

MỤC LỤC

BÀI 1: DƯỢC LÝ HỌC NHẬP MÔN.....	3
BÀI 2: SỰ KHUẾCH TÁN CỦA THUỐC.....	5
BÀI 3: SỰ HẤP THU CỦA THUỐC.....	7
BÀI 4: SỰ PHÂN PHỐI CỦA THUỐC.....	9
BÀI 5: SỰ CHUYỂN HÓA THUỐC.....	11
BÀI 6: SỰ THẢI TRỪ THUỐC.....	13
BÀI 7: RECEPTOR VÀ SỰ GẮN THUỐC VÀO RECEPTOR.....	15
BÀI 8: CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC.....	17
BÀI 9: CÁC CÁCH TÁC DỤNG CỦA THUỐC.....	19
BÀI 10: PHỤ THUỘC THUỐC.....	21
BÀI 11: YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TÁC DỤNG CỦA THUỐC.....	22
BÀI 12: NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN.....	25
BÀI 13: ĐÁNH GIÁ VỀ ĐỘ TÍNH CỦA THUỐC.....	28
BÀI 14: TÁC ĐỘNG QUA LẠI CỦA THUỐC.....	29
BÀI 15: SỬ DỤNG THUỐC TRONG CÁC TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT.....	32
BÀI 16: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN THẦN KINH GIAO CẢM.....	34
BÀI 17: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN THẦN KINH PHÓ GIAO CẢM.....	46
BÀI 18: THUỐC TÁC DỤNG HƯỚNG THẦN.....	52
BÀI 19: THUỐC TÊ, THUỐC MÊ.....	56
BÀI 20: THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID VÀ CHẤT KHÁNG OPIOID.....	59
BÀI 21: THUỐC HẠ SỐT, GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM.....	65
BÀI 22: THUỐC TRỊ HEN SUYỄN.....	70
BÀI 23: HISTAMIN VÀ KHÁNG HISTAMIN.....	75
BÀI 24: GLYCOSID TIM.....	79
BÀI 25: THUỐC HẠ LIPID MÁU.....	83
BÀI 26: THUỐC ĐIỀU TRỊ CAO HUYẾT ÁP.....	87
BÀI 27: THUỐC LỢI TIỂU.....	91
BÀI 28: THUỐC TÁC DỤNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU.....	95

BÀI 29: VITAMIN.....	98
BÀI 30: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ TIÊU HÓA.....	105
BÀI 31: THUỐC ĐIỀU TRỊ GIUN SÁN.....	115
BÀI 32: THUỐC ĐIỀU TRỊ LỖY AMIP.....	120
BÀI 33: THUỐC KHÁNG SINH.....	124
BÀI 34: THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RẾT.....	134
BÀI 35: THUỐC ĐIỀU TRỊ SIÊU VI.....	138
BÀI 36: THUỐC CHỐNG NẤM.....	140
BÀI 37: THUỐC SÁT TRÙNG NGOÀI DA.....	143
BÀI 38: THUỐC KHÁNG GIÁP.....	145
BÀI 39: THUỐC NGỪA THAI.....	148

BÀI 1: DƯỢC LÝ HỌC NHẬP MÔN

I. KHÁI NIỆM

Dược lý học (Pharmacology): Là một môn khoa học nghiên cứu tác động qua lại giữa thuốc với cơ thể sống.

Môn Dược lý học không giới thiệu từng vị thuốc, mà sắp xếp chúng theo từng nhóm thuốc, với mục tiêu cung cấp cho các học viên những kiến thức cơ bản chung về cơ chế tác dụng của từng nhóm thuốc, từ đó hiểu rõ được chỉ định, chống chỉ định và độc tính của chúng, nhằm vận dụng trong lâm sàng để sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả và kinh tế.

Thuốc (Drugs): Thuốc là các chất hoặc các hợp chất có tác dụng phòng và điều trị bệnh tật cho người và động vật, nhằm khôi phục chức phận của các cơ quan.

Thuốc có nguồn gốc từ thực vật, động vật, khoáng vật (kaolin) kim loại (thuỷ ngân, kẽm ...) hoặc từ các chất tổng hợp, bán tổng hợp hoá học (norfloxacin, sulfamid...). Thuốc có kích thước phân tử và những trạng thái hóa học khác nhau.

Dược lực học (Pharmacodynamics)

Nghiên cứu tác động của thuốc trên cơ thể sống. Mỗi thuốc, tùy theo liều dùng sẽ có tác dụng sớm, đặc hiệu trên một mô, một cơ quan hay một hệ thống của cơ thể, được sử dụng để điều trị bệnh, được gọi là tác dụng chính.

Dược động học (Pharmacokinetics): Nghiên cứu về tác động của cơ thể đến thuốc, đó là động học của sự hấp thu, phân phối, chuyển hoá và thải trừ thuốc.

Người thầy thuốc rất cần những thông tin này để biết cách chọn

- Số lần dùng thuốc trong ngày
- Đường đưa thuốc vào cơ thể (uống, đặt, tiêm bắp, tĩnh mạch ...)
- Liều lượng thuốc tùy từng trường hợp (tuổi, trạng thái sinh lý, trạng thái bệnh lý...).

II. TÁC ĐỘNG QUA LẠI GIỮA THUỐC – CƠ THỂ

Tác động qua lại giữa thuốc và hệ thống sinh học được phân ra:

TRƯỜNG CAO ĐẲNG PHƯƠNG ĐÔNG QUẢNG NAM

www.cpd.edu.vn

- Những tác động qua lại về dược động học: Là con đường cơ thể xử lý thuốc bao gồm hấp thu, phân phối, chuyển hóa, thải trừ.

- Những tác động qua lại về dược lực học: Là những tác dụng của thuốc trên cơ thể, cơ chế tác dụng, liều lượng thuốc.

III. CÁC PHÂN NGÀNH DƯỢC LÝ

- Dược lý lâm sàng: Kiểm tra các biểu hiện khách quan và các triệu chứng chủ quan của người bệnh.

- Dược lý di truyền: Khảo sát phản ứng của từng cơ thể đối với thuốc do các yếu tố di truyền gây ra.

- Dược lý thời khắc: Nghiên cứu liên quan giữa thời gian và tác dụng của thuốc.

- Dược lý độc chất: Liên quan đến các tác dụng không mong muốn của thuốc.

- Dược lý miễn dịch: Khảo sát các yếu tố miễn dịch của thuốc trên cơ thể.

- Dược lý chuẩn đoán: Môn học dùng để chuẩn đoán bệnh.

Ngoài ra còn nhiều phân ngành khác: Dược lý tế bào, Dược lý mô tả, Dược lý kinh tế.

**** Người thầy thuốc nên nhớ rằng:***

- + Không có loại thuốc nào là vô hại.
- + Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết, hết sức tránh lạm dụng thuốc.
- + Không phải lúc nào thuốc đắt tiền đều là thuốc tốt nhất.
- + Trong quá trình hành nghề, thầy thuốc phải luôn luôn học hỏi để nắm được các kiến thức dược lý của các thuốc mới.

BÀI 2: SỰ KHUẾCH TÁN CỦA THUỐC

I. KHÁI NIỆM

1. Khuếch tán: Là hiện tượng phân chia các hạt nhỏ (có thể là ở cấp độ phân tử) ra đồng đều trong một môi trường.

Có nghĩa là ban đầu mật độ các hạt đó ở các điểm khác nhau trong môi trường là khác nhau, sau một thời gian thì mật độ như nhau tại tất cả các điểm trong môi trường.

Khi tăng nhiệt độ làm cho tốc độ các hạt ở cấp độ phân tử nhanh hơn nên khuếch tán nhanh hơn.

2. Khuếch tán thụ động: Là sự khuếch tán các chất từ nơi có nồng độ cao tới nơi có nồng độ thấp, không tiêu tốn năng lượng, không phụ thuộc vào ý muốn, không cần vật mang.

3. Khuếch tán chủ động: Là sự khuếch tán các chất từ nơi nồng độ thấp đến nơi có nồng độ cao, vận chuyển này cần có năng lượng và chất chuyên vận.

II. VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG SINH HỌC

Vận chuyển thuốc chủ yếu theo 3 cách :

1. Vận chuyển thụ động (tiêu cực – theo bậc thang nồng độ)

1.1. Khái niệm: Là sự vận chuyển thuốc do khuếch tán qua màng sinh vật, tỷ lệ thuận với gradien nồng độ, từ nơi có nồng độ cao tới nơi có nồng độ thấp, không tiêu tốn năng lượng, không phụ thuộc vào ý muốn, không cần vật mang.

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

1.2. Điều kiện

- Thuốc cần ít bị ion hóa.
- Có nồng độ cao ở bề mặt màng.
- Vừa tan trong mỡ, vừa tan trong nước.
- Đối với thuốc có tính chất là acid: Độ pH của màng càng thấp thì sự hấp thu thuốc càng cao, và ngược lại độ pH càng cao thì sự hấp thu thuốc của màng càng thấp.
- Đối với thuốc có tính chất là base : Độ pH của màng càng cao

thì sự hấp thu thuốc càng cao và ngược lại, độ pH của màng càng thấp thì sự hấp thu thuốc qua màng càng thấp.

2. Vận chuyển chủ động (tích cực – ngược bậc thang nồng độ)

2.1. *Khái niệm*: Là sự vận chuyển thuốc do khuếch tán qua màng sinh vật, từ nơi nồng độ thấp đến nơi có nồng độ cao, dạng vận chuyển này đòi hỏi năng lượng do ATP thủy phân.

