại là nồng độ ổn định (có tác giả gọi là nồng độ cân bằng) là nồng độ trong huyết tương đạt được khi tốc độ hấp thu và tốc độ thải trừ tương đương.

4.4.2.1. Trong trường hợp truyền tĩnh mạch liên tục:

$$C_{ss} = K_0 / Cl = K_e / Cl \quad (17)$$

K_0 : hằng số tốc độ tiêm truyền

K_e : hằng số tốc độ thải trừ của cơ thể

4.4.2.2. Trong trường hợp đưa thuốc vào cơ thể không liên tục (lặp đi lặp lại qua đường uống, tiêm bắp v.v...)

$$\bar{C}_{ss} = F.D / Cl.t \quad (18)$$

\bar{C}_{ss} : giá trị trung bình của C_{ss}

F: sinh khả dụng

D: liều dùng

Cl: độ thanh lọc

t: khoảng cách thời gian giữa các lần dùng thuốc

4.4.3. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$)

Thời gian bán thải hay còn gọi là nửa đời (half life) của thuốc là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi còn một nửa. Theo mô hình động học một ngăn có thể tính $t_{1/2}$ như sau:

$$t_{1/2} = \frac{\text{Ln}2}{K_e} = \frac{0,693}{K_e} \quad (19)$$

K_e : hằng số tốc độ thải trừ của cơ thể

Từ (19) ta có:
$$K_e = \frac{0,693}{t_{1/2}} \quad (20)$$

Với mô hình động học một ngăn và thuốc thải trừ tuân theo động học bậc I:

$$K_e = K_{\text{gan}} + K_{\text{thận}} \quad (21)$$

K_{gan} : hằng số tốc độ thải trừ của gan (chuyển hoá)

$K_{\text{thận}}$: hằng số tốc độ thải trừ của thận

Đối với những thuốc bị chuyển hoá ở gan là chủ yếu thì $t_{1/2}$ phản ánh mức độ và tốc độ chuyển hoá của chúng. Đối với những thuốc bài tiết qua thận dưới dạng không biến đổi là chủ yếu thì $t_{1/2}$ phụ thuộc vào chức năng thận.

Cũng như các thông số dược động học (DDH) khác, $t_{1/2}$ thường được cho sẵn trong các bảng tra cứu, nhưng đó chỉ là những thông số tham khảo ban đầu. Trong những trường hợp thật cần thiết người ta có thể tính toán cụ thể cho phù hợp với bệnh nhân.

Khi biết $t_{1/2}$ người ta có thể biết được sau bao lâu thuốc sẽ đạt nồng độ ở trạng thái ổn định (C_{ss}) kể từ khi đưa thuốc vào cơ thể: sau $1t_{1/2}$ có 50% lượng thuốc được thải trừ; sau $2t_{1/2}$: 75%; $3t_{1/2}$: 87,50%; $4t_{1/2}$: 93,75%; $5t_{1/2}$: 96,87%; $6t_{1/2}$: 98,43%; $7t_{1/2}$: 99,21%. Trong thực tế người ta thường lấy máu để xác định nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng (C_{ss}) sau $5t_{1/2}$ bởi vì từ giai đoạn này trở đi quá

trình bài xuất cân bằng với quá trình phân bố do đó nồng độ thuốc giao động ít. Ngoài ra khi biết $t_{1/2}$ người ta còn có thể xác định được nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương, nồng độ của thuốc ở thời điểm cần biết và điều chỉnh nồng độ thuốc.

Mối liên quan giữa các thông số DDH đã nêu ở trên có sự khác nhau. Có những thông số độc lập đối với nhau nhưng cũng có những thông số phụ thuộc nhau. Ví dụ Cl và V_d là những thông số không phụ thuộc vào nhau. Khi V_d thay đổi không ảnh hưởng đến giá trị của Cl và ngược lại khi Cl thay đổi cũng không ảnh hưởng đến giá trị của V_d . Trái lại $t_{1/2}$ phụ thuộc vào cả Cl và V_d . Khi Cl hoặc V_d thay đổi giá trị của $t_{1/2}$ cũng thay đổi theo ($t_{1/2}$ giảm khi Cl tăng hoặc V_d giảm; ngược lại $t_{1/2}$ tăng khi Cl giảm hoặc V_d tăng). C_{ss} phụ thuộc vào Cl (C_{ss} giảm khi Cl tăng và ngược lại C_{ss} tăng khi Cl giảm).

Giá trị của các thông số DDH phụ thuộc vào nhiều yếu tố như lứa tuổi, trạng thái bệnh lý (suy giảm chức năng gan, thận), thai nghén, di truyền v.v... Vì vậy khi dùng thuốc cho các đối tượng này cần phải chú ý để hạn chế những tai biến hoặc độc hại do thuốc gây ra. Đối với trẻ em, người già, người suy giảm chức năng thận trong những trường hợp cần thiết phải tính toán hoặc điều chỉnh liều cho thích hợp.

TÁC DỤNG CỦA THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các cách tác dụng của thuốc.
2. Trình bày được cơ chế tác dụng chung của thuốc.
3. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc.

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

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM

1.1. Thời gian tiềm tàng (latent time)

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

1.2. Tác dụng chính và tác dụng phụ

Tác dụng chính là tác dụng muốn đạt được trong điều trị, còn tác dụng phụ là tác dụng không mong muốn có trong điều trị nhưng vẫn xuất hiện khi dùng thuốc. Ví dụ tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm là tác dụng chính của các thuốc nhóm này, còn tác dụng gây kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa là tác dụng phụ của chúng. Đôi khi đối với tác dụng của một thuốc trong trường hợp này là tác dụng phụ nhưng trường hợp khác lại là tác dụng chính. Ví dụ tác dụng giãn đồng tử của atropin là tác dụng phụ khi dùng atropin với mục đích chống co thắt cơ trơn (giảm đau trong các cơn đau do co thắt cơ trơn đường tiêu hóa, tiết niệu...) nhưng tác dụng đó lại là tác dụng chính khi nhỏ mắt để soi đáy mắt.

Trong điều trị người ta thường tìm các biện pháp để hạn chế những tác dụng phụ của thuốc bằng cách chọn đường dùng thuốc thích hợp, thời điểm uống thuốc, dạng bào chế và có thể kết hợp với thuốc khác một cách hợp lý. Ví dụ với cloral hydrat người ta thường uống dưới dạng dịch treo (suspension) hoặc dùng đường bơm trực tràng để tránh kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa. Để hạn chế tai biến đường tiêu hóa do sử dụng kéo dài các thuốc chống viêm người ta thường dùng kèm với các thuốc kháng histamin H₂ (cimetidin).

1.3. Tác dụng tại chỗ và tác dụng toàn thân

Tác dụng tại chỗ là tác dụng xảy ra trước khi hấp thu (thường xảy ra ở nơi đưa thuốc). Ví dụ các thuốc chống nấm ngoài da, thuốc bao phủ vết loét niêm mạc đường tiêu hóa (kaolin, hydroxyd nhôm...). Tác dụng toàn thân là tác dụng xảy ra sau khi thuốc được hấp thu, phân bố đến các tổ chức và gây ra đáp ứng. Ví dụ sau khi uống aspirin thuốc có tác dụng hạ sốt, giảm đau; sau khi tiêm atropin thuốc làm giảm co thắt cơ trơn, cắt cơn đau do viêm loét dạ dày, hành tá tràng... Cần chú ý có trường hợp dùng thuốc bôi ngoài da với mục đích tác dụng tại chỗ nhưng có thể gây ra ngộ độc (tác dụng toàn thân) do da bị tổn thương rộng nên thuốc được hấp thu.

1.4. Tác dụng chọn lọc và tác dụng đặc hiệu

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

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

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

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

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

1.6. Tác dụng trực tiếp và tác dụng gián tiếp

Dựa trên cơ chế tác dụng người ta nói tác dụng của thuốc là tác dụng trực tiếp khi thuốc gắn trên các receptor (thụ thể) và gây ra đáp ứng. Ví dụ



adrenalin, noradrenalin gắn vào các receptor adrenergic gây cường giao cảm; acetylcholin gắn vào các receptor cholinergic gây cường phó giao cảm.

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

2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC

2.1. Receptor và tác dụng của thuốc

2.1.1. Receptor

Trong điều trị kết quả tác dụng của thuốc thể hiện trên một cơ thể nguyên vẹn. Tuy nhiên, vị trí tác dụng của thuốc thường chỉ là một số thành phần của tế bào. Những thành phần của tế bào có khả năng liên kết chọn lọc với thuốc hoặc chất nội sinh (các hormon, các chất trung gian hoá học dẫn truyền xung động thần kinh) để tạo nên đáp ứng sinh học được gọi là receptor. Các chất nội sinh hoặc thuốc liên kết với receptor gọi chung là các chất liên kết hoặc chất gắn (ligand). Trong phân tử receptor chỉ có một phần nhất định có khả năng liên kết để tạo ra đáp ứng đó là vị trí hoạt động của receptor (tương tự như trung tâm hoạt động của enzym). Trong một số trường hợp receptor còn được phân chia thành các phân nhóm khác nhau (tương tự như isoenzym và enzym). Những phân tử nhóm này có cùng chất gắn (chất nền) nhưng ái lực và giá trị hoạt tính nội tại của chất gắn đối với chúng ở mức độ khác nhau. Ví dụ các receptor adrenergic (adrenoceptor) được chia thành α và β adrenoceptor. Các receptor này đều có khả năng tương tác với adrenalin (hoặc noradrenalin) nhưng mức độ tác dụng khác nhau. Từ các phân nhóm receptor này người ta còn tiếp tục phân chia thành những phân nhóm nhỏ hơn ví dụ α_1 , α_2 và β_1 , β_2 adrenoceptor v.v... Sự tồn tại của các phân nhóm receptor đôi khi tạo điều kiện cho thuốc tác dụng chọn lọc trên các phân nhóm đích do đó có thể ít gây tác dụng phụ hơn.

Bản chất receptor là protein, có phân tử lượng lớn. Receptor tồn tại trên bề mặt tế bào hoặc bên trong tế bào (receptor nội bào).

2.1.2. Liên kết thuốc với receptor

Liên kết giữa thuốc với receptor có tính đặc hiệu cao và thuận nghịch được thực hiện qua các loại liên kết khác nhau với lực liên kết khác nhau.

2.1.2.1. Liên kết đồng hoá trị (covalent bond)

Liên kết đồng hoá trị là liên kết tạo ra khi hai nguyên tử có chung một cặp điện tử. Năng lượng liên kết đồng hoá trị vào khoảng 100 kcal/ mole. Do năng lượng liên kết lớn nên phức hợp được tạo thành tương đối bền vững và thường

không hồi phục ở nhiệt độ cơ thể. Do tính chất bền vững của phức hợp thuốc - receptor nên trong một số trường hợp liên kết đồng hoá trị có ý nghĩa tích cực trong điều trị. Ví dụ một số thuốc chống ung thư thuộc nhóm kháng sinh hoặc dẫn chất alkyl hoá do tạo liên kết đồng hoá trị với receptor do đó ức chế và kéo dài sự nhân lên của tế bào ung thư. Tuy nhiên sự hình thành liên kết đồng hoá trị giữa một số chất gây ô nhiễm môi trường với receptor của tế bào ở người khoẻ mạnh có thể dẫn đến đột biến gen hoặc gây ung thư.

2.1.2.2. Liên kết hydro (hydrogen bond)

Nguyên tử hydrogen với nhân mang điện tích dương mạnh và có một điện tử đơn, có khả năng gắn với một nguyên tử mang điện tích âm mạnh và nhận một điện tử từ nguyên tử mang điện tích âm khác như nitrogen hoặc oxy tạo thành cầu nối (liên kết hydrogen) giữa hai nguyên tử mang điện tích âm này. Việc tạo thành liên kết hydrogen giữa hai phân tử thuốc và receptor tạo nên phức hợp tương đối bền vững nhưng vẫn có khả năng thuận nghịch và gây nên tác dụng hồi phục. Liên kết hydrogen cũng có vai trò quan trọng trong tính chọn lọc và đặc hiệu của tương tác thuốc với receptor.

2.1.2.3. Liên kết ion (ionic bond)

Liên kết ion hình thành do sức hút tĩnh điện giữa các ion có điện tích trái dấu. Năng lượng liên kết của loại liên kết này tương đối nhỏ (khoảng 5 kcal/mole) nên phức hợp được hình thành không bền vững và tạo nên những tác dụng hồi phục. Các receptor chứa các nhóm carboxyl, hydroxyl, phosphoryl, amino v.v... có thể liên kết với các thuốc có khả năng ion hoá.

2.1.2.4. Liên kết Van der Waals (Van der Waals bond)

Liên kết Van der Waals được hình thành giữa phân tử thuốc và receptor, đặc biệt nếu giữa phân tử thuốc và receptor có hình dáng kích thước ba chiều bổ trợ cho nhau sẽ liên kết chặt chẽ hơn. Trong thực tế giữa các chất chủ vận (agonist) có sự khác nhau đôi chút về lực liên kết Van der Waals. Đó là cơ sở của mối liên quan giữa cấu trúc và hoạt tính của các agonist. Năng lượng liên kết Van der Waals rất nhỏ (khoảng 0,5 kcal/mole) nên phức hợp thuốc - receptor không bền vững, dễ phá vỡ và tạo nên tác dụng hồi phục.

Tác dụng tương hỗ giữa thuốc với receptor là một quá trình động học có thể chứng minh tóm tắt như sau:



M: thuốc

R: receptor

E: tác dụng của thuốc

M - R: phức hợp thuốc - receptor

Tác dụng của thuốc thực sự xảy ra ở giai đoạn hai khi mà M - R gây ra những ảnh hưởng tại receptor và vùng quanh receptor từ đó ảnh hưởng đến tế bào.



2.1.3. Receptor và đáp ứng sinh học của thuốc

Ảnh hưởng của thuốc trên hệ thống sinh học dẫn đến sự tương tác lý hoá giữa thuốc và receptor. Nếu chất gắn là những chất nội sinh (acetylcholin, các catecholamin, hormon v.v...) receptor có thể được coi là receptor sinh lý và kết quả của tương tác là quá trình điều hoà chức năng sinh lý của cơ thể. Ví dụ vai trò của receptor sinh lý trong cơ cơ được giải thích tóm tắt như sau: receptor nicotinic (N receptor) nằm trên bản vận động cơ xương có vai trò điều khiển sự di chuyển của các ion natri vào trong tế bào qua hệ thống "kênh" ở màng sau synap thông qua chất trung gian hoá học là acetylcholin. Khi kích thích thần kinh cơ, tận cùng ngọn thần kinh cơ sẽ phóng ra acetylcholin. Acetylcholin (Ach) kết hợp với receptor sau đó làm mở các "kênh" và dòng ion natri đi vào trong tế bào. Khi lượng acetylcholin được tiết ra càng nhiều thì càng có nhiều receptor gắn với acetylcholin và như vậy càng có nhiều "kênh" được mở. Khi số "kênh" mở đạt đến một giá trị nhất định, lượng ion natri đi vào trong tế bào nhanh chóng đạt được mức đủ gây mất cân bằng ion của màng dẫn đến khử cực tại chỗ. Kết quả của khử cực tại chỗ có tác dụng hoạt hoá hàng loạt các "kênh" natri, tạo ra điện thế hoạt động. Dưới ảnh hưởng của điện thế hoạt động, Ca^{++} được giải phóng ra từ vị trí liên kết ở bên trong tế bào và gây co cơ. Như vậy quá trình cơ cơ trải qua một loạt giai đoạn khác nhau.

Ach + Receptor \rightarrow Dòng Na^+ \rightarrow Điện thế hoạt động \rightarrow Tăng Ca^{++} tự do \rightarrow Co cơ

Các giai đoạn xảy ra trong quá trình tương tác giữa chất gắn và receptor có sự khác nhau giữa các chất gắn và receptor khác nhau. Mặt khác khi tương tác với receptor có những thuốc gây đáp ứng tương tự như chất nội sinh nhưng cũng có thuốc ngăn cản tác dụng của chất nội sinh. Đó là những chất chủ vận và chất đối kháng.

2.1.3.1. Chất chủ vận (agonist)

Những thuốc có khả năng gắn với receptor (có ái lực với receptor) và gây ra đáp ứng tương tự chất nội sinh (có hoạt tính nội tại) được gọi là chất chủ vận của receptor. Ví dụ carbamylcholin, nicotin, là chất chủ vận của N- receptor ở bản vận động cơ xương.

Thuốc có thể là chất chủ vận toàn phần (chủ vận hoàn toàn) khi hoạt tính nội tại tối đa của nó $E_A/E_m = 1$ hoặc chủ vận một phần khi $E_A/E_m < 1$ (E_A : tác dụng của thuốc; E_m : tác dụng tối đa của thuốc). Chất chủ vận một phần vừa có tính chất chủ vận vừa có tính chất đối kháng.

2.1.3.2. Chất đối kháng (antagonist)

Các chất đối kháng là những chất có khả năng gắn với receptor nhưng không có hoạt tính nội tại và làm giảm hoặc ngăn cản tác dụng của chất chủ vận. Ví dụ propranolol là thuốc chẹn giao cảm β , đối kháng với catecholamin ở thụ thể β -adrenergic.

Tuỳ theo tính chất đối kháng, người ta chia đối kháng thành một số loại khác nhau: đối kháng cạnh tranh, đối kháng không cạnh tranh, đối kháng chức năng, đối kháng hoá học.

• **Đối kháng cạnh tranh (competitive antagonism)**

Đối kháng cạnh tranh là loại đối kháng khi chất đối kháng gắn trên cùng vị trí ở receptor của chất chủ vận nhưng không có hoạt tính nội tại (không gây ra đáp ứng). Ví dụ các chất phong toả α hoặc β adrenoceptor là các chất đối kháng cạnh tranh với các chất kích thích α hoặc β adrenoceptor; các chất kháng histamin H_1 hoặc H_2 là những chất đối kháng cạnh tranh với các chất kích thích receptor H_1 hoặc H_2 v.v..

Trong đối kháng cạnh tranh có loại cạnh tranh cân bằng và cạnh tranh không cân bằng.

- **Cạnh tranh cân bằng**

Cạnh tranh cân bằng hay còn gọi là cạnh tranh thuận nghịch là trường hợp liên kết giữa chất đối kháng với receptor không bền vững, dễ bị phá vỡ. Trong trường hợp này khi tăng nồng độ chất đối kháng, mức độ đối kháng sẽ tăng lên. Ngược lại khi tăng nồng độ chất chủ vận tính chất đối kháng giảm đi và có thể bị loại trừ. Ví dụ sự đối kháng giữa naloxon với morphin v.v..

- **Cạnh tranh không cân bằng**

Trong trường hợp chất cạnh tranh tạo liên kết bền vững với receptor (thường là liên kết đồng hoá trị) được gọi là cạnh tranh không cân bằng hoặc cạnh tranh không thuận nghịch. Ví dụ phenoxybenzamin liên kết đồng hoá trị với α -adrenoceptor, phong toả kéo dài (14 - 48 giờ), cạnh tranh với noradrenalin gây hạ huyết áp. Mối quan hệ giữa nồng độ và đáp ứng trong cạnh tranh không cân bằng và cạnh tranh cân bằng có sự khác nhau về chất. Trong cạnh tranh không cân bằng khi tăng nồng độ chất đối kháng, tác dụng tối đa của chất chủ vận sẽ giảm đi và không thể đạt được giá trị tối đa như khi không có chất đối kháng; mặt khác nếu tăng nồng độ chất đối kháng đến mức độ nào đó có thể chất chủ vận không gây được đáp ứng. Trong khi đó trong cạnh tranh cân bằng nếu tăng nồng độ đến mức độ cần thiết chất chủ vận vẫn có thể đạt được giá trị tác dụng tối đa như khi không có chất đối kháng.

• **Đối kháng không cạnh tranh (noncompetitive antagonism)**

Đối kháng không cạnh tranh là trường hợp chất đối kháng làm giảm tác dụng của chất chủ vận khi nó tương tác ngoài vị trí gắn của chất chủ vận với receptor. Kết quả chất chủ vận bị giảm tác dụng có thể là do chất đối kháng làm thay đổi hình dạng của receptor hoặc ảnh hưởng đến một trong những khâu sau tương tác của chất chủ vận với receptor. Ở nồng độ cao chất đối kháng không cạnh tranh có thể làm mất tác dụng của chất chủ vận ngay cả khi chất chủ vận đã "chiếm giữ" receptor. Ngược lại ở nồng độ cao chất chủ vận không loại trừ được tác dụng của chất đối kháng không cạnh tranh. Ví dụ papaverin làm giảm co thắt cơ trơn là chất đối kháng không cạnh tranh với acetylcholin.

- **Đối kháng chức năng (functional antagonism)**

Đối kháng chức năng là trường hợp hai chất chủ vận khác nhau tương tác trên hai loại receptor khác nhau và gây nên tác dụng đối lập nhau. Ví dụ sự đối kháng giữa acetylcholin và adrenalin trên một số chức năng của cơ thể: acetylcholin gây chậm nhịp tim, co đồng tử, adrenalin gây tăng nhịp tim, giãn đồng tử v.v...

- **Đối kháng hoá học (chemical antagonism)**

Đối kháng hoá học là trường hợp tương tác hoá học trực tiếp xảy ra giữa chất đối kháng và chất chủ vận dẫn đến làm mất tác dụng của chất chủ vận. Trong lâm sàng người ta vận dụng đối kháng hoá học để giải độc trong một số trường hợp quá liều hoặc ngộ độc thuốc. Ví dụ dùng protamin sulfat khi quá liều heparin, dùng các chất gây chelat trong nhiễm độc kim loại nặng (dùng dimercaprol trong điều trị ngộ độc asen, thủy ngân v.v...)

2.2. Tác dụng của thuốc trên enzym

Nhiều thuốc có tác dụng là do ức chế hoặc gây hoạt hoá enzym (xem phần chuyển hoá thuốc trong chương 1). Trước tiên thuốc liên kết với enzym tạo nên phức hợp tương tự như liên kết thuốc với receptor, sau đó tùy theo tính chất của mình thuốc có thể ức chế hoặc tăng hoạt tính của enzym bằng cách tăng sinh tổng hợp enzym.

2.2.1. Ức chế enzym

Các thuốc nhóm này có tác dụng là do ức chế enzym. Ví dụ các thuốc cường phó giao cảm gián tiếp do ức chế cholinesterase; các thuốc chống trầm cảm IMAO (ức chế monoamine oxidase); các thuốc chống viêm không steroid ức chế cyclooxygenase; các thuốc hạ huyết áp nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin v.v...

Tương tự như các chất đối kháng, các thuốc ức chế enzym có thể ức chế cạnh tranh hoặc ức chế không cạnh tranh.

2.2.2. Hoạt hoá enzym (gây cảm ứng enzym)

Một số thuốc hoạt hoá enzym để gây ra tác dụng như salbutamol hoạt hoá adenylcyclase, làm giãn cơ trơn trơn khí phế quản, được dùng để điều trị hen.

2.3. Tác dụng của thuốc trên các kênh vận chuyển ion

Màng tế bào có các kênh (chanel) vận chuyển ion được cấu tạo từ những phân tử protein. Các kênh này có thể đóng, mở khi thay đổi hình dáng. Do cấu trúc và sự phân bố điện tích khác nhau nên các kênh có tính thẩm chọn lọc đối với các ion khác nhau, các kênh này vận chuyển Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} v.v... Sự đóng, mở của các kênh có thể phụ thuộc vào điện thế màng hoặc sự vận hành của receptor.

Một số thuốc do ảnh hưởng đến sự vận chuyển ion của các kênh nên đã dẫn đến những tác dụng nhất định. Các chất chẹn dòng calci (nifedipin, verapamil v.v...) ngăn cản Ca^{++} chuyển vào tế bào cơ tim và tế bào cơ trơn thành mạch nên có tác dụng chống cơn đau thắt ngực, hạ huyết áp. Quinidin, procainamid ức chế kênh vận chuyển Na^+ , có tác dụng chống loạn nhịp.

2.4. Tác dụng của thuốc trên hệ thống vận chuyển

Bên cạnh khả năng thay đổi chức năng của các kênh vận chuyển ion, thuốc còn có thể ảnh hưởng đến hệ thống vận chuyển. Một số thuốc ảnh hưởng trên hệ thống vận chuyển tích cực. Hệ thống này khi hoạt động đòi hỏi phải có năng lượng cung cấp.

Các thuốc ảnh hưởng trên hệ thống vận chuyển tương đối đa dạng, thuộc nhóm điều trị khác nhau. Ví dụ omeprazol, lansoprazol, ức chế H^+/K^+ ATPase (bơm proton) có trong tế bào tiết ở thành dạ dày nên có tác dụng chống loét dạ dày. Các glycosid tim có tác dụng điều trị suy tim là do ức chế Na^+/K^+ ATPase dẫn đến ngăn cản dòng Na^+ chuyển từ trong tế bào ra ngoài và dòng K^+ từ ngoài vào trong tế bào. Furosemid (nhóm thuốc lợi tiểu quai) có tác dụng lợi tiểu mạnh là do ức chế đồng vận chuyển $Na^+/K^+/2Cl^-$ ở nhánh lên quai Henlé dẫn đến tăng thải trừ Na^+ , Cl^- và K^+ .

2.5. Cơ chế khác

Ngoài những cơ chế đã nêu, thuốc còn tác dụng theo một số cơ chế khác.

Các kháng sinh ảnh hưởng trên những giai đoạn quan trọng của quá trình nhân lên và phát triển của vi khuẩn. Ví dụ các kháng sinh nhóm β -lactam (kháng sinh diệt khuẩn) ngăn cản quá trình tổng hợp vách (wall) tế bào vi khuẩn. Các kháng sinh nhóm macrolid (kháng sinh kìm khuẩn) gắn phần 50S của ribosom ngăn cản tổng hợp protein của vi khuẩn v.v...

Một số thuốc có tác dụng dựa trên cơ sở tính chất lý hoá của chúng. Ví dụ tính chất hấp phụ của than hoạt được dùng trong giải độc, viêm loét dạ dày, hành tá tràng. Các thuốc antacid (natri bicarbonat, magnesi hydroxyd v.v...) có tính kiềm nhẹ được dùng trong viêm loét đường tiêu hoá. Tác dụng nhuận, tẩy của $MgSO_4$ là do sự "hút" nước vào các lumen ruột khi $MgSO_4$ không được hấp thu qua đường uống.

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

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



3.1. Các yếu tố thuộc về thuốc

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

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

3.1.1.1. Tính chất lý hoá

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

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

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

P: hệ số phân bố (partition coefficient)

Mức độ hấp thu và phân bố thuốc phụ thuộc rất lớn vào hệ số phân bố lipid/nước của chúng. Để có thể chuyển qua các màng sinh học, thuốc cần phải có hệ số phân bố lipid/nước thích hợp. Những thuốc có hệ số phân bố lipid/nước cao dễ thấm qua "hàng rào" máu não. (xem thêm phần "Vận chuyển thuốc qua màng sinh học" mục 1.1. chương 1). Những thuốc trong phân tử có các nhóm chức năng chứa oxygen hoặc nitrogen thường tăng độ tan trong nước. Trong khi đó những phân tử thuốc có các chuỗi hydrocarbon không có khả năng ion hoá hoặc có các cấu trúc vòng thường tăng độ tan trong lipid.

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

3.1.1.2. Cấu trúc hoá học

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

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

dụng của thuốc. Ví dụ adrenalin ngoài tác dụng cường giao cảm còn có tác dụng giãn cơ trơn phế quản, nhưng noradrenalin tác dụng giãn cơ trơn phế quản rất kém do trong phân tử không còn nhóm $-CH_3$.

Thông thường những chất chủ vận có cấu trúc tương tự nhau, tương tác trên cùng loại receptor nên gây ra những đáp ứng tương tự. Các chất đối kháng cạnh tranh tác dụng trên cùng loại receptor với chất chủ vận nên cũng có cấu trúc tương tự chất chủ vận. Tuy nhiên không phải trong mọi trường hợp chất đối kháng cạnh tranh đều có cấu trúc tương tự chất chủ vận. Ví dụ clorpromazin là chất kháng cholinergic, huỷ giao cảm, kháng histamin (H_1) nhưng cấu trúc không giống acetylcholin, noradrenalin và histamin. Trong thực nghiệm người ta cũng đã chứng minh có trường hợp một thuốc có thể tương tác với những receptor khác nhau mà không có mối liên quan nào về mặt hoá học với chất gắn nội sinh. Trong những trường hợp trên có tác giả cho rằng do các nhóm phân cực của các chất chủ vận đã tương tác với các nhóm đối cực ở vị trí gắn của receptor tạo thành một vùng hầu như không có cực gần vị trí gắn của các chất chủ vận. Các chất đối kháng có thể tương tác với receptor ở vị trí gắn không có cực này qua liên kết Van der Waals.

Các dạng đồng phân ảnh hưởng rất lớn đến tác dụng của thuốc. Đồng phân là những chất có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau về sự sắp xếp nguyên tử trong phân tử hoặc khác nhau về hình dáng lập thể. Các dạng đồng phân ảnh hưởng rất lớn đến tác dụng của thuốc, đặc biệt là đồng phân quang học và đồng phân hình học. Giữa các đồng phân quang học có thể không những khác nhau về cường độ tác dụng mà còn khác nhau cả về kiểu tác dụng. Ví dụ levorphanol là thuốc giảm đau opioid tổng hợp và có tác dụng chống ho, trong khi đó dextrophanol chỉ có tác dụng chống ho. Nói chung với những thuốc có nguồn gốc tự nhiên, đồng phân tả tuyến thường có hoạt tính mạnh hơn đồng phân hữu tuyến. Ví dụ atropin tự nhiên là dạng 1- hyoscyamin có hoạt tính mạnh hơn dạng d (+) khoảng 100 lần. Tuy nhiên trong quá trình chiết xuất, atropin bị racemic hoá nên hoạt tính giảm đi nhiều (còn khoảng 50%).

Đồng phân hình học (đồng phân cis và trans) có tính chất lý hoá và hoạt tính sinh học khác nhau. Ví dụ hoạt tính estrogenic của diethylstilbestrol dạng cis chỉ bằng 7% của dạng trans.

3.1.2. Liều lượng và tác dụng của thuốc

3.1.2.1. Liều lượng thuốc

Liều lượng thuốc là lượng thuốc được đưa vào cơ thể để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc điều trị. Tùy theo cường độ tác dụng của thuốc người ta có thể dùng liều ở hàng đơn vị μg , mg hoặc ctg/ kg thể trọng. Đối với một số thuốc liều được tính theo đơn vị sinh học. (Đơn vị sinh học là một lượng thuốc được xác định qua một tác dụng sinh học so với chất chuẩn).

Đơn vị liều thường tính theo khối lượng hoặc đơn vị sinh học nhưng cách phân loại liều có thể khác nhau tùy theo quan điểm sử dụng. Liều ngưỡng là

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

3.1.2.2. Liều lượng và tác dụng của thuốc

Mức độ tác dụng của thuốc phụ thuộc vào số lượng receptor tương tác với thuốc, phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở nơi tác dụng. Giữa nồng độ thuốc ở nơi tác dụng và nồng độ thuốc trong huyết tương cũng như liều lượng thuốc luôn luôn có mối tương quan nhất định. Vì vậy khi nghiên cứu tác dụng của thuốc có thể khảo sát mối liên quan trực tiếp giữa liều lượng với tác dụng. Nói chung đối với mỗi bệnh nhân, tác dụng của thuốc sẽ tăng khi tăng liều lượng, nhưng về mặt ý nghĩa điều trị không phải bao giờ tăng liều cũng có lợi vì đi kèm với việc tăng liều là những tác dụng phụ, thậm chí gây độc cho cơ thể. Cho nên tùy từng trường hợp cụ thể dùng liều cho thích hợp để thu được hiệu quả điều trị cao nhưng lại an toàn cho người bệnh. Tuy nhiên để tiện sử dụng trong lâm sàng và để có cơ sở ban đầu cho việc điều chỉnh liều người ta dựa vào liều gây đáp ứng trung bình 50% đối tượng trong quần thể (ED_{50}). Trong thực nghiệm khi thay đổi chỉ tiêu quan sát là tác dụng bằng chỉ tiêu súc vật chết người ta có LD_{50} . Mức độ an toàn của thuốc được biểu thị qua chỉ số điều trị I:

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

I (therapeutic index): chỉ số điều trị

LD_{50} (lethal dose₅₀): liều gây chết 50% súc vật thí nghiệm

ED_{50} (effective dose₅₀): liều tác dụng 50% súc vật thí nghiệm

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

3.1.3. Tương tác thuốc (Drug interactions)

Tương tác thuốc là sự thay đổi tác dụng của thuốc khi dùng đồng thời hai hay nhiều thuốc hoặc có một thuốc khác đã được dùng trước đó. Tác dụng của thuốc cũng có thể bị thay đổi do thức ăn, đồ uống, ô nhiễm môi trường v.v...

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

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

3.1.3.1. Tương tác dược lực học (pharmacodynamic interactions)

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

• Tác dụng hiệp đồng

Khi phối hợp hai hay nhiều thuốc nếu chúng làm tăng tác dụng của nhau người ta nói đó là tác dụng hiệp đồng. Có hai kiểu tác dụng hiệp đồng: Hiệp đồng cộng và hiệp đồng tăng cường.

– Hiệp đồng cộng (additive effect)

Hiệp đồng cộng là trường hợp khi phối hợp hai hay nhiều thuốc tác dụng thu được bằng tổng tác dụng của các thành phần.

$$S = a + b$$

S: tổng tác dụng của thuốc

a: tác dụng của thuốc A

b: tác dụng của thuốc B

Loại hiệp đồng cộng thường xảy ra đối với các thuốc có cùng hướng tác dụng dược lý. Ví dụ tác dụng buồn ngủ sẽ tăng lên nhiều khi dùng đồng thời các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương; nguy cơ gây chảy máu sẽ tăng lên ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông cùng với các salicylat.

– Hiệp đồng tăng cường (synergism)

Hiệp đồng tăng cường (có tác giả gọi là hiệp đồng vượt mức) là trường hợp khi phối hợp hai hay nhiều thuốc tác dụng thu được lớn hơn tổng tác dụng của các thành phần.

$$S > a + b$$

S: tổng tác dụng của thuốc

a: tác dụng của thuốc A

b: tác dụng của thuốc B

Trong hiệp đồng tăng cường các thuốc thường tác dụng trên những loại receptor khác nhau. Ví dụ khi phối hợp thuốc ngủ barbituric với clopromazin thì tác dụng gây ngủ sẽ sâu hơn và kéo dài hơn hoặc khi dùng đồng thời insulin với propranolol tác dụng hạ đường huyết sẽ mạnh hơn và kéo dài hơn.

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

• *Tác dụng đối lập*

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

$$S < a + b$$

S: tổng tác dụng của thuốc

a: tác dụng của thuốc A

b: tác dụng của thuốc B

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

3.1.3.2. *Tương tác dược động học (pharmacokinetic interactions)*

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

• *Tương tác trong quá trình hấp thu*

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

– Thay đổi pH

Một số thuốc dùng qua đường uống làm thay đổi pH của dịch dạ dày do đó ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Các chất antacid, các chất đối kháng thụ thể H_2 (ức chế sản sinh HCl của dạ dày) và các chất ức chế bơm proton làm tăng pH dịch dạ dày nên có thể làm chậm hấp thu và giảm hấp thu của một số thuốc. Ví dụ ketoconazol, ciprofloxacin v.v..

– Ảnh hưởng trên nhu động đường tiêu hoá

Niêm mạc ruột non là nơi hấp thu tốt nhất trong các niêm mạc đường tiêu hoá do đó những chất làm chậm rỗng dạ dày sẽ làm giảm tốc độ hấp thu thuốc đôi khi giảm sinh khả dụng của thuốc. Các chất chống trầm cảm ba vòng, các opioid, các chất anticholinergic làm giảm nhu động dạ dày, thuốc lâu chuyển xuống ruột non nên gây chậm hấp thu một số thuốc nếu dùng kết hợp. Ngược lại những chất đẩy nhanh tốc độ rỗng dạ dày sẽ làm tăng tốc độ hấp thu đối với những thuốc dùng đồng thời. Metoclopramid đẩy nhanh hấp thu cyclosporin, paracetamol, diazepam v.v... là do làm nhanh rỗng dạ dày. Những chất ảnh hưởng đến nhu động ruột non thường ảnh hưởng đến mức độ hấp thu thuốc. Những chất tăng nhu động ruột non sẽ làm giảm hấp thu thuốc. Ví dụ khi uống các vitamin tan trong dầu đồng thời lại dùng các chất nhuận tẩy sẽ giảm hấp thu các vitamin trên. Nói chung trong các tương tác do ảnh hưởng đến nhu động đường tiêu hoá thường ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu nhiều hơn là ảnh hưởng đến mức độ hấp thu thuốc.

– Ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường tiêu hoá

Hệ vi khuẩn đường ruột cư trú chủ yếu ở ruột già, chỉ có một lượng rất nhỏ sống ở dạ dày và ruột non. Do đó những thuốc được hấp thu tốt ở ruột non dường như ít bị ảnh hưởng bởi những thay đổi của vi khuẩn đường ruột. Tuy nhiên trong một số trường hợp vi khuẩn đường ruột tham gia vào chuyển hoá thuốc cho nên ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Ví dụ trong một số ít bệnh nhân khi uống digoxin, trên 40% digoxin bị chuyển hoá mất hoạt tính bởi hệ vi khuẩn đường ruột. Khi uống các kháng sinh phổ rộng, hệ vi khuẩn đường ruột bị tiêu diệt, lượng digoxin được hấp thu tăng lên có thể dẫn đến ngộ độc. Cần lưu ý sự phục hồi của hệ vi khuẩn đường ruột để đạt trạng thái ban đầu không thể xảy ra tức thời, có khi kéo dài hàng tháng. Do đó sau khi uống các kháng sinh phổ rộng cần phải lưu ý khi dùng digoxin. Mặc dù chưa có những công trình nghiên cứu đầy đủ nhưng một số trường hợp thất bại trong việc sử dụng thuốc tránh thai đường uống có liên quan đến kháng sinh phổ rộng cũng được cho là ảnh hưởng đến vi khuẩn đường ruột. Người ta đã tìm hiểu một số trường hợp sử dụng ethinylestradiol không thành công và cho rằng trong cơ thể ethinylestradiol bị chuyển hoá tạo thành dạng ethinylestradiol liên hợp. Dạng liên hợp này được bài tiết vào mật, sau đó bị thủy phân ở ruột già dưới ảnh hưởng của vi khuẩn đường ruột giải phóng ra estrogen tự do. Estrogen được tái hấp thu đổ vào tĩnh mạch cửa và thực hiện chu kỳ gan-ruột. Khi số lượng vi khuẩn đường ruột bị giảm do dùng kháng sinh phổ rộng dẫn đến giảm mức độ estrogen và tăng nguy cơ thất bại trong tránh thai.

- Tạo phức không hấp thu

Một số thuốc phản ứng ngay trong ống tiêu hoá tạo thành các phức không tan khó hấp thu. Ví dụ tetracyclin, các kháng sinh nhóm quinolon kết hợp với Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{+++} (có trong thành phần các antacid) hoặc với Fe^{++} tạo thành các phức không được hấp thu. Cholestyramin liên kết với các chất chuyển hoá của cholesterol và acid mật trong các lumen ruột, ngăn cản sự hấp thu của chúng và làm giảm nồng độ cholesterol trong máu.

• Tương tác trong quá trình phân bố

Sau khi hấp thu, thuốc được phân bố đến các tổ chức. Trong quá trình đó thuốc có thể tương tác với các thuốc khác. Một vấn đề được quan tâm nhiều là sự thay thế liên kết với protein huyết tương khi dùng đồng thời hai hay nhiều thuốc. Trong những trường hợp này thuốc có ái lực mạnh hơn với protein sẽ đẩy thuốc kia ra khỏi vị trí liên kết của nó dẫn đến làm tăng nồng độ của thuốc đó trong huyết tương, tăng nguy cơ ngộ độc (đặc biệt đối với những thuốc có tỷ lệ liên kết cao với protein). Tuy nhiên hiện nay cũng có những ý kiến cần đánh giá đúng mức ý nghĩa thực tiễn của tương tác thay thế liên kết protein huyết tương. Người ta cho rằng khi có tương tác thay thế liên kết protein cơ thể sẽ có phản ứng điều tiết qua chuyển hoá hoặc thải trừ để nồng độ thuốc trong huyết tương tương tự như nồng độ trước khi có mặt chất thay thế. Mặt khác có những tương tác dẫn đến tăng nồng độ thuốc trước đây cho là do thay thế liên kết protein huyết tương nhưng ngày nay người ta đã tìm ra do một cơ chế khác. Ví dụ trước đây cho rằng phenylbutazol cũng như các chất chống viêm không steroid khác làm tăng tác dụng chống đông máu của warfarin là do chúng đẩy warfarin ra khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương. Ngày nay người ta đã phát hiện ra nguyên nhân chính làm tăng tác dụng chống đông máu của warfarin là do phenylbutazol ức chế chọn lọc lập thể (stereo-selective inhibition) sự chuyển hoá của warfarin. Warfarin là một hỗn hợp của hai đồng phân quang học: (R)-warfarin và (S)-warfarin. Tác dụng chống đông máu của (S)-warfarin mạnh hơn (R)-warfarin 5 lần. Phenylbutazol ức chế chuyển hoá (S)-warfarin và thúc đẩy chuyển hoá (R)-warfarin dẫn đến làm tăng tỷ lệ (S)-warfarin do đó tăng tác dụng chống đông máu. Azapropazon, oxyphenylbutazol cũng tăng cường tác dụng chống đông máu của warfarin và các chất chống đông máu khác theo cơ chế tương tự như phenylbutazol.

• Tương tác ở khâu chuyển hoá

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

• Tương tác ở khâu thải trừ

Phần lớn các thuốc được thải trừ qua thận theo cơ chế lọc qua cầu thận, tái hấp thu ở ống thận và bài tiết qua ống thận. Những chất ảnh hưởng đến các quá trình trên sẽ làm thay đổi thải trừ thuốc do đó ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Các chất làm thay đổi pH nước tiểu sẽ ảnh hưởng đến tái hấp thu thuốc ở tế bào ống thận. Ví dụ NaHCO_3 tăng thải trừ các thuốc có bản chất là các acid yếu (thuốc ngủ barbituric, aspirin v.v...). Dùng đồng thời digoxin với quinidin hoặc aminodaron, diltiazem, verapamil sẽ làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương do ức chế bài tiết qua ống thận. Các thuốc lợi tiểu thiazid, một số thuốc lợi tiểu quai tăng tái hấp thu lithium ở ống lượn gần có thể gây ngộ độc do đó phải giảm liều lithium khi cần dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu trên.

3.2. Các yếu tố thuộc về người bệnh

Có nhiều yếu tố thuộc về cơ thể ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc như lứa tuổi, giới tính, trạng thái bệnh lý v.v...