2.2. *Đặc tính của hệ vận chuyển* :

- Tính bão hoà (vì số carrier có hạn)
- Tính đặc hiệu (carrier có ái lực cao với thuốc riêng biệt)
- Tính cạnh tranh (tại vị trí vận chuyển và ưu tiên carrier cho các chất “quen - Tính bị ức chế carrier

2.3. *Có 2 dạng vận chuyển tích cực* :

- Vận chuyển thuận lợi (vận chuyển tích cực thứ phát):

Nếu sự vận chuyển này đồng biến với bậc thang nồng độ, cách vận chuyển này không đòi hỏi năng lượng.

Ví dụ: Vận chuyển glucose, pyramidon vào tế bào theo bậc thang nồng độ.

- Vận chuyển tích cực thực thụ (vận chuyển tích cực nguyên phát): Là vận chuyển đi ngược bậc thang nồng độ, từ nơi có nồng độ thấp sang nơi có nồng độ cao hơn. Vì vậy đòi hỏi phải có năng lượng được cung cấp do ATP thủy phân, được gọi là các “bơm”.

Ví dụ: Sự vận chuyển của Na^+ , K^+ , Ca^{++} , acid amin.

3. Lọc qua ống dẫn: Màng sinh vật có những ống dẫn cho qua những thuốc không tan trong lipid và tan trong nước có phân tử lượng thấp (100 - 200D) sẽ chui qua ống dẫn bằng áp lực lọc.

BÀI 3: SỰ HẤP THU CỦA THUỐC

I. HẤP THU THUỐC

Để đến nơi tác dụng và gắn vào receptor của nó, thuốc phải được hấp thu, nghĩa là phải đi qua đường tuần hoàn chung.

Sự hấp thu bắt đầu bằng một pha xâm nhập vào môi trường ngoại bào rồi pha lan tỏa trong tuần hoàn chung.

Sự hấp thu phụ thuộc vào những yếu tố:

- Độ hoà tan của thuốc
- Độ pH tại chỗ hấp thu
- Nồng độ thuốc
- Phân bố mạch máu tại vùng hấp thu
- Diện tích vùng hấp thu

II. HẤP THU QUA ĐƯỜNG TIÊU HOÁ

1. Niêm mạc và niêm mạc lưỡi (Hấp thu thuốc tại miệng):

Thường đưa thuốc vào các niêm mạc mắt, mũi, âm đạo để có tác dụng tại chỗ và tác dụng toàn thân. Đưa thuốc vào niêm mạc lưỡi, thuốc thấm qua đó vào tĩnh mạch cảnh ngoài. Thuốc theo tĩnh mạch chủ trên, qua tim vào tuần hoàn, không bị chuyển hoá ở gan, không bị phá huỷ ở dạ dày.

2. Dạ dày (Uống): Nói chung thuốc ít hấp thu ở dạ dày vì niêm mạc dạ dày ít mạch máu. Và phụ thuộc vào sự tích chứa trong dạ dày.

Độ pH thấp của dạ dày sẽ làm mất hoạt tính của một số thuốc kém bền vững trong môi trường acid.

3. Ruột non: Niêm mạc ruột non có bề mặt rộng lớn, có van ngang, niêm mạc được tưới máu nhiều, nhu động ruột thường xuyên, nên là nơi hấp thu thuốc tốt.

Vòng tuần hoàn gan - ruột cũng ảnh hưởng tới dược động học của một số thuốc thải nhiều qua mật, Những thuốc này sau khi hấp thu từ ruột đổ vào tĩnh mạch cửa và tập trung tại gan. Tại đây, nó được bài xuất vào mật, cùng với mật đổ vào tá tràng “vòng tuần hoàn cứ thế tiếp tục”.

4. Ruột già: Thường dùng trong các trường hợp

- Đặt thuốc đạn vào trực tràng để điều trị tại chỗ: Trĩ, táo bón
- Những thuốc có mùi khó chịu
- Bệnh nhân không uống được

Thuốc đưa vào trực tràng phát huy tác dụng nhanh gần bằng đường tiêm, nhanh hơn đường uống. Do đó cần trọng nhất là với trẻ em.

3. Hấp thu thuốc qua đường tiêm

3.1. Tiêm dưới da: Thường tiêm dưới da các thuốc ít hoà tan, tác dụng mạnh tại chỗ, gây kích thích đau (vì dưới da tập trung nhiều đầu mút của dây thần kinh cảm giác). Giảm hấp thu thuốc nếu tiêm dưới da kết hợp với thuốc co hoặc giãn mạch.

3.2. Tiêm bắp: Tuần hoàn máu trong cơ đặc biệt phát triển. khi cơ hoạt động, lòng mao mạch giãn rộng, diện tích trao đổi và lưu lượng máu tăng lên hàng trăm lần. Vì vậy, thuốc hấp thu nhanh hơn tiêm dưới da. Cơ ít sợi cảm giác hơn dưới da, tiêm ít đau hơn.

3.3. Qua đường tĩnh mạch: Thuốc qua đường tĩnh mạch được hấp thu nhanh hoàn toàn, cường độ tác dụng mạnh, có thể đưa số lượng lớn cùng một lúc vào tĩnh mạch, liều dùng chính xác.

Không đưa vào tĩnh mạch:

- Các thuốc dung môi dầu, dịch treo gây tắc mạch
- Các chất làm tan máu hoặc độc với tim, hoại tử mô cơ.
- Các thuốc dễ gây phản ứng như vitamin B₁, morphin

3.4. Các đường khác

- * Qua da
- * Qua niêm mạc
- * Vào các khoang thanh mạc
- * Vào màng khớp
- * Vào động mạch
- * Qua đường hô hấp

BÀI 4: SỰ PHÂN PHỐI CỦA THUỐC

Sau khi khuếch tán thuốc đi vào máu và phân phối khắp cơ thể.

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới phân phối thuốc trong cơ thể:

* Về phía cơ thể: Tính chất màng tế bào, nơi nhận máu nhiều hay ít, pH của môi trường.

* Về phía thuốc: Phân tử lượng, độ tan trong nước và trong lipid, tính acid hay base, độ ion hoá, ái lực của thuốc với receptor.

I. GẮN THUỐC VÀO PROTEIN HUYẾT TƯƠNG

1. Sau khi thuốc hấp thu, thuốc được chia làm 2 dạng

- Dạng kết hợp với protein huyết tương

- Dạng tự do

* Khả năng gắn vào protein huyết tương tùy theo từng loại thuốc:

Gắn mạnh 75 - 98%: Sulfamid chậm, quinin, rifampicin, digoxin, lincomycin, indomethacin, dicumarol.

Gắn yếu: 1 - 8%: Sulfguanidin, barbital.

* Một số ít chất không gắn được vào protein huyết tương, đó là những phân tử nhỏ, tan nhiều trong nước: Ure, uabain.

2. Ý nghĩa

- Một khi ở dạng kết hợp thì thuốc chưa thấm qua màng, chưa có hoạt tính. Chỉ dạng tự do mới có tác dụng và độc tính (phức hợp thuốc - protein).

- Protein huyết tương là tổng kho dự trữ thuốc: Phức hợp thuốc-protein kéo dài sự có mặt của thuốc ở máu.

- Nếu hai thuốc cùng có ái lực với những nơi giống nhau ở protein huyết tương, chúng sẽ đối kháng cạnh tranh, phần tự do của thuốc tăng, tác dụng và độc tính tăng theo, do đó cần lưu ý phối hợp thuốc trong điều trị: Người bị bệnh dùng tolbutamid và dùng đồng thời với phenylbutazon (ở đây tolbutamid bị đẩy, bệnh nhân rất dễ bị choáng do giảm đường huyết đột ngột).

- Nếu thuốc cùng gắn mạnh vào protein huyết tương và vào tổ chức khác (tác dụng chọn lọc) thì điều trên không còn đúng.

II. SỰ PHÂN PHỐI THUỐC Ở THẦN KINH TRUNG ƯƠNG VÀ DỊCH NÃO TỦY

Não và dịch não tủy được phân cách với hệ tuần hoàn toàn thân. Não và dịch não tủy được bảo vệ bởi một hàng rào: những hàng rào này cản, không cho nhiều thuốc thấm vào não, đồng thời cơ quan này có chức năng phân tán thuốc. Về phương diện giải phẫu, các cách đi qua của thuốc như sau:

- + Qua hàng rào máu – não tức là huyết tương đến não.
- + Qua hàng rào máu – màng não tức là huyết tương đến dịch não tủy.
- + Qua hàng rào màng não – não dịch não tủy đến não.
- Một chất từ máu muốn vào mô thần kinh phải thấm qua màng tế bào nội mô, lọt qua màng đáy, lách qua những chân của tế bào sao, rồi mới vào được tế bào mô thần kinh.
- Một chất từ máu muốn vào dịch não tủy sẽ lách qua những khoảng gian bào của tế bào nội mô, qua màng đáy, mô liên kết và vào dịch não tủy.
- Hàng rào thần kinh trung ương phụ thuộc nhiều vào lứa tuổi, trạng thái bệnh lý ở trẻ sơ sinh, lượng myelin còn ít, thuốc dễ khuếch tán vào não.