3.2.1. Trẻ em và tác dụng của thuốc

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

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

- Trẻ sơ sinh: trẻ < 1 tháng tuổi. Trong độ tuổi này cần đặc biệt chú ý đến trẻ đẻ thiếu tháng (mẹ mang thai < 37 tuần lễ).
- Trẻ từ 1 tháng đến < 2 tuổi (trẻ ở lứa tuổi đang bú).
- Trẻ từ 2- 12 tuổi (trong độ tuổi này có tác giả chia thành nhóm tuổi từ 1-6 tuổi).
- Trẻ vị thành niên: trẻ từ 12 đến < 18 tuổi. Ở lứa tuổi này nói chung về liều lượng đối với nhiều thuốc dùng như người lớn.

Tương tác giữa thuốc với trẻ em khác với người lớn trước tiên ở khâu được động học và từ đó ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

3.2.1.1. Hấp thu thuốc

• Đường uống

Thuốc dùng qua đường uống sẽ bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố của đường tiêu hóa như pH của dịch tiêu hóa, tốc độ rỗng của dạ dày, nhu động ruột, trạng thái bệnh lý...

Mức độ bài tiết HCl ở dạ dày tính theo kilôgam thể trọng ở trẻ em thấp hơn nhiều so với người lớn, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh. Mức độ đó sẽ tăng dần lên nhưng chỉ đạt được giá trị tương đương với người lớn khi đứa trẻ 2- 3 tuổi. Như vậy, mức độ ion hóa thuốc ở dạ dày có sự khác biệt so với người lớn. Thiếu HCl dạ dày làm tăng hấp thu penicillin, ampicillin, erythromycin... hoặc làm chậm hấp thu phenobarbital, paracetamol...

Tốc độ rỗng dạ dày ở trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh rất chậm, phải sau khoảng 6- 8 tháng mới đạt như người lớn. Do đó, phần lớn các thuốc dùng theo đường uống cho trẻ em dưới 8 tháng tuổi sẽ hấp thu chậm hơn (trừ những thuốc có khả năng hấp thu ở dạ dày). Không những thế, ở trẻ sơ sinh khi bị ốm nhiều trường hợp dạ dày "hầu như" không rỗng, nhu động ruột không ổn định, niêm mạc ruột chưa trưởng thành, khả năng bài tiết mật và chất lượng mật chưa hoàn thiện do gan chưa hoàn chỉnh về chức năng, vi sinh vật ở ruột thay đổi thất thường dẫn đến hấp thu thuốc thất thường. Cho nên, đối với trẻ sơ sinh nên dùng đường tiêm tĩnh mạch để đảm bảo thuốc "hấp thu" tối đa và ổn định hơn.

• *Tiêm bắp*

Hấp thu thuốc qua đường tiêm bắp thường phụ thuộc vào lưu lượng máu tới nơi tiêm. Ở trẻ nhỏ, thường cơ bắp chưa phát triển, lưu lượng máu tới cơ vân còn thấp nên hấp thu thuốc có phần chậm hơn ở người lớn. Đặc biệt, trẻ sơ sinh khối cơ bắp rất bé, lưu lượng máu thấp, lượng nước nhiều trong khối cơ vân, sự co mạch phản xạ nhanh nên nhiều thuốc hấp thu chậm và thất thường như gentamycin, phenobarbital, diazepam... nên tốt nhất là tiêm chậm tĩnh mạch.

• *Đường trực tràng*

Dùng đường trực tràng trong những trường hợp trẻ đang bị nôn hoặc những trường hợp không uống được. Hấp thu qua trực tràng tốt, cơ chế hấp thu cũng tương tự như ở người lớn, nhưng trong một số trường hợp dùng đường trực tràng thuốc hấp thu nhanh, rất cần thiết trong điều trị. Ví dụ diazepam dùng dưới dạng viên đạn cho trẻ em có tác dụng chống co giật rất nhanh. Tuy nhiên, cần chú ý đối với một số thuốc khi dùng qua đường trực tràng cho trẻ em có thể hấp thu rất mạnh gây ngộ độc, ví dụ theophyllin.

• *Hấp thu qua da*

Ngoài các đường đưa thuốc đã nêu, đối với trẻ em, người ta còn hay dùng các loại thuốc bôi, xoa ngoài da để điều trị tại chỗ. Trong những trường hợp này, cần chú ý lớp thượng bì của trẻ em rất mỏng, da bị hydrat hóa mạnh nhất là đối với trẻ dưới một tuổi nên khả năng hấp thu thuốc qua da rất lớn; nếu da bị tổn thương khả năng hấp thu càng tăng, dễ dẫn đến ngộ độc. Mặt khác da trẻ em dễ nhạy cảm với một số chất gây kích ứng tại chỗ như methylsalicylat, paraben... do đó, phải thận trọng đối với các chất này khi dùng tại chỗ.

• *Hấp thu qua niêm mạc hô hấp*

Niêm mạc hô hấp mỏng, nhiều mạch máu nên hấp thu tốt. Cần chú ý thuốc gây co mạch như oxymetazolin.

3.2.1.2. Phân bố thuốc

Phân bố thuốc trong cơ thể trẻ em có những điểm khác với người lớn do có sự khác nhau về tỷ lệ nước trong toàn cơ thể, tỷ lệ dịch ngoại bào, hàm lượng và chất lượng albumin trong huyết tương. Tỷ lệ phần trăm nước và tỷ lệ dịch ngoại bào so với trọng lượng cơ thể trẻ em rất cao và những tỷ lệ này giảm dần theo tuổi (bảng 2.1).

Bảng 2.1. Thể tích dịch ngoại bào và nước trong cơ thể tính theo tỷ lệ % so với trọng lượng cơ thể

Lứa tuổi	Dịch ngoại bào (tỷ lệ %)	Nước trong cơ thể (tỷ lệ %)
Trẻ đẻ thiếu tháng	50	85
Trẻ sơ sinh	45	75
Trẻ một tuổi	25	60
Người lớn	20	60

Do tỷ lệ nước trong cơ thể và dịch ngoại bào trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ đẻ thiếu tháng cao hơn nhiều so với người lớn nên đối với một số thuốc tan nhiều trong nước cần phải dùng liều cao hơn (tính theo kg thể trọng) mới đạt được nồng độ trong huyết tương tương đương như ở người lớn. Ví dụ để có nồng độ gentamicin trong huyết tương tương đương, ở trẻ sơ sinh dùng liều 3mg/ kg thể trọng và 1,5mg/ kg thể trọng cho người lớn.

Ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh, nồng độ albumin và globulin huyết tương giảm và chất lượng còn thấp nên chưa đủ gắn thuốc; mặt khác nồng độ bilirubin và acid béo tự do trong máu tăng, dẫn đến giảm tỷ lệ liên kết thuốc với protein huyết tương nên tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu, có nguy cơ gây ngộ độc cao. Ví dụ tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của phenytoin ở người lớn là 90%, ở trẻ em dưới một tuổi chỉ có 70%. Như vậy mức độ phenytoin dạng tự do trong huyết tương ở trẻ dưới một tuổi cao gấp 3 lần so với người lớn. Nhìn chung, đối với những thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương, dạng tự do của thuốc càng cao, thể tích phân bố càng tăng, tác dụng và độc tính tăng theo. Ví dụ: theophyllin, acid salicylic, digoxin, phenylbutazon, phenytoin, phenobarbital...

Phân bố thuốc qua "hàng rào" máu - não ở trẻ em cũng khác với người lớn. "Hàng rào" máu não trẻ em chưa phát triển hoàn chỉnh, phải sau 8 tuổi mới đạt mức tương tự như ở người lớn; thành phần myelin thấp; các tế bào thần kinh chưa biệt hóa đầy đủ. Ngoài ra, tỷ lệ giữa khối lượng não so với khối lượng cơ thể ở trẻ em cao hơn ở người lớn. Hàm lượng nước trong não trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh cao hơn người lớn. Vì những lý do trên nên nhiều thuốc có thể qua "hàng rào" máu - não trẻ em dễ dàng hơn ở người lớn ngay cả khi màng não không bị viêm như các kháng sinh cephalosporin thế hệ ba, chloramphenicol... Tuy nhiên, khi màng não bị viêm, nhiều kháng sinh vào dịch não tủy tốt hơn (ampicillin, penicillin, rifampicin...).

Cần chú ý một số trung tâm ở hệ thần kinh trung ương trẻ em rất nhạy cảm với một số thuốc. Ví dụ trung tâm hô hấp ở hành não trẻ em rất nhạy cảm với morphin và các dẫn xuất của chúng nên khi các chất này xâm nhập vào não có thể gây ngừng hô hấp đột ngột.

3.2.1.3. Chuyển hóa thuốc

Cũng như ở người lớn, chuyển hóa thuốc ở trẻ em chủ yếu xảy ra ở gan dưới ảnh hưởng của các enzym. Nhưng đối với trẻ em dưới một tuổi, đặc biệt là trẻ sơ sinh các hệ enzym chưa phát triển đầy đủ cả về mặt chất lượng lẫn số lượng. Ví dụ các enzym xúc tác cho phản ứng liên hợp như glucuronyl transferase..., các hệ enzym oxy hóa thuốc (cytocom P₄₅₀...) đều có hoạt tính thấp và số lượng ít. Phải đến ngày thứ 3 sau khi ra đời đứa trẻ mới có đủ hệ enzym chuyển hóa các chất nội sinh với mức độ hoàn chỉnh khác nhau. Ví dụ sau khi ra đời 1- 2 tuần lễ glucuronyl transferase gan mới phát triển để thực hiện phản ứng glucuronyl liên hợp. Vì những lý do trên nên nhiều thuốc bị chuyển hóa chậm ở trẻ em dưới một tuổi do đó cần cân nhắc cẩn thận khi cho trẻ dùng những thuốc chuyển hóa theo đường glucuro liên hợp.

Tiếp theo giai đoạn chuyển hóa chậm (từ sơ sinh) đến dưới 1 tuổi) đến giai đoạn tốc độ chuyển hóa thuốc lớn hơn so với người lớn, đặc biệt ở lứa tuổi từ 1- 9 tuổi. Vì vậy liều lượng (tính theo mg/ kg cân nặng) một số thuốc (theophylin, phenytoin, carbamazepin...) dùng cho nhóm tuổi này thường phải cao hơn để đạt được nồng độ thuốc trong huyết tương tương đương như ở người lớn.

3.2.1.4. Thải trừ thuốc

Thải trừ thuốc theo nước tiểu là đường thải trừ chủ yếu đối với cả người lớn và trẻ em. Nhưng khác với người lớn, ở trẻ sơ sinh cả 3 cơ chế thải trừ theo thận là lọc qua cầu thận, bài tiết qua ống thận và tái hấp thu ở ống thận đều còn yếu, chỉ bằng khoảng 1/ 3 so với người lớn (trẻ đẻ non chỉ bằng khoảng 15%); đến một tháng tuổi đạt khoảng 50%. Chức năng lọc của cầu thận trưởng thành sớm hơn các chức năng của ống thận, nhưng nói chung phải sau 6- 8 tháng tuổi chức năng bài tiết thuốc ở trẻ mới đạt được như ở người lớn.

Mức độ thải trừ của thuốc được đánh giá qua chỉ số thời gian bán thải của thuốc ($t_{1/2}$), là một trong những yếu tố quan trọng quyết định khoảng cách giữa các lần dùng thuốc và điều chỉnh liều lượng thuốc.

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

3.2.1.5. Cách tính liều lượng thuốc cho trẻ em

Liều lượng thuốc dùng cho trẻ em thường được tra cứu từ các sách giáo khoa hoặc các sách tham khảo trong đó có trích dẫn các liều dùng cho trẻ em đã

được khẳng định qua kinh nghiệm lâm sàng. Ngoài ra người ta có thể tính toán liều dùng cho trẻ em từ liều của người lớn trên cơ sở cân nặng cơ thể hoặc tuổi hoặc diện tích bề mặt cơ thể của trẻ em.

- **Tính liều theo cân nặng**

$$D_C = D_A \frac{W}{70}$$

D_C : liều trẻ em

D_A : liều người lớn

W: cân nặng trẻ em (kg)

Đối với trường hợp trẻ em béo phì việc tính liều theo cân nặng thực tế sẽ tăng lên nhiều so với trẻ cùng trang lứa, nên có thể sử dụng các phương pháp khác thích hợp hơn.

- **Tính liều theo tuổi**

$$D_C = D_A \frac{A}{A+12}$$

D_C : liều trẻ em

D_A : liều người lớn

A: tuổi trẻ em (năm)

- **Tính theo diện tích bề mặt cơ thể**

Tính liều lượng thuốc cho trẻ em dựa trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể hợp lý hơn vì diện tích bề mặt cơ thể liên quan chặt chẽ hơn với những biến đổi sinh lý ở trẻ em.

$$D_C = D_A \frac{S}{1,8}$$

D_C : liều trẻ em

D_A : liều người lớn

S: diện tích bề mặt cơ thể trẻ em (m^2)

Diện tích bề mặt cơ thể có thể được cho sẵn trong các bảng tra cứu hoặc tính theo biểu thức sau:

$$S = \sqrt{\frac{W.H}{3600}}$$

S: diện tích bề mặt cơ thể

H: chiều cao của cơ thể (cm)

W: trọng lượng cơ thể (kg)

Phương pháp tính liều theo diện tích bề mặt cơ thể thường được áp dụng cho những thuốc có phạm vi an toàn hẹp (thuốc chống ung thư...). Tuy nhiên trẻ em dưới một tuổi thường có tỷ lệ diện tích bề mặt cơ thể lớn hơn so với trẻ em

lứa tuổi khác do đó khi tính liều cho lứa tuổi này đối với những thuốc có phạm vi an toàn hẹp nên tính theo cân nặng cơ thể để tránh quá liều. Nhưng trong thực tế việc cân đo chính xác cân nặng và chiều cao của đứa trẻ nhất là trẻ đang bị bệnh không phải lúc nào cũng dễ dàng. Vì vậy dựa trên biểu thức tính toán liều theo diện tích bề mặt cơ thể người ta đã xây dựng phương pháp tính liều theo % liều của người lớn đối với trẻ em ở những lứa tuổi và cân nặng khác nhau (bảng 2.2.).

Liều dùng cho trẻ em dựa theo các sách tra cứu hoặc theo các phương pháp tính toán có tính chất nguyên lý; tùy từng trường hợp cụ thể thầy thuốc có thể điều chỉnh liều cho thích hợp để có hiệu quả điều trị cao nhưng ít nguy cơ độc hại cho đứa trẻ. Không những thế, vấn đề lựa chọn dạng thuốc cho phù hợp với lứa tuổi, khoảng cách giữa các lần dùng thuốc cũng là những yếu tố rất quan trọng ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị ở trẻ em.

Bảng 2.2. Liều cho trẻ em ở những lứa tuổi và cân nặng khác nhau tính theo tỷ lệ % liều người lớn (theo Roger Walk; Clive Edwards)

Tuổi	Cân nặng trung bình (kg)	Tỷ lệ % liều người lớn
Sơ sinh	3,5	12,5
2 tháng	4,5	15
4 tháng	6,5	20
1 tuổi	10	25
3 tuổi	15	33,3
7 tuổi	23	50
10 tuổi	30	60
12 tuổi	39	75
14 tuổi	50	80
16 tuổi	58	90
Người lớn	68	100

3.2.2. Tác dụng của thuốc đối với người cao tuổi

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

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

3.2.2.1. Hấp thu thuốc

Ở người cao tuổi có một số biến đổi chức năng sinh lý của hệ thống đường tiêu hoá ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Sự bài tiết HCl giảm dẫn đến tăng pH của dịch dạ dày; tốc độ “rỗng” của dạ dày giảm; bề mặt hấp thu của niêm mạc ruột non giảm.

Do pH của dịch dạ dày tăng nên một số thuốc dễ bị phân huỷ ở dịch dạ dày nay lại được hấp thu (penicilin, erythromycin, digoxin v.v...). Một số thuốc có bản chất là base yếu như cafein, ephedrin, quinin v.v... cũng được hấp thu qua niêm mạc dạ dày. Ngược lại mức độ hấp thu của các thuốc có bản chất là các acid yếu (các salicylat, barbiturat v.v...) qua niêm mạc dạ dày ở người cao tuổi giảm đi rõ rệt.

Tốc độ rỗng dạ dày giảm sẽ làm tăng thời gian thuốc lưu lại dạ dày. Như vậy đối với những thuốc vốn được hấp thu qua niêm mạc dạ dày sẽ tăng hấp thu ở người cao tuổi. Tuy nhiên phần lớn các thuốc được hấp thu ở ruột non nên tốc độ rỗng dạ dày giảm sẽ làm chậm hấp thu thuốc. Điều này cần lưu ý khi dùng một số thuốc cho người cao tuổi (các thuốc giảm đau, thuốc chống lo âu, levodopa.v.v...) nếu chậm xuất hiện tác dụng không nên vội dùng tiếp theo một liều nữa vì dễ dẫn đến ngộ độc do quá liều.

Mức độ hấp thu thuốc qua đường tiêu hoá theo cơ chế vận chuyển thụ động không có sự thay đổi rõ rệt ở người cao tuổi vì mặc dù có sự giảm tưới máu ở niêm mạc ruột nhưng nhu động ruột cũng giảm đi, tạo điều kiện cho hấp thu thuốc. Ngược lại mức độ hấp thu đối với những chất được hấp thu theo cơ chế vận chuyển tích cực (một số vitamin, đường, Ca^{++} , Fe^{++} v.v...) giảm đi đáng kể ở người cao tuổi. Do đó để đảm bảo sức khỏe, phòng một số bệnh của người cao tuổi (loãng xương, suy kiệt v.v...) cần bổ sung thêm các chất trên một cách hợp lý.

Tóm lại ở người cao tuổi do có sự biến đổi chức năng sinh lý ở đường tiêu hoá nên có ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Nhưng nhìn chung đối với nhiều thuốc, mức độ giảm hấp thu không đáng kể, không ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị.

3.2.2.2. Phân bố thuốc

Nói chung ở người cao tuổi có một số biến đổi về sinh lý ảnh hưởng đến sự phân bố thuốc trong cơ thể.

Hàm lượng albumin trong huyết tương người cao tuổi thường giảm (đặc biệt ở những người đang bị hội chứng xơ gan, thận hư hoặc chấn thương, bỏng v.v...) dẫn đến tăng nồng độ dạng tự do của các thuốc có bản chất acid yếu (những chất gắn với albumin huyết tương) như warfarin, cimetidin, furosemid v.v... dễ gây ngộ độc. Trong khi đó hàm lượng α_1 - glycoprotein acid trong huyết tương không thay đổi hoặc tăng không đáng kể nên nồng độ dạng tự do của những chất có bản chất base yếu (những chất gắn với α_1 - glycoprotein acid trong huyết tương) không bị ảnh hưởng hoặc tăng chút ít như lidocain v.v...

Lượng nước trong toàn bộ cơ thể người cao tuổi giảm do đó giảm thể tích phân bố đối với những thuốc tan trong nước như digoxin, cimetidin, morphin v.v... gây tăng nồng độ của chúng trong huyết tương.

Mặt khác ở người cao tuổi giảm tỷ lệ khối cơ nhưng lại tăng khối lượng mỡ trong toàn cơ thể dẫn đến tăng thể tích phân bố và dễ gây tích lũy đối với những thuốc tan trong mỡ (diazepam, các barbiturat, các dẫn chất của phenothiazin v.v...).

3.2.2.3. Chuyển hoá thuốc

Giống như các lứa tuổi khác, chuyển hoá thuốc ở người cao tuổi xảy ra chủ yếu ở gan (chuyển hoá bước một) dưới ảnh hưởng của các enzym. Mức độ và tốc độ chuyển hoá phụ thuộc vào lưu lượng máu tới gan và hoạt tính của các enzym ở gan. Ở người cao tuổi không những lưu lượng máu tới gan giảm, hoạt tính của các enzym giảm mà còn giảm cả khối lượng gan dẫn đến giảm chuyển hoá đối với thuốc. Đối với một số thuốc (nifedipin, labetalol, propranolol, verpamil v.v...) do giảm chuyển hoá bước một ở gan đã tăng rõ rệt nồng độ trong huyết tương, ảnh hưởng đến điều trị.

Hoạt tính của các loại enzym chuyển hoá thuốc ở gan của người cao tuổi bị suy giảm ở mức độ khác nhau. Hoạt tính của cytochrom P₄₅₀ giảm nhiều hơn so với các enzym tham gia vào phản ứng liên hợp (glucuronyltransferase v.v...). Nói chung khi dùng các thuốc cho người cao tuổi nên giảm liều vì mức độ chuyển hoá của chúng giảm tới 30- 40%, đặc biệt một số thuốc tim mạch (nifedipin, propranolol, quinidin, verapamil v.v...), thuốc hướng thần (clordiazepoxid, diazepam, imipramin v.v...) và một số thuốc khác.

3.2.2.4. Thải trừ thuốc

Thải trừ thuốc qua thận (đường thải trừ chủ yếu đối với phần lớn các thuốc sau khi được hấp thu) thực hiện theo ba cơ chế: lọc qua cầu thận, bài tiết qua ống thận và tái hấp thu qua ống thận. Chức năng cả ba cơ chế này đều giảm ở người cao tuổi, gây giảm bài tiết thuốc do đó kéo dài thời gian bán thải của thuốc. Không những thế ở người cao tuổi còn giảm về khối lượng thận, giảm số lượng nephron (đơn vị thận) và giảm lưu lượng máu qua thận. Vì những lý do trên khi dùng thuốc cho người cao tuổi cần điều chỉnh liều cho thích hợp, đặc biệt với một số thuốc có chỉ số điều trị hẹp như digoxin, các aminoglycosid, các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, không bị biến đổi ở gan v.v... Cơ sở thích hợp để điều chỉnh ở người cao tuổi là dựa vào chỉ số thanh lọc creatinin (Cl_{cr}).

3.2.3. Tác dụng của thuốc đối với phụ nữ

Ngoài những yếu tố về tuổi tác, bệnh lý v.v... ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc giống như nam giới, ở phụ nữ còn có những thời kỳ cần chú ý khi dùng thuốc là thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú.

3.2.3.1. Thời kỳ mang thai

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

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

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

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

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

- **Ảnh hưởng của thuốc trên thai nhi**

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

Do đặc điểm cấu trúc của rau thai (xem phần 2.2.2. chương 1) một số thuốc có thể chuyển từ mẹ vào thai nhi ảnh hưởng đến thai nhi. Mức độ ảnh hưởng của thuốc đến sự phát triển của thai nhi phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có tính nhạy cảm của các cơ quan ở các giai đoạn phát triển của thai nhi. Theo Gideon Koren và Martin S. Cohen thì trong 2 tuần đầu của thai kỳ, thuốc có thể làm chết phôi hoặc phôi vẫn phát triển bình thường (quy luật "tất cả hoặc không"). Giai đoạn nhiều cơ quan nhạy cảm với thuốc nhất là từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 9 của thai kỳ (xem bảng 2.3 và bảng 2.4). Trong giai đoạn này ảnh hưởng của thuốc trên thai nhi có thể dẫn đến những biến đổi lớn về hình thái (gây quái thai). Sau tuần thứ 9 thuốc vẫn có thể ảnh hưởng đến thai nhi gây khiếm khuyết về sinh lý hoặc bất thường về hình thái nhưng mức độ nhẹ hơn.

Cho đến nay ảnh hưởng của thuốc trên sự phát triển của thai nhi, đặc biệt gây biến đổi nặng về hình thái đã được các nhà nghiên cứu sản xuất thuốc cũng như các thầy thuốc rất quan tâm. Tuy nhiên ngoài một số thuốc đã biết gần như chắc chắn sẽ gây quái thai trên người như thalidomid, các hormon androgen, các chất chống chuyển hoá của acid folic v.v... một số thuốc mới chỉ được đánh giá qua thực nghiệm trên súc vật, còn nhiều thuốc chưa được nghiên cứu đầy đủ về lĩnh vực trên.

Để hạn chế những tác hại của thuốc trên thai nhi người mẹ nên thận trọng khi dùng thuốc; chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết và theo chỉ dẫn của thầy thuốc; đặc biệt cần lưu ý một số thuốc có nguy cơ cao đối với thai nhi (bảng 2.4).

Bảng 2.3. Thời kỳ nhạy cảm của một số cơ quan của thai nhi đối với thuốc (theo Gideon Koren và Martin S. Cohen)

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

Bảng 2.4. Một số thuốc tác hại rõ rệt trên thai nhi (theo Gideon Koren và Martin S. Cohen)

Thuốc	Thời kỳ thai bị ảnh hưởng	Tác hại đến thai
Thuốc ức chế ACE	Tất cả các thời kỳ, đặc biệt từ tháng thứ 3 - 9	Tổn thương thận
Aminopterin	Ba tháng đầu	Gây dị dạng
Các kháng sinh nhóm aminoglycosid	Tất cả các thời kỳ	Độc với thần kinh số 8
Amphetamin	Tất cả các thời kỳ	Tổn thương vỏ não, giảm khả năng học tập
Các androgén	Từ tháng thứ 3 - 9	Nam hoá các phôi nữ
Các barbiturat	Ba tháng đầu	Có thể gây dị dạng
Busulfal	Tất cả các thời kỳ	Gây dị dạng; nhẹ cân
Clorambucil	Tất cả các thời kỳ	Biến đổi đường sinh dục- tiết niệu
Clorpopamid	Tất cả các thời kỳ	Kéo dài hội chứng hạ đường huyết ở trẻ sơ sinh
Cortison	Ba tháng đầu	Nguy cơ hở vòm miệng "sứt môi"
Cyclophosphamid	Ba tháng đầu	Gây dị dạng
Diazepam	Tất cả các thời kỳ	Sử dụng kéo dài sẽ phụ thuộc thuốc
Diethylstilbestrol	Tất cả các thời kỳ	Ung thư âm đạo
Etretinat	Tất cả các thời kỳ	Nguy cơ cao gây dị dạng
Isotretinoin	Tất cả các thời kỳ	Nguy cơ rất cao gây dị dạng
Lithium	Ba tháng đầu	Ảnh hưởng trên hệ tuần hoàn
Methotrexat	Ba tháng đầu	Gây dị dạng
Methylthiouracil	Tất cả các thời kỳ	Thiếu năng tuyến giáp
Penicillamin	Ba tháng đầu	Gây dị dạng
Phenytoin	Tất cả các thời kỳ	Nguy cơ hở vòm miệng, "sứt môi"
Propylthiouracil	Tất cả các thời kỳ	Bướu giáp bẩm sinh
Tamoxifen	Tất cả các thời kỳ	Tăng nguy cơ sẩy thai hoặc phá huỷ thai
Trimetadion	Tất cả các thời kỳ	Gây dị dạng
Acid valproic	Tất cả các thời kỳ	Gây dị dạng

3.2.3.2. Thời kỳ cho con bú

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

- Tính chất lý hoá của thuốc: những thuốc có độ phân ly cao, liên kết mạnh với protein huyết tương (warfarin v.v...), phân tử lượng lớn (heparin v.v...) rất ít bài tiết qua sữa.
- Sự chênh lệch giữa pH huyết tương và pH của sữa: thông thường pH huyết tương là 7,4; pH sữa là gần 6,8 nên những thuốc có bản chất là base yếu dễ dàng chuyển vào sữa. Ví dụ người mẹ uống erythromycin base sau khi hấp thu nồng độ thuốc trong sữa có thể cao hơn trong máu từ 6 - 7 lần.
- Trạng thái bệnh lý của người mẹ: người mẹ bị các bệnh về gan, thận sẽ giảm chuyển hoá thuốc, kéo dài thời gian bán thải, tạo điều kiện cho thuốc chuyển qua sữa nhiều hơn. Ngoài ra mức độ thuốc bài tiết qua sữa còn phụ thuộc vào liều lượng, thời gian uống thuốc của người mẹ.

Mặc dù phần lớn các thuốc được chuyển vào sữa với nồng độ thấp không đủ gây độc hại cho con nhưng có một số thuốc có thể ảnh hưởng đến con ngay cả khi người mẹ dùng ở liều điều trị. Ví dụ các thuốc ngủ barbiturat khi người mẹ dùng với liều gây ngủ có thể gây ngủ lịm hoặc giảm phản xạ mút ở con. Isoniazid đạt nồng độ trong sữa tương đương với nồng độ trong máu mẹ; ở nồng độ này đủ gây thiếu hụt pyridoxin cho đứa trẻ nếu người mẹ không uống kèm pyridoxin. Nồng độ tetracyclin trong sữa chỉ bằng 70% trong máu nhưng có nguy cơ ảnh hưởng đến men răng và sự phát triển xương ở trẻ. Propylthiouracil, I^{131} có trong sữa mẹ có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của tuyến giáp. Các thuốc chống ung thư, các thuốc điều trị các bệnh về collagen ở người mẹ cũng dễ gây những tác hại cho con.

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

3.2.4. Trạng thái bệnh lý

Ngoài các yếu tố về giới tính, lứa tuổi, tác dụng của thuốc còn bị ảnh hưởng bởi trạng thái bệnh lý. Nói chung cơ thể ốm nhạy cảm với thuốc hơn cơ thể lành. Một số thuốc chỉ có tác dụng rõ rệt ở cơ thể ốm. Ví dụ các thuốc chữa hen phần lớn chỉ có tác dụng giãn phế quản khi phế quản bị co thắt; các thuốc hạ sốt tác dụng rõ rệt khi tăng thân nhiệt v.v... Ở những người viêm gan, xơ gan, viêm thận không những giảm chuyển hoá thuốc, giảm protein huyết tương

4.2.3. Phân loại theo typ

• Typ A

Các ADR typ A có các đặc điểm sau:

- Tiên lượng được (dự đoán trước được).
- Thường phụ thuộc liều dùng (do đó các ADR typ A thường gặp đối với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp).
- Là tác dụng dược lý quá mức hoặc là một biểu hiện của tác dụng dược lý ở một vị trí khác.

Sau đây là một số ví dụ cho các ADR typ A:

- Là tác dụng điều trị nhưng cường độ vượt quá mức cần thiết như: chảy máu khi dùng thuốc chống đông máu, hạ đường huyết khi dùng thuốc điều trị đái tháo đường, tụt huyết áp khi dùng thuốc điều trị tăng huyết áp...
- Là tác dụng điều trị nhưng ở vị trí hoặc cơ quan khác hoặc do tính chất không chọn lọc trên các kháng thụ thể, ví dụ: phản ứng ngoại tháp với các thuốc kháng thụ thể dopaminergic, tác dụng gây ung thư chậm của các thuốc gây độc tế bào và estrogen hoặc tác dụng trên hệ tiêu hóa của các chất ức chế cyclooxygenase không chọn lọc (các NSAID).
- Là tác dụng dược lý khác của thuốc nhưng không phải là tác dụng điều trị, ví dụ: các thuốc chống trầm cảm 3 vòng thể hiện cả tác dụng kháng thụ thể muscarinic, không có vai trò trong điều trị chống trầm cảm thường gây khô miệng, giảm thị lực... hoặc tác dụng kháng androgen của cimetidin.

• Typ B

Các ADR typ B có các đặc điểm sau:

- Thường không tiên lượng được.
- Không liên quan đến các đặc tính dược lý đã biết của thuốc.
- Thường có liên quan tới các yếu tố di truyền hoặc miễn dịch, u bướu hoặc các yếu tố gây quái thai.

Dị ứng thuốc là một ví dụ điển hình cho ADR typ B vì không tiên lượng được và không phụ thuộc liều dùng. Dị ứng thuốc được giải thích hoàn toàn thông qua cơ chế miễn dịch dị ứng, không liên quan đến các tác dụng dược lý của thuốc. Biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất đa dạng, các cơ quan bị tổn thương có thể có thể là da, gan, thận, đường tiêu hóa hoặc toàn thân; mức độ nghiêm trọng từ nhẹ (ban da, ngứa...) đến rất nặng, thậm chí gây tử vong cho bệnh nhân như sốc phản vệ, hội chứng Lyell, Stevens- Johnson... Tuy không tiên lượng được nhưng có thể hạn chế sự xuất hiện của dị ứng thuốc nếu các nhân viên y tế có biện pháp theo dõi chặt chẽ và phát hiện sớm.

4.3. Nguyên nhân gây ADR

Các ADR dù ở typ nào cũng liên quan đến 3 nhóm nguyên nhân:

- Liên quan đến bào chế (gặp cả 2 typ).
- Liên quan đến sự thay đổi dược động học (gặp nhiều ở typ A).
- Liên quan đến sự thay đổi dược lực học do các yếu tố về di truyền và bệnh lý ở bệnh nhân dẫn đến thay đổi sự nhạy cảm của cơ quan đích đối với thuốc (gặp nhiều ở typ B).

4.3.1. Các nguyên nhân về bào chế

Thường gặp cả 2 typ.

4.3.1.1. Các nguyên nhân về bào chế gây ADR typ A

- Hàm lượng thuốc: Trong quá trình sản xuất và kiểm soát chất lượng dược phẩm có thể có những sai sót làm cho hàm lượng hoạt chất trong chế phẩm cao hơn hàm lượng qui định ghi trên nhãn và việc sử dụng các chế phẩm này có thể gây ra ADR typ A.
- Tốc độ giải phóng hoạt chất: Tốc độ giải phóng dược chất cao có thể gây ra ADR tại chỗ, ví dụ: viên nén kali clorid gây xuất huyết và loét đường tiêu hóa với tỷ lệ cao và hiện nay đã thay thế bằng các dạng viên giải phóng chậm để tránh tạo nồng độ cao tại chỗ.

Tốc độ giải phóng dược chất cao có thể gây ra ADR toàn thân, loại ADR này thường gặp ở dạng viên giải phóng kéo dài do ở dạng bào chế này, hàm lượng hoạt chất thường cao hơn viên thường và một khi viên bị vỡ sẽ tạo ra một nồng độ rất cao gây ADR toàn thân.

4.3.1.2. Các nguyên nhân về bào chế gây ADR typ B

- Sự phân hủy các thành phần dược chất.
- Tác dụng của các tá dược có trong thành phần dược phẩm.
- Tác dụng của các sản phẩm phụ trong quá trình tổng hợp hóa học dược chất.

4.3.2. Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược động học

Gặp nhiều ở typ A.

• Nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược động học gây ra ADR typ A

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến những thay đổi về khả năng hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc gây tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và tại mô đích.

- **Nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược động học gây ra ADR typ B**

Sự liên kết của các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc với một protein của cơ thể có thể gây độc trực tiếp hoặc gây độc qua trung gian miễn dịch.

4.3.3. Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược lực học gây ra ADR typ A

Một số ADR typ A là do tăng độ nhạy cảm của các mô hoặc cơ quan đích, nguyên nhân còn chưa rõ nhưng nhiều bằng chứng cho thấy mức độ nhạy cảm của các thụ thể của thuốc tại cơ quan đích bị thay đổi hoặc thay đổi cơ chế điều hòa liên quan đến sinh lý hoặc bệnh lý.

4.3.4. Các yếu tố liên quan đến sự phát sinh ADR

4.3.4.1. Các yếu tố thuộc về bệnh nhân

- Tuổi: trẻ sơ sinh và người cao tuổi là những đối tượng có nguy cơ cao.
- Giới tính: một số ADR hay gặp ở phụ nữ hơn so với nam giới.
- Bệnh mắc kèm: những bệnh mắc kèm có thể thay đổi đáp ứng của bệnh nhân đối với thuốc hoặc làm thay đổi dược động học của thuốc dẫn tới phát sinh ADR.
- Tiền sử dị ứng hoặc phản ứng với thuốc: những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với một thuốc cũng có thể gặp dị ứng với một thuốc khác có cấu trúc tương tự.

4.3.4.2. Các yếu tố thuộc về thuốc

- Điều trị nhiều thuốc: tần suất ADR tăng lên theo cấp số nhân với số lượng thuốc có trong 1 lần điều trị. Tương tác thuốc cũng là một yếu tố làm tăng ADR: tương tác bất lợi của các thuốc có thể làm thay đổi sinh khả dụng hoặc thay đổi dược lực học của thuốc và do đó gây ra các ADR trên bệnh nhân.
- Liệu trình điều trị kéo dài: nhiều ADR ít xuất hiện khi dùng thuốc trong thời gian ngắn nhưng tỷ lệ tăng lên khi dùng dài ngày.

4.4. Các biện pháp hạn chế ADR

- Hạn chế số thuốc dùng.
- Nắm vững thông tin về loại thuốc đang dùng cho bệnh nhân
- Nắm vững thông tin về các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao.
- Theo dõi sát bệnh nhân, phát hiện sớm các biểu hiện của phản ứng bất lợi do thuốc và có những xử trí kịp thời.
- Thông tin trở lại các trường hợp đã gặp ADR ở lâm sàng để các thầy thuốc có những cảnh giác khi sản xuất và sử dụng thuốc.

4.5. Cách xử trí khi nghi ngờ xuất hiện ADR

Khi có một sự cố bất lợi do thuốc (ADE) xảy ra, ngoài việc can thiệp y tế tích cực, thầy thuốc cũng cần đánh giá xem biến cố đó có phải là phản ứng bất lợi của thuốc hay không.

- Sự cố bất lợi có phải do thuốc: nếu bệnh nhân dùng đồng thời nhiều loại thuốc thì cần phân tích các thông tin về thuốc và về tai biến trên bệnh nhân. Căn cứ vào các ADR đã biết của các thuốc bệnh nhân đang dùng xem sự cố đó có thể là phản ứng bất lợi của thuốc nào để có hướng xử trí tiếp.
- Khi nghi ngờ là ADR: cần ngừng tất cả các thuốc đang điều trị cho bệnh nhân. Nếu không thể ngừng tất cả các thuốc, cần ngừng loại thuốc nào có nhiều khả năng gây tai biến đó nhất.

THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

ĐẠI CƯƠNG

1. CÁC CHẤT TRUNG GIAN DẪN TRUYỀN CỦA HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Hiện nay có khoảng 40 chất dẫn truyền thần kinh, chia 2 nhóm (tóm tắt trong bảng 3.1).

- **Nhóm có phân tử nhỏ (cấu trúc không peptid)**

Các chất trung gian dẫn truyền loại có phân tử nhỏ là những chất có tác dụng nhanh, gây ra phần lớn các đáp ứng cấp của hệ thần kinh như truyền các tín hiệu cảm giác tới não và tín hiệu vận động từ não ra ngoại vi, gồm các chất acetylcholin, dopamin, noradrenalin, serotonin, các amin kích thích (acid glutamic và acid aspartic), các amin ức chế (GABA và glycine).

Acetylcholin: là chất trung gian dẫn truyền, tác dụng thông qua receptor M_1 , M_2 và N ở thần kinh trung ương.

Noradrenalin: là chất trung gian ảnh hưởng tới sự học hỏi, trí nhớ và chu kỳ thức ngủ. Tác động của noradrenalin thông qua receptor α_2 và β_2 ở thần kinh trung ương.

Dopamin: là chất trung gian dẫn truyền ức chế tại hệ thống thần kinh lan tỏa, là một catecholamin có vai trò quan trọng ở thần kinh trung ương, liên quan nhiều đến quá trình hưng phấn và ức chế tâm thần. Tác dụng của dopamin thông qua các receptor dopaminergic. Các thuốc hủy hệ dopaminergic làm giảm triệu chứng kích động, hoang tưởng và làm tăng triệu chứng âm tính như tư duy chậm, khó khăn, cảm xúc khô, lạnh. Ngược lại, thuốc cường hệ dopaminergic làm tăng triệu chứng tâm thần hưng cảm.

Serotonin (5-hydroxytryptamin): là chất dẫn truyền loại ức chế, có vai trò trong giấc ngủ, tiếp nhận cảm giác đau, trầm cảm, tình dục. Tác động thông qua receptor serotoninergic. Thuốc chống trầm cảm có tác dụng ngăn cản thu hồi serotonin. Ngoài ra, còn ảnh hưởng tới sự điều hòa thân nhiệt và liên quan đến phóng thích hormon tuyến yên.

Acid glutamic và acid aspartic: là các amin dẫn truyền loại kích thích, tác dụng chủ yếu thông qua receptor N-methyl-D-aspartat (NMDA). Receptor này bị ức chế bởi ketamin.

GABA và glycin: GABA là chất dẫn truyền ức chế quan trọng ở não và tủy sống. Các thuốc an thần gây ngủ dẫn xuất benzodiazepin và barbiturat, thuốc gây mê tạo thuận lợi cho dẫn truyền GABA do gắn vào receptor GABA_A. Các chất gây co giật như pentylentetrazol, picrotoxin là chất đối kháng với GABA.

Glycin là chất dẫn truyền ức chế chủ yếu ở tủy sống. Các thuốc ức chế glycin sẽ gây tình trạng kích thích (strychnin).

• **Nhóm có phân tử lớn (cấu trúc peptid)**

Các chất trung gian dẫn truyền phân tử lớn thường được bài tiết ít hơn so với loại phân tử nhỏ. Bù lại tác dụng của nó mạnh hơn hàng ngàn lần và tác dụng kéo dài hơn. Chức năng của nhóm peptid mới được nghiên cứu gần đây và chưa đầy đủ. Một số peptid được biết đến là: endorphin, enkephalin, dynorphin, vasopressin, chất P...