III. PHÂN PHỐI QUA NHAU THAI

Lưu lượng máu của tuần hoàn nhau thai và tuần hoàn mẹ rất cao 500 ml/phút. Tức là cứ một phút máu trong khoang gian nhũng mao được đổi 3 lần.

Phân phối thuốc ở thai thường có tính chọn lọc. Chất có phân tử lượng thấp (<500 D) dễ vượt qua rau thai; những chất ưa lipid: Thuốc mê, thuốc giảm đau, liệt thần kinh dễ lọt qua lá nuôi.

Trong 3 tháng đầu của thời kỳ có thai, người mẹ dùng thuốc dễ gây quái thai: Thalidomid, kháng sinh tetracyclin, sulfamid, quinin, cloramphenicol, haloperidol...

Nói chung, nồng độ thuốc ở thai kém so với mẹ, ngoại trừ một số thuốc dễ tích lũy như vitamin B₁₂, steroid, thuốc chống ung thư.

BÀI 5 : SỰ CHUYỂN HÓA THUỐC

I. VAI TRÒ CỦA CHUYỂN HÓA

1. Đại cương

Thuốc là chất lạ, khi được hấp thu vào cơ thể, có tác dụng dược lý, phải qua chuyển hoá để đào thải ra khỏi cơ thể.

- Gan giữ vai trò quan trọng nhất trong chuyển hoá thuốc. Ngoài ra thận, ruột, cơ, lách, não, phổi cũng có vai trò nhất định. Nhiều enzym xúc tác cho chuyển hoá thuốc nằm ở màng lưới nội bào không hạt của tế bào gan, một số enzym còn ở ty thể và bào tương.

- Ở các hệ enzym của dịch cơ thể cũng có một số enzym chuyển hoá thuốc như huyết tương có esterase giúp thủy phân ester (procain, cocain, acetylcholin, sulfamethonium...).

2. Sự tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý

Đôi khi những biến đổi sinh học của thuốc không đưa đến sự khử độc, đó là những chất chuyển hóa bất hoạt hòa tan trong nước dễ bài xuất. Các chất trung gian đó có thể là:

- + Chất chuyển hóa độc
- + Chất chuyển hóa có hiệu quả tương tự
- + Chất chuyển hóa với tác dụng mạnh hơn chất mẹ, và nó có tác dụng như một chất chuyển hóa có hoạt tính.

II. SỰ CHUYỂN HÓA

1. Những phản ứng chuyển hoá chính

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

- Hấp thu và thải trừ không biến đổi: Bromid, lithium, saccharin.
- Chuyển hoá thành chất B (pha I), rồi chất C (pha II) và thải trừ
- Chuyển hoá thành chất D (pha II) rồi thải trừ.

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

2. Các phản ứng ở pha I: Là những phản ứng oxy hoá, khử hoặc thủy phân gọi chung là phản ứng pha I.

- a. Phản ứng oxy hoá: Là phản ứng phổ biến nhất, được xúc tác

bởi enzym có nhiều ở microsom gan, điển hình là cytochrom P450 (Cyt-P450). Phản ứng này đòi hỏi phải có năng lượng và oxy.

- Các thuốc làm tăng cảm ứng enzym cytochrom P450 sẽ tăng phản ứng oxy hoá thuốc, làm giảm tác dụng.

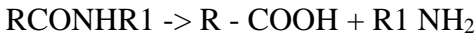
- Ngược lại, các thuốc ức chế enzym cytochrom P450 sẽ giảm phản ứng oxy hoá thuốc, làm tăng tác dụng, tăng độc tính của thuốc.

b. Phản ứng thuỷ phân

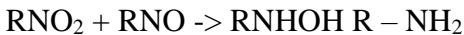
- Các ester (procaïn, aspirin, succinylcholin, clofibrat) :



- Các amid (procaïnamid, lidocain, indomethacin) :



c. Phản ứng khử (chloramphenicol, clorazepam)



Phản ứng này khử hoạt tính của các ester, amid, xúc tác là esterase, amidase

Ví dụ: Cholinesterase giả của huyết tương khử hoạt tính của acetylcholin, ditilin, novocain.

3. Phản ứng pha II (phản ứng liên hợp)

a. Với acid acetic: Những thuốc có chứa amin bậc nhất (histamin), các sulfamid, các hydrazin(isoniazid), đều có thể acetyl hoá. Sulfamid sau khi aceto hợp sẽ cho những tinh thể sắc cạnh khó tan, gây tổn thương bộ máy tiết niệu.

b. Với acid glucuronic: Nhiều thuốc liên hợp với acid glucuronic hoạt hoá để cho glucuronid hợp nhờ xúc tác UDP- glucuronyl-transferase. Dạng glucuronid vừa được tạo thành có tính acid, ion hoá được ở các pH sinh lý, rất tan trong nước, cho nên được thải nhanh qua nước tiểu hoặc qua mật. Như vậy, phản ứng glucuro - hợp rõ ràng là quá trình giải độc thuốc.

BÀI 6: SỰ THẢI TRỪ THUỐC

I. ĐỊNH NGHĨA

Sự thải trừ hay đào thải là sự thanh lọc của một thuốc, thể hiện qua lượng máu được lọc của một chất trong đơn vị thời gian. Sự lọc này xảy ra bằng nhiều cách:

- Do sự chuyển hóa thuốc
- Do sự bài xuất thuốc
- Do cả hai cơ chế trên

Chúng ta xác định sự thanh lọc đối với một cơ quan lọc: thận, gan, hoặc phổi. Tổng số thanh lọc trên là sự thanh lọc thải trừ tổng cộng.

II. THẢI TRỪ QUA THẬN

* *Phần lớn các thuốc tan trong nước được thải trừ qua thận:*

- Lọc qua mao mạch cầu thận (vận chuyển thụ động).
- Thải qua tế bào biểu mô ống thận (vận chuyển tích cực).
- Khuyếch tán thụ động qua ống thận.

* *Quá trình thải trừ qua thận*

Phụ thuộc vào tương quan pH ở 2 bên màng

- Các thuốc có tính acid, muốn tăng thải trừ phải tăng pH máu.

Ví dụ: Điều trị ngộ độc thuốc ngủ nhóm barbiturat phải kiềm máu bằng NaHCO_3 1,4 %

- Các thuốc có tính base: Muốn tăng thải trừ phải giảm pH máu

* Ý nghĩa :

- Làm giảm thải trừ: Làm tăng tác dụng thuốc, tăng hiệu quả điều trị.
- Làm tăng thải trừ để điều trị ngộ độc.
- Theo dõi chức năng thận, nếu chức năng thận giảm cần giảm liều thuốc dùng.

III. SỰ THANH LỌC VÀ THẢI TRỪ Ở GAN

Gan là cơ quan thanh lọc chủ yếu, có trách nhiệm chính trong sự biến đổi sinh học thuốc. Sau khi phân thuốc được tiếp nhận ở gan, phân thuốc không bị biến đổi và những chất chuyển hóa trở lại trong hệ tuần hoàn chung hay được thải trừ qua mật. Sự thanh lọc ở gan tùy

thuộc:

- Lượng thuốc vào gan.
- Lưu lượng máu ở gan.
- Hệ số kéo thuốc ở gan.

IV. SỰ THẢI TRỪ QUA MẬT

Thuốc tác động ở vị trí các ống dẫn mật nhỏ, có thể do hiện tượng khuếch tán thụ động hoặc do bài xuất chủ động, bảo hòa.

Chu kỳ gan – ruột: những thuốc bài xuất trong mật có thể tái hấp thu ở ruột non, làm gia tăng thời gian bán hủy, cuối cùng thuốc bài tiết hầu hết ở thận.

V. SỰ THẢI TRỪ QUA PHÂN

Những thuốc được tìm thấy ở tận cùng lòng ruột được bài tiết qua phân. Nó ở dạng phân tử hòa tan trong nước, đôi khi được ion hóa, tương ứng với thuốc dùng đường uống và không hấp thu, hoặc do những thuốc bài tiết ở ruột, hoặc bài tiết ở mật.

VI. NHỮNG ĐƯỜNG THẢI TRỪ KHÁC

- Qua nước bọt
- Qua sữa
- Qua phổi
- Qua tuyến mồ hôi
- Qua da
- Qua niêm mạc

BÀI 7: RECEPTOR VÀ SỰ GẮN THUỐC VÀO RECEPTOR

I. RECEPTOR

- Tác dụng của phần lớn các thuốc là kết quả của sự tương tác giữa thuốc với receptor (thể thụ cảm, thụ thể)

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

Receptor có 2 chức phận:

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

2) Chuyển tác dụng tương hỗ giữa ligand và receptor thành một tín hiệu để gây ra được đáp ứng tế bào.

II. CÁC CÁCH GẮN THUỐC VÀO RECEPTOR

Liên kết ion, liên kết hydro, liên kết lưỡng cực – lưỡng cực, liên kết cộng hóa trị, Liên kết cộng hóa trị tạo phức “ thuốc – receptor ” bền, khó hồi phục (cách gắn quá mức này làm cho thuốc có tác dụng mạnh, độc tính cao, ví dụ : Độc tính của chất diệt côn trùng phosphor hữu cơ với cholinesterase, tác động của alkyl lên tế bào ung thư).

Thông thường một chất được gắn với receptor theo kiểu liên kết.