Bảng 3.1. Tóm tắt các chất trung gian dẫn truyền của hệ thần kinh trung ương

Chất dẫn truyền	Vị trí giải phẫu	Receptor và chất chủ vận	Chất đối kháng	Cơ chế
Acetylcholin	Toàn hệ thống	M ₁ : muscarin	Pirenzepin, atropin	Kích thích: ↑ IP ₃ , DAG, ↓ K ⁺
		M ₂ : muscarin, bethanechol	Atropin, methoctramin	Ức chế: ↓ AMP _v , ↑ K ⁺
	Nơron vận động- synap tế bào Ren- shaw	N: nicotin	Dihydro β-erythroidin, α-bungarotoxin	Kích thích: ↑ cation
Dopamin	Toàn hệ thống	D ₁ : SKF 38393	Phenothiazin	Ức chế (?): ↑ AMP _v
		D ₂ : quinpirol bromocriptin	Phenothiazin Butyrophenon	Ức chế: ↓ AMP _v
GABA	Nơron trung gian ở tủy sống	GABA _A : muscimol	Picrotoxin, Bicucullin	Ức chế: ↑ Cl ⁻
		GABA _B : baclofen	2-OH saclofen CGP 35348 CGP 55845	Ức chế (trước synap): ↓ Ca ⁺⁺ Ức chế (sau synap): ↑ K ⁺
Glutamat	Nơron trung gian toàn hệ thống	N-methyl-D-aspartat (NMDA): NMDA	2-amino-5-phosphonovalerate, CPP, MK 801	Kích thích: ↑ cation
		AMPA: AMPA	CNQX, GYKI 52466	Kích thích: ↑ Ca ⁺⁺
		Kainat: kainat, acid domoic	CNQX	

		Metabotropic: ACPD, quisqualat	MCPG	Ức chế (trước synap): $\downarrow Ca^{++}$ Kích thích: $\uparrow IP_3$, DAG, $\downarrow K^+$
Glycin	Nơron trung gian tủy	Taurin, β - alanin	Strychnin	Ức chế: $\uparrow Cl^-$
Serotonin (5- HT)	Não giữa cầu não	5- HT _{1A} : LSD, 8-OH-DPAT	Metergolin, spiperon	Ức chế: $\downarrow AMP_v$, $\uparrow K^+$
		5- HT _{2A} : LSD, DOB	Ketanserin	Kích thích: $\uparrow IP_3$, DAG, $\downarrow K^+$
		5- HT ₃ : 2-methyl-5-HT, phenylbiguanid	ICS 205930, ondansetron	Kích thích: \uparrow cation
		5- HT ₃ : BIMU 8	GR 1138089	Kích thích: $\downarrow K^+$
Noradrenalin	Toàn hệ thống	α_1 : phenylephrin	Prazosin	Kích thích: $\uparrow IP_3$, DAG, $\downarrow K^+$
		α_2 : clonidin	Yohimbin	Ức chế (trước synap): $\downarrow Ca^{++}$
		β_1 : isoproterenol, dobutamin	Atenolol, practolol	Kích thích: $\uparrow IP_3$, DAG, $\downarrow K^+$
		β_2 : salbutamol	Butoxamin	Ức chế: $\uparrow AMP_v$
Opioid	Toàn hệ thống	μ : bendorphin, DAMGO	Naloxon, CTOP	Ức chế (trước synap): $\downarrow Ca^{++}$, $\downarrow AMP_v$ Ức chế (sau synap): $\uparrow K^+$, $\downarrow AMP_v$
		δ : enkephalin, DPDPE	Naloxon	
		κ : dynorphin, U-69593	Naloxon, nor-BNI	

8-OH- DPAT: 8- hydroxy- 2 (di- n- propylamin) tetralin. **ACPD:** trans 1- amino- cyclopentyl- 1, 3- dicarboxylat. **AMPA:** DL- α - amino- 3- hydroxy- 5- methylisoxazol. **BIMU 8:** [endo-N 8- methyl- 8- azabicyclo (3.2.1) oct- 3- yl]- 2,3- dihydro- 3- isopropyl- 2- oxo- 1H- benzimidazol- 1- carboxamid hydroclorid. **CGP 35348:** 3- aminopropyl (diethoxymethyl) phosphinic acid. **CNQX:** 6- cyano- 7- nitroquinoxalin- 2, 3- dion. **CPP:** 3- (2- carboxypiperazin-4- yl) propyl- 1- phosphonic acid. **CTOP:** d- Phe- Cys- Tyr- D- Trp- Orn- Thr- Pen- Thr- NH₂. **DAG:** diacylglycerol. **DAMGO:** D- ala- 2, Me- Phe⁴- Gly¹- enkephalin. **DOB:** 5- bromo-2, 5- dimethoxyamphetamin. **DPDPE:** D- pen² D- pen⁵ (- enkephalin). **GR 113808:** (1- {2- [(methylsulphonyl) amino] ethyl}- 4- piperinyl) methyl- 1- methyl- 1H- indol- 3- carboxylat. **GYKI 52466:** 1- (4- aminophenyl 4- methyl- 7,8- methyl enedioxy- 5H- 2,3- benzodiazepin. **IP₃:** inositol triphosphat. **MCPG:** α - methyl- 4- carboxyphenylglycin. **MK 801:** (dizocilpin), 10, 11- dihydro- 5- methyl- 5H- dibenzo (a, d) cyclohepten- 5, 10- imin. **NK 1, 2, 3:** neurokinin và dẫn xuất. **Nor- BNI:** nor- binaltorphimin. **U 69593:** (+)- (5 α , 7 α , 8 β)- N- methyl- N- [7- (pyrrolidinyl)]-1- oxaspiro (4, 5) dec- 8- yl- benzenacetamid.

2. KÊNH ION

Hầu hết tác dụng trên thần kinh trung ương của thuốc có được là do nó có khả năng làm thay đổi dòng ion qua các kênh ion xuyên màng. Có 2 loại kênh ion:

Kênh cổng điện: là kênh ion xuyên màng mà sự đóng mở được điều hoà bằng sự thay đổi điện thế màng. Gồm các loại kênh Na^+ , Ca^{++} , K^+ .

Kênh cổng hóa (cổng ligand): là kênh ion xuyên màng mà sự đóng mở được điều hoà bằng sự tương tác giữa chất dẫn truyền thần kinh (chất trung gian hóa học) với receptor.

Thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương chủ yếu là tác dụng trên kênh cổng hóa (tức là tác động lên các receptor ở synap thần kinh), làm thay đổi quá trình sản sinh, tích lũy, phóng thích, thu hồi hoặc chuyển hóa của các chất trung gian hóa học.

3. CÁC NHÓM THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Trong tài liệu này chỉ đề cập đến các nhóm thuốc sau:

3.1. Thuốc ức chế thần kinh trung ương

- Thuốc gây mê.
- Thuốc gây tê.
- Thuốc an thần - gây ngủ.
- Thuốc giảm đau trung ương.
- Thuốc điều trị động kinh.

3.2. Thuốc kích thích thần kinh trung ương

3.3. Thuốc điều trị rối loạn tâm thần

- Thuốc ức chế tâm thần.
- Thuốc chống trầm cảm.
- Thuốc điều hòa hoạt động tâm thần.

THUỐC GÂY MÊ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cơ chế tác dụng của thuốc gây mê, 5 tiêu chuẩn của một thuốc gây mê tốt, mối liên quan giữa thông số MAC với tác dụng gây mê của thuốc gây mê đường hô hấp.
2. Trình bày được tác dụng và tác dụng không mong muốn của các thuốc gây mê được đề cập đến trong bài.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

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

1.2. Tiêu chuẩn một thuốc gây mê tốt

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

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

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

1.3. Cơ chế tác dụng

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

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

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

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

1.4. Tác dụng không mong muốn và các biện pháp nhằm hạn chế tác dụng không mong muốn của thuốc gây mê

1.4.1. Tác dụng không mong muốn trong khi gây mê

- Trên hệ tim mạch: ngừng tim, ngất, rung tâm thất, hạ huyết áp, shock (do phản xạ, thường xảy ra đột ngột, ngay ở giai đoạn khởi mê).
- Trên hệ hô hấp: tăng tiết dịch đường hô hấp, co thắt thanh quản, ngừng hô hấp do phản xạ.
- Trên tiêu hóa: gây nôn làm nghẽn đường hô hấp.

1.4.2. Tai biến sau khi gây mê

- Gây viêm đường hô hấp (viêm khí, phế quản, viêm phổi...), tai biến này hay gặp khi gây mê bằng ether.
- Độc với gan: do thuốc gây mê chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa độc cho gan (halothan chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa là chloro trifluoroethyl gây độc với gan).
- Độc với tim: phần nhiều thuốc gây mê gây ức chế hoạt động của tim, tăng nguy cơ gây suy tim.
- Liệt ruột, liệt bàng quang do tác dụng giãn cơ của thuốc gây mê gây nên.

1.4.3. Các biện pháp hạn chế tác dụng không mong muốn của thuốc gây mê

• Dùng thuốc tiền mê

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

- An dịu, giảm lo lắng, sợ hãi của bệnh nhân do đó làm mất các phản xạ bất lợi, giúp khởi mê dễ dàng.
- Tăng tác dụng và nhờ đó giảm được liều của thuốc gây mê.
- Làm giảm hoặc làm mất các tác dụng không mong muốn và tai biến của thuốc gây mê (ngừng tim đột ngột, ngừng hô hấp, tăng tiết dịch...).

Các nhóm thuốc tiền mê thường dùng:

- + Nhóm giảm đau, gây ngủ: morphin, pethidin...
- + Nhóm an thần, gây ngủ: phenobarbital, diazepam...
- + Nhóm liệt thần: clorpromazin, droperidol...
- + Nhóm hủy phó giao cảm: atropin, scopolamin...
- + Nhóm mềm cơ: tricuran, suxamethonium...
- + Nhóm kháng histamin: promethazin...

• *Gây mê cơ sở*

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

1.5. Phân loại

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

- Thuốc gây mê đường hô hấp: ether, halothan, enfluran, nitrogen oxyd...
- Thuốc gây mê đường tĩnh mạch: thiopental, propofol, ketamin...

2. THUỐC GÂY Mê ĐƯỜNG HÔ HẤP

2.1. Đặc điểm chung

2.1.1. Chuyển vận của thuốc gây mê

Các thuốc gây mê đường hô hấp là các chất khí hoặc chất lỏng bay hơi. Khi hít vào, thuốc gây mê qua mũi tới phổi, khuếch tán vào máu rồi đến thần kinh trung ương và gây tác dụng ức chế. Khi nồng độ thuốc gây mê ở thần kinh trung ương đạt tới ngưỡng, trạng thái mê sẽ xuất hiện.

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

Sự xâm nhập của thuốc gây mê từ phổi vào máu phụ thuộc vào sự chênh lệch nồng độ giữa phổi và máu, tính thấm của màng phế nang và đặc biệt là tính hoà tan của thuốc gây mê trong máu. Trong đó, tính hoà tan của thuốc gây mê trong máu là yếu tố quan trọng nhất, được biểu thị bằng hệ số phân bố máu/khí. Các thuốc gây mê ít tan trong máu có hệ số phân bố máu/khí nhỏ, áp suất động mạch tăng nhanh, nên đạt cân bằng ở não nhanh, thời gian tiềm tàng sẽ ngắn và ngược lại. Ví dụ: hệ số phân bố máu/khí của nitrogen oxyd, halothan và methoxyfluran lần lượt là 0,47- 2,3- 12 nên nitrogen oxyd gây mê nhanh nhất còn methoxyfluran gây mê chậm (xem bảng 3.2).

Bảng 3.2. Một số đặc tính của thuốc gây mê đường hô hấp

Tên thuốc	MAC* (tỷ lệ %)	Hệ số phân bố máu/ khí	Chuyển hóa (tỷ lệ %)
Nitrogen oxyd	105	0,47	0
Halothan	0,75	2,3	> 40
Enfluran	1,7	1,8	8
Isofluran	1,4	1,4	< 2
Methoxyfluran	0,16	12	>70
Sevofluran	2,0	0,69	2- 5
Desfluran	6- 7	0,42	< 0,05

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

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

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

2.1.2. Tác dụng

• Tác dụng gây mê

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

• Tác dụng trên các cơ quan

- Trên hô hấp: hầu hết thuốc gây mê hô hấp đều gây ức chế hô hấp ở các mức độ khác nhau, trong đó gây ức chế mạnh nhất là isofluran và enfluran.
- Trên não: làm giảm chuyển hóa ở não nhưng tăng lưu lượng máu não nên tăng áp lực sọ não (nhất là ở người bị chấn thương vùng đầu hay u não). Trong đó, nitrogen oxyd ít gây tăng áp lực sọ não nhất.
- Trên hệ tim mạch: nói chung, thuốc gây mê (halothan) ức chế tim, giãn mạch và hạ huyết áp. Tuy nhiên, một số thuốc như isofluran, methoxyfluran và enfluran có thể làm tăng nhịp tim (thông qua phản xạ cường giao cảm).
- Trên cơ: hầu hết các thuốc gây mê hô hấp đều có tác dụng giãn cơ.
- Trên thận: tất cả các thuốc gây mê đều làm giảm tốc độ lọc cầu thận và lưu lượng máu qua thận do tăng sức cản mạch thận, tuy nhiên mức độ ảnh hưởng khác nhau.

2.1.3. Các thời kỳ gây mê

Dựa vào độ nhạy cảm của thần kinh trung ương đối với thuốc gây mê theo thứ tự từ vỏ não xuống dưới vỏ và dựa vào dấu hiệu lâm sàng, Arthur Credel (1920) đã chia tác dụng của thuốc gây mê hô hấp thành 4 giai đoạn tương ứng với 4 thời kỳ gây mê.

Giai đoạn 1: Thời kỳ giảm đau

Thuốc gây mê ức chế trung tâm cao cấp ở vỏ não làm người bệnh mất dần linh cảm, cảm giác kể cả cảm giác đau, cảm giác nóng và cảm giác lạnh.

Giai đoạn 2: Thời kỳ kích thích

Thuốc gây mê ức chế trung tâm vận động ở vỏ não làm trung tâm vận động dưới vỏ não thoát ức chế, bệnh nhân ở trạng thái kích thích: la hét, giãy dụa, nôn, ho, tăng tiết đờm, có thể gây co thắt khí phế quản, hô hấp không đều, nhịp tim không đều, huyết áp tăng... Thời kỳ kích thích chỉ kéo dài 1- 2 phút nhưng là thời kỳ dễ gây tai biến, vì vậy phải phối hợp thuốc để làm giảm hoặc mất thời kỳ này.

Giai đoạn 3: Thời kỳ phẫu thuật

Thuốc gây mê ức chế xuống vùng dưới vỏ và tủy sống gây mất ý thức, mất phản xạ, giãn cơ. Thời kỳ này phù hợp cho các phẫu thuật.

Giai đoạn 4: Thời kỳ liệt hành tủy

Thuốc gây mê ức chế vào trung tâm hô hấp và vận mạch ở hành não, làm tim đập chậm, yếu, mạch yếu, rối loạn hô hấp, có thể gây ngừng tim, ngừng hô hấp. Nếu không cấp cứu kịp thời bệnh nhân sẽ chết sau 3 - 4 phút. Vì vậy, không được gây mê vượt quá giai đoạn 3.

Khi ngừng sử dụng thuốc gây mê, hoạt động của các trung khu thần kinh được hồi phục dần dần theo thứ tự ngược lại.

2.2. Ether

Đặc điểm

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

Dược động học

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

Tác dụng

- Gây mê: ether có tác dụng gây mê mạnh, giảm đau và giãn cơ tốt. Nhưng do ether có hệ số phân bố máu/ khí lớn nên thời kỳ khởi mê kéo dài và dễ gây kích thích.
- Trên tim mạch và huyết áp: ở liều gây mê, thuốc kích thích nhẹ thần kinh giao cảm làm giải phóng các catecholamin nên gây tăng nhẹ nhịp tim và huyết áp. Thuốc gây giãn mạch não, tăng áp lực sọ não.
- Trên hô hấp: gây giãn nhẹ khí quản nhưng kích thích mạnh niêm mạc hô hấp gây tăng tiết đờm dãi, gây phản xạ co thắt thanh quản, gây nôn.
- Cơ vân: có tác dụng giãn cơ vân do ức chế tủy sống, bó tháp và ức chế dẫn truyền vận động, có tác dụng hiệp đồng với các thuốc giãn cơ như các thuốc giãn cơ loại cura chống khử cực, các kháng sinh có tác dụng giãn cơ như kháng sinh nhóm aminosid, lincosamid.

Tác dụng không mong muốn

Khó duy trì sự bốc hơi ổn định (do bình chứa lạnh dần), dễ cháy nổ, khởi mê dài, dễ gây nôn và kích thích nên hiện nay rất ít dùng.

Chống chỉ định

- Tăng áp lực sọ não.
- Bệnh tiểu đường.
- Suy gan, suy thận nặng.
- Sốt cao.

Liều dùng

Trung bình 120 - 150mL/ lần gây mê. Lọ 120mL.

2.3. Halothan

Đặc điểm

Halothan là chất lỏng không màu, dễ bay hơi, mùi thơm dễ chịu, không cháy nổ, gặp ánh sáng dễ chuyển thành acid bay hơi, ăn mòn kim loại (trừ crom và kền), hoà tan cao su, chất dẻo (trừ polyethylen), không bị vôi soda phân hủy.

Tác dụng

- Gây mê: hoạt tính gây mê tương đối cao, xuất hiện tác dụng gây mê tương đối nhanh, êm dịu, tỉnh nhanh, không gây kích thích nhưng giãn cơ và giảm đau kém nên thường phải phối hợp thêm với các thuốc giảm đau và giãn cơ.
- Trên hô hấp: thuốc gây ức chế hô hấp, làm giảm lưu lượng hô hấp. Nếu gây mê sâu dễ gây thiếu oxy cho mô, gây toan máu và ngừng thở nên thường phải hỗ trợ thở oxy. Thuốc không gây kích thích niêm mạc hô hấp, không làm tăng tiết dịch và có tác dụng giãn cơ trơn khí quản.

- Trên tuần hoàn: thuốc làm giảm sức co bóp của tim, chậm nhịp tim, giãn mạch và hạ huyết áp. Cũng giống như hầu hết các thuốc gây mê khác, halothan làm tăng lưu lượng máu não nên làm tăng áp lực sọ não. Ngoài ra, thuốc có thể gây loạn nhịp tim.
- Trên cơ: thuốc gây giãn cơ vân yếu, nhưng giãn cơ trơn mạnh, tác dụng giãn cơ trơn tử cung làm chậm chuyển dạ và chậm cầm máu sau khi sinh.

Tác dụng không mong muốn

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

Chống chỉ định

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

Chế phẩm và liều dùng

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

2.4. Enfluran và isofluran

Đặc điểm

Enfluran và đồng phân isofluran đều là dẫn xuất halogen của ether, là chất lỏng không màu, dễ bay hơi, không cháy nổ, không ăn mòn kim loại, bền vững về mặt hóa học, không bị vôi soda phân hủy.

Dược động học

Enfluran và isofluran là các thuốc gây mê hô hấp. So với các thuốc gây mê có halogen khác, enfluran và isofluran ít chuyển hóa nên ít gây độc với gan và thận. Thải trừ chủ yếu qua đường hô hấp.

Tác dụng

- Gây mê: tác dụng gây mê mạnh tương tự halothan, khởi mê nhanh, êm dịu, tỉnh nhanh.
- Trên tuần hoàn: thuốc gây hạ huyết áp do giãn mạch, lưu lượng tim tương đối ổn định. Thuốc gây giãn mạch vành, không làm tăng nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim, vì vậy ít gây loạn nhịp tim hơn halothan. Thuốc gây tăng nhẹ lưu lượng máu não.
- Trên hô hấp: ức chế hô hấp mạnh, làm giảm trương lực phế quản, tăng tiết dịch nên dễ gây co thắt thanh quản, có thể gây ngừng thở.

- Trên cơ: tác dụng giãn cơ vân mạnh hơn halothan và có thể dùng cho phẫu thuật vùng bụng. Các phẫu thuật cần giãn cơ nhiều thì phải phối hợp với thuốc giãn cơ khác. Ngoài ra, thuốc cũng làm giãn cơ trơn tử cung và cơ trơn phế quản.

Tác dụng không mong muốn

Giống như halothan, nhưng do ít chuyển hóa trong cơ thể nên ít độc với tim, gan, thận hơn, phạm vi an toàn rộng hơn. Các tác dụng không mong muốn thường gặp là suy hô hấp, co thắt khí quản, hạ huyết áp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm thuốc.

Tiền sử sốt cao ác tính sau khi dùng thuốc.

Liều dùng

Nồng độ gây mê trung bình từ 1- 3% trong hỗn hợp oxy và nitrogen oxyd.

2.5. Các dẫn xuất halogen khác của ether

- Methoxyfluran: tương tự enfluran và isofluran, là thuốc gây mê mạnh, tác dụng giảm đau và giãn cơ tốt. Tuy nhiên, methoxyfluran có thời kỳ khởi mê kéo dài, gây suy hô hấp, tuần hoàn nặng và chuyển hóa nhiều ở gan tạo ra các chất chuyển hóa gây độc với gan và thận nên ít sử dụng hơn các thuốc cùng nhóm.
- Sevofluran, desfluran... tương tự enfluran.

2.6. Nitrogen oxyd (nitơ protoxyd, N_2O)

Đặc điểm

Chất khí không màu, không mùi, tan nhiều trong lipid, không gây cháy nổ.

Tác dụng

Thuốc có tác dụng khởi mê nhanh, tỉnh nhanh, không gây kích thích, tác dụng giảm đau mạnh nhưng hoạt tính gây mê yếu và không gây giãn cơ, thuốc thích hợp cho các phẫu thuật ngắn. Do thuốc dễ gây thiếu oxy cho mô nên khi dùng thường phối hợp với oxy (nồng độ gây mê thường là 85% nitrogen oxyd và 15% oxy). Vì hoạt tính gây mê yếu nên ít dùng riêng rẽ mà thường phối hợp với các thuốc gây mê khác như halothan hoặc thuốc gây mê tĩnh mạch. Ngoài ra, thuốc còn được dùng để giảm đau trong nha khoa và giai đoạn đầu của thời kỳ chuyển dạ.

Tác dụng không mong muốn

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

3. THUỐC GÂY MÊ ĐƯỜNG TĨNH MẠCH

3.1. Đặc điểm chung

Ưu điểm: các thuốc gây mê đường tĩnh mạch thường khởi mê nhanh và êm dịu, tỉnh nhanh, không có các thời kỳ như thuốc gây mê hô hấp. Kỹ thuật gây mê đơn giản.

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

3.2. Thiopental

Dược động học

Thuốc gây mê tĩnh mạch, liên kết với protein huyết tương khoảng 85% nhưng vẫn nhanh chóng qua hàng rào máu não. Sau khi tiêm 10- 20 giây đã có tác dụng và duy trì tác dụng 20- 30 phút nếu tiêm liều duy nhất.

Trong cơ thể chuyển hóa thành hydroxy thiopental, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dạng đã chuyển hóa, một phần nhỏ ở dạng nguyên vẹn, thời gian bán thải khoảng 9 giờ.

Tác dụng

- Gây mê: thiopental là dẫn xuất của acid barbituric có thời gian tác dụng rất ngắn. Tiêm tĩnh mạch, thuốc có tác dụng gây mê nhanh, mạnh và ngắn. Khởi mê nhanh, sau 1 phút đã mê sâu vì thuốc nhanh đạt được ngưỡng mê ở thần kinh trung ương. Sau đó thuốc phân phối lại, tới các mô nên nồng độ thuốc ở thần kinh trung ương giảm nhanh, vì vậy thời gian tác dụng ngắn. Tác dụng gây mê duy trì được 20- 30 phút.
- Trên tuần hoàn: ức chế tuần hoàn làm giảm nhịp tim, giảm nhẹ huyết áp, có thể gây rối loạn nhịp tim hoặc suy tim.
- Trên hô hấp: ức chế hô hấp, co thắt khí, phế quản.
- Tác dụng khác: hầu như không có tác dụng giảm đau, tác dụng giãn cơ kém nên hay dùng phối hợp với thuốc gây mê khác hoặc các thuốc giảm đau và giãn cơ. Thuốc làm giảm chuyển hóa và sử dụng oxy ở não, không gây tăng áp lực sọ não, vì vậy dùng được cho bệnh nhân bị phù não.

Chỉ định

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

Tác dụng không mong muốn

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

Chống chỉ định

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

Liều dùng

Khởi mê dùng 2- 3mL dung dịch 2,5%, sau đó có thể tiêm tiếp.

Liều tối đa 1g/ lần gây mê.

3.3. Ketamin

Tác dụng và cơ chế

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

Cơ chế: chủ yếu ức chế acid glutamic là chất dẫn truyền kích thích.

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

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

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

Chỉ định

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

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

Tác dụng không mong muốn

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

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

Chống chỉ định

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

Liều dùng

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

3.4. Propofol

Tác dụng

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

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

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

Tác dụng không mong muốn

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

Chống chỉ định

- Dùng trong sản khoa.
- Trẻ em dưới 3 tuổi.

Liều dùng

Khởi mê 1,5- 3mg/ kg tiêm tĩnh mạch.

Duy trì mê: 3- 12mg/ kg/ giờ.

3.5. Etomidat

Etomidat là thuốc ngủ không barbiturat, không có tác dụng giảm đau, thời gian tác dụng rất ngắn. Sau khi tiêm tĩnh mạch 0,3mg/ kg thể trọng, tác dụng gây mê duy trì được khoảng 5 phút. Vì tác dụng ngắn nên chủ yếu dùng khởi mê, sau đó phối hợp với thuốc gây mê hô hấp để duy trì mê.

Ưu điểm: ổn định hô hấp, tim mạch, duy trì được lưu lượng tim và áp suất tâm trương nên dùng được cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng cung cấp máu và oxy cho cơ tim. .

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là kích ứng nơi tiêm và làm giảm đáp ứng của vỏ thượng thận với stress, gây máy cơ.

Chế phẩm và liều dùng

Etomidat (*Amidat*), dung dịch 2mg/ mL trong dung dịch propylen glycol 35%.

Tiêm tĩnh mạch 0,3mg/ kg.

3.6. Các thuốc gây mê tĩnh mạch khác

Các thuốc an thần gây ngủ (dẫn xuất của acid barbituric và benzodiazepin) khi dùng liều cao đều gây mê, tuy nhiên chỉ có một số thuốc được dùng làm thuốc gây mê tĩnh mạch là thiopental, hexobarbital, diazepam, lorazepam, midazolam...

THUỐC GÂY TÊ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được tác dụng và cơ chế tác dụng của thuốc gây tê.
2. Trình bày được tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn của các thuốc gây tê được đề cập đến trong bài.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

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

1.2. Hấp thu của thuốc gây tê

Thuốc gây tê thường được dùng bằng cách tiêm hoặc bôi trực tiếp vào nơi cần phong bế thần kinh. Quá trình xâm nhập thuốc gây tê vào tế bào thần kinh để tạo tác dụng thường phải trải qua 4 giai đoạn sau:

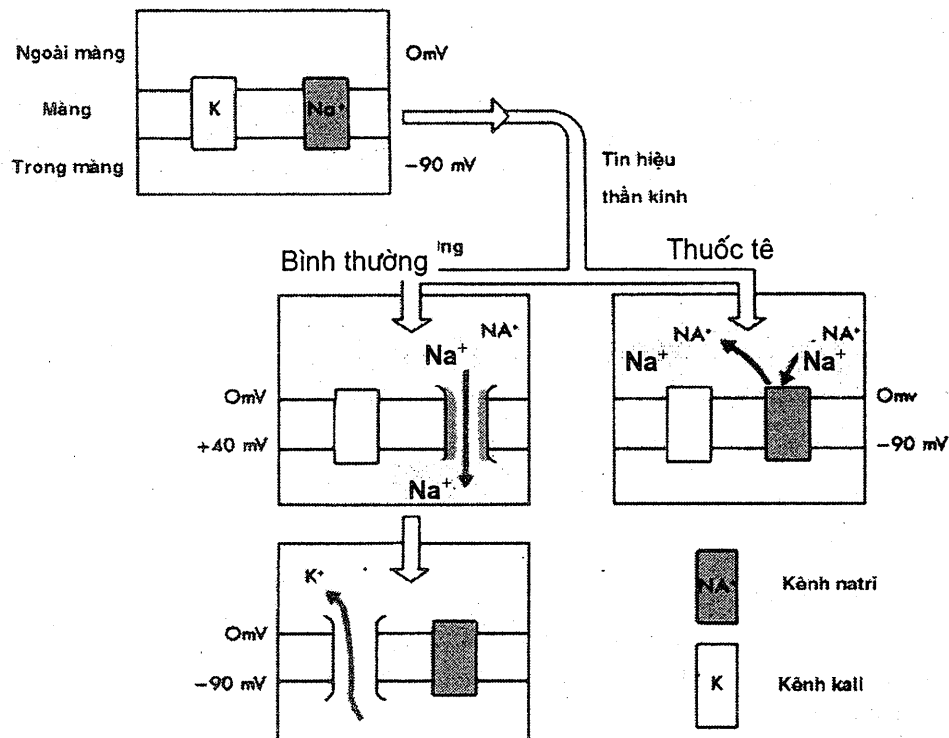
- Khuếch tán vào mô: mức độ và tốc độ khuếch tán phụ thuộc vào tính chất lý hóa của từng thuốc.
- Thủy phân trong dịch gian bào: trong lâm sàng, thuốc gây tê thường dùng dưới dạng muối dễ tan, dạng này không qua màng tế bào ngay được. Dưới ảnh hưởng của môi trường kiềm nhẹ trong dịch gian bào, thuốc gây tê thủy phân tạo ra dạng base tự do, tan được trong lipid, dễ dàng qua được màng tế bào.
- Xâm nhập vào tế bào thần kinh: dạng base dễ tan trong lipid nên dễ dàng qua được màng vào tế bào thần kinh.
- Phát huy tác dụng: khi xâm nhập vào tế bào thần kinh, do có tính phân cực nên thuốc gây tê sẽ gắn vào thành phần tương ứng của tế bào thần kinh làm ổn định màng nên có tác dụng giảm đau.

1.3. Tác dụng và cơ chế

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

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

- Cơ chế: thuốc gây tê làm giảm tính thấm của màng tế bào với ion Na^+ do gắn vào mặt trong của màng tế bào, ngăn cản sự khử cực màng tế bào (ổn định màng) nên ngăn cản dẫn truyền xung động thần kinh vì vậy có tác dụng gây tê (hình 3.1).



Hình 3.1. Sự dẫn truyền xung động thần kinh ở điều kiện bình thường và khi có thuốc gây tê

1.4. Các cách gây tê

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

- Gây tê tiêm ngấm: là tiêm thuốc gây tê vào dưới da để thuốc thấm vào thần kinh. Phương pháp này thường dùng khi nhổ răng, trích mụn nhọt, áp xe...
- Gây tê dẫn truyền: tiêm thuốc vào cạnh đường dẫn truyền thần kinh hay mô thần kinh như: gây tê thân thần kinh, gây tê phong bế hạch, gây tê đám rối thần kinh, gây tê ngoài màng cứng, trong màng cứng, màng nhện và tủy sống.

1.5. Phân loại

Dựa vào cấu trúc chia thuốc gây tê thành 3 nhóm:

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

So sánh đặc tính của một số thuốc tê được nêu trong bảng 3.3.

Bảng 3.3. Bảng so sánh một số đặc tính của thuốc gây tê

Tên thuốc	Tỉ lệ gắn protein huyết tương	Tính tan trong lipid	Thời gian tác dụng	Hoạt tính	Độc tính
Thuốc gây tê có cấu trúc ester					
Procain	5,8	0,6	1	1	1
Tetracain	76	80	8	16	6
Thuốc gây tê cấu trúc amid					
Lidocain	64	2,9	1,5	4	2
Etidocain	94	141	8	16	5
Mepivacain	77	1,0	1,5	2	1,9
Prilocain	55	0,8	1,5	3	1,5
Bupivacain	95	28	8	16	6

2. THUỐC GÂY TÊ CÓ CẤU TRÚC ESTER

2.1. Procain (novocain)

Dược động học

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

Tác dụng

- Gây tê: ít có tác dụng gây tê bề mặt do ít thấm qua niêm mạc, chủ yếu dùng gây tê bề sâu, gây tê tiêm thấm và thường phải phối hợp với chất co mạch để kéo dài tác dụng gây tê.
- Trên thần kinh vận động: làm giảm chức năng vận động như giảm dẫn truyền thần kinh- cơ, liều cao gây liệt cơ.
- Trên thần kinh thực vật: làm giảm chức năng thực vật như chậm nhịp tim, hạ huyết áp...
- Trên tim mạch: thuốc có tác dụng chống loạn nhịp tim giống quinidin do làm giảm tính hưng phấn, giảm sức co bóp và giảm dẫn truyền nội tại. Thuốc gây giãn mạch, giảm co bóp tim nên giảm huyết áp nhẹ.

Chỉ định

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

Tác dụng không mong muốn

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

Chế phẩm và liều dùng

- Gây tê tủy sống: dung dịch 5%. Liều tối đa: không quá 0,5g/ lần.
- Dung dịch: khoảng 1%- 5%, ống tiêm 1- 2mL, thuốc mỡ: 5%- 10%.

2.2. Các thuốc khác

- Benzocain (*American*): hấp thu chậm, ít gây độc. Có thể dùng đắp trực tiếp lên vết thương, vết loét. Chế phẩm thường là dạng gel, thuốc mỡ 6- 20%.
- Tetracain (*Pontocain, Dicain*): tác dụng gây tê mạnh hơn procain khoảng 16 lần và cũng độc hơn procain khoảng 10 lần. Thuốc có thể dùng để gây tê tủy sống. Tuy nhiên, do độc tính cao nên tetracain chủ yếu dùng gây tê bề mặt và phối hợp trong nước súc miệng, viên ngậm... để giảm đau, giảm ho, chống viêm.
- Cocain: có tác dụng gây tê niêm mạc mạnh và gây co mạch nên được dùng gây tê trong khoa mắt và răng miệng. Tuy nhiên, do kích thích thần kinh trung ương mạnh, gây ảo giác và gây nghiện nên ngày nay ít dùng.

3. THUỐC GÂY TÊ CÓ CẤU TRÚC AMID

3.1. Lidocain (Xylocain, Lignocain)

Dược động học

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

Tác dụng

- Gây tê: lidocain vừa có tác dụng gây tê bề mặt do thuốc thấm tốt qua niêm mạc vừa có tác dụng gây tê bề sâu (gây tê dẫn truyền, gây tê tiêm thấm). Tác dụng của lidocain mạnh hơn procain khoảng 4 lần và độc hơn. Tác dụng xuất hiện nhanh và kéo dài hơn. Vì thuốc gây giãn mạch nơi tiêm nên thường phải phối hợp với các chất gây co mạch như noradrenalin, adrenalin ở tỷ lệ 1/80.000 hoặc 1/ 100.000 để kéo dài tác dụng gây tê và giảm tác dụng không mong muốn của thuốc.
- Trên thần kinh vận động và thần kinh thực vật: tác dụng tương tự procain.
- Chống loạn nhịp: giống quinidin, thuốc có tác dụng ổn định màng tế bào làm giảm tính tự động và rút ngắn thời kỳ trơ của tim. Khác quinidin là lidocain không ảnh hưởng tới dẫn truyền nội tại của cơ tim, ít ảnh hưởng tới sức co bóp của cơ tim và mạch ngoại vi.
- Cơ chế: xem phần đại cương thuốc gây tê.

Chỉ định

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

Tác dụng không mong muốn

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

Chống chỉ định

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

Tương tác thuốc

Lidocain và các thuốc gây tê cấu trúc amid chuyển hóa ở gan, nên các thuốc ức chế enzym gan như thuốc kháng histamin H₂ (cimetidin) làm tăng tác dụng và kéo dài tác dụng của lidocain và các thuốc gây tê cùng loại.

Dùng đồng thời thuốc ức chế β - adrenergic (propranolol) với lidocain có thể làm chậm chuyển hóa lidocain do làm giảm lưu lượng máu tới gan dẫn đến tăng nguy cơ ngộ độc lidocain.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:
 - + Dùng ngoài: khí dung 10%, gel 5%; thuốc mỡ 2,5%, kem 2%, dung dịch 2% và 4%.
 - + Dung dịch tiêm 1 và 2% ống 2mL, lọ 10 và 20mL.
- Liều dùng:
 - + Gây tê bề mặt, dung dịch 1- 5% dùng đắp lên da và niêm mạc.
 - + Gây tê dẫn truyền và tiêm thấm: 40- 200mg. Liều điều trị 400mg loại có adrenalin, 500mg loại không có adrenalin.
 - + Phòng và điều trị loạn nhịp tim: xem bài "Loạn nhịp tim"- chương 1, Dược lý học, tập 2.

3.2. Các thuốc khác

3.2.1. Bupivacain (Marcain, Sensorcain)

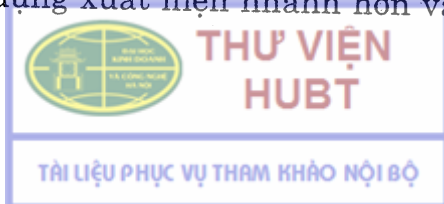
Tác dụng gây tê tương tự lidocain, nhưng mạnh hơn, thời gian xuất hiện tác dụng chậm và duy trì lâu hơn, có thể kéo dài tới 12 giờ nếu được kết hợp với chất co mạch adrenalin hoặc noradrenalin. Vì vậy, bupivacain thích hợp cho các phẫu thuật kéo dài. Liều cao thuốc gây giãn cơ và ức chế vận động.

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

Dung dịch 0,25%, 0,5% và 0,75%.

3.2.2. Mepivacain (Carbocain)

Tác dụng gây tê tương tự lidocain nhưng không gây tê bề mặt và yếu hơn lidocain khoảng 2 lần. Tác dụng xuất hiện nhanh hơn và kéo dài hơn. Thuốc ít



gây giãn mạch nên khi gây tê có thể không cần dùng chất co mạch. Thuốc chủ yếu dùng gây tê tiêm thấm và gây tê dẫn truyền.

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

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

3.2.3. Etidocain (Duranest)

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

3.2.4. Prilocain (Citanest)

Tương tự lidocain, như tác dụng chậm và kéo dài hơn. Thuốc được dùng nhiều trong nha khoa. Thuốc có thể gây methemoglobin.

3.2.5. Ropivacain

Hoạt lực tương tự bupivacain nhưng ít gây độc trên tim hơn.

4. THUỐC GÂY TÊ CÓ CẤU TRÚC KHÁC

Fomocain: là phenylether, có tác dụng gây tê bề mặt kéo dài, hay được dùng để làm thuốc giảm đau trong khoa bỏng, loét do chiếu tia...

Ethyl clorid (Kelen): nguyên là thuốc gây mê nhưng ức chế hô hấp và tuần hoàn mạnh nên không dùng để gây mê. Thuốc bốc hơi ở nhiệt độ thấp nên có tác dụng làm lạnh vùng da bị phun thuốc xuống -52°C , có tác dụng tê mạnh và ngắn. Chủ yếu dùng gây tê bề mặt để chích mụn nhọt, áp xe, giảm đau do chấn thương.

Pramoxin (Anusol, tronothan): là thuốc gây tê cấu trúc ether. Có tác dụng gây tê bề mặt. Thường dùng dạng nhỏ mắt, mũi.

Dibucain (Nupercaina): là dẫn chất quinolin, do độc tính cao nên không dùng đường tiêm, chủ yếu dùng gây tê bề mặt.

Dyclonin (Dyclone): thời gian xuất hiện tác dụng và duy trì tác dụng tương đương procain. Hấp thu tốt qua da và niêm mạc nên thường dùng gây tê bề mặt.

THUỐC AN THẦN - GÂY NGỦ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được được động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của dẫn xuất barbiturat.
2. Trình bày được được động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của dẫn xuất benzodiazepin.
3. Phân tích được điểm khác nhau về tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn của zolpidem và buspiron với dẫn xuất benzodiazepin.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm về thuốc an thần - gây ngủ

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

1.2. Cơ chế tác dụng

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

(Chi tiết được trình bày trong phần benzodiazepin).

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

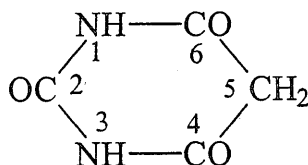
1.3. Phân loại

Dựa vào cấu trúc hóa học chia thành 3 nhóm:

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

2. DẪN XUẤT CỦA ACID BARBITURIC

2.1. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng



Hình 3.3. Công thức của acid barbituric

Acid barbituric là acid mạnh, dễ phân ly, khó khuếch tán qua màng sinh học nên không có tác dụng. Khi thay hydro ở C₅ bằng các gốc R₁ và R₂, ta được dẫn xuất của acid barbituric (barbiturat). Barbiturat có tính acid yếu, ít phân ly, tan trong lipid và thấm qua màng sinh học, vào thần kinh trung ương, vì vậy có tác dụng an thần gây ngủ. Khi thay đổi cấu trúc, độ ion hóa và độ tan trong lipid của thuốc sẽ thay đổi, tốc độ xâm nhập và ái lực của thuốc với thần kinh trung ương cũng thay đổi theo. Kết quả là gây ra sự khác nhau về cường độ tác dụng, thời gian tác dụng và thậm chí cả tác dụng. Một số thay đổi về cấu trúc có liên quan đến tác dụng gồm:

- Nếu chỉ thay một H ở C₅ thay bằng gốc R thì tác dụng gây ngủ yếu, nếu thay cả 2 H ở C₅ bằng 2 gốc R₁ và R₂ thì tác dụng gây ngủ tăng. Tuy nhiên, nếu mạch C trong gốc R dài hơn 5 C, tác dụng gây ngủ lại giảm.
- Nếu gốc R₁ và R₂ là mạch thẳng thì tác dụng bền hơn mạch nhánh, mạch vòng.
- Nếu R₁ và R₂ là các gốc no thì tác dụng yếu hơn gốc chưa no.
- Nếu 1 trong 2 gốc R₁ hoặc R₂ là gốc phenyl thì thuốc có thêm tác dụng chống co giật (phenobarbital) nhưng nếu cả R₁ và R₂ đều là gốc phenyl thì tác dụng gây ngủ bị mất.
- Ngoài ra, thay đổi một số vị trí khác của barbiturat cũng ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc như: thay O ở C₂ bằng S, hoặc thay H ở N₁ và N₃ bằng CH₃ sẽ tạo ra dẫn xuất có tác dụng gây mê nhanh, mạnh và ngắn (thiopental, hexobarbital).

2.2. Phân loại

Dựa vào thời gian tác dụng, chia các barbiturat thành 4 nhóm (bảng 3.4.)

Bảng 3.4. Phân loại thuốc an thần gây ngủ dẫn xuất của acid barbituric

Nhóm thuốc	Thời gian tác dụng	Thuốc điển hình
Tác dụng dài	8 - 12 giờ	Phenobarbital, barbital, butabarbital, aprobarbital.
Tác dụng trung bình	4 - 8 giờ	Amobarbital, pentobarbital, heptabarbital, cyclobarbital...
Tác dụng ngắn	1- 3 giờ	Hexobarbital, secobarbital
Tác dụng rất ngắn	30 - 60 phút	Thiopental, thiobarbital, thialbarbital...



2.3. Phenobarbital

Dược động học

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

Tác dụng và cơ chế

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

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

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

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

Cơ chế: phenobarbital và các barbiturat có tác dụng ức chế thần kinh trung ương bằng cách tạo thuận lợi cho acid gama-amino - butyric (GABA) gắn vào receptor GABA (xem chi tiết ở phần dẫn xuất benzodiazepin).

Ngoài ra, phenobarbital còn tăng cường chất dẫn truyền ức chế glycin và/ hoặc ức chế chất dẫn truyền kích thích là acid glutamic. Ở nồng độ cao ức chế cả kênh Na^+ .

- Tác dụng trên các cơ quan:

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

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

Chỉ định

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

Tác dụng không mong muốn và độc tính

- Tác dụng không mong muốn:

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

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

- Độc tính cấp:

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

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

- Độc tính mạn (quen thuốc):

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

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

Chống chỉ định

Suy hô hấp.

Suy gan nặng.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Tương tác thuốc

Phenobarbital là chất gây cảm ứng mạnh các enzym chuyển hóa thuốc ở cytochrom P_{450} , vì vậy làm giảm hoặc mất tác dụng của nhiều thuốc phối hợp.

Các thuốc sau đây khi dùng đồng thời với phenobarbital hoặc các barbiturat khác sẽ bị giảm tác dụng: thuốc chống đông máu dẫn xuất coumarin, sulfamid chống tiểu đường, thuốc chống trầm cảm ba vòng, kháng sinh rifampicin, griseofulvin, các corticoid, viên uống tránh thai...

Bản thân phenobarbital còn gây tự cảm ứng, vì vậy khi dùng lâu dài tác dụng của chính nó cũng bị giảm.

Ngược lại, một số thuốc lại làm tăng tác dụng của phenobarbital, như: phenylbutazon, thuốc an thần kinh và các thuốc ức chế thần kinh khác.

Chế phẩm và liều dùng

Chế phẩm: *Gardenal*, viên nén 15, 50 và 100mg. *Luminal*, dạng tiêm, ống 1mL chứa 200mg.

Liều dùng:

An thần: 30- 120mg/ 24h.

Gây ngủ: 100- 320mg trước khi đi ngủ.

Chống co giật: 100- 300 mg/ 24h, chia 2- 3 lần.

2.4. Các barbiturat khác

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

Các chỉ định và liều dùng của các barbiturat điển hình được trình bày trong bảng 3.5.

Bảng 3.5. Chỉ định và liều dùng của một số barbiturat

Tên thuốc (<i>Biệt dược</i>)	Chỉ định	Liều dùng 24 giờ
Amobarbital (<i>Amytal</i>)	- An thần, gây ngủ, tiền mê - Động kinh	Uống: 100- 200mg Tiêm: 100- 500mg, liều tối đa 1000mg
Aprobarbital (<i>Alurate</i>)	An thần, gây ngủ	Uống: 40mg- 160mg
Butobarbital (<i>Butisol</i>)	- An thần, gây ngủ - Tiền mê	Uống: 50- 100mg
Emtobarbital (<i>Embutal</i>)	- An thần, gây ngủ - Tiền mê	Uống: 20- 100mg/ lần × 1- 3 lần
Phenobarbital (<i>Gardenal</i> , <i>Luminal</i>)	- An thần, gây ngủ - Chống co giật - Tiền mê	Uống, tiêm: 30- 320mg/ 24h
Secobarbital (<i>Seconal</i>)	- Gây ngủ - Tiền mê	Uống 100mg- 300mg
Thiamytal (<i>Surital</i>)	Gây mê tĩnh mạch	Khởi mê 2- 5 μ g/ kg, duy trì mê 25- 50mg
Thiopental	Gây mê tĩnh mạch Điều trị cơn động kinh	Khởi mê 2- 6mg/ kg, sau đó duy trì mê Tối đa 1g/lần gây mê. Tiêm 75 -250mg/lần

3. DẪN XUẤT BENZODIAZEPIN

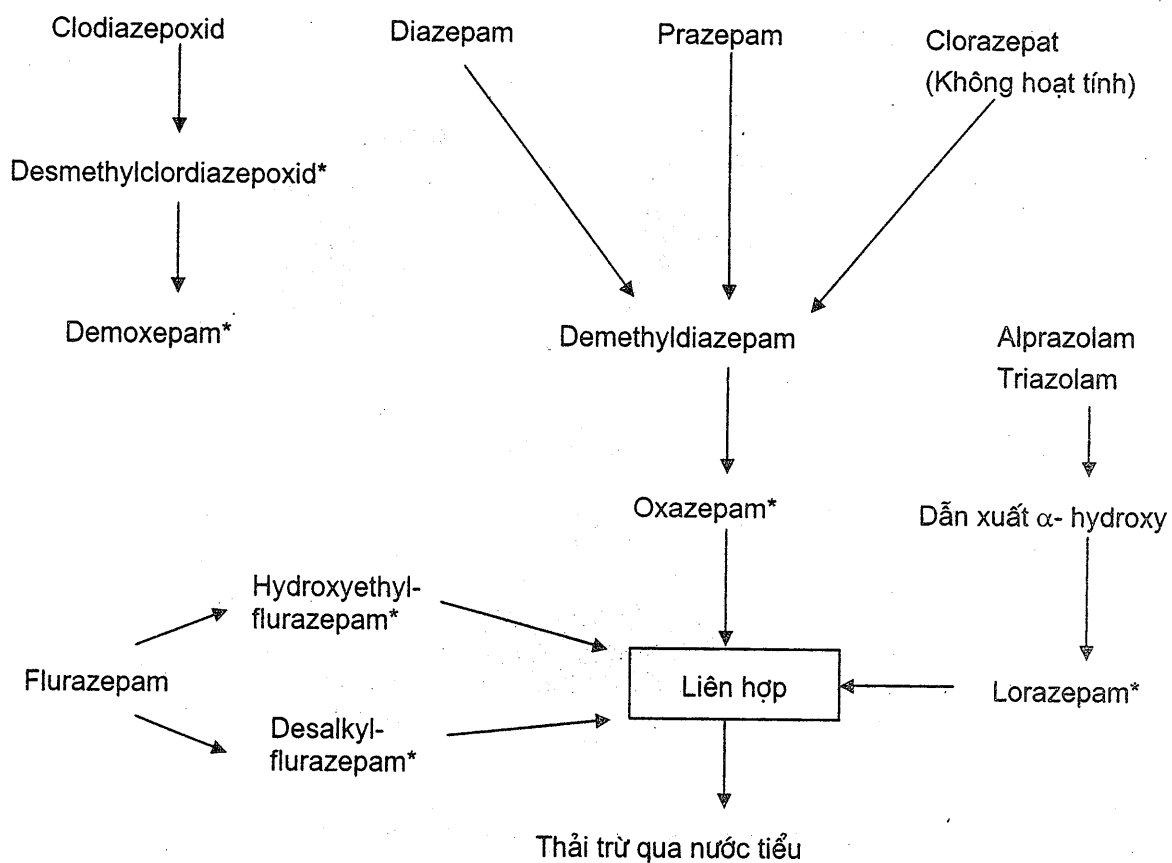
Các thuốc thuộc dẫn xuất benzodiazepin đều có tác dụng an thần, gây ngủ, nhưng do cường độ tác dụng của chúng khác nhau, vì vậy để tiện sử dụng người ta tạm chia thành:

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

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

Dược động học

Các benzodiazepin hấp thu được cả qua đường uống và tiêm. Sau khi uống 30 phút- 6 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, duy trì tác dụng từ 6- 20 giờ. Liên kết với protein huyết tương từ 70- 99%. Thuốc phân bố rộng rãi vào dịch cơ thể, xâm nhập nhanh vào não, qua được nhau thai và sữa mẹ. Các thuốc đều chuyển hóa ở gan bởi nhiều enzym, tạo ra các chất chuyển hóa còn hoạt tính và kéo dài hơn chất mẹ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải khác nhau từ 2- 3 giờ (triazolam) tới 50- 100 giờ (prazepam, flurazepam). Tác dụng của thuốc kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, bệnh nhân suy gan, suy thận (hình 3.2).



Hình 3.2. Chuyển hóa của các benzodiazepin

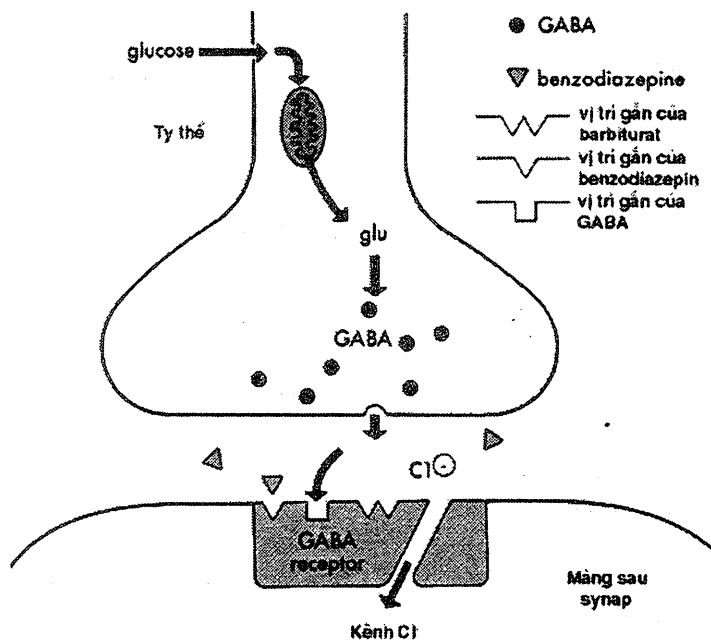
Những thuốc in đậm là những thuốc được dùng ở lâm sàng, (*) chất chuyển hóa có hoạt tính

Tác dụng và cơ chế

- Trên thần kinh trung ương:

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

- + An thần, giảm kích thích, căng thẳng, lo lắng, hồi hộp.
 - + Gây ngủ: benzodiazepin làm giảm thời gian tiềm tàng và kéo dài toàn thể giấc ngủ, tạo giấc ngủ sâu, nhẹ nhàng, giảm ác mộng và giảm bồn chồn.
 - + Chống co giật, động kinh: thuốc có tác dụng với các cơn động kinh cơn nhỏ, động kinh trạng thái. Các thuốc hay dùng điều trị động kinh gồm diazepam, lorazepam, clonazepam và clorazepat.
- Giãn cơ: các benzodiazepin có tác dụng giãn cả cơ vân và cơ trơn khi dùng liều cao nhưng riêng diazepam có tác dụng ngay ở liều an thần.
- Các tác dụng khác: giãn mạch, hạ huyết áp nhẹ nên cũng được phối hợp trong đơn thuốc điều trị cao huyết áp. Ngoài ra, còn có tác dụng chống loạn nhịp.
- Cơ chế tác dụng (hình 3.3).



Hình 3.3. Sơ đồ cơ chế tác dụng của benzodiazepin

Các receptor của benzodiazepin có nhiều ở vỏ não, hệ viền và não giữa. Các receptor này là một phần của phức hợp receptor GABA-kênh Cl⁻.

Bình thường khi chưa dùng benzodiazepin (BZD), các receptor của nó bị protein nội sinh (BZD nội sinh) chiếm giữ, khi đó GABA cũng không gắn vào receptor GABA hoàn toàn, kênh Cl^- đóng. Khi có benzodiazepin, do có ái lực mạnh hơn nên đã đẩy protein và chiếm chỗ đồng thời tạo thuận lợi để GABA gắn được vào receptor GABA làm kênh Cl^- mở ra, Cl^- vào tế bào, gây tăng ưu cực làm tăng ức chế thần kinh trung ương. BZD chủ yếu làm tăng tần suất mở kênh Cl^- qua trung gian GABA.

Chỉ định

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

Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng không mong muốn của benzodiazepin thường gặp là buồn ngủ chóng mặt, mất phối hợp vận động, lú lẫn, hay quên.
- Độc tính cấp: xảy ra khi dùng benzodiazepin quá liều. So với các thuốc an thần gây ngủ khác, quá liều benzodiazepin thường ít nguy hiểm hơn. Tuy nhiên, độc tính tăng khi dùng đồng thời với các chất ức chế thần kinh trung ương khác, nhất là uống rượu. Chất giải độc đặc hiệu là flumazenil - chất đối kháng trên receptor benzodiazepin.
- Độc tính mạn: khi dùng lâu dài cũng bị lệ thuộc thuốc, nếu ngừng đột ngột cũng sẽ gây hội chứng cai thuốc: đau đầu, chóng mặt, dễ bị kích thích, mất ngủ, run cơ, đau nhức xương khớp... Để tránh sự lệ thuộc thuốc thì không nên dùng thuốc kéo dài. Nếu phải dùng kéo dài thì trước khi ngừng thuốc cần giảm liều từ từ.

Chống chỉ định

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

Tương tác thuốc

So với barbiturat thì benzodiazepin ít gây tương tác thuốc hơn. Một số tương tác thuốc thường gặp:

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương có tác dụng hiệp đồng tăng cường nên dễ gây độc tính.
- Cimetidin và isoniazid ức chế chuyển hóa benzodiazepin nên làm tăng tác dụng và độc tính của benzodiazepin.
- Rifampicin gây cảm ứng enzym chuyển hóa làm giảm tác dụng của một số benzodiazepin.

Liều dùng

Các chỉ định chính và liều dùng của các thuốc điển hình trong nhóm được tóm tắt trong bảng 3.6.

Bảng 3.6. Một số đặc tính dược động học, chỉ định chính và liều thường dùng của các benzodiazepin

Tên thuốc (Biệt dược)	Thời gian đạt C _{max} (giờ)	Thời gian bán thải (giờ)	Chỉ định chính	Liều thường dùng
Alprazolam (Xanax)	1- 2	12- 15	An thần	Uống 0,25- 0,5mg × 2- 3 lần/ 24h. Tối đa 4mg/ 24h
Chlodiazepoxid (Librium)	2- 4	15- 40	An thần, tiền mê, cai rượu	10- 20mg × 2- 3 lần/ 24h
Clorazepat (Tranxene)	1- 2	50- 100	An thần, động kinh, cai rượu	Uống 5- 7,5mg × 2 lần/ 24h
Diazepam (Valium, Seduxen)	1- 2	20- 80	An thần, cai rượu, tiền mê, động kinh, co giật, co cơ	Uống, tiêm: 5- 10mg/ lần 1- 4 lần/ 24h tùy chỉ định cơ cơ
Estazolam (ProSom)	2	10- 24	Gây ngủ	Uống: 0,5- 2mg
Flurazepam (Dalmane)	1- 2	40- 100	Gây ngủ	Uống: 15- 30mg
Lorazepam (Ativan)	1- 6	10- 20	An thần, gây ngủ, tiền mê	Uống: 2- 10mg/ 24h
Midazolam (Hypnovel)	0,4- 0,7	1,5- 3	An thần, tiền mê, duy trì mê	Tiêm: 2,5- 7,5mg
Oxazepam (Serax)	2- 4	10- 20	An thần, cai rượu	15- 30mg × 3- 4 lần/ 24h
Prazepam (Centrax)	1- 2	50- 100	An thần	10- 20mg × 2- 3 lần/ 24h
Temazepam (Restoril)	2- 3	10- 40	Gây ngủ	Uống 10- 30mg
Triazolam (Halcion)	1	2- 3	Gây ngủ	Uống 0,125- 0,5mg

4. CÁC DẪN XUẤT KHÁC

4.1. Zolpidem

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

Zolpidem và thuốc tương tự (zaleplon) là dẫn xuất imidazopyridin, tuy có cấu trúc hóa học khác nhưng cơ chế tác dụng giống benzodiazepin và cũng bị đối kháng bởi flumazenil.

Tác dụng và cơ chế

Khác với benzodiazepin, gần không chọn lọc vào các receptor BZD 1, BZD 2 và BZD 3, zolpidem gần chọn lọc chủ yếu trên BZD 1 ở thần kinh trung ương. Vì vậy, thuốc có tác dụng chủ yếu là an thần, gây ngủ, ít có tác dụng giãn cơ và chống động kinh. Thuốc ít ảnh hưởng tới người bình thường và ít gây lệ thuộc thuốc khi dùng lâu dài. Thuốc chủ yếu dùng điều trị mất ngủ.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc dung nạp tốt ở liều điều trị, tác dụng không mong muốn chủ yếu liên quan đến thần kinh trung ương và tiêu hóa.

- Trên thần kinh trung ương: buồn ngủ, ngủ lịm, đau đầu, chóng mặt, lú lẫn.
- Trên tiêu hóa: buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, táo bón.

Chế phẩm và liều dùng

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

4.2. Buspiron

Dược động học

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

Tác dụng và cơ chế

Thuốc có tác dụng an thần, chống lo âu nhưng không gây ngủ, không chống co giật và không có tác dụng giãn cơ. Thuốc cũng không gây hiện tượng lệ thuộc thuốc khi dùng kéo dài.

Tuy nhiên, thuốc phải được dùng nhiều ngày hoặc hàng tuần mới có tác dụng nên chủ yếu dùng cho các trường hợp lo âu mạn tính, không dùng cho cơn cấp tính.

Cơ chế: khác với benzodiazepin và barbiturat, buspiron không tác dụng trực tiếp trên receptor của GABA mà chủ yếu kích thích từng phần trên receptor của serotonin (5- HT_{1A}). Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng yếu trên receptor dopamin.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là buồn nôn, đau đầu, chóng mặt.

Chế phẩm và liều dùng

Buspar, khởi đầu 5mg × 3 lần/ 24h, sau đó tăng lên 10mg × 3 lần/ 24h.

Các chất tương tự: ipsapiron và gepiron.

4.3. Glutethimid và methyprylon

Glutethimid và methyprylon là dẫn xuất piperidindion, có tác dụng an thần gây ngủ trung bình, ngoài ra còn có tác dụng chống co giật tương tự phenobarbital. Tuy nhiên do hấp thu không đều qua đường tiêu hóa nên nồng độ thuốc trong huyết tương không ổn định. Thuốc gây tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, trụy tim mạch, giãn đồng tử và loạn porphyrin cấp. Mức độ tác dụng không mong muốn còn nặng hơn barbiturat nên ít dùng.

4.4. Methaqualon và mecloqualon

Là dẫn xuất quinazolone có tác dụng an thần, gây ngủ, chống ho và chống co thắt. Liều cao gây ảo giác và rối loạn tâm thần nên hiện nay rất ít dùng.

THUỐC GIẢM ĐAU TRUNG ƯƠNG

MỤC TIÊU

1. Phân loại được các thuốc giảm đau trung ương. Liệt kê được các opioid theo chỉ định thường dùng.
2. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc chủ vận trên receptor opioid.
3. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc chủ vận-đối kháng hỗn hợp và chủ vận từng phần trên receptor opioid.
4. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc đối kháng đơn thuần trên receptor opioid.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm về thuốc giảm đau

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

Trong chương này, chúng tôi trình bày loại thuốc giảm đau trung ương (thuốc giảm đau gây ngủ), nhóm opioid. Thuốc có tác dụng giảm đau mạnh, giảm đau sâu trong nội tạng.

1.2. Receptor của các opioid và morphin nội sinh

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

- Receptor mu (μ): khi kích thích gây tác dụng giảm đau, ức chế hô hấp, co đồng tử, giảm co bóp cơ trơn dạ dày, ruột và gây sảng khoái.
- Receptor kappa (κ): khi kích thích cũng có tác dụng giảm đau, suy hô hấp, co đồng tử và an thần.

- Receptor delta (δ): chưa được nghiên cứu đầy đủ trên người, nhưng trên động vật khi kích thích cũng có tác dụng giảm đau.

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

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

- Enkephalin: (Leu- enkephalin, Met- enkephalin) có tác dụng ưu tiên trên receptor δ .
- Endorphin: (α Neo- endorphin, β - Neo- endorphin) có tác dụng ưu tiên trên receptor μ .
- Dynorphin: (Dynorphin A, Dynorphin B), có tác dụng ưu tiên trên receptor k .

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

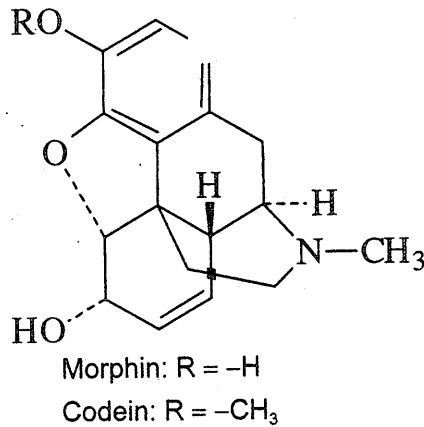
1.3. Tác dụng và cơ chế chung của thuốc giảm đau trung ương (xem thêm bảng 3.7)

- Tác dụng đặc hiệu trên receptor opioid và bị mất tác dụng bởi chất đối kháng là naloxon và naltrexon.
- Tác dụng giảm đau mạnh, chọn lọc và sâu nội tạng.
- Có tác dụng an thần, gây ngủ.
- Gây ức chế hô hấp.
- Làm giảm nhu động ruột.
- Gây sảng khoái và gây nghiện.

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

1.4. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng (hình 3.4)

- Các thuốc trong nhóm đều có cấu trúc nhân phenanthren tương tự morphin - là cấu trúc quyết định tác dụng giảm đau của các thuốc.
- Khi thay đổi nhóm $-OH$ ở vị trí C_3 và C_6 trong phân tử morphin thì một số tác dụng dược lý và đặc tính dược động học cũng thay đổi.



Hình 3.4. Cấu trúc hóa học chung của opioid

- + Khi methyl hóa nhóm -OH ở vị trí C₃, tác dụng giảm đau gây nghiện giảm, tác dụng giảm ho tăng lên, đồng thời sinh khả dụng qua đường uống của thuốc cũng tốt hơn morphin. Ví dụ: methyl morphin (codein).
- + Acetyl hóa nhóm -OH ở C₃ và/ hoặc C₆, thuốc xâm nhập qua hàng rào máu não tốt hơn morphin, tác dụng giảm đau gây nghiện tăng lên. Ví dụ: diacetyl morphin (heroin).
- + Khử H của -OH ở C₆, tạo nhóm ceton hoặc ester hóa thì tác dụng giảm đau và độc tính cũng tăng, nhưng thời gian tác dụng lại ngắn như oxymorphon, hydromorphon.

1.5. Phân loại

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

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

2. THUỐC CHỦ VẬN TRÊN RECEPTOR OPIOID

2.1. Các opioid tự nhiên

2.1.1. Morphin

Dược động học

Thuốc hấp thu được qua đường uống, đường tiêm và đường hô hấp. Hấp thu thuốc qua đường tiêm nhanh và mạnh hơn, vì đường uống thuốc chuyển hóa qua gan lần đầu lớn, sinh khả dụng thấp (khoảng 25%). Sau khi uống 30- 60 phút, đạt



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

Tác dụng

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

- Trên thần kinh trung ương:

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

Cơ chế giảm đau: morphin có tác dụng chọn lọc trên receptor μ , làm giảm giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh (như chất P, acid glutamic) và làm tăng ngưỡng chịu đau.

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

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

- Trên hô hấp:

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

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

- Trên tuần hoàn:

Liều điều trị, thuốc ít ảnh hưởng tới tuần hoàn. Liều cao, thuốc làm chậm nhịp tim, giãn mạch và hạ huyết áp (có thể do thuốc kích thích trung tâm phó

giao cảm, ức chế trung tâm vận mạch ở hành não và tăng tiết histamin). Các chất đối kháng với opioid, các kháng histamin và thuốc hủy phó giao cảm làm giảm hoặc mất tác dụng trên tuần hoàn của morphin và các opioid.

- Trên tiêu hóa:

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

- Trên tiết niệu:

Morphin làm co cơ vòng bàng quang, gây bí tiểu tiện.

- Các tác dụng khác:

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

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

+ Tăng tiết hormon tuyến yên.

+ Giảm chuyển hóa, giảm oxy hóa.

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

+ Giảm tiết dịch, nhưng tăng tiết mồ hôi.

Chỉ định

- Đau nặng hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác: sỏi thận, sỏi mật, ung thư, chấn thương, sau phẫu thuật, sản khoa, nhồi máu cơ tim.
- Phù phổi cấp thể nhẹ và vừa.
- Tiền mê.

Tác dụng không mong muốn và độc tính

- Tác dụng không mong muốn: thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, táo bón, ức chế hô hấp, co đồng tử, tăng áp lực đường mật, bí tiểu, mày đay, ngứa...
- Độc tính cấp: khi dùng liều 0,05 - 0,06g, liều gây chết là 0,1 - 0,15g.

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

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

- Độc tính mạn (nghiện thuốc)

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

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

Chống chỉ định và thận trọng

- Suy hô hấp, hen phế quản.
- Chấn thương não hoặc tăng áp lực sọ não.
- Trạng thái co giật.
- Nhiễm độc rượu cấp.
- Đang dùng các IMAO.
- Trẻ em dưới 30 tháng tuổi.
- Suy gan nặng.
- Đau bụng cấp không rõ nguyên nhân.
- Thận trọng với người cao tuổi và người mang thai.

Tương tác thuốc

- Với thuốc ức chế thần kinh trung ương khác: thuốc giảm đau gây ngủ, an thần gây ngủ, liệt thần... làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của morphin.
- Với IMAO gây trụy tim mạch, hôn mê, có thể tử vong. Vì vậy, không được phối hợp morphin với các IMAO.

Chế phẩm và liều dùng

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

Tiêm dưới da, tiêm bắp: Người lớn 5- 20mg × 2- 4 lần/ 24h.

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

Uống: 10mg/ lần × 2- 4 lần/ 24 giờ. Có thể tăng đến 60- 100mg/ 24 giờ tùy theo mức độ quen thuốc và mức độ đau.

2.1.2. Codein

Dược động học

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

Tác dụng và chỉ định

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

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

Chống chỉ định

- Mẫn cảm thuốc.
- Trẻ em dưới 1 tuổi.
- Bệnh gan.
- Suy hô hấp.

Chế phẩm và liều dùng

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

Dạng phối hợp trong chế phẩm giảm đau với paracetamol (*Efferalgan codeine, Dafalgan codeine...*); với aspirin (*Empirin*).

Dạng phối hợp trong chế phẩm giảm ho: *Acodine, Codepect...*

Liều dùng:

Giảm đau: 15- 60mg/lần, mỗi lần dùng cách nhau 4 giờ, tối đa 240mg/24h.

Giảm ho: 10- 20mg/ lần × 3- 4 lần/ 24h.

2.1.3. Các opioid tự nhiên khác

Các dẫn xuất khác của morphin rất nhiều, một số chất điển hình là: heroin, hydromorphon, hydrocodein, dionin, hydrocodon... Trong các chất này, heroin gây nghiện mạnh, vì vậy hiện nay không được dùng trong điều trị.

- Hydromorphon: là chất chủ vận mạnh trên receptor μ , tác dụng mạnh hơn morphin khoảng 5- 10 lần. Thuốc có thể dùng đường uống, đường tiêm. Các đặc điểm tác dụng tương tự morphin. Chỉ định chủ yếu là giảm đau và giảm ho.
- Các thuốc khác: oxycodon, hydrocodon, dihydrocodein, chủ yếu là chất chủ vận yếu hoặc trung bình trên receptor của opioid (tác dụng yếu hơn morphin). Các thuốc này cũng được dùng làm thuốc giảm ho và giảm đau. Để làm thuốc giảm đau thường phối hợp với các thuốc giảm đau ngoại vi. Ví dụ: hydrocodon với ibuprofen (*Vicoprofen*), oxycodon với paracetamol (*Percoda, Tylox*)...

2.2. Các opioid tổng hợp

2.2.1. Pethidin

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



Dược động học

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

Tác dụng

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

Chỉ định

Tương tự morphin.

Giảm đau trong trường hợp đau nặng.

Tiền mê.

Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn tương tự morphin nhưng ít gây táo bón và ít gây bí tiểu hơn.

Độc tính: khác với morphin, liều độc của pethidin gây các biểu hiện kích thích tương tự ngộ độc atropin (tim nhanh, giãn đồng tử, khô miệng, tăng phản xạ, ảo giác, co giật).

Gây nghiện tương tự morphin và cũng dung nạp chéo với các opioid khác.

Chống chỉ định

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

Chế phẩm và liều dùng

Chế phẩm: *Dolosal*, *Dolargan*, viên nén 25mg, ống tiêm 100mg/ 2mL.

Liều thường dùng: 75 - 100mg/ 24h.

Dẫn xuất khác của pethidin

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

2.2.2. Methadon

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

Dược động học

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

Tác dụng

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

Chỉ định

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

Các chỉ định khác tương tự morphin.

Chế phẩm và liều dùng

Viên nén 2,5mg, thuốc đạn 5mg, ống tiêm 5 và 10mg.

Giảm đau: uống hoặc đặt 2,5- 5mg ; tiêm 5- 10mg. Liều tối đa : 10mg/ lần, 30mg/ 24h.

Cai nghiện: uống 5- 10mg \times 2 - 3 lần/ 24h. Dợt điều trị 2- 3 ngày.

Acetyl methadol là dẫn xuất của methadon có thời gian bán thải dài hơn, nên chỉ cần dùng 1 liều là duy trì tác dụng được 2- 3 ngày.

2.2.3. Fentanyl

Fentanyl là thuốc có hoạt tính mạnh, tác dụng chọn lọc trên receptor μ . Tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin khoảng 80 lần, nhưng tác dụng ngắn hơn. Đạt tác dụng tối đa sau khi tiêm 2- 3 phút.

Fentanyl chủ yếu dùng tiền mê hoặc dùng gây mê an thần giảm đau (phối hợp với droperidol) và giảm đau sau phẫu thuật. Thuốc gây ức chế hô hấp ít hơn morphin. Liều cao gây co cơ.

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

2.2.4. Dextropropoxyphen (propoxyphen)

- Dextropropoxyphen hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 1- 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Duy trì tác dụng 4- 5 giờ. Chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng phản ứng demethyl hóa tạo ra norpropoxyphen còn hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải của propoxyphen từ 6- 12 giờ, của norpropoxyphen là 30 giờ.
- Thuốc có tác dụng chủ vận trên receptor μ : tác dụng tương tự morphin nhưng yếu hơn. Liều 120mg dextropropoxyphen cho tác dụng giảm đau bằng 60mg codein và bằng 600mg aspirin. Tác dụng không mong muốn tương tự codein như: buồn ngủ, nôn, buồn nôn, chán ăn, táo bón... Dextropropoxyphen ít gây sảng khoái nên ít bị lạm dụng. Để làm thuốc giảm đau, trong lâm sàng cũng thường phối hợp với paracetamol (*Di- antalvic*).

2.2.5. Tramadol

Tramadol là thuốc giảm đau tổng hợp mới. Thuốc có tác dụng chủ vận yếu trên receptor μ . Ngoài ra, thuốc còn tác dụng theo cơ chế ức chế thu hồi noradrenalin và serotonin ở thần kinh trung ương. Thuốc thường dùng cho các trường hợp đau mạn.

2.2.6. Dextromethorphan

Thuốc không gây ngủ, không gây nghiện, không giảm đau, không ảnh hưởng tới nhu động ruột và sự tiết dịch ở đường hô hấp. Thuốc ức chế trung tâm ho, giảm ho mạnh hơn codein nên chủ yếu điều trị ho do các nguyên nhân: ho do kích ứng, ho do nhiễm khuẩn và dùng chuẩn bị cho nội soi phế quản.

3. THUỐC CHỦ VẬN - ĐỐI KHÁNG HỖN HỢP VÀ CHỦ VẬN TỪNG PHẦN

Các thuốc trong nhóm là chất chủ vận toàn phần trên receptor k và đối kháng hoặc chủ vận từng phần trên receptor μ .

3.1. Pentazocin

Dược động học

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

Tác dụng

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

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

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

Chỉ định

Các trường hợp đau nặng.

Tác dụng không mong muốn

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

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

3.2. Các thuốc khác

Nalbuphin, butorphanol, buprenorphin, meptazinol, dezocin...có tác dụng tương tự pentazocin.

Bảng 3.7. Một số đặc tính của thuốc giảm đau trung ương

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

4. THUỐC ĐỐI KHÁNG ĐƠN THUẬN TRÊN RECEPTOR OPIOID

Có 2 chất đối kháng trên receptor opioid điển hình là naloxon và naltrexon. Cả hai chất đều là dẫn xuất của morphin, có tác dụng đối kháng đơn thuần trên receptor opioid, ít ảnh hưởng tới các receptor khác và hầu như không có tính chủ vận, trừ khi dùng liều rất cao.

4.1. Naloxon

Dược động học

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

Tác dụng

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

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

Chỉ định

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

Tác dụng không mong muốn

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

Chế phẩm và liều dùng

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

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

4.2. Naltrexon

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

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

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

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

THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cơ chế tác dụng chung và phân loại theo cơ chế của các thuốc chống động kinh.
2. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và tương tác của các thuốc chống động kinh được đề cập đến trong bài.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

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

1.2. Cơ chế tác dụng của các thuốc chống động kinh

Có 4 cơ chế:

Ức chế kênh Na^+

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

Ức chế kênh Ca^{++}

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

4. THUỐC ĐỐI KHÁNG ĐƠN THUẦN TRÊN RECEPTOR OPIOID

Có 2 chất đối kháng trên receptor opioid điển hình là naloxon và naltrexon. Cả hai chất đều là dẫn xuất của morphin, có tác dụng đối kháng đơn thuần trên receptor opioid, ít ảnh hưởng tới các receptor khác và hầu như không có tính chủ vận, trừ khi dùng liều rất cao.

4.1. Naloxon

Dược động học

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

Tác dụng

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

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

Chỉ định

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

Tác dụng không mong muốn

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

Chế phẩm và liều dùng

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

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

4.2. Naltrexon

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

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

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

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

THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cơ chế tác dụng chung và phân loại theo cơ chế của các thuốc chống động kinh.
2. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và tương tác của các thuốc chống động kinh được đề cập đến trong bài.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

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

1.2. Cơ chế tác dụng của các thuốc chống động kinh

Có 4 cơ chế:

Ức chế kênh Na^+

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

Ức chế kênh Ca^{++}

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





**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tăng hoạt tính của GABA

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

- Ức chế GABA- transaminase, là enzym làm bất hoạt GABA, do đó làm tăng nồng độ GABA trong não và tăng hoạt tính ức chế thần kinh trung ương (vigabatrin và acid valproic cũng tác dụng một phần theo cơ chế này).
- Làm hoạt hóa của receptor GABA_A hậu sinap, làm cho kênh Cl^- dễ dàng mở ra (như: phenobarbital và các benzodiazepin).
- Có thể tác dụng vào receptor tiền sinap làm tăng giải phóng GABA (như gabapentin).

Giảm hoạt tính của glutamat

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

1.3. Phân loại

Dựa vào cơ chế tác dụng, chia thuốc chống động kinh thành 4 nhóm (bảng 3.8).

Bảng 3.8. Phân loại các thuốc chống động kinh theo cơ chế tác dụng

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

2. CÁC THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

2.1. Phenytoin (Diphenylhydantoin)

Dược động học

Phenytoin là một acid yếu, ít tan trong nước. Tiêm bắp, thuốc có thể gây kích ứng tại chỗ tiêm, hấp thu chậm và không hoàn toàn nên thuốc chủ yếu dùng đường uống. Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương đạt được sau khi

uống là 3- 12 giờ. Thuốc phân phối đến khắp các mô. Liên kết với protein, chủ yếu là albumin (90%). Nồng độ thuốc ở thân kinh trung ương tương đương trong huyết tương. Phần lớn được chuyển hóa qua gan, thải qua mật và thận dưới dạng không hoạt tính.

Tác dụng và cơ chế

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

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

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

Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng chống loạn nhịp tim (xem bài thuốc điều trị loạn nhịp tim).

Cơ chế tác dụng: liều điều trị, phenytoin làm ổn định màng tế bào do làm chậm sự phục hồi của kênh Na^+ từ trạng thái không hoạt động trở về trạng thái hoạt động. Liều cao (gấp 5- 10 lần liều điều trị), phenytoin còn tác dụng theo nhiều cơ chế khác như làm giảm tính tự động, tăng hoạt tính của GABA...

Chỉ định

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

Tác dụng không mong muốn

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

Chống chỉ định

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

Tương tác thuốc

- Chloramphenicol, dicumarol, disulfiram, isoniazid, cimetidin... làm giảm chuyển hóa của phenytoin nên tăng nồng độ thuốc trong máu.
- Phenytoin còn làm tăng chuyển hóa của corticoid, làm giảm hiệu lực của viên tránh thai đường uống.
- Khi phối hợp phenytoin với carbamazepin, phenytoin với theophylin sẽ làm giảm tác dụng của nhau.

Chế phẩm và liều dùng

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

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

Trẻ em: 5- 10mg/ kg/ 24h.

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

2.2. Carbamazepin

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

Dược động học

Carbamazepin hấp thu chậm qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 4- 8 giờ và duy trì tác dụng 24 giờ. Thuốc phân phối nhanh vào mô, liên kết với protein huyết tương khoảng 75%. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương trong huyết tương. Thuốc bị chuyển hóa ở gan bằng phản ứng hydroxyl hóa và liên hợp. Thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dạng không có hoạt tính, dưới 3% có hoạt tính. Thời gian bán thải từ 10- 20 giờ.

Tác dụng và cơ chế tác dụng

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

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

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

Cơ chế: ức chế sự phục hồi của kênh Na^+ giống như phenytoin.

Chỉ định

- Động kinh toàn bộ thể co cứng - giật rung.
- Động kinh cục bộ đơn giản và phức hợp, đặc biệt là thể tâm thần vận động.
- Đau do nguyên nhân thần kinh như: đau dây thần kinh sinh ba, đau trong zona, giang mai thần kinh...

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn thần kinh: kích thích, co giật, hôn mê và suy hô hấp. Dùng lâu, thuốc gây chóng mặt, mất điều vận, nhìn lóa, nhìn đôi và các rối loạn tâm thần vận động khác.
- Rối loạn về huyết học: thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt...
- Phản ứng dị ứng: viêm da, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ưa eosin, lách to...
- Ngoài ra, có thể gây nôn, buồn nôn, rối loạn tim mạch.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Người có tiền sử loạn tạo máu và suy tuỷ.
- Blocc nhĩ thất.
- Người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu.

Tương tác thuốc

- Carbamazepin là thuốc gây cảm ứng mạnh enzym ở gan, do đó làm tăng chuyển hóa của nhiều thuốc khi dùng cùng với nó. Ví dụ: phenytoin, viên uống tránh thai, warfarin, corticoid...
- Phenobarbital, phenytoin có thể làm tăng chuyển hóa, nên làm giảm tác dụng của carbamazepin.
- Propoxyphen và erythromycin ức chế chuyển hóa carbamazepin, do đó làm tăng tác dụng và tăng độc tính của carbamazepin.

Chế phẩm và liều dùng

Tegretol, viên nén 100, 200 và 400mg.

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

Người lớn: 600- 1200mg/ 24h.

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

2.3. Phenobarbital (*Luminal, Gardenal*)

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

Tác dụng chống động kinh và cơ chế

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

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

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

Cơ chế: tác dụng chống động kinh của phenobarbital là thông qua receptor GABA.

Liều dùng

Người lớn: 1- 5mg/ kg/ 24h.

Trẻ em: 3-5mg/ kg/ 24h.

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

2.4. Primidon (*Mysoline*)

Primidon, dẫn xuất của deoxybarbiturat. Vào cơ thể primidon chuyển hóa thành phenobarbital. Tác dụng chống động kinh tương tự như phenobarbital.

Primidon được dùng điều trị động kinh toàn bộ thể co cứng- giật rung, động kinh cục bộ đơn giản và phức tạp, đôi khi còn dùng cả với động kinh thể múa giật ở trẻ em.

Liều dùng: người lớn 750- 1500mg, trẻ em 10- 25mg/ kg.

2.5. Acid valproic

Dược động học

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

Tác dụng và cơ chế

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

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

Cơ chế tác dụng: acid valproic chống động kinh theo nhiều cơ chế:

- Kéo dài thời gian phục hồi của kênh Na^+ , do đó làm ổn định màng tế bào.
- Làm tăng hoạt tính của các enzym tổng hợp GABA và ức chế các enzym làm mất hoạt tính GABA như GABA- transaminase.
- Ức chế nhẹ kênh Ca^{++} loại T tương tự ethosuximid.

Chỉ định

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

Tác dụng không mong muốn

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

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Viêm gan cấp hoặc mạn tính.

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Rối loạn chức năng tụy.

Tương tác thuốc

- Acid valproic ức chế enzym chuyển hóa của phenobarbital, carbamazepin và phenytoin, làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương.
- Acid valproic dùng kết hợp với clonazepam làm tăng hiệu quả điều trị động kinh cơn vắng nhưng cũng làm tăng độc tính của thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

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

Liều khởi đầu: 15mg/ kg/ 24h.

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

Liều duy trì trung bình: 60mg/ kg/ 24h.

2.6. Ethosuximid

Dược động học

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

Tác dụng và cơ chế

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

Cơ chế: ức chế kênh Ca^{++} loại T.

Chỉ định

Điều trị động kinh cơn nhỏ.

Tác dụng không mong muốn

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

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Bệnh gan hoặc thận nặng.

Chế phẩm và liều dùng

Zarontin, viên nén, nang 250mg, siro 50mg/ mL.

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

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

2.7. Benzodiazepin

Các benzodiazepin được dùng đầu tiên trên lâm sàng làm thuốc gây ngủ. Về tác dụng dược lý đã được đề cập đến ở bài "Thuốc an thần gây ngủ". Tuy phần lớn các benzodiazepin đều có tác dụng chống động kinh, nhưng chỉ có một số thuốc được dùng trong lâm sàng là: clonazepam, clorazepat, diazepam và lorazepam.

Cơ chế tác dụng

- Benzodiazepin làm tăng hoạt tính của receptor $GABA_A$, qua đó làm mở kênh Cl^- dễ dàng và làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

- Nồng độ cao, benzodiazepin tác dụng theo cùng cơ chế với phenytoin, carbamazepin và acid valproic là ức chế sự phóng điện với tần suất cao của các tế bào thần kinh trung ương thông qua việc ức chế hoạt động của kênh Na^+ .

Liều dùng

- Diazepam: người lớn: 5- 10mg/ lần. Liều tối đa 20mg/ lần, 100mg/ 24h.
- Clonazepam: Liều khởi đầu: người lớn 1,5 mg/ 24h, trẻ em 0,01- 0,03mg/ kg/ 24h, chia 2- 3 lần. Liều tối đa: người lớn 20mg/ 24h, trẻ em 0,2mg/ kg/ 24h.
- Clorazepat: liều khởi đầu: người lớn 22,5mg/ 24h chia 3 lần, trẻ em 15mg/ 24h. Liều tối đa: người lớn 90mg/ 24h, trẻ em 60mg/ 24h.

2.8. Các thuốc chống động kinh khác

Trimethadion (Tridione)

Trimethadion là dẫn xuất của oxazolindion, có tác dụng với động kinh cơn vắng, cơ chế tác dụng tương tự ethosuximid, nhưng hiện nay ethosuximid được ưa dùng hơn để điều trị động kinh cơn vắng vì hiệu quả điều trị cao hơn và ít tác dụng không mong muốn.

Liều dùng: Người lớn: 900- 2400mg/ 24h.

Trẻ em: 300- 900mg/ 24h.

Gabapentin (Neurontin)

Gabapentin là thuốc chống động kinh mới, có tác dụng đối với động kinh cục bộ. Cơ chế tác dụng của gabapentin là làm tăng nồng độ của GABA trong não.

Tác dụng không mong muốn có thể gặp là mệt mỏi, ngủ gà, chóng mặt và mất điều vận.

Liều thường dùng: 900- 1800mg/ 24h, chia 3 lần.

Lamotrigin (Lamictal)

Lamotrigin là dẫn xuất của phenyltriazin, có cơ chế tương tự như phenytoin (ức chế kênh Na^+). Thuốc có tác dụng đối với động kinh cục bộ, động kinh toàn bộ thể co cứng- giật rung. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng trên cả động kinh cơn nhỏ.