III. CHẤT TẠO PHỨC VỚI RECEPTOR

1. Chất chủ vận: Tạo phức với receptor, đây là khâu đầu tiên của chuỗi phản ứng. Tiếp đó, phức hợp này gây nên một hoặc nhiều luồng kích thích và qua đó phát huy hiệu lực.

2. Chất đối kháng: Có thể tác động lên cùng một nơi của receptor với chất chủ vận, khi đó là đối kháng có cạnh tranh.

Có chất đối kháng tác động lên một nơi ở receptor khác với chất chủ vận, qua đó làm receptor thành biến dạng, hậu quả là chất chủ vận cũng không còn gắn chặt với receptor dị dạng đó như thường nữa, đó là đối kháng không cạnh tranh.

IV. CÁC PHƯƠNG THỨC TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC LÊN

RECEPTOR

- Một thuốc tác động lên một loại receptor của một loại mô :
Digitalin chỉ tác dụng lên receptor của nó ở cơ tim.

- Một thuốc tác động lên một loại receptor của nhiều loại mô :
Acetylcholine tác dụng lên receptor của nó nhiều nơi như khí quản, ống tiêu hóa, mạch máu, túi mật...

- Một thuốc tác động lên nhiều loại receptor ở cùng một loại mô :
Adrenalin tác dụng lên receptor alpha gây co mạch, tác dụng lên receptor beta gây giãn mạch, cả hai loại receptor này đều nằm ở thành mạch máu.

- Một thuốc tác dụng lên nhiều loại receptor của nhiều loại mô :
Histamin tác dụng lên các receptor H₁, H₂, H₃ của nhiều loại mô khác nhau như cuống phổi, dạ dày, não ...

- Nhiều loại thuốc tác động lên một loại receptor sẽ sinh ra sự cạnh tranh và kết quả tác động thuộc về thuốc có ái lực mạnh hơn và nồng độ cao hơn.

BÀI 8: CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC

I. TÁC DỤNG CỦA THUỐC THÔNG QUA RECEPTOR

Thuốc tác dụng trực tiếp trên các receptor của các chất nội sinh (hormon, chất dẫn truyền thần kinh):

- Nhiều thuốc tác dụng trên các receptor sinh lý và thường mang tính đặc hiệu.

+ Nếu tác dụng của thuốc lên receptor giống với chất nội sinh, gọi là chất *đồng vận* hay chất *chủ vận* (agonists), như pilocarpin trên receptor M - cholinergic.

+ Nếu thuốc gắn vào receptor, không gây tác dụng giống chất nội sinh, trái lại, ngăn cản chất nội sinh gắn vào receptor, gây ức chế chất đồng vận, được gọi là chất *đối kháng* (antagonists), như d - tubocurarin tranh chấp với acetylcholin tại receptor N của cơ vân.

- Một số thuốc thông qua việc giải phóng các chất nội sinh trong cơ thể để gây tác dụng: Amphetamin giải phóng adrenalin trên th kinh TW. Nitrit giải phóng NO, giãn mạch.

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

+ Các enzym chuyển hóa hoặc điều hòa các quá trình sinh hóa có thể bị thuốc ức chế hoặc hoạt hóa:

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

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

+ Các ion: Thuốc gắn vào các kênh ion, làm thay đổi sự vận chuyển ion qua màng tế bào.

Novocain cản trở Na^+ vào tế bào thần kinh, ngăn cản khử cực nên có tác dụng gây tê.

Benzodiazepin làm tăng nhập Cl^- vào tế bào, gây an thần.

II. Tác dụng của thuốc không qua receptor

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

- Thuốc có tác dụng do tính chất lý hóa, không đặc hiệu:
 + Các muối chứa các ion khó hấp thu qua màng sinh học như MgSO_4 khi uống sẽ "gọi nước" ở thành ruột vào lòng ruột và giữ nước trong lòng ruột nên có tác dụng tẩy, khi tiêm vào tĩnh mạch sẽ kéo nước từ gian bào vào máu nên được dùng chữa phù não.

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

+ Những chất tạo chelat (chất "càng cua") do có các nhóm có cực như $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, dễ tạo phức với các ion hóa trị 2, đẩy chúng ra khỏi cơ thể. Các chất "càng cua" như EDTA (ethyl diamin tetra acetic acid), BAL (British anti lewisit - dimercaprol), d- penicilamin thường được dùng để chữa ngộ độc kim loại nặng như Cu^{++} , Pb^{++} , Hg^{++} hoặc thải trừ Ca^{++} trong ngộ độc digital.

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

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

- Thuốc có cấu trúc tương tự như những chất sinh hóa bình thường, có thể thâm nhập vào các thành phần cấu trúc của tế bào, làm thay đổi chức phận của tế bào.

+ Thuốc giống purin, giống pyrimidin nhập vào acid nucleic, dùng chống ung thư, virus.

+ Sulfamid gần giống paraamino benzoic acid (PABA), làm vi khuẩn dùng "nhằm", không phát triển được.

BÀI 9: CÁC CÁCH TÁC DỤNG CỦA THUỐC

Thuốc vào cơ thể gây hàng loạt các phản ứng sinh học

I. TÁC DỤNG TẠI CHỖ VÀ TÁC DỤNG TOÀN THÂN

a) Tác dụng tại chỗ: Là tác dụng tại nơi đưa thuốc

b) Tác dụng toàn thân: Là tác dụng của thuốc xuất hiện sau khi thuốc được hấp thu vào hệ thống tuần hoàn.

II. TÁC DỤNG CHÍNH – PHỤ

a) Tác dụng chính: Là tác dụng mong muốn trong công tác điều trị.

b) Tác dụng phụ: Thường là tác dụng không mong muốn trong điều trị.

III. TÁC DỤNG CHỌN LỌC

Thuốc ảnh hưởng tới nhiều cơ quan khác nhau, nhưng gọi là chọn lọc vì tác dụng xuất hiện đặc hiệu và sớm nhất tới cơ quan.

IV. TÁC DỤNG ĐỐI KHÁNG

a) Có cạnh tranh:

Chất chủ vận và chất đối kháng cạnh tranh với nhau ở cùng một nơi của receptor.

b) Không cạnh tranh: Chất đối kháng có thể tác động lên receptor ở vị trí khác nhau với chất chủ vận, chất đối kháng làm cho receptor biến dạng, sẽ giảm ái lực với chất chủ vận.

c) Đối kháng chức phận:

- Hai chất đều là chất chủ vận

- Receptor của chúng khác nhau

- Tác dụng đối kháng lại biểu hiện trên cùng một cơ quan

Ví dụ: Histamin (trên receptor H1) làm co cơ trơn khí quản (chất chủ vận kích thích) còn isoprenalin (trên receptor b2) làm giãn cơ trơn khí quản (chất chủ vận ức chế).

V. TÁC DỤNG HIỆP ĐỒNG

1. Hiệp đồng cộng: Thuốc A có tác dụng là a, thuốc B có tác dụng là b. Khi kết hợp thuốc A với thuốc B có tác dụng là C. Nếu $C = a + b$ là hiệp đồng cộng.

2. Hiệp đồng vượt mức: Thuốc $C > a + b$. Hai loại thuốc dùng

chung sẽ hiệp đồng vượt mức (chứ không phải một phép cộng thông thường), mạnh hơn hẳn khi dùng đơn độc từng loại.

Đó là nguyên tắc tạo nên công thức thuốc kháng khuẩn hoặc chống sốt rét có hiệu lực cao, như bactrim (tức là sulfamethoxazol + trimethoprim), fansidar (sulfadoxin + pyrimethamin).

3. Hiệp đồng do ảnh hưởng tới được động học

*** Ảnh hưởng tới hấp thu**

Adrenalin + novocain ® chậm hấp thu

Insulin + protamin và Zn ® chậm hấp thu, kéo dài tác dụng

* *Đẩy nhau ra khỏi protein huyết tương*: Người bệnh dùng tolbutamid với phenylbutazon (ở đây tolbutamid bị đẩy), dễ bị choáng do giảm đường huyết đột ngột.

* *Ngăn cản chuyển hoá*: Bằng cách ức chế enzym microsom gan, làm cho nhiều thuốc khác kéo dài tác dụng, và tăng độc tính.

BÀI 10: PHỤ THUỘC THUỐC

Phụ thuộc thuốc (hay nghiện thuốc) là một trạng thái đặc biệt làm cho người bệnh phụ thuộc cả về tâm lý và thể chất vào thuốc với các đặc điểm sau:

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

- Có khuynh hướng tăng liều

- Thuốc làm thay đổi tâm lý và thể chất theo hướng xấu:

Nói dối, lười lao động, thiếu đạo đức... gây hại cho bản thân gia đình và xã hội.

- Khi cai thuốc sẽ bị thuốc "vật" hay lên cơn "đói thuốc" :

Vật vã, dị cảm, vã mồ hôi, tiêu chảy... Nếu lại dùng thuốc cơn "vật" sẽ hết ngay.

Đây là hiện tượng ngộ độc thuốc trường diễn.

Những thuốc gây nghiện đều có tác dụng lên thần kinh trung ương gây sáng khoái lâng lâng, ảo ảnh, ảo giác ("phê" thuốc) hoặc trạng thái hưng phấn mạnh (thuốc lặc), được gọi chung là "ma túy": Morphin và các chất loại thuốc phiện (heroin, pethidin, methadon, fentanyl), cocain, cần sa (cannabis, marijuana), ma túy đá (ectasy, amphetamine, metamphetamin ...).