Tác dụng không mong muốn thường gặp là chóng mặt, nhức đầu, nhìn mờ, song thị, mất điều vận và phản ứng dị ứng (nghiêm trọng nhất là hội chứng Stevens- Johnson).

Liều dùng: khởi đầu: 50mg/ 24h, sau đó tăng dần cho đến khi đạt hiệu quả; liều duy trì là 300- 500mg/ 24h, chia 2 lần.

Vigabatrin (Sabril)

Vigabatrin có tác dụng chống động kinh do ức chế không thuận nghịch GABA- transaminase, làm tăng nồng độ GABA trong não. Vigabatrin có tác dụng với cả động kinh cục bộ lẫn động kinh toàn bộ. Tác dụng không mong muốn thường gặp là ức chế thần kinh trung ương như ngủ gà, chóng mặt, rối loạn hành vi và rối loạn tâm thần.

THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

MỤC TIÊU

1. Phân loại được các thuốc kích thích thần kinh trung ương theo vị trí tác dụng.
2. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc kích thích thần kinh trung ương được đề cập đến trong bài.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Đặc điểm chung

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

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

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

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

1.2. Phân loại

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

- Thuốc tác dụng ưu tiên trên vỏ não, làm tăng hoạt động tự nhiên, giảm mệt mỏi, tạo cảm giác khoan khoái: cafein, amphetamin, pipradrol...
- Thuốc tác dụng ưu tiên trên hành não, tác dụng trên trung tâm hô hấp và tuần hoàn trực tiếp hoặc gián tiếp qua phản xạ: niketamid, pentylentetrazol, camphora, lobelin, bemegrid...
- Thuốc tác dụng ưu tiên trên tủy sống, làm tăng phản xạ tủy: strychnin.

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

2. THUỐC TÁC DỤNG ƯU TIÊN TRÊN VỎ NÃO

Cafein

Cafein, theophylin và theobromin là ba chất thuộc dẫn xuất xanthin được chiết từ cà phê, chè, ca cao hoặc tổng hợp từ acid uric. Trong dẫn xuất xanthin, cafein là có tác dụng rõ trên thân kinh trung ương, hai chất còn lại có tác dụng yếu, không trình bày ở phần này.

Dược động học

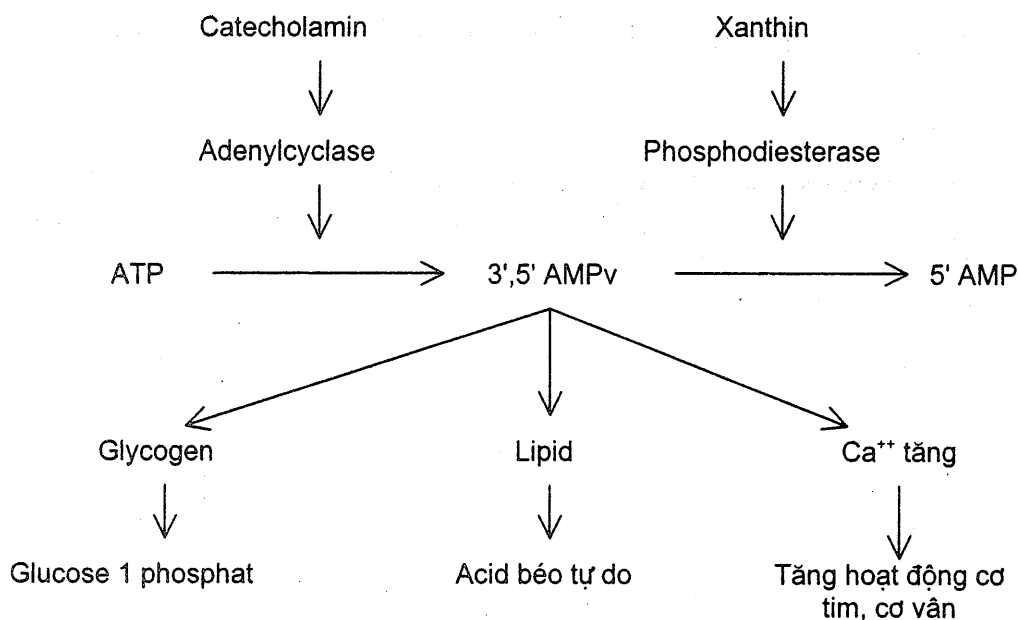
Thuốc hấp thu nhanh qua đường uống và đường tiêm, sinh khả dụng qua đường uống đạt trên 90%. Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống thuốc khoảng 1 giờ. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể, qua nhau thai và sữa mẹ, thể tích phân bố 0,4- 0,6L/ kg. Chuyển hóa ở gan bằng phản ứng demethyl và oxy hóa. Thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dạng đã chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 3- 7 giờ, kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non.

Tác dụng

- Trên thân kinh trung ương: cafein kích thích ưu tiên trên vỏ não làm giảm các cảm giác mệt mỏi, buồn ngủ. Làm tăng hưng phấn vỏ não, tăng nhận cảm của các giác quan do đó tăng khả năng làm việc và làm việc minh mẫn hơn. Tuy nhiên, nếu dùng cafein liên tục và kéo dài thì sau giai đoạn hưng phấn là ức chế. Liều cao, cafein tác dụng trên toàn bộ hệ thần kinh gây cơn giật rung.
- Trên hệ tuần hoàn: cafein kích thích làm tim đập nhanh, mạnh, tăng lưu lượng tim và lưu lượng mạch vành nhưng tác dụng kém theophylin. Ở liều điều trị, thuốc ít ảnh hưởng tới huyết áp.
- Trên hệ hô hấp: kích thích trung tâm hô hấp, làm giãn phế quản và giãn mạch phổi. Tác dụng này càng rõ khi trung tâm hô hấp bị ức chế.
- Trên hệ tiêu hóa: thuốc làm giảm nhu động ruột, gây táo bón, tăng tiết dịch vị (có thể gây loét dạ dày- tá tràng).
- Trên cơ trơn: thuốc có tác dụng giãn cơ trơn mạch máu, mạch vành, cơ trơn phế quản và cơ trơn tiêu hóa. Đặc biệt, tác dụng giãn cơ trơn càng rõ khi cơ trơn ở trạng thái bị co thắt.
- Trên thận: thuốc làm giãn mạch thận, tăng sức lọc cầu thận, giảm tái hấp thu Na^+ nên có tác dụng lợi tiểu. Tuy nhiên, tác dụng lợi tiểu của cafein kém theophylin và theobromin.
- Tác dụng khác: tăng hoạt động của cơ vân, tăng chuyển hóa.

Cơ chế: dẫn chất xanthin ngăn cản phân hủy AMPv do ức chế cạnh tranh với phosphodiesterase. Nồng độ AMPv tăng sẽ thúc đẩy các phản ứng làm tăng calci nội bào, tăng hoạt động cơ vân, cơ tim, tăng chuyển hóa, tăng phân hủy lipid, tăng glucose máu (sơ đồ 3.1).





Sơ đồ 3.1. Cơ chế tác dụng của dẫn chất xanthin

Chỉ định

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

Suy hô hấp, tuần hoàn.

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

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy mạch vành, nhồi máu cơ tim.

Nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 1mL dung dịch 0,7%.

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

3. THUỐC KÍCH THÍCH ƯU TIÊN TRÊN HÀNH NÃO

3.1. Niketamid

Là thuốc tổng hợp, là diethylamid của acid nicotinic. Thuốc hấp thu qua đường uống và tiêm.

Tác dụng

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

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

Chỉ định

Suy tuần hoàn và suy hô hấp vừa và nhẹ.

Tác dụng không mong muốn

Liều cao có thể gây cơn co giật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Người có tiền sử động kinh.

Tăng huyết áp.

Chế phẩm và liều dùng

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

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

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

3.2. Pentylentetrazol

Tác dụng

Kích thích trung tâm hô hấp và tuần hoàn ở hành não. Thuốc có tác dụng rõ khi các trung tâm hô hấp và tuần hoàn bị ức chế làm thở nhanh, thở sâu, tăng hoạt động của tim, tăng huyết áp. Không tác dụng trực tiếp trên tim mạch. Liều cao, gây co giật.

Chỉ định

Trợ tim mạch, trợ hô hấp khi trung tâm hô hấp và vận mạch bị ức chế.

Gây cơn co giật để điều trị bệnh tâm thần.

Liều dùng

Biệt dược: *Pentetrazol, Cardiazol, Corazol*.

Uống, tiêm bắp: 0,1- 0,2g/ 24h.

Tiêm tĩnh mạch 2- 5mL dung dịch 10%.

3.3. Bemegrid

Là chất tổng hợp, có cấu trúc hóa học tương tự barbiturat nhưng đối kháng với barbiturat. Bemegrid kích thích trực tiếp trung tâm hô hấp và tuần hoàn ở hành não, làm tăng nhịp tim, tăng huyết áp, tăng biên độ và tần số hô hấp.

Ngoài ra, bemegrid còn kích thích thần kinh vận động, làm tăng dẫn truyền xung động thần kinh nên còn được dùng điều trị chứng đau dây thần kinh, đau thắt lưng. Liều cao, thuốc gây co giật nhưng mức độ nhẹ hơn pentetrazol.

Chỉ định và liều dùng

Điều trị viêm dây thần kinh: 0,025- 0,05g/ 24h.

Điều trị ngộ độc barbiturat: 0,05g/ lần, dùng nhiều lần trong ngày.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Tăng huyết áp.

Động kinh.

Không phối hợp với glycosid tim, reserpin.

3.4. Camphora

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

4. THUỐC TÁC DỤNG ƯU TIÊN TRÊN TỬ SỐNG

Strychnin

Tác dụng và cơ chế

Là alcaloid của hạt mã tiền.

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

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

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

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

Cơ chế: strychnin tác dụng chọn lọc và đối kháng cạnh tranh với glycin trên receptor glycin ở tủy sống. Liều cao tác động cả lên receptor glycin ở não.

Chỉ định

Điều trị nhược cơ.

Mệt mỏi, mới ốm dậy, ăn kém ngon.

Yếu cơ thất, liệt dương.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Tăng huyết áp.

Động kinh.

Viêm gan.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 1mL dung dịch 0,1%.

Uống 1mL/ lần, 2- 3 lần/ 24h. Tiêm dưới da 1mg/ lần, 2mg/ 24h.

THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN TÂM THẦN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cơ chế tác dụng chung và phân loại của các thuốc ức chế tâm thần, thuốc chống trầm cảm và thuốc điều hòa hoạt động tâm thần.
2. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc ức chế tâm thần được đề cập đến trong bài.
3. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc chống trầm cảm được đề cập đến trong bài.
4. Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn của thuốc điều hòa hoạt động tâm thần.

THUỐC ỨC CHẾ TÂM THẦN

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm về thuốc ức chế tâm thần

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

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

1.2. Cơ chế chung

- Ức chế receptor dopaminergic ở não mà quan trọng nhất là receptor D_2 .
- Ức chế các receptor khác như serotonergic, α -adrenergic, cholinergic và histaminic H_1 .

Hiện nay có 5 loại receptor dopaminergic từ D_1 đến D_5 . Khi vào cơ thể, thuốc an thần kinh có thể gắn vào tất cả các receptor này nhưng ở các mức độ khác nhau. Tác dụng chống rối loạn tâm thần chủ yếu liên quan tới khả năng ức chế receptor D_2 ở não.

1.3. Phân loại

Theo cấu trúc hóa học chia thành các loại sau:

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

2. DẪN XUẤT PHENOTHIAZIN

2.1. Clorpromazin

Dược động học

Clorpromazin hấp thu được qua đường uống, trực tràng và đường tiêm. Đường uống hấp thu nhanh nhưng sinh khả dụng chỉ khoảng 30%. Tác dụng an thần xuất hiện sau khi uống hoặc đặt trực tràng khoảng 60 phút, sau khi tiêm khoảng 10 phút. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể, qua được hàng rào máu não, nhau thai và sữa mẹ (nồng độ thuốc ở não cao hơn ở huyết tương). Liên kết với protein huyết tương trên 95%. Thời gian bán thải khoảng 30 giờ. Thuốc chuyển hóa ở gan bằng phản ứng oxy hóa sau đó liên hợp với acid glucuronic và khử methyl tạo thành các chất chuyển hóa còn hoạt tính và các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

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

Các tác dụng khác trên thần kinh trung ương:

- + Gây hạ thân nhiệt do ức chế trung tâm điều nhiệt.
- + Chống nôn là do phong bế receptor dopaminergic ở sán não thất IV.
- + Gây hội chứng ngoại tháp, nhất là khi dùng liều cao.
- + Thuốc ít ảnh hưởng tới vỏ não nên ít ảnh hưởng tới hoạt động trí tuệ, không làm mất phản xạ tủy và phản xạ không điều kiện. Hiệp đồng tác dụng với các thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Cơ chế: clorpromazin và các thuốc tương tự có tác dụng chống rối loạn tâm thần thể hưng cảm chủ yếu do ức chế receptor D_2 .

- Trên hệ thần kinh thực vật:
 - + Hủy α - adrenergic và làm đảo ngược tác dụng của noradrenalin trên huyết áp, làm giãn mạch ngoại vi và hạ huyết áp.
 - + Hủy muscarinic gây giãn đồng tử, táo bón, giảm tiết dịch, khô miệng, khô da, bí tiểu...
- Trên hệ tuần hoàn: tác dụng phức tạp do ức chế cả trung ương và ngoại vi nhưng nói chung gây hạ huyết áp thể đứng, chậm nhịp tim, giãn mạch và hạ huyết áp.
- Trên hệ nội tiết: tăng tiết prolactin cũng do ức chế receptor D_2 làm tăng tiết sữa và gây chứng vú to ở đàn ông. Giảm tiết FSH và LH, giảm nồng độ gonadotropin, estrogen, progesteron gây mất kinh ở phụ nữ.
- Kháng histamin và serotonin gây tác dụng an thần, bình thần.

Chỉ định

- Khoa tâm thần: điều trị bệnh tâm thần phân liệt các thể, giai đoạn hưng cảm của tâm thần lưỡng cực.
- Khoa khác:
 - + Chống nôn, chống nấc.
 - + Tiền mê.
 - + Bệnh uốn ván (điều trị hỗ trợ).

Tác dụng không mong muốn và độc tính

- Tác dụng không mong muốn chủ yếu liên quan đến tác dụng dược lý:
 - + Thần kinh trung ương: gây buồn ngủ, mệt mỏi, trầm cảm, hội chứng ngoại tháp, Parkinson, suy nghĩ chậm chạp, lú lẫn...
 - + Thần kinh thực vật: gây tác dụng không mong muốn kiểu atropin gồm: táo bón, khô miệng, bí tiểu, giãn đồng tử. Ngoài ra, gây loạn nhịp tim, suy tim, hạ huyết áp thể đứng.
 - + Nội tiết: tăng cân, chảy sữa, chứng vú to ở đàn ông, giảm tình dục, rối loạn kinh nguyệt...
- Tác dụng không mong muốn khác: gây độc với máu (giảm bạch cầu, tiểu cầu, thiếu máu). Vàng da ứ mật, sốt cao ác tính và các phản ứng dị ứng.

Chống chỉ định

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

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

Bệnh Parkinson.

Ngoài ra, còn một số chống chỉ định giống atropin (xem phần atropin).

Tương tác thuốc

- Clorpromazin và các phenothiazin nói chung khi phối hợp với các thuốc ức chế thần kinh trung ương (thuốc an thần, thuốc gây mê...) sẽ có tác dụng hiệp đồng tăng cường ức chế thần kinh trung ương và ức chế hô hấp.
- Dùng đồng thời clorpromazin với thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc giãn cơ, kháng cholinergic sẽ làm tăng tác dụng không mong muốn và độc tính.
- Clorpromazin dùng cùng với adrenalin có thể làm tăng pha hạ huyết áp bù trừ của adrenalin và làm tim đập nhanh (do clorpromazin hủy α -adrenergic nên adrenalin chỉ có tác dụng trên β -adrenergic).
- Với lithium, có thể làm tăng độc tính với thần kinh.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: *Aminazin*.
 - + Dạng uống: viên nén 10- 200mg; dung dịch uống hoặc siro 10- 100mg/ 5mL.
 - + Dạng thuốc đạn: viên 25 và 100mg.
 - + Dạng tiêm: ống tiêm 25mg/ mL.
- Liều dùng:
 - + Uống: 10- 25mg/ lần \times 2- 4 lần/ 24h.
 - + Tiêm 25- 50mg/ lần \times 3- 4 lần/ ngày.

2.2. Các phenothiazin khác

Fluphenazin, promazin, trifluopromazin, perphenazin, prochlorperazin, trifluoperazin, mesoridazin và thioridazin đều có tác dụng chống rối loạn tâm thần tương tự clorpromazin. Trong đó, fluphenazin có hiệu lực mạnh nhất. Dạng muối decanoat của fluphenazin tiêm bắp một liều có thể duy trì tác dụng được 2- 3 tuần, rất phù hợp với người không dùng được đường uống. Khi dùng đường uống, không được dùng cùng với đồ ăn, thức uống có chứa pectin, tanin, cafein vì gây tương tác.

3. DẪN XUẤT BUTYROPHENON

Haloperidol (*Haldol, Peridol, Fortunan*)

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng 60-70%. Sau khi uống 4- 6 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu nhưng trạng thái cân bằng đạt được sau 1 tuần điều trị. Liên kết với protein huyết tương 90%. Nồng độ thuốc trong huyết tương thay đổi theo cá thể người bệnh. Chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng



phản ứng khử alkyl oxy hóa. Thải trừ qua thận và mật. Thời gian bán thải khoảng 24 giờ.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương và tâm thần, thuốc có tác dụng tương tự clorpromazin và các dẫn xuất khác của phenothiazin: chống rối loạn tâm thần mạnh, giảm lo âu, chống nôn mạnh, giảm đau và gây hội chứng ngoại tháp.
- Trên thần kinh thực vật: rất ít tác dụng lên hệ thần kinh thực vật. Ở liều điều trị, thuốc không gây hủy giao cảm và phó giao cảm, không kháng histamin nhưng gây giãn cơ giống papaverin.

Tác dụng không mong muốn

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

Chỉ định

- Chuyên khoa tâm thần: điều trị các trạng thái tâm thần cấp và mạn tính: tâm thần hưng cảm, hoang tưởng, tâm thần vận động, tâm thần phân liệt, ảo giác và trạng thái mê mộng, lú lẫn kèm kích động.
- Chuyên khoa khác: chống nôn, tiền mê, giảm đau nhất là sau chiếu xạ bệnh ung thư.

Chống chỉ định

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

Tương tác thuốc

Tương tự clorpromazin.

- Ngoài ra, các thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan như carbamazepin, rifampicin... làm giảm hoặc mất tác dụng của haloperidol.
- Với methyldopa: gây hạ huyết áp mạnh.
- Với thuốc chống viêm không steroid: dễ gây ngủ gà và lú lẫn nặng.
- Với levodopa: làm giảm tác dụng của levodopa đồng thời làm mất tác dụng ức chế tâm thần của clorpromazin, vì vậy không được dùng phối hợp.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: Viên nén 0,5; 1; 1,5; 2; 5; 10 và 20mg. Dung dịch uống 0,05% và 0,2%. Ống tiêm 5mg, 50mg và 100mg/ mL.
- Liều dùng: thường dùng 0,5- 5mg/ lần × 2- 3 lần/ 24h. Liều tối đa: 100mg/ 24h.

4. DẪN XUẤT BENZAMID

Sulpirid (Dogmatil, Vipral)

Dược động học

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

Tác dụng

Là thuốc chống rối loạn tâm thần lưỡng cực.

- Liều thấp 100- 600mg: có tác dụng kích thích, giải ức chế, chống các trạng thái trầm cảm do kích thích receptor dopaminergic sau synap ở thần kinh trung ương.
- Liều trên 600mg có tác dụng chống hoang tưởng, ảo giác làm an dịu do thuốc kích thích vào receptor dopaminergic trước synap làm giảm giải phóng dopamin.

Chỉ định

- Các rối loạn tâm thần thể trầm cảm (liều thấp).
- Các rối loạn tâm thần thể hưng cảm: tâm thần phân liệt, ảo giác, thao cuồng... (liều cao).

Tác dụng không mong muốn

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

Chống chỉ định

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

Chế phẩm và liều dùng

Viên nang 50 và 200mg. Ống tiêm 2mL có 100mg và 200mg.

Rối loạn tâm thần thể trầm cảm: 200 - 600mg/ 24h.

Rối loạn tâm thần thể hưng cảm: 800- 1600mg/ 24h.

5. CÁC THUỐC KHÁC

Dẫn xuất benzisoxazol: *risperidol*.

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

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

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

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

Dẫn xuất thioxanthen

Dẫn xuất thioxanthen có cấu trúc tương tự phenothiazin, chỉ thay nitrogen bằng carbon ở nhân trung tâm. Các thuốc trong nhóm gồm có thiothixen, cloprothixen, flupenthixol.

Thuốc có tác dụng an thần kinh và chống nôn tương tự clorpromazin, nhưng mạnh hơn (thiothixen có tác dụng mạnh hơn clorpromazin khoảng 20 lần).

Chủ yếu điều trị rối loạn tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt, hoang tưởng, rối loạn cư xử ở người nghiện rượu.

Tác dụng không mong muốn tương tự clorpromazin: an thần, hạ huyết áp và kháng muscarinic. Tuy nhiên, thuốc làm tăng trương lực cơ và gây rối loạn ngoại tháp nhiều hơn.

Liều dùng: Cloprothixen: 15- 50mg × 3 lần/ 24h.

Flupenthixol: 20 - 80mg/ 24h.

Clozapin

Được dùng ở Mỹ từ năm 1990. Tác dụng chống rối loạn tâm thần tương tự clorpromazin, có tác dụng an thần mạnh, hủy muscarinic, nhưng không có tác dụng chống nôn và không ảnh hưởng tới bài tiết prolactin. Thuốc chủ yếu dùng điều trị rối loạn tâm thần hưng cảm ở các bệnh nhân không dùng được các loại thuốc truyền thống. Thuốc ít gây rối loạn ngoại tháp nhưng dễ gây động kinh và ức chế tủy xương mạnh làm giảm bạch cầu hạt.

Pimozid (Orap)

Là dẫn xuất diphenylbutylpiperazin, có đặc tính tương tự haloperidol. Thuốc chủ yếu dùng điều trị rối loạn tâm thần vận động, phát ngôn, máy cơ và rối loạn tâm thần thể thanh xuân khi bệnh nhân không dung nạp với các thuốc khác.

Molindon

Là dẫn xuất dihydroindolon có hiệu lực mạnh gấp 10 lần clorpromazin.

Loxapin

Là dẫn xuất của dibenzoxapin, có đặc điểm tác dụng tương tự clorpromazin nhưng hiệu lực gấp khoảng 10 lần, dùng được cả đường uống và tiêm.

THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm về trầm cảm và thuốc chống trầm cảm

- Trầm cảm là một trạng thái tâm thần bệnh lý, biểu hiện quá trình ức chế toàn bộ hoạt động tâm thần. Ba rối loạn cơ bản của trầm cảm là giảm khí sắc, giảm hoạt động và giảm hứng thú. Các triệu chứng trầm cảm gồm: mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ, giảm tập trung chú ý, giảm tự tin, buồn chán, thất vọng, ý tưởng tội lỗi, bi quan về tương lai, có ý tưởng hay hành vi tự sát...
- Thuốc chống trầm cảm làm mất các tình trạng u sầu, buồn chán, thất vọng... lập lại cân bằng về tâm thần.

1.2. Cơ chế tác dụng- phân loại thuốc chống trầm cảm

Dựa theo cơ chế tác dụng, chia thuốc chống trầm cảm thành 4 nhóm (bảng 3.9).

Bảng 3.9. Phân loại thuốc chống trầm cảm theo cơ chế tác dụng

Nhóm thuốc	Cơ chế tác dụng	Các thuốc
Ức chế monoamin oxydase (IMAO)	IMAO không chọn lọc	Phenelzin, isocarboxazid, tranilcypromin
	IMAO chọn lọc	Moclobemid, toloxaton
Chống trầm cảm ba vòng	Ức chế thu hồi noradrenalin và serotonin	Amitriptylin, imipramin, nortriptylin, trimipramin, desipramin...
Ức chế chọn lọc thu hồi serotonin	Ức chế chọn lọc thu hồi serotonin	Fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin và sertraline.
Các thuốc khác	Tác dụng theo các cơ chế khác nhau	Amoxapin, maprotilin, nonifensin, trazodon, mianserin, ifrindol, bupropion, nefazodon...

2. THUỐC ỨC CHẾ MONOAMIN OXYDASE (IMAO)

2.1. IMAO không chọn lọc

Dược động học

Các thuốc đều hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nhưng tác dụng chống trầm cảm cũng chỉ có sau 1- 2 tuần dùng thuốc. Chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa còn hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng và cơ chế

Enzym MAO có nhiều trong ty thể ở não (MAO_A) và ở các mô như gan, ruột, phổi, mạch máu... (MAO_B). MAO là enzym quan trọng tham gia vào chuyển hóa và làm mất hoạt tính của các chất trung gian hóa học có bản chất là các monoamin như: noradrenalin, serotonin, dopamin.

Thuốc IMAO không chọn lọc có tác dụng ức chế cả MAO_A và MAO_B làm tăng các chất trung gian hóa học ở cả trung ương và ngoại vi. Vì vậy, gây nhiều tác dụng không mong muốn.

- Trên tâm thần: thuốc có tác dụng chống trầm cảm. Khác với thuốc chống trầm cảm ba vòng, IMAO không chọn lọc gây tăng vận động và gây sáng khoái ở người bình thường.
- Các tác dụng khác (không được áp dụng trong điều trị):
 - + Giãn mạch, hạ huyết áp.
 - + Giảm sử dụng oxy, chống cơn đau thắt ngực.

Chỉ định

Các trạng thái trầm cảm.

Tác dụng không mong muốn

So với các nhóm thuốc chống trầm cảm khác, các thuốc IMAO gây tác dụng không mong muốn nhiều và nặng hơn nên ngày nay ít dùng.

- Thuốc thường gây kích thích, mất ngủ, thao công, lú lẫn, ảo giác, run cơ, co giật, hạ huyết áp thể đứng.
- Gây viêm gan, tổn thương tế bào gan.
- Gây tương tác với nhiều loại thuốc, thức ăn và đồ uống nên dễ gây độc với cơ thể. Vì vậy, khi dùng các thuốc IMAO phải rất thận trọng về chế độ ăn uống.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy gan.

Bệnh tim mạch.

Bệnh động kinh.

Tương tác thuốc

Không phối hợp các thuốc IMAO với nhau, không phối hợp các thuốc IMAO với thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc giảm đau gây nghiện, thuốc cường giao cảm và thức ăn có chứa nhiều tyramin (phomat, chuối, rượu vang đỏ).

- Với thuốc chống trầm cảm ba vòng: gây tăng kích động, co giật.

- Với thuốc chống trầm cảm ức chế chọn lọc thu hồi serotonin: dễ gây hội chứng serotonin (biểu hiện: tiêu chảy, tim đập nhanh, vã mồ hôi, run rẩy, lú lẫn, hôn mê).
- Với thuốc cường α -adrenergic và cường giao cảm gián tiếp: gây tăng huyết áp kịch phát, sốt cao, có thể tử vong.
- Với rượu: gây đau đầu, buồn nôn.
- Với thức ăn có chứa tyramin: gây tăng huyết áp đột ngột...

Các thuốc trong nhóm

Diễn hình có phenelzin, isocarboxazid và tranlycypromin.

Các thuốc chống trầm cảm IMAO không chọn lọc có nhiều độc tính và tương tác với nhiều thuốc cũng như thức ăn, nên ngày nay ít dùng.

2.2. IMAO chọn lọc

Là các thuốc ức chế chọn lọc MAO_A ở não, có tác dụng chống trầm cảm tương tự loại ức chế không chọn lọc. Thuốc không tác dụng trên MAO_B ở ngoại vi, tổ chức, vì vậy ít tác dụng không mong muốn và độc tính hơn nhóm ức chế không chọn lọc.

Hai thuốc IMAO chọn lọc thông dụng là toloxaton và moclobemid, có tác dụng tương tự nhau, được chỉ định trong các trạng thái trầm cảm, chứng loạn tâm thần, vô cảm.

Thuốc không được dùng khi thao cuồng, hoang tưởng và không phối hợp với nhóm IMAO không chọn lọc.

Liều dùng:

- Toloxaton: 200mg × 3 lần/ 24h. Viên nang 200mg.
- Moclobemid: 300- 600mg/ 24h. Viên nén 150mg.

3. THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM BA VÒNG

Dược động học

Thuốc hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 3-4 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Liên kết với protein huyết tương trên 90%, phân bố nhanh vào các tổ chức gan, não, thận. Chuyển hóa ở gan tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh hơn chất mẹ. Thời gian bán thải từ 15-50 giờ. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng và cơ chế

- Trên tâm thần: thuốc có tác dụng chống trầm cảm, làm mất các trạng thái u sầu, buồn chán, thất vọng, tăng cường hoạt động tâm thần, có tác dụng tốt với các dạng tâm thần vận động, rối loạn giấc ngủ, kém ăn, giảm cân. Tác dụng thường xuất hiện chậm (sau 1- 2 tuần dùng thuốc) và kéo dài.

Cơ chế:

- + Trầm cảm là do thiếu hụt noradrenalin, serotonin, dopamin hoặc tiền chất của các catecholamin là phenyletylamin ở trung ương.
- + Thuốc chống trầm cảm ba vòng ức chế thu hồi noradrenalin và serotonin về các hạt dự trữ ở ngọn dây thần kinh, làm tăng nồng độ các chất này ở khe synap, làm tăng phản ứng với receptor ở màng sau synap nên có tác dụng chống trầm cảm.
- Ngoài ra, thuốc còn kháng cholinergic ở trung ương và ngoại vi gây các tác dụng sau:
 - + Trên thần kinh trung ương: phần lớn các thuốc có tác dụng an thần từ nhẹ đến mạnh (trừ protriptylin). Tuy nhiên, tác dụng an thần của thuốc giảm dần khi dùng liên tục.
 - + Trên thần kinh thực vật:

Hệ giao cảm: liều thấp, thuốc ức chế thu hồi noradrenalin, gây kích thích giao cảm, làm tăng hoạt động của tim, tăng huyết áp. Liều cao, thuốc gây hủy α -adrenergic làm giảm lưu lượng tim, giãn mạch, hạ huyết áp. Ngoài ra, còn có tác dụng chống loạn nhịp.

Hệ phó giao cảm: thuốc ức chế hệ muscarinic giống atropin, gây giãn đồng tử, giảm tiết dịch.

Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng kháng histamin nhẹ.

Chỉ định

- Trạng thái trầm cảm các loại (nội và ngoại sinh).
- Đau do nguyên nhân thần kinh.
- Đái dầm ở trẻ em trên 6 tuổi và người lớn.

Tác dụng không mong muốn

- Gây rối loạn thần kinh và tâm thần như: hoang tưởng, ảo giác, ác mộng, lo lắng, lú lẫn, buồn ngủ hoặc mất ngủ, mất thăng bằng, run, co giật... thường gặp khi mới điều trị.
- Trên thần kinh thực vật: gây hạ huyết áp thể đứng, khô miệng, táo bón...
- Chuyển hóa: thèm ăn, ăn vô độ, tăng cân.
- Nội tiết: rối loạn kinh nguyệt, giảm tình dục...

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Hoang tưởng, ảo giác.
- Rối loạn tim mạch, xơ vữa động mạch.

- Động kinh.
- Bệnh glaucom.
- Người nghiện rượu và người cao tuổi.

Tương tác thuốc

- Với các thuốc IMAO: làm tăng tác dụng tăng huyết áp, sốt cao, hoang tưởng, co giật, hôn mê. Vì vậy, không được phối hợp 2 thuốc này với nhau. Nếu cần đổi sang điều trị bằng thuốc IMAO thì phải ngừng thuốc chống trầm cảm loại ba vòng ít nhất là 2 tuần.
- Với rượu và các thuốc ức chế thần kinh trung ương: gây tăng tác dụng an thần, gây ngủ, nên phải thận trọng với người lái xe và vận hành máy móc.
- Với các thuốc cường giao cảm: gây tăng huyết áp kịch phát kèm theo rối loạn nhịp tim.
- Với các thuốc cường giao cảm gián tiếp: giảm hoặc mất tác dụng của các thuốc này.
- Với các thuốc kháng cholinergic, kháng histamin H₁, thuốc điều trị Parkinson dễ gây tăng tác dụng hủy muscarinic (táo bón, khô miệng, bí tiểu...).

Các thuốc trong nhóm

Amitriptylin, imipramin, nortriptylin, trimipramin, desipramin... đều có tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và tương tác thuốc tương tự nhau, chỉ khác nhau về cường độ tác dụng và liều dùng (xem bảng 3.10).

4. THUỐC ỨC CHẾ CHỌN LỌC THU HỒI SEROTONIN

Thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin là nhóm thuốc mới, có cơ chế tác dụng là ức chế chọn lọc sự thu hồi serotonin, không ảnh hưởng tới các receptor khác. Vì vậy, thuốc ít gây tác dụng không mong muốn trên tim mạch và ít gây kháng cholinergic.

4.1. Fluoxetin

Dược động học

Fluoxetin hấp thu được qua đường tiêu hóa. Với liều điều trị, nồng độ thuốc trong huyết tương duy trì ổn định sau vài tuần. Thuốc chuyển hóa ở gan tạo ra norfluoxetin có hoạt tính và thời gian bán thải dài hơn chất mẹ (thời gian của fluoxetin là 7- 9 ngày còn norfluoxetin là 10- 30 ngày). Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Fluoxetin là chất gây ức chế enzyme chuyển hóa thuốc ở cytochrom P₄₅₀ của nhiều thuốc, như thuốc chống động kinh, chống loạn nhịp và các thuốc chống trầm cảm khác...

Tác dụng

Fluoxetin và các thuốc tương tự có tác dụng ức chế chọn lọc thu hồi serotonin về ngọn sợi thần kinh, gây hoạt hóa tâm thần nên có tác dụng chống trầm cảm. Tác dụng chống trầm cảm của thuốc tương tự nhóm thuốc chống trầm cảm ba vòng. Tuy nhiên, do thuốc không ức chế adrenergic, hầu như không kháng cholinergic nên ít gây tác dụng không mong muốn trên tim, mạch và huyết áp hơn thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc IMAO. Thuốc ít gây tương tác với thức ăn, đồ uống và độc tính cấp thường nhẹ. Vì vậy, hiện nay nhóm thuốc này hay được sử dụng hơn.

Chỉ định

- Các trạng thái trầm cảm.
- Các trạng thái rối loạn tâm thần (rối loạn giấc ngủ, cơn hoảng sợ, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, rối loạn ăn uống).

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp là buồn nôn, chán ăn và mất ngủ.
- Khi phối hợp với thuốc IMAO có thể gây hội chứng serotonin.
- Ngoài ra, thuốc còn gây tăng tỷ lệ tự sát, hành vi bạo lực ở bệnh nhân dùng thuốc. Vì vậy, trong khi điều trị phải giám sát chặt chẽ bệnh nhân.

4.2. Các thuốc khác

Fluvoxamin, paroxetin, sertralin tương tự fluoxetin (xem bảng 3.10).

5. THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM KHÁC

Các thuốc trong nhóm đều có tác dụng chống trầm cảm nhưng có cơ chế tác dụng và một số đặc điểm tác dụng khác nhau. Các chất điển hình được tóm tắt trong bảng 3.10.

Bảng 3.10. Tóm tắt tác dụng và liều dùng của thuốc chống trầm cảm

Tên thuốc	Ức chế thu hồi noradrenalin	Ức chế thu hồi serotonin	An thần	Kháng muscarinic	Liều dùng (mg/ 24h)
Chống trầm cảm ba vòng					
Amitriptylin (Elavil, Laroxin)	++	+++	+++	+++	75- 200
Amoxapin (Asendin)	++	+	++	++	200- 300
Clomipramin (Anafranil)	+++	+++	+++	++	75- 300
Desipramin (Norpramin)	+++	0	+	+	75- 200
Doxepin (Adapin)	+	++	+++	+++	75- 300
Imipramin (Tofranil)	++	+++	++	++	75- 200
Maprotilin	+++	0	++	++	75- 300
Nortriptylin (Pamelor)	++	+++	++	++	75- 150
Protriptylin (Vivactin)	+++	?	0	++	20- 40
Thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin					
Fluoxetin (Prozac)	0	+++	+	+	10- 60
Fluvoxamin (Luvox)	0	+++	0	0	100- 300
Paroxetin (Paxil)	0	+++	+	0	20- 40
Sertralín (Zoloft)	0	+++	+	0	50- 200
Các thuốc khác					
Nefazodon	0	+	++	+++	200- 400
Trazodon	0	++	+++	0	150- 200
Venlafaxim	++	+++	0	0	75- 250

* Ghi chú:

(0): Không có tác dụng; (+): Tác dụng nhẹ; (++) : Tác dụng trung bình; (+++): Tác dụng mạnh; (?): Không rõ.

THUỐC ĐIỀU HÒA HOẠT ĐỘNG TÂM THẦN

Lithium

Dược động học

Thuốc hấp thu gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sau khi uống khoảng 2 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu (nhưng trạng thái tâm thần chỉ ổn định sau khi dùng thuốc 5- 7 ngày). Thuốc phân bố rộng rãi đến các tổ chức, qua hàng rào máu não chậm. Thuốc không liên kết với protein huyết tương và không chuyển hóa. Thải trừ chủ yếu qua thận, thời gian bán thải khoảng 20 giờ. Tại thận, lithium tái hấp thu cạnh tranh với Na^+ , vì vậy những người ăn ít muối hoặc dùng lâu dài các thuốc lợi tiểu thải muối (thiazid) sẽ làm tăng tái hấp thu lithium.

Tác dụng và cơ chế

Lithium là thuốc ổn định tâm thần, có tác dụng phòng và điều trị rối loạn tâm thần ở cả 2 pha hưng cảm và trầm cảm.

Cơ chế: chưa xác định được chính xác nhưng có thể:

- Lithium ức chế giải phóng noradrenalin và dopamin nên có tác dụng chống hưng cảm. Đồng thời, lithium làm tăng tổng hợp acetylcholin, serotonin, tăng hoạt tính của hệ cholinergic nên có tác dụng chống trầm cảm.
- Lithium cũng ức chế tổng hợp inositol triphosphat và diacylglycerol là 2 chất trung gian dẫn truyền của hệ α -adrenergic và muscarinic, làm giảm nhạy cảm của hệ phản ứng với các kích thích.

Chỉ định

- Phòng và điều trị cơn hưng và trầm cảm.
- Phòng và điều trị bệnh hưng- trầm cảm và trầm cảm tái phát.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc có phạm vi an toàn hẹp, độc tính cao.

Tác dụng không mong muốn hay gặp: run, khát nhiều, uống nhiều và tiểu nhiều, tăng cân, phù nề chân tay...

Trên thần kinh: hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ, chậm chạp, lú lẫn, ảo giác, ù tai, hay giật mình, hội chứng não...

Các tác dụng không mong muốn khác trên nội tiết, tuần hoàn, tiêu hóa.

Chống chỉ định

Bệnh thận, bệnh tim mạch, bệnh Addison, thiếu năng tuyến giáp.

Trẻ em dưới 12 tuổi.



Tương tác thuốc

Lithium dễ tương tác với các thuốc khác vì vậy cần phải thận trọng khi phối hợp thuốc:

- Nhiều thuốc khi dùng cùng lithium sẽ làm tăng nồng độ lithium trong huyết tương, làm tăng tác dụng cũng như độc tính trên thần kinh: thuốc an thần kinh, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống động kinh (carbamazepin), thuốc chẹn Ca^{++} , thuốc lợi tiểu thải muối (thiazid), thuốc ức chế men chuyển, thuốc chống viêm không steroid, một số hóa trị liệu như metronidazol...
- Một số thuốc làm giảm nồng độ lithium trong huyết tương (do ức chế tái hấp thu): acetazolamid, ure, xanthin, muối kiềm ($NaHCO_3$)...
- Lithium cũng làm tăng tác dụng của một số thuốc như thuốc ức chế thần kinh- cơ...

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén, nang: 200- 400mg.
- Liều dùng:

Điều trị cơn hưng- trầm cảm cấp tính: 1500- 1800mg/ 24h, chia 2- 3 lần.

Dự phòng (điều trị lâu dài): 900- 1200mg/ 24h, chia 2- 3 lần.

Chương 4

THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa và vị trí của các hệ adrenergic, cholinergic.
2. Trình bày được cơ chế phân tử khi kích thích các hệ α và β -adrenergic, muscarinic, nicotinic.
3. Phân loại được các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật.
4. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định các thuốc tác dụng trên hệ adrenergic được đề cập đến trong bài.
5. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc tác dụng trên hệ cholinergic được đề cập đến trong bài.

1. ĐẠI CƯƠNG

Hệ thần kinh thực vật còn gọi là hệ thần kinh tự động, chuyên điều khiển các hoạt động ngoài ý muốn của con người. Nó giữ vai trò điều hòa chức phận của nhiều cơ quan quan trọng như hô hấp, tuần hoàn, tiêu hóa, thân nhiệt, chuyển hóa và bài tiết... Vì thế, hệ thần kinh thực vật là hệ điều hòa các hoạt động có tính chất sống còn của cơ thể, giúp cơ thể sống ổn định và thích nghi được với những thay đổi của môi trường.

Sợi thần kinh thực vật bắt nguồn từ các trung tâm ở não và tủy sống, đi tới các cơ quan, các tạng, mạch máu. Hệ thần kinh thực vật được chia thành 2 hệ: hệ giao cảm (sympathetic) và hệ phó giao cảm (parasympathetic). Hai hệ này có chức năng đối ngược nhau trong điều hòa các hoạt động của cơ thể.

1.1. Đặc điểm giải phẫu

1.1.1. Trung tâm của hệ thần kinh thực vật

- *Trung tâm của hệ giao cảm*

Nằm ở chất xám sừng bên của tủy sống, từ đốt sống cổ VII tới đốt sống thắt lưng III. Từ đây, các sợi thần kinh giao cảm đi tới khắp các cơ quan trong cơ thể, điều hòa hoạt động của các cơ quan này.

• **Trung tâm của hệ phó giao cảm**

Nằm ở não giữa, hành não và tủy cùng.

Từ não giữa, hành não: các dây thần kinh phó giao cảm (đi kèm với dây thần kinh sọ não) chi phối hoạt động của các cơ quan vùng đầu, ngực và ổ bụng: dây thần kinh số III chi phối hoạt động của mắt (cơ co đồng tử, cơ thể mi). Dây thần kinh số VII chi phối hoạt động của các tuyến dưới hàm, tuyến nước bọt, tuyến lệ, tuyến mũi. Dây thần kinh số IX chi phối hoạt động của tuyến mang tai. Dây thần kinh số X chi phối hoạt động của các cơ quan ở ngực và ổ bụng (tim, phổi, thực quản, dạ dày, toàn bộ ruột non, nửa đầu ruột già, gan, túi mật, tụy và phần trên của niệu quản).

Từ tủy cùng: các sợi phó giao cảm chi phối hoạt động của các cơ quan trong hố chậu như bàng quang, phần thấp của niệu quản, đại tràng xuống, trực tràng và cơ quan sinh dục ngoài.

Nói chung, các cơ quan đều chịu sự chi phối của cả 2 hệ giao cảm và phó giao cảm (Xem hình 4.1).

1.1.2. Các sợi và synap thần kinh thực vật

Các sợi thần kinh thực vật (sợi thần kinh đi từ trung tâm tới cơ quan đáp ứng) thường được cấu tạo bởi 2 neuron. Neuron từ trung tâm đến hạch gọi là sợi trước hạch, neuron từ hạch tới cơ quan đáp ứng gọi là sợi sau hạch.

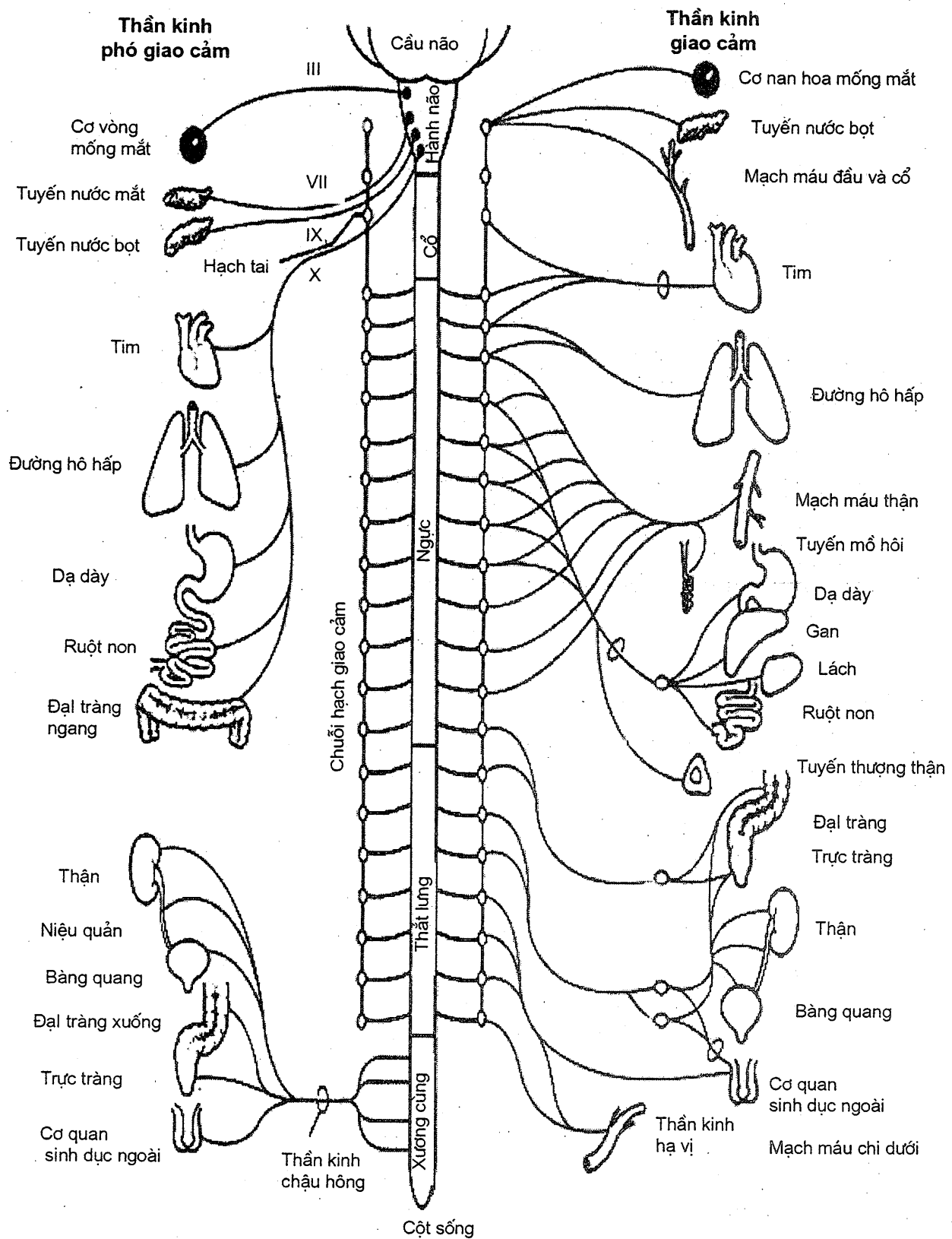
Đối với hệ giao cảm: sợi trước hạch ngắn, còn sợi sau hạch dài (do các hạch giao cảm nằm gần trung tâm ngay cạnh cột sống).

Đối với hệ phó giao cảm: sợi trước hạch dài còn sợi sau hạch ngắn (do các hạch phó giao cảm nằm gần cơ quan đáp ứng, thậm chí nằm ngay trên thành của cơ quan đáp ứng).

Synap của hệ thần kinh thực vật là những khớp nối giữa hai neuron hoặc giữa neuron với cơ quan đáp ứng (gồm màng trước, màng sau và khe synap). Có 2 loại synap: synap giữa sợi sau hạch với cơ quan đáp ứng và synap giữa sợi trước hạch với sợi sau hạch (hình 4.2).

1.2. Chất dẫn truyền thần kinh

Chất dẫn truyền thần kinh (chất trung gian hóa học) là những chất hóa học đóng vai trò trung gian dẫn truyền xung động thần kinh qua khe synap. Chất dẫn truyền thần kinh được tổng hợp ngay tại tế bào thần kinh, sau đó được dự trữ dưới dạng phức hợp trong các hạt đặc biệt ở ngọn sợi thần kinh để tránh bị phân hủy. Hệ thần kinh thực vật gồm hệ giao cảm và hệ phó giao cảm. Tương đương với 2 hệ này có 2 loại chất trung gian dẫn truyền thần kinh chính.



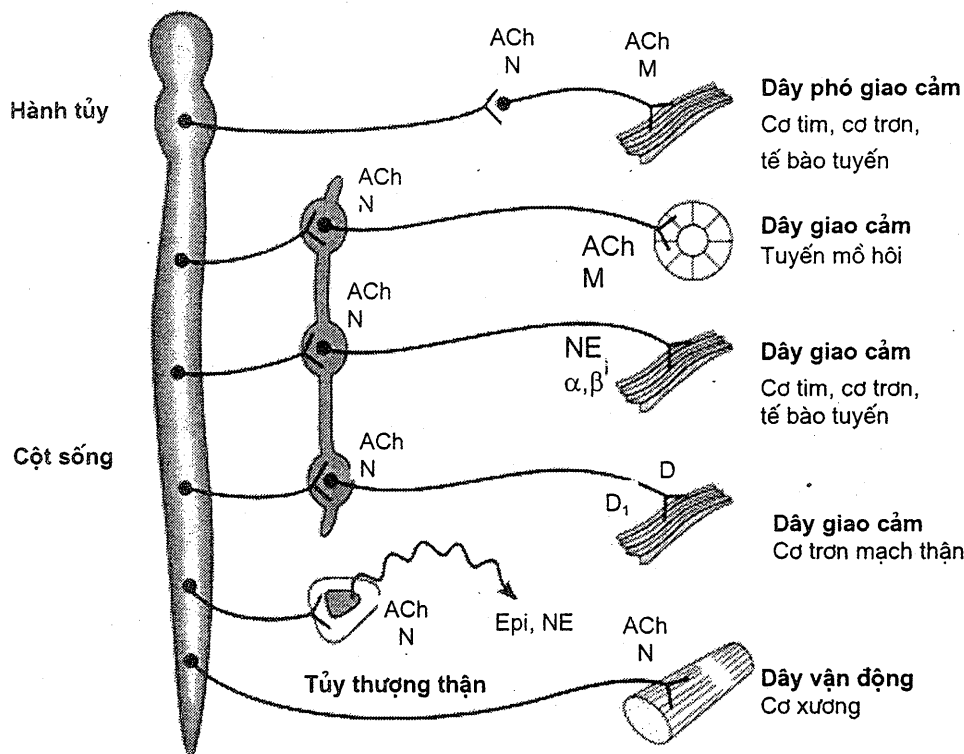
Hình 4.1. Hệ thống thần kinh thực vật

Chất trung gian của hệ giao cảm là các catecholamin (adrenalin, noradrenalin hoặc dopamin) có ở ngọn sợi sau hạch giao cảm. Các chất này được gọi là catecholamin vì trong cấu trúc đều có nhân catechol (gồm vòng benzen và 2 nhóm -OH ở vị trí ortho) và chuỗi amin ở nhánh bên. Chúng còn được gọi là các amin cường giao cảm. Tuy nhiên, có nhiều amin cường giao cảm không phải là catecholamin như phenylephrin, ephedrin, amphetamin...

Chất trung gian của hệ phó giao cảm là acetylcholin, có ở ngọn sợi trước hạch phó giao cảm, ngọn sợi sau hạch phó giao cảm và ngọn sợi trước hạch giao cảm.

Ngoại lệ

- Ngọn sợi sau hạch giao cảm chi phối hoạt động của tuyến mồ hôi tiết ra acetylcholin.
- Dây giao cảm chi phối hoạt động của tuyến tụy thượng thận không đi qua hạch nào, tận cùng tiết ra acetylcholin, rồi kích thích tuyến tụy thượng thận tiết ra adrenalin. Hầu hết adrenalin được bài tiết ở tụy thượng thận. Vì vậy, người ta gọi tụy thượng thận là hạch giao cảm khổng lồ.
- Dây thần kinh vận động chi phối hoạt động của cơ vân cũng không đi qua hạch nào, tận cùng tiết ra acetylcholin.



Hình 4.2. Các sợi, synap và hệ phản ứng của hệ thần kinh thực vật

1.3. Sinh tổng hợp và chuyển hóa của các chất dẫn truyền thần kinh

1.3.1. Sinh tổng hợp và chuyển hóa catecholamin

Sinh tổng hợp

Tiền thân của các catecholamin là acid amin và tyrosin. Quá trình tổng hợp catecholamin được thực hiện qua vài giai đoạn (sơ đồ 4.1).

- **Tạo DOPA:** đầu tiên tyrosin được hydroxyl hóa ở vị trí meta nhờ tyrosin hydroxylase tạo thành 3,4- dihydroxyphenylalalin (DOPA). Giai đoạn này được thực hiện trong bào tương ở sợi sau hạch giao cảm.
- **Tạo dopamin:** DOPA được decarboxyl hóa để tạo thành dopamin nhờ L- aromatic aminoacid decarboxylase. Quá trình này cũng diễn ra ở bào tương.
- **Tạo noradrenalin (norepinephrin):** dopamin được β - hydroxyl hóa nhờ dopamin- β - hydroxylase tạo thành noradrenalin. Sau đó noradrenalin được dự trữ ở ngọn sợi sau hạch giao cảm.
- **Tạo adrenalin (epinephrin):** noradrenalin được methyl hóa tạo thành adrenalin nhờ enzym phenethanolamin- N- methyltransferase. Quá trình này xảy ra ở tuyến tủy thượng thận.

Chính vì thế, ngọn sợi sau hạch giao cảm chủ yếu tiết ra noradrenalin chỉ có một lượng nhỏ adrenalin. Ngược lại, ở tuyến thượng thận tiết ra cả adrenalin và noradrenalin (trong đó 80% là adrenalin).

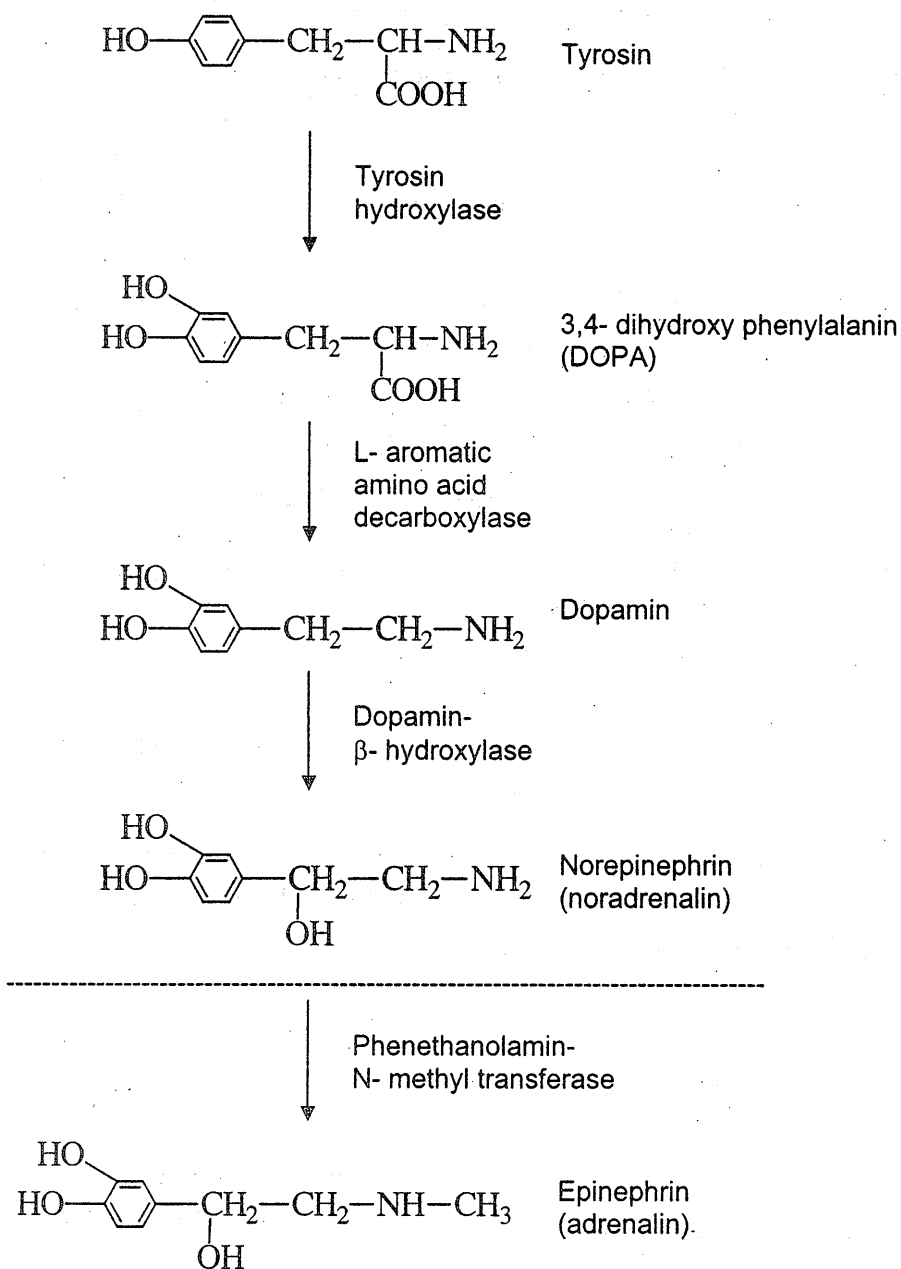
Các catecholamin bị chuyển hóa và mất hoạt tính bởi catechol oxymethyltransferase (COMT) và monoamin oxidase (MAO).

Chuyển hóa

Trong cơ thể các catecholamin đều bị chuyển hóa bởi 2 loại enzym là COMT (catechol oxymethyltransferase) và MAO (monoamin oxidase) (sơ đồ 4.2).

COMT tác động vào nhóm -OH ở vị trí meta. COMT tham gia vào chuyển hóa các catecholamin ở tuần hoàn nhiều hơn ở tế bào. Vì vậy, khi dùng thuốc ức chế COMT thường làm kéo dài tác dụng của catecholamin ngoại lai.

MAO tác động vào vị trí amin ở chuỗi bên tạo chất chuyển hóa là acid 3-methoxy 4- hydroxy mandelic (còn gọi là acid vanyl mandelic- VMA). MAO có nhiều ở ty thể nên tham gia chuyển hóa các catecholamin trong tế bào nhiều hơn ở tuần hoàn. Khi dùng thuốc ức chế MAO làm tăng catecholamin nội sinh nhiều hơn.

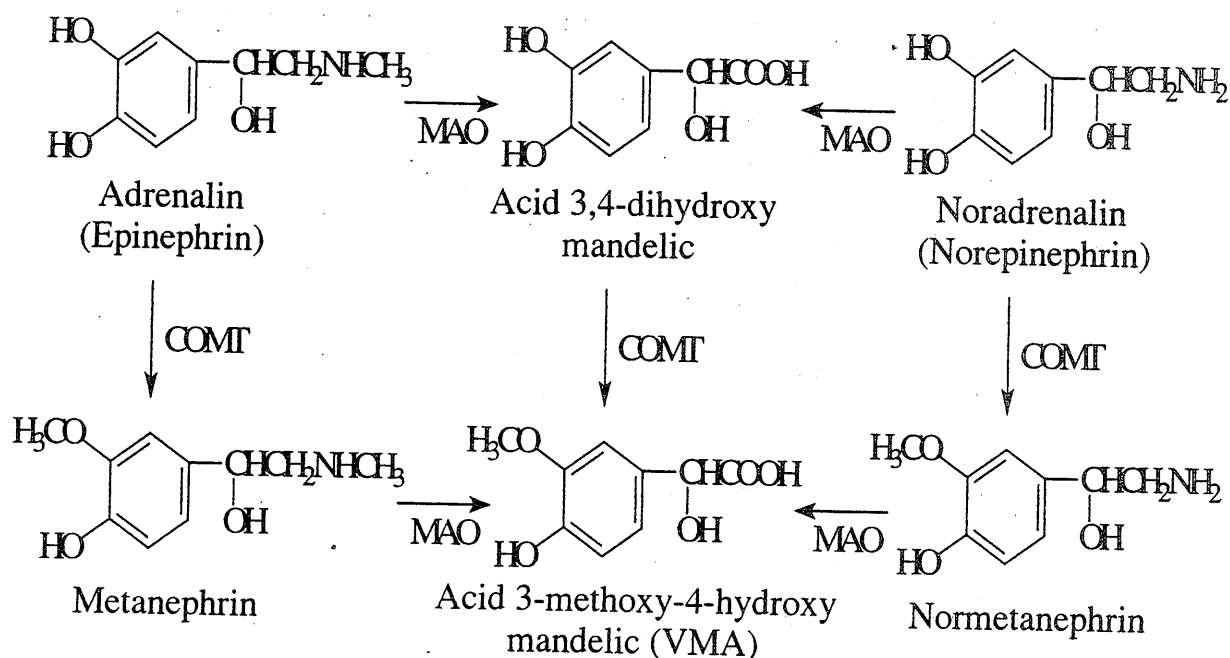


Sơ đồ 4.1. Các giai đoạn sinh tổng hợp catecholamin

1.3.2. Sinh tổng hợp và chuyển hóa acetylcholin (hình 4.3)

Sinh tổng hợp

Sinh tổng hợp acetylcholin (ACh) ở hệ phó giao cảm được thực hiện bằng cách acetyl hóa cholin với acetyl coenzym A (CoA), dưới sự xúc tác của cholinacetyltransferase (ChAT). Acetylcholin được tích lũy trong các hạt nhỏ ở ngọn dây thần kinh dưới dạng phức hợp không có hoạt tính. Dưới ảnh hưởng của xung động thần kinh, acetylcholin được giải phóng sẽ tác dụng lên các receptor cholinergic (cholinoceptor).



Sơ đồ 4.2. Chuyển hóa catecholamin trong cơ thể

Chuyển hóa

Acetylcholin bị mất hoạt tính rất nhanh dưới tác dụng của cholinesterase (AChE) để tạo thành cholin (tiếp tục tham gia tổng hợp acetylcholin) và acetat.

1.4. Các hệ phản ứng của hệ thần kinh thực vật

1.4.1. Hệ cholinergic

Hệ thống các thụ thể có phản ứng đặc hiệu với acetylcholin gọi là hệ phản ứng với acetylcholin hay hệ cholinergic (cholinoceptor). Hệ này chủ yếu có ở màng sau synap hạch giao cảm, hạch phó giao cảm, màng sau synap sợi sau hạch phó giao cảm và màng sau synap thần kinh- cơ. Chúng được chia thành 2 hệ nhỏ là hệ muscarinic (hệ M) và hệ nicotinic (hệ N). Ngoài ra, các hệ này còn thấy ở thần kinh trung ương.

1.4.1.1. Hệ muscarinic

Hệ muscarinic là hệ ngoài phản ứng với acetylcholin còn bị kích thích bởi muscarin và bị phong bế bởi atropin. Trong cơ thể, hệ này có ở màng sau synap sợi sau hạch phó giao cảm và tuyến mồ hôi.

Hiện nay, người ta tìm ra 5 loại receptor của hệ muscarinic: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 . Receptor M_1 , M_3 , M_5 có ở cơ trơn khí phế quản, tiêu hóa, tiết niệu, hạch và tuyến tiết. Receptor M_2 và M_4 có nhiều ở cơ tim và cơ trơn mạch máu.

Khi kích thích hệ muscarinic gây co cơ trơn khí phế quản, tiêu hóa, tiết niệu, tăng tiết dịch, giãn cơ trơn mạch máu, ức chế tim và hạ huyết áp.

1.4.1.2. Hệ nicotinic

Hệ nicotinic là hệ ngoài phản ứng với acetylcholin còn bị kích thích bởi nicotin ở liều thấp và bị phong bế bởi nicotin ở liều cao. Hệ nicotinic có ở các hạch giao cảm, hạch phó giao cảm, bản vận động cơ xương và tuyến tụy thượng thận.

Khi kích thích hệ nicotinic gây co cơ vân, kích thích tim, co mạch, tăng huyết áp, giãn đồng tử.

1.4.2. Hệ adrenergic

Hệ thống các thụ thể có chung đặc tính phản ứng đặc hiệu với adrenalin hoặc noradrenalin được gọi là hệ phản ứng với adrenalin hay hệ adrenergic (adrenoceptor).

Hệ adrenergic có chủ yếu ở màng sau synap sợi sau hạch giao cảm. Cũng được chia thành 2 hệ nhỏ là hệ α - adrenergic và hệ β - adrenergic.

1.4.2.1. Hệ α - adrenergic

Hệ α - adrenergic bao gồm các receptor α_1 và α_2 .

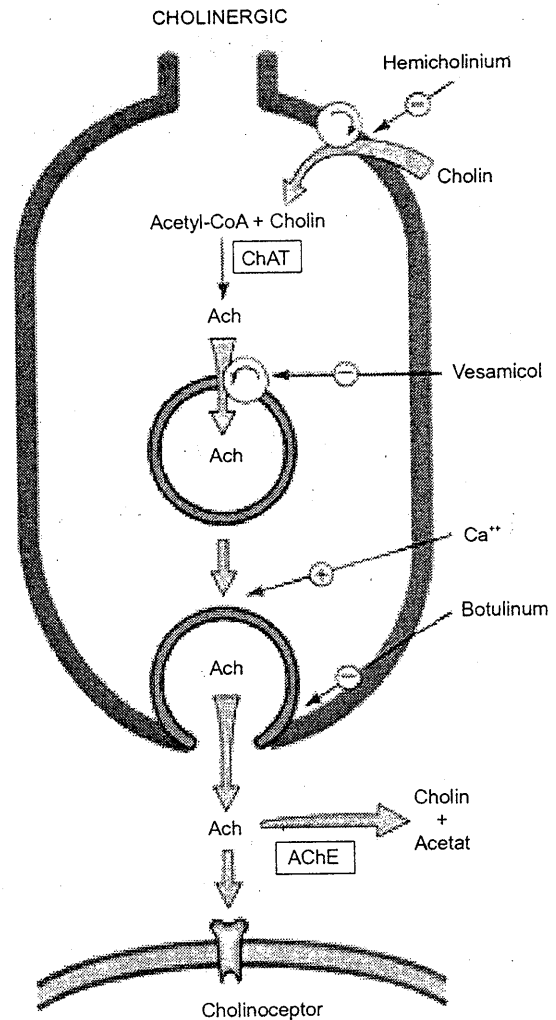
- Receptor α_1 có ở màng sau synap sợi sau hạch giao cảm, trên cơ trơn mạch máu ngoại vi, dưới da, nội tạng, cơ vòng tiêu hóa, tiết niệu, cơ tia móng mắt. Khi kích thích receptor α_1 gây co cơ trơn mạch máu và tăng huyết áp, co cơ tia móng mắt làm giãn đồng tử, co cơ trơn tiết niệu.
- Receptor α_2 nằm ở màng trước synap của sợi sau hạch giao cảm đi tới cơ trơn mạch máu, tiểu cầu, tế bào mỡ. Khi kích thích receptor α_2 làm giảm tiết renin, giãn mạch và hạ huyết áp, tăng kết dính tiểu cầu.

Ở ngoại vi, receptor α_1 chiếm ưu thế nên khi kích thích hệ α - adrenergic ngoại vi thường gây co mạch và tăng huyết áp.

1.4.2.2. Hệ β adrenergic

Hệ β - adrenergic có 3 loại receptor là β_1 , β_2 và β_3 .

Receptor β_1 có ở màng sau synap của sợi sau hạch giao cảm chi phối hoạt động của tim.



Hình 4.3. Sinh tổng hợp, dự trữ, giải phóng và chuyển hóa của acetylcholin

Receptor β_2 có ở màng sau synap của sợi sau hạch giao cảm ở cơ trơn mạch máu, phế quản, tiêu hóa, tiết niệu, cơ vân, hệ chuyển hóa glucid.

Receptor β_3 có ở các mô mỡ.

Khi kích thích hệ β gây kích thích tim, tăng co bóp cơ tim, giãn các cơ trơn, tăng chuyển hóa.

1.4.3. Hệ dopaminergic

Hệ này có nhiều ở cơ trơn mạch máu thận, nội tạng và ở thần kinh trung ương, có 5 loại receptor nhưng quan trọng nhất là receptor D_1 và D_2 . Trong đó, ở ngoại vi receptor D_1 chiếm ưu thế hơn D_2 , ngược lại, ở trung ương D_2 lại chiếm ưu thế hơn D_1 . Receptor D_1 có chủ yếu ở cơ trơn mạch thận. Vì vậy, khi kích thích hệ dopaminergic ngoại vi gây giãn cơ trơn mạch thận.

1.5. Cơ chế phân tử khi kích thích hệ adrenergic và cholinergic (hình 4.4 và 4.5)

Khi có kích thích, xung động thần kinh sẽ được dẫn truyền theo chiều thuận, dọc theo neuron tiền hạch tới các cúc tận cùng làm vỡ các bọc nhỏ, giải phóng các chất hóa học, các chất này sẽ vượt qua khe synap và gắn vào hệ phản ứng ở màng sau synap (cholinoceptor hoặc adrenoceptor) làm thay đổi tính thấm của màng tế bào với các ion Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- ... gây biến cực (ưu cực hoặc khử cực) làm dẫn truyền tiếp xung động thần kinh ở dây sau hạch và gây ra đáp ứng sinh học trên cơ quan đích.

Tác dụng của các catecholamin trên hệ adrenergic và acetylcholin trên hệ cholinergic được thực hiện thông qua các receptor nằm trên màng tế bào. Các receptor này cặp đôi với protein G (guanyl nucleotid). Có khoảng 20 loại protein G, trong đó quan trọng nhất là 3 loại:

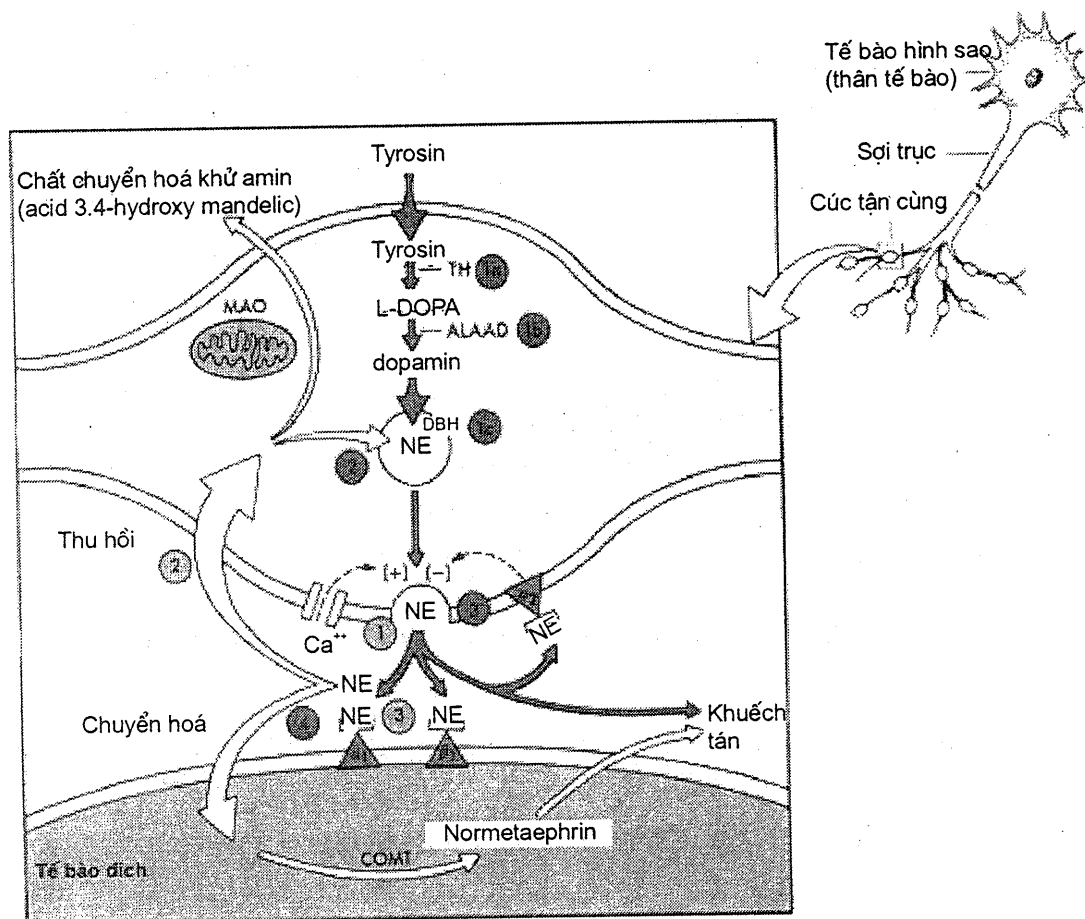
Gi: là protein G ức chế adenylcyclase.

Gs: là protein G kích thích adenylcyclase.

Gp: protein G kích thích phospholipase C.

Mỗi protein G đều được cấu tạo bởi 3 tiểu đơn vị là α , β và γ .

Khi chất dẫn truyền hóa học gắn vào các thụ thể thì phức hợp giữa chất trung gian hóa học- thụ thể sẽ nối với protein G (Gs, Gi hoặc Gp) gây cảm ứng hoạt hóa hoặc ức chế adenylcyclase, phospholipase C, AMPv phosphodiesterase và các kênh ion... làm ảnh hưởng tới việc đóng mở các kênh Ca^{++} , K^+ , Na^+ gây tác dụng sinh học.



Hình 4.4. Sinh tổng hợp, chuyển hóa và giải phóng các catecholamin

1.5.1. Hệ adrenergic (xem thêm bảng 4.1)

1.5.1.1. Receptor α_1

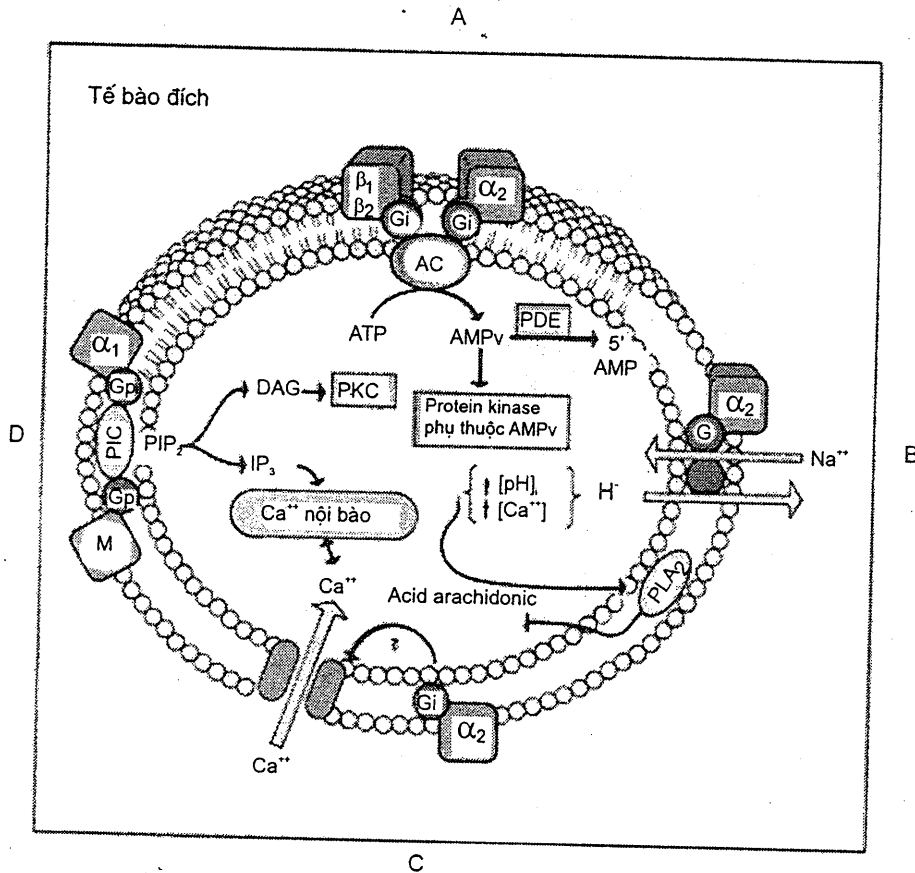
Receptor α_1 cặp đôi với protein Gp. Khi các catecholamin gắn vào receptor α_1 trên màng tế bào, làm hoạt hóa receptor này gây kích thích protein Gp. Khi đó các tiểu đơn vị α của protein Gp tách ra, đến hoạt hóa phospholipase C làm tăng thủy phân polyphosphoinositid tạo thành inositoltriphosphat (IP_3) và diacylglycerol (DAG). IP_3 có vai trò kích thích giải phóng Ca^{++} tự do từ nơi dự trữ, làm tăng nồng độ Ca^{++} trong bào tương, đồng thời hoạt hóa protein kinase phụ thuộc Ca^{++} , làm mở kênh Ca^{++} , tăng nồng độ Ca^{++} nội bào gây nên co cơ trơn mạch máu, tăng huyết áp và co cơ trơn tiết niệu... (hình 4.5.D)

1.5.1.2. Receptor α_2

Khác với trên receptor α_1 , receptor α_2 nằm ở màng trước synap và cặp đôi với protein Gi nên khi kích thích receptor α_2 - adrenergic làm ức chế adenylcyclase, giảm giải phóng catecholamin gây ức chế tim, giãn mạch, hạ huyết áp và tăng kết dính tiểu cầu (hình 4.5. A, B; C).

1.5.1.3. Receptor β

Receptor β -adrenergic (cả β_1 , β_2 và β_3) đều cặp đôi với protein Gs. Khi các catecholamin gắn vào receptor β -adrenergic sẽ hoạt hóa adenylcyclase qua protein Gs, làm tăng AMPv, gây kích thích tim, giãn cơ trơn và tăng chuyển hóa (hình 4.5.A).



Hình 4.5. Cơ chế tác dụng của hệ thần kinh thực vật

- A. Receptor β_1 , β_2 , α_2 cặp đôi với protein Gs.
- B. Một số tế bào, receptor α_2 cặp đôi với protein G.
- C. Receptor α_2 cặp đôi với protein Gi.
- D. Receptor α_1 và M cặp đôi với protein Gp.

1.5.1.4. Receptor D_1 -dopaminergic

Receptor D_1 cặp đôi với protein Gs. Khi các catecholamin gắn vào receptor này làm hoạt hóa adenylcyclase, làm tăng nồng độ AMPv, tăng Ca^{++} nội bào gây giãn cơ trơn mạch thận.

Bảng 4.1. Đặc tính khi kích thích các receptor adrenergic

Receptor	Vị trí	Đáp ứng	Cơ chế
β_1	Tim	Tăng nhịp và sức co bóp tim	\uparrow adenylyclase \uparrow AMPv
β_2	Cơ trơn hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, mạch máu, gan	Giãn cơ trơn, tăng phân hủy glycogen	\uparrow adenylyclase \uparrow AMPv
β_3	Tế bào mỡ	Tăng phân hủy lipid	\uparrow adenylyclase \uparrow AMPv
α_1	Hầu hết các cơ trơn mạch máu	Co cơ trơn	\uparrow phospholipase C \uparrow IP ₃ , DAG
α_2	Tận cùng của sợi giao cảm và phó giao cảm, tiểu cầu và một số cơ trơn mạch máu	Giảm giải phóng catecholamin, giãn mạch, tăng kết dính tiểu cầu	\downarrow adenylyclase \downarrow AMPv
D ₁	Cơ trơn mạch thận	Giãn cơ trơn mạch thận	\uparrow adenylyclase \uparrow AMPv
D ₂	Tận cùng dây giao cảm		\downarrow adenylyclase \downarrow AMPv

(\uparrow): Tăng, hoạt hóa

(\downarrow): Giảm, ức chế

1.5.2. Hệ cholinergic (xem thêm bảng 4.2)

Cũng tương tự như các receptor của hệ adrenergic, các receptor của hệ cholinergic cũng cặp đôi với protein G. Cơ chế hoạt động của các receptor hệ cholinergic có khác nhau tùy thuộc vào vị trí của nó.

1.5.2.1. Hệ muscarinic

Có 5 loại receptor M nhưng quan trọng nhất là receptor M₁ và M₂.

Receptor M₁ có nhiều ở cơ trơn khí phế quản, tiêu hóa, tiết niệu và tuyến tiết. Khi kích thích receptor M₁ làm hoạt hóa protein G_p tương tự như kích thích α_1 .

Receptor M₂ có nhiều ở cơ tim và cơ trơn mạch máu. Khi kích thích M₂ làm hoạt hóa protein G_i tương tự như kích thích α_2 .

1.5.2.2. Hệ nicotinic

Các receptor nicotinic có ở hạch giao cảm và phó giao cảm (Nn) và trên bản vận động cơ xương (Nm). Khi kích thích các receptor này sẽ làm mở kênh Na⁺, gây khử cực màng tế bào tạo điện thế sau synap. Kết quả là gây co cơ vân, kích thích hô hấp, kích thích tim, co mạch và tăng huyết áp.

Bảng 4.2. Đặc tính khi kích thích receptor cholinergic

Receptor	Vị trí	Đáp ứng	Cơ chế
M ₁	Cơ trơn, tuyến tiết	Co cơ trơn, tăng tiết dịch	↑ phospholipase C ↑ IP ₃ , DAG
M ₂	Tim	Giảm nhịp, giảm sức co bóp tim	↓ adenylyclase ↓ AMPv
Nm	Cơ vân	Co cơ vân	Mở kênh Na ⁺
Nn	Hạch, tủy thượng thận	Tiết catecholamin, kích thích tim, co mạch, tăng huyết áp	Mở kênh Na ⁺

(↑): Tăng, hoạt hóa

(↓): Giảm, ức chế

1.6. Phân loại thuốc tác dụng trên thần kinh thực vật

Thuốc tác dụng trên thần kinh thực vật được chia 2 nhóm chính:

1.6.1. Thuốc tác dụng trên hệ adrenergic

Thuốc kích thích hệ adrenergic (thuốc cường giao cảm)

- Thuốc kích thích trực tiếp α và β - adrenergic: adrenalin, noradrenalin, dopamin.
- Thuốc kích thích trực tiếp α - adrenergic
 - + Thuốc kích thích α_1 - adrenergic: heptaminol, metaraminol, phenylephrin.
 - + Thuốc kích thích α_2 - adrenergic (gây hủy giao cảm): metyldopa.
- Thuốc kích thích trực tiếp β - adrenergic
 - + Kích thích β - adrenergic không chọn lọc: isoprenalin, dobutamin, ethylnephrin...
 - + Kích thích chọn lọc β_2 - adrenergic: salbutamol, terbutalin...
- Thuốc kích thích gián tiếp hệ adrenergic: ephedrin, amphetamin.

Thuốc ức chế hệ adrenergic (thuốc hủy giao cảm)

- Thuốc ức chế trực tiếp hệ α - adrenergic:
 - + Alcaloid cựa lữa mạch: ergotamin, ergotoxin...
 - + Dẫn xuất imidazol: prazosin, tolazolin, phentolamin...
 - + Dẫn xuất haloalkylamin: phenoxybenzamin.
- Thuốc ức chế trực tiếp hệ β - adrenergic:
 - + Chọn lọc trên β_1 : atenolol, acebutolol, metoprolol, practolol, betaxolol...
 - + Không chọn lọc (ức chế cả β_1 và β_2): propranolol, sotalol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol...

- Thuốc ức chế gián tiếp hệ adrenergic: reserpin, yohimbin, guanethidin, bretylium.

1.6.2. Thuốc tác dụng trên hệ cholinergic

Thuốc kích thích hệ cholinergic

- Thuốc kích thích trực tiếp hệ muscarinic và nicotinic: acetylcholin, metacholin.
- Thuốc kích thích trực tiếp hệ muscarinic: pilocarpin.
- Thuốc kích thích gián tiếp hệ muscarinic và nicotinic (*thuốc kháng cholinesterase*): neostigmin, physostigmin, pyridostigmin...
- Thuốc kích thích trực tiếp hệ nicotinic: nicotin, lobelin, tetramethylamoni và dimethylphenylpiperazin.

Thuốc ức chế hệ cholinergic

Là những thuốc có tác dụng ức chế trực tiếp trên các receptor của hệ cholinergic hoặc gián tiếp làm giảm lượng acetylcholin ở synap thần kinh của hệ cholinergic

- Thuốc ức chế hệ muscarinic (*thuốc hủy phó giao cảm*): atropin, scopolamin...
- Thuốc ức chế hệ nicotinic
 - + Thuốc ức chế receptor N ở hạch (thuốc phong bế hạch): trimethaphan camsylat, hexamethonium...
 - + Thuốc ức chế receptor N ở cơ vân (thuốc mềm cơ): tubocurarin, gallamin, suxamethonium...

2. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ ADRENERGIC (Thuốc cường giao cảm)

Thuốc kích thích hệ adrenergic (thuốc cường giao cảm) là thuốc có tác dụng kích thích trực tiếp trên receptor của hệ adrenergic hoặc gián tiếp làm tăng lượng catecholamin ở synap thần kinh của hệ adrenergic.