Rượu và thuốc lá hiện còn được coi là ma túy "hợp pháp".

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

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

Là người thầy thuốc, trong quá trình hành nghề của mình cần phải chú trọng đến công tác chuyên môn và đạo đức nghề nghiệp, để tránh những hậu quả xấu cho người bệnh và xã hội sau này.

BÀI 11: YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TÁC DỤNG CỦA THUỐC

I. VỀ THUỐC

1. Tan trong nước: Bari carbonat, bari clorid tan trong nước nên độc tính cao, còn bari sulfat không tan trong nước, không độc dùng để làm chất cản quang. Thuốc nào tan trong lipid và ít ion hoá sẽ thải chậm qua thận và tăng hấp thu.

2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng: Thay đổi nhỏ trong cấu trúc sẽ ảnh hưởng lớn tới hoạt tính của thuốc.

VD: Thuốc chống sốt rét nhóm 4-aminoquinolein (như cloroquin) có chuỗi thẳng gắn vào vị trí 4 của nhân quinolein diệt thể vô tính của plasmodium trong hồng cầu. Chuyển chuỗi thẳng đó sang vị trí 8 của nhân quinolein được 8-aminoquinolein, chủ yếu là diệt giao bào trong máu người bệnh, làm “ung” giao tử ở muỗi Anopheles.

- Cấu trúc hoá học giống nhau, tác dụng dược lý thường giống nhau. Có thể sản xuất thuốc theo cấu trúc cho các thuốc.

VD: Sản xuất thuốc kháng sinh.

3. Cách sử dụng và dạng thuốc: Tác dụng của adrenalin qua hậu môn mạnh hơn ngậm dưới lưỡi.

4. Tá dược: Tá dược đôi khi cũng có ảnh hưởng lớn đến tác dụng của thuốc do làm thay đổi độ hòa tan, sự khuếch tán, và cả sinh khả dụng của thuốc (bột talc dù một lượng rất nhỏ cũng làm chậm hấp thu tetracycline, phenacetin, thuốc tiêm andosteron với dung môi dầu lạc có tác dụng mạnh hơn với dung môi dầu oliu)

5. Bảo quản: Có một số thuốc bảo quản không tốt, không những giảm chất lượng của thuốc mà còn biến chất gây độc cho người dùng (thuốc mê chloroform bảo quản không tốt sẽ biến thành phosgen rất độc).

II. ĐẶC ĐIỂM CỦA NGƯỜI BỆNH

1. Tuổi

a) Trẻ em: Trẻ em không phải là người lớn thu nhỏ lại vì có nhiều đặc điểm riêng :

* Hấp thu thuốc: Thất thường, pH dạ dày thay đổi, niêm mạc dạ dày, niêm mạc ruột thường chưa trưởng thành, chức năng mật chưa

phát triển đầy đủ.

* Hàng rào thần kinh trung ương: Hệ thần kinh chưa hoàn chỉnh, tác dụng và độc tính của thuốc thường tăng (cho thuốc kích thích thần kinh trung ương dễ gây co giật).

b) Người già (từ 60 đến 70 tuổi): Mạch xơ cứng, lưu lượng máu qua gan , thận giảm làm cho thời gian bán hủy của thuốc kéo dài. Chức năng gan, thận giảm, nên tránh dùng thuốc tác dụng mạnh, co giãn mạch, thuốc lợi tiểu, thuốc độc với gan, thận.

Người cao tuổi thường hay dùng nhiều thuốc cùng một lúc, dùng dài ngày, tăng nhạy cảm với thuốc, dễ tương tác thuốc (thuốc lợi niệu, chống tăng huyết áp, tim mạch, thần kinh, giảm đau).

Nguyên tắc dùng thuốc cho người cao tuổi :

- + Dùng thuốc phòng bệnh hơn chữa bệnh
- + Nếu phải dùng thuốc, cần dùng ít loại thuốc, chọn thuốc ít độc mà hiệu quả cao.
- + Chọn liều thích hợp, tối ưu và an toàn.
- + Nếu phải dùng thuốc dài ngày, cần theo dõi phản ứng có hại và điều chỉnh khi cần.

2. Giới tính: Phụ nữ thường nhạy cảm với các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương nên khi chỉ định nhóm thuốc này cần phải thận trọng.

Ngoài đặc điểm cơ thể nhỏ bé, thể trọng nhẹ hơn nam giới, ở phụ nữ còn có những thời kỳ sinh lý cần phải lưu ý khi dùng thuốc:

- Thời kỳ kinh nguyệt: Tránh dùng các thuốc tăng xuất huyết.
- Thời kỳ đang mang thai: Không dùng các thuốc có khả năng vượt qua được hàng rào rau thai, gây co bóp tử cung, gây xung huyết, thuốc chống ung thư, chống sốt rét...các thuốc cấm dùng như Bactrim, clorocid, metronidazol, streptomycin, tetracycline.
- Thời kỳ nuôi con bằng sữa mẹ: Không nên dùng thuốc làm biến vị sữa hoặc mất sữa (quinin, thuốc có kim loại nặng), thuốc có khả năng gây độc cho con và một số thuốc cấm dùng trong thời kỳ đang cho con bú.

III. TRẠNG THÁI SINH LÝ VÀ BỆNH LÝ

Sự tác dụng của thuốc đôi khi còn phụ thuộc vào loại thần kinh từng người (cafein điều hòa thần kinh ở những người thần kinh yếu, và không dùng cho người thần kinh dễ bị kích thích vì dễ bị gây ức chế do kích thích quá mức)

Tác dụng của thuốc cũng bị ảnh hưởng bởi trạng thái bệnh lý (cơ thể người bị bệnh thường nhạy cảm với thuốc hơn những người bình thường)

IV. GIỐNG NÒI

Người da trắng mắt xanh dễ nhạy cảm với atropin và các thuốc cường giao cảm.

V. TRỌNG LƯỢNG CƠ THỂ

Người mập thuốc tan và tích lũy trong mỡ nên phải dùng liều cao hơn người bình thường (thuốc mê, thuốc ngủ an thần).

Người ốm nhạy cảm với các thuốc tích lũy ở mỡ (thuốc ngủ barbituric, thuốc trừ sâu loại clo).

VI. YẾU TỐ CƠ ĐỊA

Hiện tượng ở một số người dị ứng thuốc nói lên tầm quan trọng của yếu tố cơ địa.

III. NHỮNG TRẠNG THÁI TÁC DỤNG ĐẶC BIỆT CỦA THUỐC

1. Hiện tượng không chịu thuốc
2. Phản ứng dị ứng thuốc
3. Ảnh hưởng của thức ăn tới tác dụng của thuốc
4. Thời điểm dùng thuốc
5. Quen thuốc - nghiện thuốc

BÀI 12: NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

I. KHÁI NIỆM

Khi vào cơ thể, một thuốc có thể gây ra nhiều tác dụng nhưng thường chỉ có một trong số các tác dụng đó được dùng với mục đích điều trị và được gọi là tác dụng chính, tác dụng có lợi. Phần lớn các tác dụng khác được gọi là tác dụng không mong muốn, tác dụng phụ hoặc phản ứng có hại do thuốc gây ra.

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới : Phản ứng có hại của thuốc (adverse drug reaction – ADR) là một phản ứng độc hại, không được định trước, xảy ra ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc điều trị bệnh.

Như vậy ADR là tên gọi chung cho mọi tác dụng không mong muốn xảy ra khi dùng thuốc đúng liều. Nguy cơ xuất hiện ADR là hậu quả không thể tránh khỏi khi dùng thuốc, trong những thập kỷ vừa qua, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do thuốc là một vấn đề y tế lớn cần được sự quan tâm của cả cộng đồng.

II. PHÂN LOẠI

Theo truyền thống, các ADR được chia làm hai loại :

1. Phản ứng dạng A: Là các phản ứng tăng nặng bao gồm tác dụng độc nguyên phát hoặc tác dụng mở rộng của thuốc.

Tác dụng không mong muốn có liên quan đến đặc tính dược lý của thuốc, với các đặc điểm tiên lượng được (dự đoán trước được), thường phụ thuộc vào liều dùng, là tác dụng dược lý quá mức hoặc là biểu hiện của tác dụng dược lý ở một vị trí khác.

2. Phản ứng dạng B: Là phản ứng lạ bao gồm phản ứng dị ứng, phản ứng đặc ứng. Tác dụng không mong muốn đặc biệt khác thường không liên quan đến tác dụng dược lý đã biết, do nhạy cảm cá nhân bẩm sinh và hiện tượng phụ thuộc thuốc.

Phản ứng dạng này có các đặc điểm không dự đoán trước được, không liên quan đến tác dụng dược lý đã biết của thuốc, là tác dụng lạ và không phụ thuộc rõ ràng vào liều dùng. Khi gặp phải ADR dạng này thường phải dừng thuốc ngay lập tức.

III. NGUYÊN NHÂN

Các ADR dù ở dạng nào cũng liên quan đến 3 nhóm nguyên nhân cơ bản:

1. Nhóm nguyên nhân liên quan đến bào chế: Nhóm nguyên nhân này thường gặp ở cả hai tít, trong đó các nguyên nhân gây ra ADR tít A phải kể đến là hàm lượng thuốc và tốc độ giải phóng hoạt chất, trong khi đó các nguyên nhân về bào chế gây ra ADR tít B lại phải kể đến 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.

2. Nhóm nguyên nhân dược động học: Nhóm nguyên nhân này xảy ra ở tít A, trong đó nguyên nhân liên quan đến ADR ở tít A là tất cả các yếu tố dẫn đến thay đổi về khả năng hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc gây tăng nồng độ thuốc có trong huyết tương hoặc mô đích. Các yếu tố đó thường là tính chất dược học và hóa lý của thuốc, thức ăn ở trong đường tiêu hóa, nhu động của đường tiêu hóa, bệnh lý của đường tiêu hóa đi kèm, khả năng chuyển hóa thuốc ở gan, khả năng gắn thuốc vào protein huyết tương... trong khi đó yếu tố gây ra ADR tít B lại là khả năng chuyển hóa thuốc sinh ra các chất độc cho cơ thể.

3. Nhóm nguyên nhân dược lực học: Với tít A thường là sự tăng tính nhạy cảm của cơ quan đích với thuốc, còn với tít B thường là phản ứng dị ứng hoặc liên quan đến thiếu hụt di truyền.

IV. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN SỰ PHÁT SINH ADR

1. Yếu tố thuộc về bệnh nhân

- Tuổi: Trẻ sơ sinh và người cao tuổi là đối tượng có nguy cơ cao
- Giới tính: một số ADR hay gặp ở phụ nữ hơn nam giới
- Bệnh lý mắc kèm
- Tiền sử dị ứng hoặc phản ứng với thuốc

2. Yếu tố di truyền: Thiếu một số enzym chuyển hóa

3. Các yếu tố liên quan đến thuốc

- Đặc tính lý hóa và dược động học của thuốc

- Công thức bào chế, thành phần tá dược
- Liều dùng thuốc, đường dùng và thời gian dùng.
- Điều trị nhiều thuốc trong một phác đồ điều trị : tần suất ADR tăng lên theo cấp số nhân với số lượng thuốc có trong một đợt điều trị, tương tác giữa các thuốc cũng là yếu tố làm tăng ADR.

V. CÁC BIỆN PHÁP ĐỂ HẠN CHẾ ADR

- Hạn chế số thuốc dùng, chỉ kê đơn những thuốc thực sự cần thiết.
- Nắm vững thông tin về loại thuốc đang dùng cho bệnh nhân, xem xét kỹ có tương tác thuốc hay không.
- Nắm vững thông tin về bệnh nhân đặc biệt là các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao (trẻ em, người cao tuổi, phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú, bệnh lý gan thận, tiền sử dị ứng).
- Chỉ dẫn rõ ràng cho người bệnh hiểu về bệnh tật và cách sử dụng thuốc cho đúng, cách nhận biết sớm các triệu chứng của ADR.
- 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 chú ý khi sử dụng thuốc.

* Tóm lại, khi sử dụng thuốc để điều trị, phải xem xét cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc, để lựa chọn thuốc phù hợp với đặc điểm bệnh nhân và tình trạng bệnh tật.

Nếu hiểu biết đầy đủ về thuốc sử dụng, đặc điểm người bệnh và các yếu tố ảnh hưởng làm tăng nguy cơ ADR thì có thể hạn chế được ADR. Tuyệt đối không được tự ý dùng thuốc, chỉ dùng thuốc khi có ý kiến của bác sĩ, dược sĩ.

BÀI 13: ĐÁNH GIÁ VỀ ĐỘ ĐỘC CỦA THUỐC

I. KHÁI NIỆM

Độ độc của một chất là mức độ gây độc bởi một lượng nhất định của chất đó khi xâm nhập vào cơ thể sinh vật.

Chất càng độc thì liều lượng gây độc càng thấp, liều lượng này thường tính bằng miligam chất độc cho 1 kg trọng lượng cơ thể. Như vậy, đối với một cá thể hoặc một người, độ lớn nhỏ và trọng lượng nặng nhẹ cũng có liên quan đến độ độc (Người có trọng lượng lớn thì liều lượng chất có thể gây độc cũng nhiều hơn người bé nhỏ).

Để đánh giá và so sánh độ độc cấp tính của thuốc đối với người và động vật máu nóng, người ta dùng chỉ tiêu *liều gây chết trung bình*, ký hiệu là LD₅₀ (viết tắt của các chữ Letal dosis), tức là liều lượng thuốc ít nhất có thể gây chết cho 50% số cá thể động vật thí nghiệm (thường là chuột), cũng được tính bằng mg chất độc cho 1 kg trọng lượng cơ thể. Mỗi loại thuốc có trị số LD₅₀ khác nhau. Thuốc có trị số LD₅₀ càng thấp là thuốc có độ độc cấp tính càng cao.

Liều LD₅₀ của thuốc đối với cơ thể còn phụ thuộc vào cách thức xâm nhập của thuốc. Cùng một loại thuốc với cùng một cơ thể, khi xâm nhập qua miệng vào đường ruột khả năng gây độc có thể khác với xâm nhập qua da, vì vậy liều LD₅₀ qua miệng cũng khác với liều LD₅₀ qua da.

Người ta cũng còn tính liều gây chết trung bình qua đường xông hơi, ký hiệu LC₅₀ (Letal concentratrion), được tính bằng mg chất độc trong 1m³ không khí.

II. PHÂN LOẠI

Căn cứ độ độc cấp tính thông qua trị số LD₅₀, ta chia thuốc thành :

1. Nhóm độc I: Là nhóm rất độc, trị số LD₅₀ qua miệng dưới 200 mg/kg thể trọng.

2. Nhóm độc II: Là nhóm độc cao, trị số LD₅₀ từ 200 đến 2.000 mg/kg thể trọng.

3. Nhóm độc III: Là nhóm độc trung bình và độc ít, có trị số LD₅₀ trên 2.000 mg/kg thể trọng.

BÀI 14: TÁC ĐỘNG QUẠI LẠI CỦA THUỐC

Tác động qua lại của thuốc, những phản ứng có hại, và các hiệu quả không như ý muốn trong điều trị, có một phần vai trò không nhỏ do tương tác tương kỵ thuốc.

Trong y văn đã có nhiều bản báo cáo tử vong của bệnh nhân do tác động qua lại của thuốc.

Do vậy người làm công tác y tế liên quan đến thuốc, cần được báo động về khả năng nguy hại về những tác động qua lại của thuốc xảy ra trên bệnh nhân.

I. TƯƠNG TÁC THUỐC

- Là kết quả xảy ra trong cơ thể khi dùng 2 hay nhiều loại thuốc phối hợp với nhau trong quá trình điều trị mà hiệu ứng cuối cùng là:

+ Tăng tác dụng (hoặc độc tính) của thuốc :

+ Lincomycine + Curare ---> tăng tác dụng giãn cơ của curare

+ Erythromycin + Theophylline ---> tăng độc tính theophylline

+ Giảm tác dụng (hoặc độc tính) của thuốc :

+ Rifampicine + Digoxin ---> giảm tác dụng digoxin

+ Nitrofurantoin + Magnesium ---> giảm hấp thu nitrofurantoin

- Cơ chế của tương tác thuốc rất đa dạng và phức tạp, gồm 3 nhóm cơ chế sau :

+ Tương tác do dược động học của thuốc: Là những tương tác liên quan đến hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc.

+ Hấp thu: Adrenalin có tác dụng gây co mạch ngoại biên, được phối hợp với thuốc gây tê novocain sẽ tăng tác dụng gây tê tại chỗ vì giảm hấp thu.

+ Phân phối: Aspirin đẩy dẫn chất cumarin ra khỏi albumin huyết tương làm tăng lượng Cumarin tự do, dẫn đến tăng độc tính cumarin làm tăng tác dụng chống đông máu.

+ Chuyển hóa: INH và chloramphenicol ức chế nhiều enzym chuyển hóa thuốc của enzym microsomal gan, làm chậm chuyển hóa một số thuốc và tăng tác dụng của thuốc pyrimidin, bacitracin. gần, làm tăng nồng độ penicillin huyết tương và mô.

- + Tương tác do dược lực học: Là những tương tác liên quan đến liều dùng, độc tính, cơ chế tác dụng của thuốc.
- + Tương tác thuốc dẫn đến tác dụng đối lập.
- + Tương tác thuốc dẫn đến tác dụng hợp đồng.
- + Tương tác do các cơ chế khác.

II. TƯƠNG KỶ THUỐC

- Là kết quả của phản ứng hóa lý xảy ra khi trộn lẫn 2 hay nhiều loại thuốc với nhau làm cho thuốc mất tác dụng và có thể gây những tác dụng bất lợi ngay cả khi còn ở ngoài cơ thể.

Ví dụ :

Không thể trộn các kháng sinh sau trong dung dịch với các thuốc :

- + Ampicillin với glucose, dextran, aminosid, tetracyclin, vit B, C.
 - + Cefotaxim với các dung dịch kiềm, metronidazol, aminosid...
 - + Erythromycin với gentamycin, tetramycin, ampicillin...
 - + Gentamycin với penicillin G, heparin, lasix, chloramphenicol
- Có nhiều loại tương kỵ.

+ Tương kỵ vật lý: Là loại hiện tượng xung khắc do các yếu tố vật lý gây nên.

Vd: Phenol tinh thể phối hợp với menthol tinh thể sẽ thành lỏng.

+ Tương kỵ hóa học: Là hiện tượng xung khắc do các phản ứng hóa học gây ra.