2.1. Thuốc kích thích hệ α và β - adrenergic

2.1.1. Adrenalin (*Epinephrin*)

Nguồn gốc

- Nội sinh: adrenalin được tiết ra ở nhiều nơi như ngọn sợi sau hạch giao cảm, thần kinh trung ương nhưng nhiều nhất là tuyến tủy thượng thận.
- Adrenalin dùng làm thuốc được chiết từ tuyến tủy thượng thận của động vật và tổng hợp hóa học. Adrenalin dùng trong y học là loại đồng phân tả tuyến, có hoạt tính mạnh hơn loại đồng phân hữu tuyến 20 lần. Là thuốc độc bảng A.

Dược động học

- Hấp thu: adrenalin ít được hấp thu và bị phân hủy ở đường tiêu hóa. Thuốc hấp thu được qua đường đặt dưới lưỡi và đường tiêm: đường tiêm dưới da và tiêm bắp hấp thu chậm do gây co mạch nơi tiêm. Tiêm tĩnh mạch hấp thu nhanh, xuất hiện tác dụng quá nhanh và mạnh nên dễ gây tai biến như phù phổi cấp, giãn mạch mạnh, tai biến mạch máu não. Vì vậy, adrenalin chủ yếu dùng truyền tĩnh mạch.
- Chuyển hóa: trong cơ thể, adrenalin và các catecholamin đều bị chuyển hóa bởi 2 loại enzym là COMT và MAO tạo thành các chất chuyển hóa không còn hoạt tính (xem thêm ở phần “Sinh tổng hợp và chuyển hóa của các catecholamin”).
- Thải trừ: adrenalin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu phần lớn dưới dạng đã chuyển hóa (acid vanylmandelic liên hợp với acid glucuronic hoặc acid sulfuric).

Tác dụng và cơ chế

- Trên thần kinh giao cảm: thuốc kích thích cả receptor α và β -adrenergic, nhưng tác dụng trên β mạnh hơn. Các tác dụng của adrenalin rất phức tạp, tương tự như kích thích hệ giao cảm. Biểu hiện tác dụng của adrenalin trên các cơ quan và tuyến như sau:
 - + Trên mắt: gây co cơ tia móng mắt làm giãn đồng tử, làm chèn ép lên ống thông dịch nhãn cầu gây tăng nhãn áp.
 - + Trên hệ tuần hoàn
 - + Trên tim: thuốc kích thích receptor β_1 ở tim, làm tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của cơ tim, tăng lưu lượng tim do đó tăng công của tim và tăng mức tiêu thụ oxy của tim. Vì vậy, nếu dùng liều cao có thể gây rối loạn nhịp tim.
 - + Trên mạch: adrenalin kích thích receptor α_1 gây co mạch một số vùng như mạch ngoại vi, mạch da và mạch tạng, kích thích receptor β_2 gây giãn mạch một số vùng như mạch não, mạch phổi, mạch vành, mạch máu tới bắp cơ.
 - + Trên huyết áp: adrenalin làm tăng huyết áp tâm thu, ít ảnh hưởng tới huyết áp tâm trương. Kết quả là huyết áp trung bình chỉ tăng nhẹ. Đặc biệt, adrenalin gây hạ huyết áp do phản xạ.

Cơ chế gây hạ huyết áp do phản xạ có thể giải thích như sau: adrenalin kích thích thụ thể β_1 trên tim làm tim đập nhanh, mạnh gây tăng huyết áp tâm thu, tăng đột ngột áp lực ở cung động mạch chủ và xoang động mạch cảnh, từ đó gây phản xạ giảm áp qua dây Cyon và Hering làm cường trung tâm phế vị, gây hạ huyết áp. Trên động vật đã cắt dây X hoặc tiêm atropin trước, adrenalin không gây hạ huyết áp do phản xạ.

- + Trên hô hấp: adrenalin gây kích thích nhẹ hô hấp, làm giãn cơ trơn phế quản (do kích thích thụ thể β_2) và làm giảm phù nề niêm mạc nên có tác dụng cắt cơn hen phế quản. Tuy nhiên, hiện nay ít dùng vì gây nhiều tác dụng không mong muốn do kích thích cả β_1 .
- + Trên hệ tiêu hóa: thuốc làm giãn cơ trơn tiêu hóa, giảm tiết dịch tiêu hóa.
- + Trên hệ tiết niệu: làm giảm lưu lượng máu tới thận và ảnh hưởng tới mức lọc cầu thận, làm giãn cơ trơn nhưng cơ cơ vòng bàng quang làm chậm bài tiết nước tiểu, gây bí tiểu.
- + Trên tuyến ngoại tiết: giảm tiết dịch ngoại tiết như giảm tiết nước bọt, dịch vị, dịch ruột, nước mắt...
- + Trên chuyển hóa: giảm tiết insulin, tăng tiết glucagon và tăng tốc độ phân hủy glycogen nên tăng glucose máu. Tăng chuyển hóa cơ bản lên 20- 30%, tăng tiêu thụ oxy, tăng cholesterol máu, tăng tạo hormon tuyến yên (ACTH) và tuyến tủy thượng thận (cortison).
- Trên thần kinh trung ương: liều điều trị, adrenalin ít ảnh hưởng do ít qua hàng rào máu não. Liều cao, kích thích thần kinh trung ương gây hồi hộp, bứt rứt, khó chịu, đánh trống ngực, căng thẳng, run. Tác dụng kích thích thần kinh đặc biệt rõ ở người bị bệnh Parkinson.

Ngoài ra, adrenalin làm tăng khả năng kết dính tiểu cầu.

Cơ chế tác dụng: xem phần 1.5 Cơ chế phân tử khi kích thích hệ adrenergic.

Chỉ định

Cấp cứu sốc phản vệ.

Cấp cứu ngừng tim đột ngột.

Hen phế quản (hiện nay ít dùng vì có nhóm kích thích chọn lọc trên β_2).

Dùng tại chỗ để cầm máu niêm mạc, trị viêm mũi, viêm mống mắt.

Phối hợp với thuốc tê để tăng cường tác dụng của thuốc tê.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là lo âu, hồi hộp, loạn nhịp tim, nhức đầu. Trường hợp tiềm tàng mạch nhanh có thể phù phổi, xuất huyết não.

Chống chỉ định

Mắc bệnh tim mạch nặng, tăng huyết áp.

Xơ vữa động mạch.

Ưu năng tuyến giáp.

Đái tháo đường.

Tăng nhãn áp.

Bí tiểu do tắc nghẽn.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời adrenalin với:

- Thuốc ức chế β -adrenergic loại không chọn lọc vì làm tăng huyết áp mạnh có thể gây tai biến mạch máu não.
- Thuốc gây mê nhóm halogen vì có thể gây rung tâm thất nặng.
- Thuốc chống trầm cảm ba vòng vì có thể gây tăng huyết áp và loạn nhịp tim nặng.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: ống tiêm 1mg/ mL.
- Liều dùng: tùy mức độ bệnh, có thể dùng 1mg/ lần, 2mg/ 24h, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch.

2.1.2. Noradrenalin

Dược động học

Noradrenalin có các đặc điểm dược động học tương tự adrenalin, chỉ khác là noradrenalin gây co mạch mạnh nên không tiêm dưới da và tiêm bắp, chỉ dùng đường tiêm và truyền tĩnh mạch.

Tác dụng

Trên thần kinh trung ương: tương tự adrenalin.

Trên thần kinh thực vật: thuốc kích thích cả thụ thể α và β -adrenergic nhưng tác dụng trên hệ β rất yếu nên thực tế có thể coi là chỉ tác dụng trên hệ α . Biểu hiện tác dụng trên các cơ quan như sau:

Trên hệ tuần hoàn: noradrenalin ít ảnh hưởng tới tim (do ít tác dụng trên hệ β), nhưng gây co mạch mạnh hơn adrenalin (do tác dụng chủ yếu trên thụ thể α). Gây co tất cả các mạch máu, co mạch vành, làm tăng sức cản ngoại vi, gây tăng cả huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, tăng huyết áp trung bình và không gây phản xạ hạ huyết áp bù trừ.

Các tác dụng khác tương tự adrenalin nhưng yếu hơn.

Chỉ định

Hạ huyết áp, trụy tim mạch do các nguyên nhân như chấn thương, nhiễm khuẩn, quá liều thuốc phong bế hạch, quá liều thuốc hủy phó giao cảm...

Phối hợp với thuốc tê để kéo dài tác dụng của thuốc tê.

Cầm máu niêm mạc.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gây tình trạng lo âu, căng thẳng, hồi hộp, đau đầu, nhưng ít hơn adrenalin.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: ống tiêm 1mg/ mL.



- Liều dùng: 1- 4mg/ 24h pha trong dung dịch glucose đẳng trương, truyền tĩnh mạch. Liều tối đa 10mg/ 24h.

2.1.3. Dopamin

Dopamin là tiền chất tạo thành noradrenalin và là chất trung gian của hệ dopaminergic. Dopamin có rất ít ở ngọn giao cảm, mà tập trung chủ yếu ở thần kinh trung ương và có vai trò quan trọng đối với bệnh Parkinson. Trong phần này chỉ trình bày tác dụng trên hệ giao cảm mà chủ yếu là tác dụng trên tim, mạch và huyết áp. Tác dụng của dopamin phụ thuộc vào liều dùng:

Liều thấp: thuốc tác dụng chủ yếu trên receptor D_1 , gây giãn mạch vành, mạch nội tạng, đặc biệt mạch thận làm tăng tốc độ lọc và tăng lưu lượng thận.

Liều trung bình: tác dụng chủ yếu trên receptor β_1 làm tăng cả nhịp tim và sức co bóp tim.

Liều cao: tác dụng trên α_1 gây co mạch, tăng huyết áp.

Chỉ định

Sốc các loại, đặc biệt là sốc kèm theo giảm thể tích máu hoặc vô niệu.

Tác dụng không mong muốn

Khi dùng liều cao có thể gặp buồn nôn, nôn, đau đầu, tăng huyết áp, loạn nhịp tim do kích thích mạnh hệ giao cảm. Không dùng cùng thuốc ức chế MAO và phải điều chỉnh liều khi dùng cùng thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Chế phẩm và liều dùng

Dung dịch tiêm 40, 80 và 160mg/ mL dùng tiêm hoặc truyền tĩnh mạch.

Liều dùng tùy thuộc vào tình trạng sốc.

2.2. Thuốc kích thích hệ α - adrenergic

2.2.1. Thuốc kích thích receptor α_1

2.2.1.1. Metaminol

Tác dụng

Metaminol tác dụng ưu tiên trên α_1 , gây co mạch mạnh và kéo dài hơn adrenalin. Ngoài ra, thuốc làm tăng lực co bóp cơ tim nhưng ít ảnh hưởng tới nhịp tim. Thuốc không gây giãn mạch thứ phát, không ảnh hưởng tới chuyển hoá và không kích thích thần kinh trung ương.

Chỉ định

Hạ huyết áp đột ngột do chấn thương, nhiễm khuẩn, sốc.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 10mg/ mL.

Liều dùng: 5mg- 10mg.

2.2.1.2. Heptaminol (Hept-a-myl)

Thuốc có tác dụng tương tự metaraminol, chủ yếu dùng điều trị hạ huyết áp thể đứng và chống sốc.

Viên nén 187,8mg. Uống 1- 2 viên/ lần \times 3 lần/ 24h.

2.2.1.3. Phenylephrin

Tác dụng

Kích thích chọn lọc trên α_1 - adrenergic gây co mạch, tăng huyết áp. Thuốc có tác dụng kéo dài hơn adrenalin do ít bị COMT phân hủy.

Chỉ định

Sung huyết mũi, viêm mũi.

Hạ huyết áp.

Phối hợp với thuốc tê để kéo dài tác dụng của thuốc tê.

Các thuốc khác

Tác dụng chọn lọc trên α_1 tương tự phenylephrin.

Naphazolin, xylometazolin dùng làm thuốc nhỏ mũi điều trị viêm, sung huyết mũi.

Phenylpropanolamin (PPA) hay phối hợp trong thuốc trị cảm cúm.

2.2.2. Thuốc kích thích receptor α_2

Methyldopa (Alphamethyldopa)

Khi vào cơ thể, methyldopa được chuyển hóa thành alpha methyl norepinephrin. Chất này kích thích thụ thể α_2 - adrenergic ở trung ương dẫn đến ức chế giao cảm ngoại biên gây hạ huyết áp.

Ngoài ra, methyldopa còn ức chế dopa- α - decarboxylase là enzym xúc tác cho sinh tổng hợp noradrenalin và ngăn cản thu hồi catecholamin về nơi dự trữ nên cũng góp phần làm giảm hoạt động của tim, giãn mạch và hạ huyết áp.

Thuốc có tác dụng làm hạ huyết áp cả tư thế đứng và tư thế nằm. Thuốc không ảnh hưởng trực tiếp đến chức năng thận và tim.

Tác dụng không mong muốn thường gặp là hạ huyết áp thể đứng, an thần, chóng mặt, khô miệng, giảm tình dục.

(Các phần khác của thuốc được trình bày chi tiết trong bài thuốc điều trị tăng huyết áp).

2.3. Thuốc kích thích hệ β - adrenergic

Thuốc kích thích hệ β - adrenergic thường có 2 tác dụng chính:



Kích thích β_1 - adrenergic làm tăng nhịp tim, tăng sức co bóp tim và tăng dẫn truyền.

Kích thích β_2 - adrenergic gây giãn cơ trơn: cơ trơn mạch máu, cơ trơn khí phế quản, cơ trơn tử cung...

2.3.1. Thuốc kích thích không chọn lọc β adrenergic

Isoprenalin (Isoproterenol)

Dược động học

Isoprenalin hấp thu tốt, có thể dùng đường tiêm dưới da, tiêm bắp, tĩnh mạch, đặt dưới lưỡi hoặc khí dung. Trong cơ thể bị chuyển hóa bởi COMT, ít bị ảnh hưởng bởi MAO. Liên kết với acid glucuronic và acid sulfuric. Thải trừ qua nước tiểu phần lớn dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng

- Trên thần kinh trung ương: gây kích thích thần kinh trung ương nhẹ hơn adrenalin.
- Trên hệ giao cảm:
 - + Trên tim: kích thích receptor β_1 trên tim làm tăng hưng phấn, tăng co bóp, tăng lưu lượng tim. Các tác dụng trên tim của isoprenalin mạnh hơn adrenalin.
 - + Trên mạch: gây giãn mạch, đặc biệt các mạch máu tới cơ vân.
 - + Trên huyết áp: tăng huyết áp tâm thu, giảm huyết áp tâm trương. Gây hạ huyết áp do phản xạ mạnh hơn adrenalin.
 - + Trên cơ trơn: kích thích receptor β_2 ở cơ trơn nên làm giãn hầu hết các cơ trơn như cơ trơn hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, tử cung... tác dụng giãn cơ trơn càng rõ khi cơ trơn ở trạng thái co thắt. Tác dụng giãn cơ trơn của isoproterenol mạnh hơn adrenalin 5- 10 lần. Đồng thời với giãn cơ trơn, thuốc này còn làm giảm tiết dịch khí phế quản nên có tác dụng cắt cơn hen tốt.

Chỉ định

Ngừng tim do sốc.

Loạn nhịp tim chậm

Hội chứng Adam - Stockes.

Cơn hen phế quản (hiện tại không khuyến cáo vì tác dụng cả trên β_1).

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là nhức đầu, hồi hộp, tim đập nhanh.

Chế phẩm và liều dùng

Liều dùng: ngậm dưới lưỡi: 10- 30mg/ 24h.

Tiêm, truyền tĩnh mạch 0,5- 1mg.

Viên ngậm dưới lưỡi 10- 30mg. Ống tiêm từ 0,2- 1mg/mL. Khí dung 0,25%.

2.3.2. Thuốc kích thích chọn lọc trên receptor β_2 - adrenergic

Các thuốc thông dụng gồm: salbutamol, terbutalin, salmeterol, metaproterenol, pirbuterol, bitolterol, fenoterol...

Dược động học

Các thuốc trong nhóm chủ yếu được dùng đường uống và khí dung. Khi dùng dạng khí dung, tác dụng giãn khí quản của thuốc xuất hiện sau 2- 3 phút còn dạng uống thì sau khoảng 30 phút và duy trì được 4- 6 giờ. Các thuốc mới như salmeterol và formoterol có tính tan trong lipid cao và khả năng gắn vào receptor mạnh nên thời gian tác dụng kéo dài hơn (≥ 12 giờ).

Tác dụng và cơ chế

Thuốc kích thích chọn lọc trên receptor β_2 - adrenergic làm tăng tổng hợp AMPv, làm giãn cơ trơn khí phế quản, tử cung, mạch máu và kích thích cơ vân.

Chỉ định

Hen phế quản.

Dọa đẻ non.

Tác dụng không mong muốn

Run cơ, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ.

Khi dùng kéo dài có thể gây quen thuốc.

Chống chỉ định và thận trọng

Loạn nhịp tim.

Suy mạch vành.

Tăng huyết áp.

Tiểu đường.

Người mang thai 3 tháng đầu.

Các thuốc và liều dùng

Salbutamol (*Ventolin*) còn có tên là albuterol:

Khí dung: 100 μ g/ lần hít, 1- 4 lần mỗi 4- 6 giờ.

Uống: 2- 4mg/ lần \times 3- 4 lần/ 24h.

Terbutalin (*Bricanyl*)

Khí dung 100- 200 μ g/ lần, 2- 3 lần hít trong 4- 6 giờ.

Uống 2,5-5 mg/lần, 2-3 lần/24h.

Metaproterenol (*Alupel*)

Khí dung 0,65mg/ lần hít, 2- 3 lần mỗi 3- 4 giờ.

Siro 10mg/ 5mL, viên nén 10 và 20mg, uống 20mg mỗi 6- 8 giờ.

Pirbuterol (*Maxair*): khí dung 200 μ g/ lần hít, 2 lần mỗi 4- 6 giờ.

Bitolterol (*Tornalate*): khí dung 0,37mg/ lần hít, 2- 3 lần mỗi 6- 8 giờ.

Fenoterol (*Berotec*): khí dung 100 μ g/ lần hít, 2- 3 lần mỗi 4- 6 giờ.

Salmeterol (*Serevent*): khí dung 21 μ g/ lần, 2 lần/ 24h.

2.4. Thuốc kích thích gián tiếp hệ adrenergic

2.4.1. Ephedrin

Nguồn gốc

Tự nhiên: ephedrin là alcaloid của cây Ma hoàng, dạng đồng phân tả tuyến.

Tổng hợp: thuốc được tổng hợp lần đầu tiên vào năm 1927, là đồng phân hữu tuyến.

Cả hai dạng đều được dùng trong lâm sàng.

Dược động học

Thuốc hấp thu được qua mọi đường: đường uống, đường tiêm và dùng ngoài. Sau khi uống 2- 4 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, duy trì tác dụng 4- 6 giờ. Ephedrin không bị phân hủy bởi COMT và MAO, ngược lại nó còn có tác dụng phong tỏa MAO. Trong cơ thể, bị chuyển hóa chậm và ít bởi các phản ứng oxy hóa và khử amin. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải 3- 6 giờ.

Tác dụng

- Trên hệ giao cảm: tác dụng của ephedrin yếu hơn adrenalin, ít độc và kéo dài hơn. Tuy nhiên, nếu dùng liên tục, kéo dài thì tác dụng của ephedrin sẽ bị giảm hoặc mất do chất dẫn truyền thần kinh ở synap bị cạn kiệt.
- Trên tuần hoàn: kích thích tim, co mạch, tăng huyết áp (so với noradrenalin thì tác dụng tăng huyết áp yếu hơn nhưng kéo dài hơn).
- Trên hô hấp: kích thích hô hấp, giãn cơ trơn phế quản nên được dùng điều trị hen phế quản.
- Trên thần kinh trung ương: ephedrin gây kích thích thần kinh trung ương mạnh hơn các catecholamin. Tác dụng kích thích mạnh nhất ở vỏ não và hành não.

- Trên vỏ não: liều thấp thuốc gây tăng hưng phấn, sáng khoái, tỉnh táo, giảm mệt mỏi. Liều cao gây hồi hộp, mất ngủ, run tay, tăng vận động.
- Trên hành não: kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch, làm tăng hô hấp, tuần hoàn, giúp tăng cường và hồi phục các trung tâm này khi bị ức chế. Vì vậy, hiện nay nó được xếp vào nhóm chất doping cấm dùng trong thể thao.

Cơ chế: ephedrin có tác dụng phong bế MAO làm tăng lượng catecholamin nội sinh (ở cả trung ương và ngoại vi) nên gián tiếp cường giao cảm. Ngoài ra, thuốc còn kích thích ngọn sợi giao cảm làm tăng tiết catecholamin.

Chỉ định

Hen phế quản.

Hô hấp bị ức chế (như khi gây tê tủy sống, ngộ độc rượu, thuốc ngủ...).

Hạ huyết áp do trụy tim mạch, hội chứng Adam - Stockes.

Viêm và sung huyết mũi, họng

Tác dụng không mong muốn

Thuốc gây kích thích: hồi hộp, mất ngủ, loạn nhịp tim, tăng huyết áp.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén 10mg, thuốc nhỏ mũi, 1- 3% (*sulfarin*); ống tiêm 25mg/ mL. Ngoài ra còn có các dạng khí dung, siro phối hợp với các thuốc khác.
- Liều dùng: Tiêm dưới da, bắp 10mg/ lần, 20mg/ 24h.

Uống 10mg/ lần, 60mg/ 24h.

Liều tối đa 150mg/ 24h.

2.4.2. Amphetamin

Amphetamin có các tác dụng và cơ chế tác dụng tương tự ephedrin, nhưng có một số điểm khác

Trên thần kinh thực vật: có tác dụng cường giao cảm gián tiếp yếu.

Trên thần kinh trung ương: kích thích thần kinh trung ương mạnh hơn, gây sáng khoái, hưng phấn, giảm mệt mỏi, tăng khả năng lao động trí óc và chân tay. Tuy nhiên, khi dùng lâu sẽ gây suy nhược, mệt mỏi, trầm cảm và gây nghiện. Hiện nay, amphetamin được xếp vào nhóm thuốc gây nghiện, chất ma túy nên không được dùng trong lâm sàng.

Ngoài ra, amphetamin còn gây tình trạng chán ăn nên có tác dụng với bệnh béo phì, tuy nhiên không nên dùng điều trị béo phì vì có nhiều tác dụng không mong muốn trên thần kinh.

3. THUỐC ỨC CHẾ HỆ ADRENERGIC (Thuốc hủy giao cảm)

Thuốc ức chế hệ adrenergic (thuốc hủy giao cảm) là các thuốc có tác dụng ngăn cản một số tác dụng khi kích thích hệ giao cảm hoặc hạn chế tác dụng của các thuốc cường giao cảm. Thuốc ức chế trực tiếp receptor adrenergic hoặc gián tiếp làm giảm lượng catecholamin ở synap thần kinh của hệ adrenergic.

3.1. Thuốc ức chế hệ β - adrenergic (β - blockers)

3.1.1. Đặc điểm chung

Dược động học

Hầu hết các thuốc đều hấp thu được qua đường tiêu hóa. Sau khi uống khoảng 1- 2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Chuyển hóa qua gan lần đầu và sinh khả dụng của phần lớn các thuốc phụ thuộc vào tính hòa tan trong lipid. Propranolol, alprenolol, oxprenolol có chuyển hóa qua gan lần đầu lớn, sinh khả dụng thấp. Betaxolol, pindolol, penbutolol dễ hòa tan trong nước, ít tan trong lipid có chuyển hóa qua gan lần đầu thấp, sinh khả dụng cao. Thuốc phân bố tới các tổ chức trong cơ thể, qua được hàng rào máu não. Phần lớn các thuốc chuyển hóa ở gan và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải của các thuốc khác nhau, từ 10 phút đến 24 giờ. Thời gian bán thải kéo dài ở bệnh nhân suy gan, thận (bảng 4.3).

Bảng 4.3. Một số đặc tính dược động học của thuốc ức chế β - adrenergic

Tên thuốc	Tan trong lipid	Sinh khả dụng	Thời gian bán thải
Acebutolol	Thấp	50%	3- 4h
Atenolol	Thấp	40%	6- 9h
Betaxolol	Thấp	90%	14- 22h
Carvedilol	Không rõ	25-35%	6- 8h
Esmolol	Thấp	Không rõ	10 phút
Labetalol	Trung bình	30%	5h
Metoprolol	Trung bình	50%	3- 4h
Nadolol	Thấp	33%	14- 24h
Pindolol	Trung bình	90%	3- 4h
Propranolol	Cao	30%*	3,5- 6h
Sotalol	Thấp	90%	12h
Timolol	Trung bình	50%	4- 5h

(*): sinh khả dụng phụ thuộc liều dùng.

Tác dụng

Các thuốc đều có các đặc điểm tác dụng giống nhau trên tim, mạch, huyết áp, cơ trơn và chuyển hóa, chỉ khác nhau về cường độ tác dụng.

- Trên tim mạch: thuốc ức chế receptor β_1 - adrenergic làm giảm hoạt động của tim: giảm sức co bóp cơ tim, giảm nhịp tim, giảm dẫn truyền, giảm tiêu thụ oxy của cơ tim nên có tác dụng chống loạn nhịp tim. Ở thời gian đầu dùng thuốc, sức cản ngoại biên có thể tăng nhẹ nhưng dùng lâu dài sức cản ngoại biên sẽ trở về bình thường hoặc giảm nhẹ. Thuốc làm giảm tiết renin và làm giảm huyết áp ở người bị tăng huyết áp, ít ảnh hưởng tới người bình thường. Tác dụng trên hệ tim mạch của các thuốc này càng rõ khi hệ giao cảm ở trạng thái kích thích.
- Trên cơ trơn: làm tăng co cơ trơn khí phế quản, cơ trơn tiêu hóa (do đối kháng với β_2).
- Trên ngoại tiết: làm tăng tiết dịch khí phế quản, dịch tiêu hóa...
- Trên chuyển hóa: làm giảm chuyển hóa, ức chế phân hủy glycogen và lipid, ức chế tác dụng gây tăng đường huyết của các catecholamin.
- Các tác dụng khác:

Tác dụng cường giao cảm nội tại: ngoài các tác dụng ức chế receptor β như đã trình bày ở trên, một số thuốc trong nhóm (như pindolol, acebutolol...) còn có tác dụng kích thích từng phần trên receptor β_1 và β_2 . Các thuốc này được gọi là có hoạt tính giao cảm nội tại. Kết quả của các tác dụng trái ngược nhau này làm giảm bớt tác dụng trên tim và trên phế quản của thuốc ức chế β . Vì vậy, các thuốc ức chế β có hoạt tính cường giao cảm nội tại ít gây tác dụng không mong muốn (như chậm nhịp tim, hen phế quản) hơn các thuốc chỉ ức chế receptor β đơn thuần.

Thuốc còn có tác dụng ổn định màng tế bào thần kinh, tế bào cơ tim và cơ vân nên cũng có tác dụng chống loạn nhịp, gây tê và an thần nhẹ.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Cơn đau thắt ngực.

Loạn nhịp tim do cường giao cảm, sau nhồi máu cơ tim.

Tăng nhãn áp.

Một số bệnh thần kinh: đau nửa đầu, run cơ, căng thẳng...

Giải độc thuốc cường β - adrenergic.

Tác dụng không mong muốn

Chậm nhịp tim.

Cơ thắt khí phế quản gây cơn hen.

Gây cơn đau và loét dạ dày, tá tràng.

Khi ngừng thuốc đột ngột có thể làm nặng thêm cơn đau thắt ngực, thậm chí gây đột tử. Vì vậy, trước khi ngừng thuốc, phải giảm liều dần dần.

Chống chỉ định

Suy tim, chậm nhịp xoang, block nhĩ thất độ 2, 3.

Hen phế quản.

Loét dạ dày - tá tràng tiến triển.

Nhược cơ.

Người mang thai.

Tương tác thuốc

Tác dụng ức chế tim, hạ huyết áp của thuốc ức chế β -adrenergic tăng lên khi dùng cùng với các thuốc cũng ức chế tim hạ huyết áp như: thuốc chẹn kênh Ca^{++} (verapamin, tildiazem), thuốc giãn mạch trực tiếp (diazoxid), reserpin, thuốc gây mê (halothan, enfluran)... Vì vậy, khi phối hợp cần điều chỉnh liều.

Cimetidin và thuốc ức chế enzym gan, làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc ức chế β -adrenergic.

Thuốc ức chế β -adrenergic có thể che lấp tác dụng hạ đường huyết do quá liều insulin và sulfonylure.

Thuốc chống viêm không steroid làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế β -adrenergic.

Các thuốc và biệt dược

Dựa vào vị trí và cơ chế, thuốc ức chế β -adrenergic được chia làm 2 nhóm:

- Không chọn lọc (ức chế cả β_1 và β_2): propranolol, labetalol, sotalol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol...
- Chọn lọc trên β_1 : atenolol, acebutolol, metoprolol, practolol, betaxolol, esmolol...

Các thuốc nói chung giống nhau về tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ khác nhau về cường độ tác dụng và một số đặc điểm riêng. Các đặc điểm tác dụng và liều dùng của các thuốc điển hình được tóm tắt trong bảng 4.4.

Bảng 4.4. Một số đặc điểm tác dụng và liều dùng của thuốc ức chế β -adrenergic

Tên thuốc- biệt dược	Chọn lọc trên β_1	Cường giao cảm nội tại	Ổn định màng	Liều dùng/ 24h
Acebutolol (Sectral)	+	+	+	200- 600mg
Atenolol (Ternomin)	+	-	-	50- 100mg
Betaxolol	+	-	-	20- 40mg
Esmolol	+	-	-	50-200 μ g/kg/phút
Metoprolol (Lopressor)	+	-	+	50- 300mg
Carvedilol*	-	-	+	12,5- 25mg
Labetalol*	-	-	-	200- 400mg
Nadolol	-	-	-	20- 160mg
Pindolol (Visken)	-	+	-	5- 15 mg
Propranolol (Avlocardyl, Inderal)	-	-	+	40- 120mg
Sotalol (Sotalex)	-	-	-	80- 240mg
Timolol (Timaco, Blocadren)	-	-	-	10- 30mg

(+): Có (-): Không (*): Ức chế cả α_1

3.2. Thuốc ức chế trực tiếp hệ α -adrenergic

3.2.1. Thuốc ức chế α -adrenergic không chọn lọc

3.2.1.1. Phentolamin

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, duy trì tác dụng ngắn. Sau khi tiêm tĩnh mạch tác dụng xuất hiện ngay tức thì và kéo dài 15- 30 phút, tiêm bắp 15- 20 phút có tác dụng, duy trì 30- 45 phút. Thuốc chuyển hóa ở gan và thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng

Phentolamin ức chế cả receptor α_1 và α_2 làm giãn mạch và hạ huyết áp. Thuốc gây tăng nhịp tim do phản xạ.

Tác dụng khác: phong bế cả receptor serotoninergic và tăng giải phóng histamin, phong bế kênh K^+ , kích thích cơ trơn dạ dày - ruột và tăng tiết dịch.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là hạ huyết áp, nhịp tim nhanh do phản xạ hoặc loạn nhịp, thiếu máu cục bộ cơ tim và các rối loạn tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, viêm loét dạ dày tá tràng cấp.

Chống chỉ định

Nhồi máu cơ tim hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim.

Đau thắt ngực, thiếu năng mạch vành, xơ cứng mạch vành.

Suy thận.

Chế phẩm và liều dùng

Thường dùng 5mg/ lần, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

Lọ thuốc tiêm 5mg.

3.2.1.2. Các thuốc khác

Tolazolin và phenoxybenzamin có đặc điểm tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định tương tự phentolamin. Tuy nhiên, phenoxybenzamin có thể dùng đường uống và tác dụng kéo dài 24 giờ.

3.2.2. Thuốc ức chế chọn lọc α_1 -adrenergic

3.2.2.1. Prazosin

Dược động học

Thuốc hấp thu qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng từ 43- 82%. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc. Sau khi uống 1- 3 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, duy trì tác dụng 24 giờ nhưng phải điều trị 4- 6 tuần mới đạt hiệu quả đầy đủ. Thuốc phân bố khắp các tổ chức, cao nhất là ở phổi, động mạch vành, động mạch chủ, tim, thấp nhất ở não. Liên kết với protein huyết tương 97%, qua được sữa mẹ. Thuốc chuyển hóa ở gan bằng phản ứng khử methyl. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dạng chuyển hóa.

Tác dụng

- Trên tim mạch: prazosin ức chế chọn lọc trên receptor α_1 gây giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi và hạ huyết áp. Khác phentolamin, prazosin ít làm tăng nhịp tim do phản xạ. Không ảnh hưởng tới lưu lượng máu qua thận và chức năng thận.
- Tác dụng khác: giãn cơ trơn tuyến tiền liệt do đó làm tăng lưu lượng nước tiểu ở người bệnh phì đại tuyến tiền liệt lành tính, giảm cholesterol toàn phần và LDL- cholesterol.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim sung huyết.

Phì đại tuyến tiền liệt.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, ngủ gà, đánh trống ngực, hạ huyết áp thể đứng, khô miệng, táo bón, sung huyết mũi và rối loạn tình dục.

Chống chỉ định

Suy tim do tắc nghẽn như hẹp van hai lá, hẹp động mạch chủ.

Chế phẩm và liều dùng

Chế phẩm: viên nang 1, 2 và 5mg.

Liều dùng: khởi đầu 0,5mg/lần, 2-3 lần/24h, duy trì 1-2mg/lần, 2 lần/24h.

3.2.2.2. Các thuốc khác

Terazosin và dóxazosin có đặc điểm tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định tương tự prazosin, nhưng doxazosin có thời gian tác dụng kéo dài hơn.

3.2.3. Alcaloid nấm cựa gà

Các alcaloid của nấm cựa gà được lấy từ *Claviceps purpurea*, một loại nấm ký sinh trên các loại ngũ cốc, đặc biệt là lúa mạch đen.

Dựa vào cấu trúc hóa học chia alcaloid của nấm cựa gà thành 2 nhóm:

- Nhóm có cấu trúc polypeptid: ergotamin, dihydroergotamin, ergotoxin.
- Nhóm có cấu trúc amin (dẫn xuất của acid lysergic): ergometrin, metylergometrin.

Dược động học

Các thuốc hấp thu qua đường tiêu hoá kém và không ổn định. Tuy nhiên, tốc độ hấp thu của thuốc tăng lên khi uống cùng cafein. Chuyển hoá mạnh ở gan và thải trừ phần lớn qua mật. Thời gian bán thải 2- 3 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Các alcaloid cựa gà đều có đặc điểm tác dụng và cơ chế giống nhau, chỉ khác nhau về cường độ tác dụng và mức độ chọn lọc trên các cơ quan (ergotamin và dihydroergotamin tác dụng ưu tiên trên mạch ngoại vi còn ergometrin tác dụng ưu tiên trên tử cung).

- Trên cơ trơn mạch máu: tác dụng của thuốc phức tạp và phụ thuộc vào nhiều yếu tố (loại mạch máu, liều dùng...). Ở liều điều trị, ergotamin và dẫn xuất gây co mạch ngoại vi nhất là khi mạch ở trạng thái giãn (tuy nhiên, thuốc gây giãn mạch ở những mạch bị co thắt). Liều cao, thuốc gây co mạch mạnh và kéo dài có thể dẫn tới thiếu máu cục bộ cơ tim và hoại tử chi. Thuốc giãn mạch trực tiếp (natri nitroprussiat) đối kháng, làm mất tác dụng co mạch của các alcaloid cựa lữa mạch.

- Trên cơ trơn tử cung: thuốc làm co cơ trơn và co mạch máu tử cung nên được ứng dụng làm thuốc co hồi và cầm máu tử cung sau khi sinh. Khác với oxytocin, alcaloid cựa lõa mạch gây co tử cung không phụ thuộc vào trạng thái của tử cung và co bóp không có tính chất sinh lý nên không dùng làm thuốc kích thích đẻ.
- Trên các cơ trơn khác: thuốc gây co nhẹ cơ trơn khí phế quản và cơ trơn tiêu hoá. Vì vậy, khi dùng liều cao có thể gây buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

Cơ chế tác dụng: thuốc vừa ức chế vừa kích thích receptor α -adrenergic (chất đối kháng và chủ vận từng phần trên receptor α -adrenergic), kháng serotonergic và kích thích dopaminergic.

Chỉ định

Đau nửa đầu (migrain) và đau đầu do các rối loạn vận mạch khác.

Co hồi tử cung sau đẻ.

Phòng và điều trị chảy máu tử cung sau khi sinh hoặc sau khi nạo thai.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là rối loạn tiêu hoá (như buồn nôn, nôn, tiêu chảy), rối loạn cảm giác và vận động (như ảo giác, giật cơ, tê đầu chi). Liều cao, gây co mạch mạnh, kéo dài làm thiếu máu cục bộ, tắc mạch ngoại vi, hoại tử.

Chống chỉ định

Suy tuần hoàn ngoại biên.

Tăng huyết áp.

Thiếu máu cục bộ cơ tim.

Loét dạ dày - tá tràng.

Bệnh gan, thận nặng.

Phụ nữ có thai, cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Ergotamin: thường điều trị đau nửa đầu.

Uống 1- 2 mg/ lần, 1- 3 lần/ 24h, tổng liều không quá 6mg. Viên 1mg, 2mg.

Dihydroergotamin: điều trị đau nửa đầu và hạ huyết áp thể đứng

Tiêm 1mg/ lần, tổng liều tối đa 6mg/tuần. Uống 3mg/ lần, 3lần/ 24h. Nên uống ngay trước bữa ăn.

Ergometrin (Ergonovin): thường dùng co hồi tử cung: 0,2mg/ lần.

Tương tác thuốc

- Không dùng đồng thời các alcaloid cựa lõa mạch với các thuốc gây co mạch và thuốc cường giao cảm vì gây co mạch, tăng huyết áp mạnh.

- Với các kháng sinh macrolid (erythromycin) và các thuốc ức chế enzym chuyển hoá ở gan làm tăng độc tính của ergotamin và các alcaloid của lã mạch.

3.3. Thuốc ức chế gián tiếp hệ adrenergic

3.3.1. Reserpin

Dược động học

Hấp thu được qua đường uống và tiêm. Tác dụng xuất hiện chậm và kéo dài (sau khi uống 2- 3 ngày mới xuất hiện tác dụng và kéo dài tới 14 ngày sau khi ngừng thuốc). Dạng tiêm thuốc xuất hiện tác dụng nhanh, bắt đầu 1- 2 giờ và hết tác dụng sau 6- 12 giờ. Reserpin qua được nhau thai và sữa mẹ. Thuốc được chuyển hóa thành dạng không hoạt tính và thải trừ chủ yếu qua phân.

Tác dụng và cơ chế

Reserpin ức chế sinh tổng hợp và dự trữ catecholamin, tăng giải phóng catecholamin, ngăn cản thu hồi catecholamin về ngọn sợi, gây cạn kiệt catecholamin ở cả trung ương và ngoại vi, do đó ức chế thần kinh trung ương và làm giảm chức năng giao cảm.

- Trên thần kinh trung ương và tâm thần: Reserpin có tác dụng an thần, giảm căng thẳng, hồi hộp, lo âu, tạo trạng thái bình thản, thờ ơ với ngoại cảnh.
- Trên thần kinh giao cảm:

Reserpin gián tiếp ức chế α và β - adrenergic gây tác dụng trên các cơ quan và tuyến như sau: gây co đồng tử, giảm chức năng tuần hoàn như giảm nhịp tim, giảm sức co bóp cơ tim, giãn mạch và hạ huyết áp (tác dụng hạ huyết áp chậm nhưng kéo dài), tăng co bóp cơ trơn, tăng tiết dịch, giảm chuyển hóa, ức chế FSH và LH, rối loạn bài tiết sữa, giữ nước.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Loạn nhịp tim: ngoại tâm thu, nhịp nhanh thất, rung tâm thất.

Rối loạn tâm thần thể hưng cảm.

Bệnh Raynaud.

Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn thường liên quan đến tác dụng cường giao cảm và ức chế thần kinh trung ương của thuốc.

Trên thần kinh: thuốc gây buồn ngủ, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, trầm cảm, giảm khả năng tư duy.

Trên tiêu hóa: gây rối loạn tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, loét dạ dày- tá tràng.

Trên hô hấp: gây sung huyết niêm mạc mũi.

Khi dùng liều cao, kéo dài gây hội chứng Parkinson, tăng tiết sữa, rối loạn kinh nguyệt ở phụ nữ và chứng vú to, giảm tình dục ở nam giới.



Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời với các thuốc sau:

Với digitalis vì làm tăng tác dụng chậm nhịp tim.

Với IMAO vì dễ gây cơn tăng huyết áp kịch phát.

Với thuốc ức chế thần kinh trung ương vì gây tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén 0,1; 0,25; 0,5 và 1mg. Ống tiêm 1mg.
- Liều dùng: Người lớn: 0,1- 0,25mg/ 24h. Trẻ em: 5- 20 μ g/ kg/ 24h.

3.3.2. Guanethidin (Ismeline)

Guanethidin có tác dụng tương tự reserpin, gây ức chế tim và hạ huyết áp nhưng không có tác dụng trên thần kinh trung ương. Tác dụng chậm và kéo dài.

4. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ CHOLINERGIC (Thuốc cường phó giao cảm)

4.1. Thuốc kích thích trực tiếp receptor M và N

4.1.1. Acetylcholin

Nguồn gốc

Trong cơ thể, acetylcholin được tiết ra từ ngọn sợi trước hạch giao cảm và phó giao cảm, sau hạch phó giao cảm, ngọn sợi đến tủy thượng thận, bản vận động cơ xương và thần kinh trung ương.

Acetylcholin dùng trong y học là loại tổng hợp.

Dược động học

Acetylcholin bị phân hủy ở đường tiêu hóa nên không dùng đường uống. Thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêm bắp và tiêm dưới da. Không được tiêm tĩnh mạch vì hấp thu quá nhanh, tác dụng xảy ra nhanh và mạnh dễ gây tai biến hạ huyết áp đột ngột, rối loạn nhịp tim (các dẫn xuất khác của cholin bền vững hơn có thể uống được).

Acetylcholin có chứa nhóm amin bậc 4 nên rất khó thấm qua hàng rào sinh học, không vào được tế bào thần kinh, nhưng có thể vào các tổ chức khác của cơ thể. Nồng độ thuốc trong huyết tương lớn hơn trong tổ chức.

Trong cơ thể acetylcholin nhanh chóng bị chuyển hóa bởi cholinesterase tạo thành cholin và acid acetic. Thải trừ một phần qua nước tiểu.

Tác dụng

Acetylcholin kích thích trực tiếp trên hệ M và N. Tác dụng trên hệ M chiếm ưu thế hơn nên thực tế tác dụng của acetylcholin biểu hiện là cường phó giao cảm.