Phản ứng trung hòa: Acid gặp kiềm

Phản ứng nổ: Glycerin gặp thuốc tím

Phản ứng kết tủa: Alcaloid gặp tanin

Tạo phức có hại: Dùng đồng thời cả hai loại thuốc sát khuẩn có iod và thủy ngân, hai chất này tạo thành phức chất ăn da làm cho nổi ban đỏ, phỏng nước dẫn đến hoại tử.

III. NHỮNG CHÚ Ý KHI TÁC NGHIỆP

Người làm công tác y tế phải hết sức cẩn trọng :

- Khi cần thiết mới phối hợp nhiều loại thuốc để tránh tương tác xấu
- Rất thận trọng khi phối hợp thuốc cho trẻ em và người cao tuổi
- Phải hỏi kỹ để biết rõ về tiền sử và thuốc đã dùng của người bệnh

- Không nên trộn các dung dịch thuốc với nhau để tránh tương kỵ
- Luôn có bảng ghi về tương tác, tương kỵ thuốc để tra cứu khi dùng

BÀI 15: SỬ DỤNG THUỐC TRONG CÁC TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT

I. TRẺ EM

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

- Sự gắn thuốc vào protein huyết tương còn ít.
- Hệ enzym chuyển hóa thuốc chưa phát triển.
- Hệ thải trừ thuốc chưa phát triển.
- Hệ thần kinh chưa phát triển, myelin còn ít, hàng rào máu - não chưa đủ bảo vệ nên thuốc dễ thấm qua và tế bào thần kinh còn dễ nhạy cảm (như với morphin).
- Tế bào chứa nhiều nước, không chịu được thuốc gây mất nước.
- Mọi mô và cơ quan đang phát triển, hết sức thận trọng khi dùng các loại hormon.

II. NGƯỜI CAO TUỔI

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

- Các hệ enzym đều kém hoạt động vì đã "lão hóa".
- Các tế bào ít giữ nước nên không chịu được thuốc gây mất nước.
- Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh (cao huyết áp, xơ vữa mạch, thấp khớp, tiểu đường...) nên phải dùng nhiều thuốc một lúc, cần rất chú ý tương tác thuốc khi kê đơn.

III. THỜI KỲ CÓ THAI

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

Vì vậy, khi cần chỉ định thuốc cho phụ nữ có thai, cần cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích cho người mẹ và mức nguy hại cho bào thai.

Nói chung, trong 3 tháng đầu, tuyệt đối tránh dùng mọi loại thuốc.

Đối với người mẹ, khi có thai, lượng nước giữ lại trong cơ thể tăng, thể tích máu tăng, hàm lượng protein huyết tương có thể giảm,

lượng lipid có thể tăng... làm ảnh hưởng đến động học của thuốc.

IV. NGƯỜI BỊ SUY GAN, SUY THẬN

BÀI 16: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN THẦN KINH GIAO CẢM

Hệ thần kinh giao cảm (hệ adrenergic) là hệ hậu hạch giao cảm, giải phóng chất trung gian hóa học gọi chung là catecholamin.

I. CATECHOLAMIN

Các catecholamin gồm có :

- Adrenalin (được sản xuất chủ yếu ở tuỷ thượng thận)
- Noradrenalin (ở đầu tận cùng các sợi giao cảm)
- Dopamin (ở một số vùng trên thần kinh trung ương)

Catecholamin được sinh tổng hợp từ tyrosin dưới tác dụng của một số enzym trong tế bào ưa crôm ở tuỷ thượng thận, các noron hậu hạch giao cảm và một số noron của thần kinh trung ương.

II. THUỐC CƯỜNG HỆ THẦN KINH GIAO CẢM

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

- Loại tác dụng trực tiếp trên các receptor adrenergic sau xinap như adrenalin, noradrenalin, isoproterenol, phenylephrin
- Loại tác dụng gián tiếp do kích thích các receptor trước xinap, làm giải phóng catecholamin nội sinh như tyramin (không dùng trong điều trị), ephedrin, amphetamin và phenylethylamin.

1. Thuốc cường receptor alpha và beta

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

* Tác dụng: Adrenalin tác dụng cả trên α và β receptor.

- *Trên tim mạch:* Adrenalin làm tim đập nhanh, mạnh (tác dụng β) nên làm tăng huyết áp tối đa, tăng áp lực đột ngột ở cung động mạch chủ và xoang động mạch cảnh, từ đó phát sinh các phản xạ giảm áp qua dây thần kinh Cyon và Hering làm cường trung tâm dây X, vì vậy làm tim đập chậm dần và huyết áp giảm.

Mặt khác, adrenalin gây co mạch ở một số vùng (mạch da, mạch tạng - receptor α) nhưng lại gây giãn mạch ở một số vùng khác (mạch cơ vân, mạch phổi - receptor β ...).

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

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

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

- *Trên chuyển hóa*: Adrenalin làm tăng huỷ glycogen gan, làm tăng glucose máu, làm tăng acid béo tự do trong máu, tăng chuyển hóa cơ bản, tăng sử dụng oxy của mô.

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

* Áp dụng điều trị :

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

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

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

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

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

Liều tối đa: Mỗi lần 1 mL; 24 giờ 5 mL Ống 1 mL = 0,001g adrenalin hydroclorid

1.2. Noradrenalin: Là chất dẫn truyền thần kinh của các sợi hậu

hạch giao cảm. Tác dụng mạnh trên các receptor α , rất yếu trên β , cho nên :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Dopamin: Dopamin là chất tiền thân của noradrenalin và là chất trung gian hóa học của hệ dopaminergic.

Có rất ít ở ngọn dây giao cảm. Trong não, tập trung ở các nhân xám trung ương và bó đen vân.

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

- Liều thấp 1- 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ được gọi là "liều thận", tác dụng chủ yếu trên receptor dopaminergic D1, làm giãn mạch thận, mạch tạng và mạch vành. Chỉ định tốt trong sốc do suy tim hoặc do giảm thể tích máu (cần phục hồi thể tích máu kèm theo).

- Liều cao trên 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ tác dụng trên receptor α_1 , gây co mạch tăng huyết áp. Trong lâm sàng, tùy thuộc vào từng loại sốc mà chọn liều.

Dopamin không qua được hàng rào máu não

- *Chỉ định*: Các loại sốc, kèm theo vô niệu

Truyền chậm tĩnh mạch 2 - 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$. Tăng giảm số giọt theo hiệu quả mong muốn.

- *Chống chỉ định*: Các bệnh mạch vành

2. Thuốc cường receptor α

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

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

Dùng nâng huyết áp trong các trường hợp hạ huyết áp đột ngột.

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

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

- *Chỉ định*: Như noradrenalin

Tiêm bắp 5- 10 mg

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

Còn dùng để chống xung huyết và giãn đờng tử trong một số chế

phẩm chuyên khoa.

3. Thuốc cường receptor β : Có 4 tác dụng dược lý chính

- Tác dụng giãn phế quản, dùng chữa hen: Loại cường β_2 .
- Tác dụng giãn mạch: Loại cường β_2 .
- Tác dụng kích thích β_1 làm tăng tần số, tăng lực co bóp của cơ tim, tăng tốc độ dẫn truyền trong cơ tim, tăng tưới máu cho cơ tim.
- Trên tử cung có chữa, thuốc cường β_2 làm giảm co bóp được dùng chống dọa xảy thai.

3.1. Isoproterenol: Tác dụng ưu tiên trên β receptor (β_1 và β_2). Làm tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của cơ tim và cung lượng tim, gây giãn mạch, hạ huyết áp, làm giãn khí quản nhanh và mạnh (gấp 10 lần adrenalin), đồng thời làm giảm tiết dịch niêm mạc nên cắt cơn hen tốt.

Dùng trong các trường hợp nhịp tim chậm thường xuyên, nghẽn nhĩ thất hoàn toàn, loạn nhịp do nhồi máu cơ tim: Truyền tĩnh mạch 0,5mg trong 250 - 500 ml dung dịch glucose 5%.

Tác dụng tăng đường huyết kém adrenalin vì còn trực tiếp kích thích tế bào tụy tiết insulin.

Trong hen phế quản và tràn khí phế mạc mạn tính, đặt dưới lưỡi viên 10 mg, 2 - 3 lần/ ngày. Không uống vì bị chuyển hóa nhanh.

3.2. Dobutamin: Công thức gần giống dopamin: Tác dụng ưu tiên trên β_1 receptor.

Trên tim, do dobutamin làm tăng co bóp mạnh và ít làm tăng nhịp, vì vậy không làm tăng nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim. Tác dụng kém isoproterenol. Ít tác dụng trên mạch nhưng làm giãn mạch vành. Tác dụng lợi niệu chủ yếu là do tăng lưu lượng tim.

- *Chỉ định:* Suy tim cấp sau mổ tim, nhồi máu cơ tim. Vì thời gian bán thải chỉ khoảng 2 phút nên chỉ dùng bằng đường truyền chậm tĩnh mạch.

3.3. Thuốc cường ưu tiên (chọn lọc) receptor β_2 : Là thuốc thường được dùng để điều trị cắt cơn hen. Tuy nhiên, liều cao cũng vẫn kích thích cả β_1 , làm tăng nhịp tim. Vì vậy hướng nghiên cứu tới

vẫn là tìm cách thay đổi cấu trúc để có các thuốc tác dụng ngày càng chọn lọc trên β_1 hơn và có sinh khả dụng cao hơn. Được dùng thuốc dưới dạng khí dung để tránh hấp thu nhiều thuốc vào đường toàn thân, dễ gây tác dụng phụ (tim đập nhanh, run tay) Các thuốc cường β_2 dùng dưới dạng khí dung, ngoài tác dụng làm giãn phế quản còn có thể ức chế giải phóng leucotrien và histamin khỏi dưỡng bào ở phổi.