- Tác dụng kích thích hệ M

- + Trên mắt: gây co đồng tử do làm co cơ vòng mỏng mắt, gây co thể mi, giúp mở rộng ống thông dịch nhãn cầu, làm giảm nhãn áp.
- + Trên tuần hoàn: thuốc làm giảm hoạt động của tim (giảm nhịp tim, giảm sức co bóp, giảm dẫn truyền, giảm tính hưng phấn), gây giãn mạch và hạ huyết áp. Tác dụng hạ huyết áp xuất hiện nhanh, mạnh nhưng rất ngắn nên hầu như không dùng trong lâm sàng.
- + Trên cơ trơn: thuốc làm tăng hoạt động của cơ trơn. Liều thấp có tác dụng kích thích làm tăng co bóp cơ trơn tiêu hóa, tiết niệu, đường mật, hô hấp giúp phục hồi chức năng cơ trơn khi bị liệt. Liều cao, thuốc gây co thắt cơ trơn mạnh gây khó thở (do co thắt phế quản), đau bụng (do co thắt dạ dày, ruột)...
- + Trên tuyến ngoại tiết: kích thích các tuyến ngoại tiết gây tăng tiết dịch, tăng tiết mồ hôi, nước bọt, nước mắt, dịch khí phế quản, dịch dạ dày, ruột. Liều thấp có tác dụng phục hồi chức năng tuyến tiết. Liều cao gây rối loạn bài tiết.

- Tác dụng kích thích hệ N

Khi dùng liều cao và trên súc vật đã dùng atropin để phong bế hệ M, acetylcholin gây kích thích hệ N ở các hạch giao cảm, phó giao cảm và tủy thượng thận gây tác dụng giống như cường giao cảm (kích thích tim, co mạch, tăng huyết áp, tăng hô hấp, giãn đồng tử...). Kích thích hệ N ở bản vận động cơ xương gây tăng co cơ. Kích thích hệ N ở thần kinh trung ương gây tăng hưng phấn.

Chỉ định

Viêm tắc mạch chi.

Nhịp tim nhanh kịch phát.

Trướng bụng, bí tiểu, táo bón, liệt ruột sau mổ.

Tăng nhãn áp hoặc làm co con người trong phẫu thuật mổ mắt.

Vì kém bền, bị phá hủy nhanh trong cơ thể và tác dụng kém chọn lọc nên acetylcholin ít dùng điều trị, chủ yếu dùng trong phòng thí nghiệm.

Chống chỉ định

Hạ huyết áp.

Hen phế quản.

Viêm loét dạ dày - tá tràng.

Sỏi thận, sỏi mật.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: dung dịch tiêm, ống 1mg/ mL.

- Liều dùng: tiêm dưới da, tiêm bắp 0,5- 1mg/ lần, 1- 2 lần/ 24h.

4.1.2. Betanechol (*Urecholin*)

Betanechol là dẫn xuất của acetylcholin bền vững hơn acetylcholin, có thể dùng đường tiêm hoặc đường uống. Tác dụng tương tự acetylcholin nhưng ít tác dụng trên hệ N, ít tác dụng không mong muốn trên tim. Thuốc có tác dụng ưu tiên trên cơ trơn tiêu hóa và bàng quang.

Thuốc thường dùng điều trị liệt ruột, táo bón, trướng bụng, đầy hơi, bí tiểu sau mổ.

Liều dùng: 10- 50mg/ 24h.

4.1.3. Metacholin, carbacholin

Metacholin và carbacholin đều là chất tổng hợp, bền vững, có thể dùng đường tiêm hoặc uống. Thuốc có tác dụng tương tự acetylcholin. Tuy nhiên, do ít bị phân hủy bởi cholinesterase nên tác dụng mạnh, kéo dài và độc tính cao hơn.

Liều dùng:

Carbacholin: uống 0,5- 1mg/lần, tiêm dưới da 0,25- 0,5mg/lần, 1- 2 lần/24h.

Metacholin: uống hoặc tiêm 15mg/ lần, 1- 2 lần/ 24h.

4.2. Thuốc tác dụng trên hệ M

4.2.1. Pilocarpin

Nguồn gốc

Pilocarpin dùng làm thuốc được chiết từ thực vật hoặc tổng hợp hóa học.

Dược động học

Hấp thu được cả qua đường uống và tiêm. Sau khi uống khoảng 1 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương. Sau khi nhỏ mắt 10- 30 phút, xuất hiện tác dụng và duy trì được 4- 8 giờ. Dạng gel tác dụng kéo dài 18- 24 giờ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu phần lớn dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng

Thuốc kích thích trực tiếp hệ M. Biểu hiện giống acetylcholin nhưng bền vững hơn. Tác dụng của pilocarpin nổi bật nhất là trên cơ trơn và tuyến ngoại tiết.

- Trên mắt: thuốc làm co cơ vòng mống mắt nên gây co đồng tử và giảm nhãn áp. Tác dụng này càng rõ khi bị tăng nhãn áp.
- Trên cơ trơn: thuốc làm tăng nhu động dạ dày, ruột, co cơ vòng bàng quang, túi mật, co thắt cơ trơn phế quản.
- Tuần hoàn: ức chế tim, giãn mạch và hạ huyết áp.
- Trên tuyến ngoại tiết: tăng tiết mồ hôi, nước bọt, dịch vị...

Chỉ định

Nhỏ mắt điều trị glaucom, viêm mống mắt hoặc giãn đồng tử.

Co thắt mạch ngoại vi.

Giảm chức năng ngoại tiết.

Giảm chức năng cơ trơn (liệt ruột, liệt bàng quang sau mổ).

Chống chỉ định (chủ yếu với đường toàn thân)

Hen phế quản.

Hạ huyết áp.

Loét dạ dày, tá tràng.

Chế phẩm và liều dùng

– Chế phẩm:

Viên nén 5mg. Dung dịch nhỏ mắt 1- 4%. Gel bôi mắt 4%.

– Liều dùng:

Đường uống, tiêm thường dùng 15- 30mg/ 24h.

Đường nhỏ mắt: 1- 2 giọt/ lần, 3- 4 lần/ 24h. Dạng gel 1 lần/ ngày.

4.2.2. Các thuốc khác

Muscarin

Là alkaloid có trong nấm độc *Amanita muscaria*, có tác dụng kích thích hệ M mạnh hơn acetylcholin khoảng 5 lần. Do độc tính cao nên không được dùng trong điều trị. (Trong thực tế hay gặp ngộ độc muscarin do ăn phải nấm độc có chứa chất này).

Arecolin

Là alkaloid có trong hạt cau, tác dụng giống pilocarpin nhưng hiện nay hầu như không dùng trong điều trị vì độc.

4.3. Thuốc kháng cholinesterase

Thuốc kháng cholinesterase (enzym thủy phân acetylcholin) làm tăng lượng acetylcholin nội sinh ở synap thần kinh dẫn đến gián tiếp gây cường hệ cholinergic cả hệ M và hệ N. Chia 2 nhóm:

Kháng cholinesterase thuận nghịch: neostigmin, physostigmin.

Kháng cholinesterase không thuận nghịch: alkylphosphat, rất ít dùng điều trị vì độc tính cao. Hiện nay chủ yếu làm thuốc trừ sâu.

4.3.1. Thuốc kháng cholinesterase thuận nghịch

4.3.1.1. Neostigmin (Prostigmin)

Dược động học

Neostigmin là amin bậc 4, khó hấp thu qua đường tiêu hóa, đường tiêm hấp thu nhanh hơn. Liên kết với protein huyết tương từ 15- 25%, khó qua hàng rào máu não, nhau thai và sữa mẹ. Chuyển hóa bởi esterase ở huyết tương và một phần ở gan. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dạng chưa chuyển hóa, thời gian bán thải 1- 2 giờ.

Tác dụng

Thuốc kháng cholinesterase làm giảm tốc độ thủy phân acetylcholin ở cả synap thần kinh trung ương và ngoại vi nên gián tiếp kích thích cả hệ M và N.

- Tác dụng trên hệ M: gây cường phó giao cảm giống acetylcholin nhưng tác dụng của neostigmin thường ôn hòa và bền vững hơn nên được dùng nhiều hơn (xem acetylcholin).
- Tác dụng trên hệ N:
 - + Thuốc kích thích hệ N ở thần kinh trung ương gây tình trạng hưng phấn, liều cao gây co giật.
 - + Thuốc kích thích hệ N ở hạch thực vật gây cường phó giao cảm. Khi hệ M bị phong bế bằng atropin thì xuất hiện tác dụng cường giao cảm.
 - + Thuốc kích thích hệ N ở cơ xương gây tăng co cơ, có thể dùng làm thuốc chống nhược cơ hoặc giải độc thuốc mê cơ cura chống khử cực.

Chỉ định

Bệnh glaucom.

Giảm chức năng cơ trơn (trướng bụng, táo bón, liệt ruột, liệt bàng quang sau mổ).

Giảm chức năng cơ vân (nhược cơ, liệt cơ).

Giải độc thuốc mê cơ cura loại chống khử cực.

Tác dụng không mong muốn

Trên thần kinh trung ương: gây trạng thái kích thích, lo âu, chóng mặt, bồn chồn. Khi dùng quá liều gây co giật, hôn mê.

Trên tuyến ngoại tiết: tăng tiết nước bọt, nước mắt, nước mũi, mồ hôi...

Trên tuần hoàn: chậm nhịp tim và hạ huyết áp.

Trên hô hấp: co thắt khí phế quản.

Tác dụng không mong muốn khác: tiêu chảy, co cơ...

Khi quá liều neostigmin nói riêng và các thuốc kháng cholinesterase nói chung, dùng atropin giải độc.

Chống chỉ định

Tắc ruột và tắc đường tiết niệu.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: dạng tiêm 0,25/ mL; 0,5mg/ mL; 5mg/10mL và 10mg/10mL.; dạng viên nén 15mg.
- Liều dùng: tiêm 0,5- 5mg/ 24h; uống 15mg/ lần, 3- 4 lần/ 24h.

4.3.1.2. Physostigmin (Eserin)

Là alkaloid có trong hạt cây *Physostigma venenosum*, họ Đậu.

Tác dụng kháng cholinesterase mạnh, độc tính cao. Thường dùng nhỏ mắt điều trị glaucom, viêm giác mạc, giãn đồng tử.

Dung dịch nhỏ mắt 0,25%; 0,5% và 1%.

4.3.1.3. Các thuốc khác

Các thuốc đều có tác dụng và cơ chế tác dụng tương tự như neostigmin, chủ yếu dùng điều trị nhược cơ: galantamin, pyridostigmin, edrophonium, ambenonium.

4.3.2. Kháng cholinesterase không thuận nghịch

Nhóm alkylphosphat (phospho hữu cơ)

Đặc điểm

Alkylphosphat phosphoryl hóa mạnh cholinesterase tạo phức bền vững, khó thủy phân để hồi phục cholinesterase. Vì vậy, thuốc gây tích tụ acetylcholin ở cả trung ương và ngoại vi gây độc tính cao với cơ thể.

Hiện nay, nhóm này ít dùng trong lâm sàng (chỉ có echothiopat dùng điều trị glaucom). Phần lớn dùng để diệt côn trùng, trừ sâu, diệt cỏ và làm chất độc hóa học.

Các alkylphosphat hấp thu được qua da và niêm mạc nên khi dùng (trừ sâu diệt cỏ) phải hết sức thận trọng vì có thể hấp thu vào máu và gây độc với cơ thể.

Triệu chứng ngộ độc

Triệu chứng ngộ độc phospho hữu cơ (do kích thích mạnh hệ M và N):

Kích thích hệ M: co đồng tử, tăng tiết dịch (chảy nước mắt, mũi, tăng tiết nước bọt, mồ hôi), tiêu chảy, nôn, trụy tim mạch, co thắt phế quản gây khó thở.

Kích thích hệ N ở thần kinh trung ương và ngoại vi: lú lẫn, nói líu nhíu, mất phản xạ, hôn mê, chuột rút, co giật.

Khi ngộ độc thuốc mà không cấp cứu kịp thời, bệnh nhân sẽ chết do liệt hô hấp và trụy tim mạch.



Giải độc

- Dùng thuốc phong bế hệ M: atropin sulfat liều cao tiêm tĩnh mạch 1- 2mg/ lần cứ 5- 10 phút tiêm một lần cho tới khi mất hết các triệu chứng kích thích hệ M. Ngày đầu có thể dùng tới 50mg. Tổng liều dùng có thể tới 200mg.
- Dùng thuốc hoạt hóa cholinesterase: pralidoxim tiêm tĩnh mạch 1- 2mg/ lần, nếu cần có thể tiêm nhắc lại.

4.4. Thuốc kích thích hệ N

4.4.1. Nicotin

Dược động học

Nicotin hấp thu qua miệng, qua ống tiêu hóa và qua da. Khoảng 80- 90% được chuyển hóa trong cơ thể, chủ yếu ở gan, một phần ở thận và phổi. Thời gian bán thải khoảng 2 giờ. Cả nicotin và chất chuyển hóa đều thải trừ nhanh qua thận. Tốc độ thải trừ phụ thuộc vào pH nước tiểu, khi pH nước tiểu kiềm thì tốc độ thải trừ chậm. Nicotin cũng thải một phần qua sữa mẹ.

Tác dụng và cơ chế

- Trên thần kinh trung ương, nicotin kích thích hệ nicotinic ở thần kinh trung ương gây hưng phấn, kích thích hô hấp. Liều cao gây co giật.
- Trên thần kinh thực vật, nicotin kích thích hệ nicotinic ở các hạch thực vật, biểu hiện:
 - + Trên tuần hoàn: gây tác dụng 3 pha: khởi đầu, nicotin kích thích hệ N ở hạch phó giao cảm và trung tâm ức chế tim ở hành não nên làm tim đập chậm, hạ huyết áp; tiếp theo kích thích hệ N ở hạch giao cảm, tủy thượng thận và trung tâm vận mạch làm tim đập nhanh, tăng huyết áp; cuối cùng gây liệt hạch do kích thích quá mức, làm hạ huyết áp kéo dài.
 - + Ngoài ra, gây giãn đồng tử, tăng nhu động ruột, tăng tiết dịch.

Nicotin gây nghiện, không dùng trong điều trị, chỉ dùng trong phòng thí nghiệm để nghiên cứu các thuốc tác dụng trên hạch.

Tác dụng không mong muốn

Các triệu chứng cấp tính: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, toát mồ hôi, đau đầu chóng mặt, rối loạn chức năng nhìn, nghe, rối loạn tâm thần, khó thở, trụy tim mạch, huyết áp.

4.4.2. Các thuốc khác

Lobelin, tetramethylamoni và dimethylphenylpiperazin tương tự nicotin.

5. THUỐC ỨC CHẾ HỆ CHOLINERGIC (Thuốc hủy phó giao cảm)

5.1. Thuốc ức chế hệ muscarinic

5.1.1. Thuốc ức chế hệ muscarinic nguồn gốc tự nhiên

5.1.1.1. Atropin

Nguồn gốc

Là alkaloid có trong belladon, cà độc dược.

Dược động học

Thuốc dễ hấp thu qua đường uống và tiêm. Sinh khả dụng qua đường uống khoảng 50%. Sau khi tiêm dưới da 20- 30 phút hoặc sau khi tiêm tĩnh mạch 5- 10 phút, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc phân bố khắp các tổ chức của cơ thể, qua được hàng rào máu não, nhau thai và sữa mẹ. Trong cơ thể, atropin được chuyển hóa ở gan bằng phản ứng thủy phân dưới tác dụng của esterase tạo acid tropic và tropanol, một phần bị oxy hóa. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu cả dạng chuyển hóa (50%) và dạng chưa chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 2- 5 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Atropin và các thuốc cùng nhóm ức chế cạnh tranh với acetylcholin và các chất kích thích hệ muscarinic khác, ngăn cản sự gắn acetylcholin vào receptor muscarinic cả ở thần kinh trung ương và ngoại vi. Gây kích thích thần kinh trung ương và hủy phó giao cảm.

- *Kích thích thần kinh trung ương*: Ở liều điều trị, thuốc kích thích nhẹ một số trung tâm ở não như vagus, trung tâm hô hấp và vận mạch. Liều cao gây bồn chồn, ảo giác, mê sảng.
- *Tác dụng hủy phó giao cảm*: Atropin ức chế chọn lọc trên hệ M (ít tác dụng trên hệ N) gây tác dụng hủy phó giao cảm, biểu hiện trên các cơ quan và tuyến như sau:
 - + Trên mắt: thuốc gây giãn đồng tử do giãn cơ vòng mỏng mắt, gây liệt thể mi dẫn tới mất khả năng điều tiết của mắt và làm tăng nhãn áp.
 - + Trên tuần hoàn: bình thường thuốc ít ảnh hưởng tới tim, mạch và huyết áp, nhưng khi dùng liều cao hoặc hệ tuần hoàn bị ức chế do cường phó giao cảm thì atropin phong bế hệ M, làm tim đập nhanh, mạch co mạch và tăng huyết áp.
 - + Trên cơ trơn: atropin phong bế hệ M trên cơ trơn, làm giảm trương lực, giảm nhu động và giãn các cơ trơn hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu. Tác dụng giãn cơ trơn càng rõ khi cơ trơn ở trạng thái co thắt.
 - + Trên tuyến ngoại tiết: giảm tiết dịch ngoại tiết như giảm tiết nước bọt, đờm, mồ hôi, dịch mắt, dịch vị, dịch ruột...

- + Tác dụng khác: khi dùng liều rất cao và tiêm vào động mạch có tác dụng gây tê yếu, kháng histamin nhẹ, phong bế hệ N nhưng không đáng kể.

Chỉ định

Nhỏ mắt gây giãn đồng tử để soi đáy mắt, đo khúc xạ mắt ở trẻ lác.

Đau do co thắt dạ dày, ruột, đường mật, đường niệu.

Hen phế quản.

Tiền mê.

Phòng chống nôn khi đi tàu xe.

Bệnh Parkinson.

Nghẽn nhĩ thất và chậm nhịp tim do cường phế vị.

Ngộ độc thuốc kích thích cholinergic.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là khô miệng, khó nuốt, khát, sốt.

Giãn đồng tử, mất khả năng điều tiết của mắt và tăng nhãn áp.

Tuần hoàn: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

Thần kinh: dễ bị kích thích, hoang tưởng, lú lẫn.

Tiết niệu: bí tiểu.

Tiêu hóa: giảm nhu động ruột, gây táo bón.

Chống chỉ định

Tăng nhãn áp.

Bí tiểu do phì đại tuyến tiền liệt.

Liệt ruột, hẹp môn vị và nhược cơ.

Chế phẩm và liều dùng

– Chế phẩm:

Viên nén 0,25mg.

Dung dịch tiêm 0,25/ mL và 0,5mg/ mL và 1mg/ mL.

Dung dịch nhỏ mắt 1%.

– Liều dùng:

Thông thường uống hoặc tiêm dưới da, tiêm bắp 0,5- 1mg/ 24h.

Liều tối đa tiêm dưới da 1mg/ lần, 2mg/ 24h; uống 2mg/ lần, 3mg/ 24h

Điều trị ngộ độc phospho hữu cơ (xem phần “Ngộ độc thuốc”).

5.1.1.2. Scopolamin

Nguồn gốc

Là alkaloid trong một số cây họ Cà.

Tác dụng

Scopolamin có 2 tác dụng chính:

- Trên thần kinh thực vật: scopolamin có tác dụng tương tự atropin nhưng yếu hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn. Tác dụng mạnh nhất là trên mắt, bài tiết dịch (xem thêm atropin).
- Trên thần kinh trung ương: có tác dụng an thần (ngược với tác dụng của atropin).

Chỉ định (tương tự atropin)

Bệnh Parkinson.

Tiền mê.

Nhỏ mắt để soi đáy mắt.

Làm thuốc chống say tàu xe.

5.1.2. Các dẫn xuất tổng hợp

Homatropin

Là thuốc tổng hợp, có tác dụng tương tự atropin nhưng nhanh và ngắn hơn (tác dụng kéo dài 24 giờ).

Homatropin thường dùng thay thế atropin để gây giãn đồng tử, liệt thể mi. Dùng dung dịch nhỏ mắt 2- 5%.

Ngoài ra, còn dùng làm thuốc giảm đau, chống co thắt cơ trơn tiêu hóa.

Các thuốc chủ yếu gây giãn đồng tử

Cyclopentolat (*Cyclogyl*), tropicamid (*Mydriacyl*), tác dụng trên đồng tử của 2 thuốc này ngắn hơn atropin và homatropin. Thời gian tác dụng của cyclopentolat từ 2- 12 giờ, của tropicamid từ 30 phút - 4 giờ.

Thuốc chủ yếu làm giảm tiết dịch

Các thuốc này tác dụng chủ yếu trên M_1 , làm giảm tiết dịch vị nên có tác dụng điều trị loét dạ dày tá tràng và dự phòng tái phát.

- Methanthelin (*Banthin*): liều 50- 100mg, tác dụng duy trì được 6 giờ. Viên nén 50mg. Liều dùng 15mg tác dụng duy trì được 6 giờ. Viên nén 7,5 và 15mg.
- Pirenzepin: không gây tác động lên thần kinh trung ương, ít gây khô miệng và rối loạn thị giác.
- Telenzepin: tác dụng mạnh hơn pirenzepin từ 4- 10 lần.

Thuốc chủ yếu điều trị Parkinson

Benzotropin (*Cogentyl*), trihexyphenidyl (*Artane*), biperiden.

Thuốc chủ yếu chống co thắt cơ trơn

Dicyclomin (*Bentyl*), oxybutylin (*Ditropan*).

5.2. Thuốc ức chế hệ nicotinic (hệ N)

5.2.1. Thuốc ức chế hệ N ở hạch (*Thuốc liệt hạch, phong bế hạch*)

Dược động học

Là các chất tổng hợp, có cấu trúc là amin bậc 3 và 4 nên hấp thu kém và chậm qua đường tiêu hóa. Thuốc thường dùng đường tiêm. Bị chuyển hóa và thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể.

Tác dụng

Các thuốc liệt hạch có tác dụng tranh chấp với acetylcholin tại receptor nicotinic ở màng sau synap của hạch thực vật làm ngăn cản dẫn truyền xung động thần kinh từ sợi tiền hạch sang sợi hậu hạch. Do đó giảm các chức năng thực vật. Ngoài ra, thuốc còn ức chế nhẹ hệ N ở bản vận động cơ xương, gây giãn cơ nhẹ. Tác dụng tùy thuộc vào sự phân bố các hạch giao cảm và phó giao cảm trên các cơ quan tổ chức (bảng 4.5).

Bảng 4.5. Tóm tắt tác dụng của thuốc phong bế hạch

Cơ quan	Hệ có ưu thế	Tác dụng
Tiểu động mạch	Giao cảm	Giãn mạch, hạ huyết áp
Tĩnh mạch	Giao cảm	Giãn mạch, ứ trệ tuần hoàn, giảm cung lượng tim.
Tim	Phó giao cảm	Tăng nhịp, tăng sức co bóp tim
Đồng tử	Phó giao cảm	Giãn
Cơ mi	Phó giao cảm	Liệt thể mi
Tiêu hóa	Phó giao cảm	Giảm trương lực, giảm nhu động
Bàng quang	Phó giao cảm	Co bàng quang, gây bí tiểu
Tuyến tiết	Phó giao cảm	Giảm tiết, khô miệng
Tuyến mồ hôi	Giao cảm	Giảm tiết

Chỉ định

- Con tăng huyết áp cấp hoặc dùng hạ huyết áp có kiểm soát trong phẫu thuật. Các trường hợp tăng huyết áp thông thường hiện nay rất ít dùng.
- Phù phổi cấp (do có khả năng làm giảm áp suất của phổi).

Tác dụng không mong muốn

Trên thần kinh thực vật: rối loạn thị giác, liệt cơ mi, khô miệng, táo bón, liệt ruột, bí tiểu, hạ huyết áp thế đứng.

Trên thần kinh trung ương: gây kích thích, hưng cảm, run, lú lẫn, co giật.

Khi quá liều, dùng các thuốc kích thích adrenergic để giải độc.

Các thuốc và liều dùng

- Tetraethylamoni (TEA): 0,25- 0,5g/ lần, 1- 2 lần/ 24h, tiêm bắp.

- Hexamethonium:

Tác dụng mạnh hơn TEA khoảng 10- 20 lần.

Uống 0,1g/ lần, 3- 4 lần/ 24h. Tiêm dưới da, bắp 20mg/ lần, 1- 2 lần/ 24h.

- Trimethaphan camsylat (*Arfonat*):

Tác dụng mạnh hơn TEA khoảng 30 lần nhưng ngắn.

Liều dùng: truyền tĩnh mạch 0,1- 0,2 mg/ kg/ 24h.

- Mecamylamin (*Inversine*): Khởi đầu 2,5mg/lần, 2lần/24h sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh.

- Các thuốc khác: pentolinium, azamethonium, trimetinidium tương tự TEA.

5.2.2. Thuốc ức chế hệ N ở cơ vân (Thuốc mê cơ, cura)

5.2.2.1. Đặc điểm chung

Nguồn gốc

Về bản chất hóa học, thuốc mê cơ đều là các hợp chất có chứa nitơ, trong đó có tác dụng mạnh nhất là hợp chất chứa nitơ bậc 4. Chúng được gọi tên chung là các chất cura.

Dược động học

Các thuốc có cấu trúc amin bậc 4 nên khó hấp thu qua đường tiêu hóa, khó qua hàng rào máu não, thường dùng tiêm tĩnh mạch.

Các thuốc có cấu trúc amin bậc 2, bậc 3 hấp thu được qua niêm mạc tiêu hóa nên có thể dùng đường uống hoặc tiêm (mellictin, condenphin). Trong cơ thể được chuyển hóa và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

Các thuốc mê cơ có tác dụng phong bế hệ N ở cơ xương, làm ngừng dẫn truyền xung động thần kinh qua synap thần kinh - cơ dẫn tới giãn và mềm cơ xương. Ngoài tác dụng giãn mềm cơ, thuốc còn có tác dụng phong bế hạch thực vật nhưng yếu.

Tác dụng giãn mềm cơ không xuất hiện đồng thời mà theo một trình tự nhất định và mức độ mềm cơ phụ thuộc vào liều dùng. Thông thường, các nhóm

cơ vận động tinh tế mềm trước rồi đến nhóm cơ thô sơ: đầu tiên cơ cổ gáy, cơ mặt (gục đầu, sụp mí mắt, trề hàm dưới, giãn thanh quản) tiếp đến nhóm cơ chi (cơ tay, chân) rồi cơ thân (cơ lưng, bụng, cơ gian sườn cuối cùng là cơ hoành). Khi cơ gian sườn và cơ hoành bị mềm, bệnh nhân mất khả năng hô hấp có thể tử vong. Thử tự phục hồi theo chiều ngược lại.

Chỉ định

Tiền mê.

Cơ giật do uốn ván, ngộ độc strychnin, mã tiền, sốc điện.

Trạng thái tăng trương lực cơ.

Phân loại

- Dựa vào nguồn gốc, chia 2 loại:

Các chất cura tự nhiên: tubocurarin, mellictin, codenphin...

Các cura tổng hợp: gallamin, suxamethonium, decameton...

- Dựa vào cơ chế, chia 2 loại:

Cura chống khử cực: tubocurarin, dimethyltubocurarin, gallamin...

Cura gây khử cực lâu bền: suxamethonium, decameton...

Trong lâm sàng, phân loại dựa vào cơ chế tác dụng giúp cho việc lựa chọn thuốc dễ dàng hơn.

5.2.2.2. Cura chống khử cực

Tubocurarin

Là alcaloid lấy từ cây *Condrodendron tomentosum* và một số loài *strychnos* có tác dụng kéo dài.

Tác dụng và cơ chế

Tubocurarin tranh chấp với acetylcholin trên hệ N ở bản vận động cơ xương, làm cho bản vận động không khử cực được, gây giãn mềm cơ.

Thuốc có tác dụng hiệp đồng với thuốc gây mê, thuốc an thần gây ngủ.

Khi quá liều tubocurarin và các thuốc cùng nhóm, có thể giải độc bằng các thuốc kháng cholinesterase như neostigmin.

Chỉ định

Được dùng làm thuốc mềm cơ trong phẫu thuật.

Tăng trương lực cơ, tăng vận động.

Tác dụng không mong muốn

Gây co thắt khí phế quản và hạ huyết áp do tăng giải phóng histamin. Vì vậy, nên dùng kháng histamin trước khi dùng tubocurarin và các thuốc trong nhóm.

Liều dùng

Liều dùng: 6- 10mg tiêm tĩnh mạch, sau đó dùng tiếp nếu thấy cần.

Các thuốc khác

- *Dimethyltubocurarin*: là dẫn chất methyl hóa của tubocurarin có tác dụng mạnh hơn tubocurarin. Liều dùng: 2- 4mg/ lần, tiêm tĩnh mạch.
- *Gallamin (Tricuran, Flaxedin)*: là chất tổng hợp có tác dụng gây mềm cơ yếu hơn tubocurarin 2 lần và thời gian tác dụng ngắn hơn. Liều dùng: 1mg/ kg tiêm tĩnh mạch.
- *Mellictin*: hấp thu được qua niêm mạc tiêu hóa. Dùng điều trị tăng trương lực cơ, tăng vận động (hội chứng ngoại tháp, liệt rung...). Liều dùng: uống 20mg/ lần, 3.lần/ 24h, thời gian điều trị từ 3 tuần đến 3 tháng. Nghỉ 3- 4 tuần rồi dùng đợt mới.

5.2.2.3. Cura gây khử cực lâu bền

Suxamethonium (*Myorelaxin, Succinylcholin*)

Dược động học

Thuốc chủ yếu dùng đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 1 phút xuất hiện tác dụng, duy trì khoảng 10 phút. Tác dụng xuất hiện sau khi tiêm bắp 2- 3 phút và duy trì 10- 30 phút. Thuốc qua được nhau thai một lượng nhỏ. Chuyển hóa nhanh bởi cholinesterase trong huyết tương. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng và cơ chế

Là các thuốc có tác dụng giống acetylcholin trên hệ N ở bản vận động cơ xương, gây khử cực mạnh và lâu bền dẫn tới lúc đầu trương lực cơ hơi tăng (thậm chí gây giật cơ trong vài giây) sau đó liệt cơ, không gây giãn cơ hoàn toàn.

Chỉ định

Dùng làm thuốc làm mềm cơ trong phẫu thuật, đặt nội khí quản, nắn xương gãy...

Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn có thể gặp là mềm cơ quá mức gây chậm nhịp tim, hạ huyết áp, ngừng thở. Ngoài ra, còn gặp đau, cứng hoặc giật cơ khi mới dùng thuốc.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Tiền sử sốt cao ác tính.

Glaucom góc đóng.



Mới bị bỏng nặng hoặc đa chấn thương.

Tăng kali huyết.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm dung dịch 20, 50, 100mg/ mL. Lọ thuốc tiêm 50mg và 100mg.

Người lớn: tiêm, truyền tĩnh mạch 0,5- 1mg/ kg/ lần hoặc tiêm bắp 3- 4mg/ kg/ lần, tổng liều không quá 150mg.

Trẻ em: tiêm bắp 2,5mg/ kg, tổng liều không quá 150mg.

Decameton

Tương tự suxamethonium, nhưng tác dụng kéo dài và dễ gây ngừng thở hơn. Ngày nay ít dùng hơn suxamethonium.

Liều dùng: tiêm tĩnh mạch 0,5- 3mg/ kg.

MỤC LỤC TRA CỨU THEO TÊN THUỐC

A

Acebutolol	161, 173, 174
Acetohexamid	26
Acetyl methadol	113
Acetylcholin	71, 154, 180
Acid acetylsalicylic	29
Acid valproic	64, 118, 122, 123
Adrenalin	153, 162,
Alphamethyldopa	167
Alprazolam	99
Alprenolol	19, 161, 172, 174
Ambenonium	185
Aminophenazon	32
Aminopterin	64
Amitriptylin	140, 144, 146
Amobarbital	95, 98
Amoxapin	140, 146
Amphetamin	16, 126, 152, 161, 171
Aprobarbital	95
Arecolin	183
Atenolol	73, 172, 175
Atropin	187
Azamethonium	191

B

Barbital	95
Bemegrid	126, 130
Benzocain	89
Benztropin	190
Betanechol	182
Betaxolol	161, 174
Biperiden	190
Btolterol	169
Bretylium	162
Bupivacain	89, 92
Buprenorphin	115
Bupropion	140
Buspiron	94, 103
Busulfal	64
Butabarbital	95
Butorphanol	107, 115

C

Cafein	61, 126, 127, 135, 177
Camphora	130
Carbacholin	182
Carbamazepin	120
Carvedilol	172, 175
Cloramphenicol	27, 57
Cimetidin	33, 101, 174
Clodiazepoxid	99
Clomipramin	146
Clonazepam	99, 100, 118, 123, 124
Clopromazin	52
Cloprothixen	133, 138
Cloralhydrat	28, 32
Clorambucil	64
Clorazepat, 100, 124	
Clorpopamid, 64	
Clorpromazin	32, 49, 77, 96, 133, 135, 136, 138, 139
Clozapin	133
Cocain	89
Codein	110, 114
Codenphin	192
Cortisol	9, 32
Cyclobarbital	95
Cyclopentolat	189
Cyclophosphamid	64

D

Decameton	192
Desfluran	78
Desipramin	26, 140, 144
Dextromethorphan	114
Dextropropoxyphen	114
Dezocin	115
Diazepam	32, 62, 64, 99, 100, 118, 124
Dibucain	93
Dicoumarol	32
Diethylstilbestrol	64
Dihydrocodein	111
Dihydroergotamin	177
Dimethylphenylpiperazin	162, 186



Dimethyltubocurarin	192
Dionin	111
Diphenoxylat	112
Diphenylhydantoin	32, 118
Disulfiram	120
Dobutamin	73, 161
Dopamin	71, 72, 154, 166
Doxazosin	177
Doxepin	146
Dyclonin	93
Dicyclomin	190

E

Echothiopat	185
Edrophonium	185
Emtobarbital	98
Enfluran	77, 78, 81, 82, 174
Ephedrin	16, 61, 152, 161, 170, 171
Epinephrin	31, 153
Ergometrin	177
Ergotamin	161, 177, 179
Ergotoxin	161, 177
Eserin	185
Esmolol	172, 175
Estazolam	99
Ether	35, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 93, 130
Ethosuximid	117, 123, 125
Ethyl clorid	93
Ethylnephrin	161
Etidocain	89
Etomidat	85, 86
Etreinat	64

F

Fenoterol	169
Fentanyl	113, 115
Flumazenil	101, 103
Flunitrazepam	99
Fluoxetin	140, 144, 145, 146
Flupenthixol	138
Fluphenazin	133, 135
Flurazepam	99
Fluvoxamin	140
Fomocain	89

G

Gabapentin	118, 125
Galantamin	185
Gallamin	162, 192
Glutethimid	32, 104
Griseofulvin	32
Guanethidin	162

H

Haloperidol	133, 136, 139
Halothan	76, 77, 78, 81, 82, 174
Heptabarbital	95
Heptaminol	161
Heroin	107, 111, 113
Hexamethonium	162
Hexobarbital	77, 86, 94, 95
Homatropin	189
Hydrocodein	111
Hydrocodon	111
Hydromorphon	111, 115

I

Ifrindol	140
Imipramin	26, 62, 140, 144
Isocarboxazid	140, 142
Isofluran	78
Isoniazid	30, 101, 120
Isoprenalin	15, 52, 161, 168
Isoproterenol	168
Isotretinoin	64

K

Ketamin	71, 77, 84
---------	------------

L

Labetalol	172, 175
Lamotrigin	117, 118
Lidocain	28, 91
Lithium	55, 120, 135, 147, 148
Lobelin	126, 162
Loperamid	112
Lorazepam	86, 99, 100, 124
Loxapin	139

M

Maprotilin	140
Mecamylamin	191
Mecloqualon	104
Mellictin	191, 192
Mepivacain	89
Meptazinol	115
Mesoridazin	135
Metacholin	162
Metaproterenol	169
Metaraminol	161, 167
Methadon	107, 110, 113
Methamphetamin	28
Methanthelin	189
Methaqualon	104
Methotrexat	64
Methoxyfluran	77, 78, 82
Methylthiouracil	64
Methyprylon	104
Metoprolol	161, 174
Metronidazol	33
Metyldopa	161
Metylergometrin	177
Mianserin	140
Midazolam	86, 99
Moclobemid	140, 142
Molindon	139
Morphin	107, 115
Muscarin	72, 155, 183

N

Nadolol	172, 175
Nalbuphin	107
Nalorphin	107
Naloxon	45, 106, 107, 109, 110, 116
Naltrexon	106, 107, 109, 110, 116
Naphazolin	167
Nefazodon	140
Neostigmin	162, 183, 184, 185, 192
Nicotin	44, 72, 156, 162, 186
Niketamid	96, 126
Nitro protoxyd	82
Nitrazepam	94
Nitrogen oxyd	82

Nonifensin	140
Noradrenalin	71, 153, 165
Norepinephrin	153, 167
Nortriptylin	140, 144
Novocain	89

O

Oxazepam	99
Oxcarbamazepin	118
Oxprenolol	161, 172, 174
Oxybutylin	190
Oxycodon	111

P

Papaverin	45, 136
Paroxetin	140, 145
Penicillamin	64
Pentazocin	107, 115
Pentobarbital	32, 95
Pentolinium	191
Pentylentetrazol	72, 126
Perphenazin	135
Pethidin	24, 77, 107, 112
Phenacetin	28
Phenelzin	140
Phenobarbital	32, 94, 95, 96, 98, 118, 122
Phenothiazin	48, 62, 133, 135, 136, 138
Phenoxybenzamin	45, 161, 176
Phentolamin	175
Phenylbutazon	23, 57, 98
Phenylephrin	73, 152, 161, 167
Phenylpropanolamin	167
Phenytoin	33, 64, 118
Physostigmin	162, 183
Pilocarpin	182
Pimozid	133
Pindolol	161, 172, 173, 174
Pipradrol	126
Pirbuterol	169
Pirenzepin	72, 189
Practolol	73, 161, 174
Pramoxin	89
Prazepam	99
Prazosin	161, 176, 177
Prilocain	89, 93

Primidon	122	Terbutalin	161, 169
Procain	26, 29, 41, 89, 90, 91, 93	Tetracain	89, 90
Procainamid	29	Tetraethylamoni (TAE)	191
Prochlorperazin	135	Tetramethylamoni	162, 186
Promazin	135	Theophylin	120, 127
Propofol	77	Thialbarbital	95
Propoxyphen	114	Thiamytal	98
Propranolol	28, 172	Thiobarbital	95
Propylthiouracil	64, 65	Thiopental	83, 95, 98
Prostigmin	184	Thioridazin	135
Protriptylin	143	Thiothixen	133, 138
Pyridostigmin	162, 185	Timolol	161, 174
Pyridoxin	28	Tolazolin	176
Q		Toloxaton	140, 142
Quazepam	99	Tramadol	114
R		Tranlycypromin	140, 142
Remoxiprid	133	Trazodon	140
Reserpin	130, 133, 162, 174, 180	Triazolam	99
Rifampicin	57, 97, 136	Trifluoperazin	135
Risperidol	138	Trifluopromazin	135
Ropivacain	89	Trihexyphenidyl	190
S		Trimethadion	117, 118
Salbutamol	46, 73, 161, 169	Trimethaphan camsylat	162
Salmeterol	169	Trimetidinium	191
Scopolamin	189	Trimipramin	140, 144
Secobarbital	95	Tropicamid	189
Sertralin	140, 145	Tubocurarin	162, 192, 193
Sevofluran	78, 82	V	
Sotalol	161, 174	Venlafaxim	146
Streptomycin	16, 34	Vigabatrin	118
Strychnin	130	W	
Sulfasalazin	28	Warfarin	32, 37, 54, 61, 65, 121
Sulpirid	133	X	
Sutrazepam	99	Xylometazolin	167
Suxamethonium	162, 192, 194	Y	
T		Yohimbin	73
Tamoxifen	64	Z	
Telenzepin	189	Zolpidem	94, 103
Temazepam	99		
Terazosin	177		

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Dược lâm sàng, Trường đại học Dược Hà Nội (2001), *Dược lâm sàng đại cương*, Nhà xuất bản Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng, Trường đại học Dược Hà Nội (2001), *Dược lâm sàng và điều trị*, Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ môn Dược lực, Trường đại học Dược Hà Nội (1997), *Dược lực học*.
4. Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh (2000), *Bài giảng Dược lý học*.
5. Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Hà Nội (2003), *Dược lý học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
6. Bộ môn Hóa dược, Trường đại học Dược Hà Nội (1998), *Hóa dược tập 1*.
7. Bộ môn Hóa dược, Trường đại học Dược Hà Nội (1998), *Hóa dược tập 2*.
8. Bộ môn sinh lý bệnh, Trường đại học Y Hà Nội (1998), *Sinh lý bệnh tập 1*, Nhà xuất bản y học.
9. Bộ môn sinh lý bệnh, Trường đại học Y Hà Nội (1998), *Sinh lý bệnh tập 2*, Nhà xuất bản Y học.
10. Bộ môn sinh lý, Trường đại học Y Hà Nội (1998), *Sinh lý học tập 1*, Nhà xuất bản Y học.
11. Bộ môn sinh lý, Trường đại học Y Hà Nội (1998), *Sinh lý học tập 2*, Nhà xuất bản Y học.
12. Bộ Y tế (2002), *Dược thư quốc gia*, lần xuất bản thứ nhất.
13. Trần Thị Thu Hằng (2000), *Dược lực học*, Nhà xuất bản Giao thông vận tải
14. Bertram G. Katzung, Basic & Clinical Pharmacology (2001), *Basic & Clinical Pharmacology*, 8th Edition, The Mc Graw- Hill companies, Inc..
15. Charles R. Craig, Robert E. Stitzel (1997), *Modern Pharmacology with Clinical Applications*, 15th Edition, Little, Brown and company in the United Stated of America.
16. E. Mutschler, H. Derendorf (1995), *Drug Actions - Basic Principles and Therapeutic Aspects*, Medpharm Scientific Publishers, Germany.
17. Goodman & Gilman's (1996), *The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 9th Edition, The Mc Graw- Hill companies, Inc..
18. John Wiley & Sons Ltd. (1999), *Fundamentals of Cardiovascular Pharmacology 1999*, England.
19. Kathleen Parfitt (1999), *Martindale the Complete Drug Reference*, 32nd edition, pharmaceutical press, United States of America.
20. Lionel H. Opie (2001), *Drug for the Heart*, W. B Saunder company in the United States of America.
21. Lippincott (1998), *Lippincott's Cancer chemotherapy Handbook*, Raven Publishers, Philadenphia.
22. Thomson PDR (2003), *Physician's Desk Reference*, 57th edition, Medical Economics Company, Inc..
23. Wingard, Brondy, Larner, Schwartz (1991), *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*, Mosby Year Book, Inc.