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

3.3.2. *Albuterol (Salbutamol - Ventolin)*: Tính chất dược lý và chỉ định điều trị như terbutalin. Dùng đường uống hoặc khí dung. Sau khí dung, tác dụng tối đa vào phút thứ 15 và duy trì được 3 - 4 giờ.

- Viên giải phóng chậm (Volmax) : 4 - 8 mg x 2 lần/ ngày

- Khí dung định liều (Ventolin) : 100 μ g/ nhát bóp x 2 nhát/ lần x 3- 4lần/ ngày.

3.3.3. *Ritodrin*: Dùng làm giãn tử cung, chống đẻ non. Hấp thu nhanh qua đường uống nhưng sinh khả dụng chỉ được 30%. Thải trừ qua nước tiểu 90% dưới dạng liên hợp.

Tiêm tĩnh mạch, 50% thải trừ dưới dạng nguyên chất.

4. Thuốc cường giao cảm gián tiếp

4.1. *Ephedrin*: Ephedrin là alcaloid của cây ma hoàng. Hiện nay đã tổng hợp được. Thường dùng loại tả tuyến và raxemic.

Là thuốc vừa có tác dụng gián tiếp làm giải phóng catecholamin ra khỏi nơi dự trữ, vừa có tác dụng trực tiếp trên receptor.

Trên tim mạch, so với noradrenalin, tác dụng chậm và yếu hơn 100 lần, nhưng kéo dài hơn tới 10 lần. Làm tăng huyết áp do co mạch và kích thích trực tiếp trên tim.

Thường dùng chống hạ huyết áp và để kích thích hô hấp trong khi gây tê tuỷ sống, trong nhiễm độc rượu, morphin, barbiturat.

Kích thích trung tâm hô hấp ở hành não và làm giãn phế quản nên dùng để cắt cơn hen, tác dụng tốt trên trẻ em.

Trên thần kinh trung ương, với liều cao, kích thích làm mất ngủ,

bồn chồn, run, tăng hô hấp.

Ephedrin dễ dàng hấp thu theo mọi đường. Khoảng 40% thải trừ nguyên chất qua nước tiểu.

Dùng dưới thể muối clohydrat hoặc sulfat dễ hòa tan.

Uống 10- 60 mg / ngày. Liều tối đa 24h là 150 mg

Tiêm dưới da, bắp thịt hoặc tĩnh mạch 10 - 20 mg/ ngày

Nhỏ niêm mạc (mắt, mũi) dung dịch 0, 5- 3%

* Pseudoephedrin là đồng phân lập thể của ephedrin, ít gây tim nhanh, tăng huyết áp và kích thích thần kinh trung ương hơn ephedrin. Thường được dùng trong các chế phẩm nhỏ mũi chống xung huyết niêm mạc.

4.2. Amphetamin: Là thuốc tổng hợp phenylisopropanolamin. Tác dụng dược lý theo kiểu ephedrin, gián tiếp làm giải phóng noradrenalin (và có thể còn cả dopamin và serotonin) ra khỏi nơi dự trữ.

Khác ephedrin là thấm vào thần kinh trung ương nhanh, tác dụng kích thích mạnh tâm trạng và sự nhanh nhẹn do tác động lên vỏ não và hệ liên võng hoạt hóa (vì vậy, được xếp vào loại doping, cấm dùng trong thi đấu thể thao). Còn có tác dụng gây chán ăn, dùng để chống béo phì.

Dẫn xuất amphetamin (methamphetamine, dimethoxyamphetamine) kích thích thần trung ương rất mạnh, gây loạn thần, đều xếp vào chất ma túy.

4.3. Phenylpropanolamin: Ít tác dụng trung ương hơn. Ở ngoại biên, tác dụng co mạch thường được dùng để chống ngạt mũi, là thuốc phối hợp trong viên thuốc chống cảm cúm (Rhumenol, Decolgen). Tuy nhiên, gần đây thấy nhiều tác dụng phụ trên tim mạch nên ít dùng nữa.

III. THUỐC HỦY HỆ THẦN KINH GIAO CẢM

Là những thuốc làm mất tác dụng của adrenalin và noradrenalin. Các thuốc này thường được dùng điều trị chứng tăng huyết áp, loạn nhịp tim, hội chứng cường tuyến giáp (tim nhịp nhanh, lồi mắt, giãn đồng tử, tăng hô hấp; chính là những dấu hiệu cường giao cảm). Các

thuốc được chia thành hai nhóm:

- *Thuốc hủy giao cảm* (sympatholytic): Là những thuốc phong tỏa noron adrenergic trước xinap, làm giảm giải phóng catecholamin, không có tác dụng trên receptor sau xinap, khi cắt các dây hậu hạch giao cảm thì thuốc mất tác dụng. Do thiếu chất dẫn truyền thần kinh nội sinh, tính cảm thụ của các receptor sau xinap với catecholamin ngoại lai sẽ tăng lên.

- *Thuốc hủy adrenalin* (adrenolytic) là những thuốc phong tỏa ngay chính các receptor adrenergic sau xinap, cho nên khi cắt đứt các sợi hậu hạch giao cảm, tác dụng của thuốc không thay đổi. Catecholamin cả nội sinh ngoại lai đều bị mất tác dụng.

1. Thuốc hủy giao cảm

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

1.1. Ức chế tổng hợp catecholamin: Thuốc hay được dùng là α methyl dopa (Aldomet) phong tỏa dopa decarboxylase.

Trong cơ thể α methyl dopa còn có thể chuyển thành α methyl noradrenalin, tác dụng như một chất trung gian hóa học giả chiếm chỗ của noradrenalin.

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

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

Liều lượng: Uống viên 250 mg. Có thể dùng tới 8 viên/ ngày.

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

1.2. Làm giảm dự trữ catecholamin trong các hạt

* *Reserpin:* Làm giải phóng từ từ catecholamin từ các hạt lưu trữ ra ngoài bào tương để MAO phá hủy, nên lượng catecholamin giảm ở cả trên thần kinh trung ương (gây an thần), cả ở ngoại biên (hạ huyết áp).

* *Guanetidin:* Chiếm chỗ noradrenalin trong các hạt lưu trữ và trở thành chất trung gian hóa học giả. Khác reserpin là lúc đầu guanetidin gây tăng nhẹ huyết áp do làm giải phóng nhanh

noradrenalin ra dạng tự do, mặt khác guanetidin không thấm được vào thần kinh trung ương nên không có tác dụng an thần.

1.3. Ngăn cản giải phóng catecholamin

**Bretylium*: Cơ chế chưa rõ. Ức chế giải phóng catecholamin, nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng của adrenalin và noradrenalin ngoại lai.

Có tác dụng gây tê tại chỗ. Vì có nhiều tác dụng phụ (như xung huyết niêm mạc mũi, khó thở, ỉa lỏng, hạ huyết áp, nhược cơ) cho nên ít còn được sử dụng.

1.4. Thay thế catecholamin bằng các chất trung gian hoá học giả

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

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

2. Thuốc huỷ adrenalin: Các thuốc phong tỏa tác dụng trên receptor tương đối đặc hiệu hơn thuốc kích thích, nghĩa là nhiều thuốc kích thích có tác dụng cả trên hai loại receptor α và β , còn thuốc phong tỏa thường chỉ tác dụng trên một loại receptor mà thôi. Do đó thuốc loại này được chia thành hai nhóm: thuốc huỷ α và thuốc huỷ β adrenergic.

2.1. Thuốc huỷ α - adrenergic: Vì phong tỏa các receptor α nên làm giảm tác dụng tăng huyết áp của nor adrenalin, làm đảo ngược tác dụng tăng áp của adrenalin.

2.1. Nhóm haloalkylamin: Có phenoxybenzamin (dibenzylin) và dibenamin.

Liều: Phenoxybenzamin, viên nang 10 mg, uống 2 - 10 viên/ ngày

2.1.1. Dẫn xuất imidazolin: Có tolazolin (Priscol, Divascon) và phentolamin (Regitin)

Liều lượng: Priscol uống hoặc tiêm bắp 25 - 50 mg/ ngày.

Regitin uống 20 - 40 mg/ ngày

2.1.2. *Prazosin (Minipress)*: Dùng điều trị tăng huyết áp, uống 1 - 20 mg một ngày.

2.1.3. *Alcaloid nhân indol*:

Các alcaloid của nấm cựa gà, được chia thành hai nhóm :

- Loại huỷ giao cảm và làm co bóp tử cung (ergotamin, ergotoxin).

- Loại làm co bóp tử cung đơn thuần (ergometrin).

2.2. **Thuốc huỷ β adrenergic**: Còn gọi là thuốc "phong toả β " có tác dụng ức chế tranh chấp với isoproterenol ở các receptor. Được dùng nhiều trong lâm sàng.

2.2.1. *Tác dụng dược lý*

Có 4 tác dụng dược lý chính với mức độ khác nhau giữa các thuốc:

* Khả năng huỷ giao cảm β : Là tính chất chung duy nhất của tất cả các thuốc huỷ β :

- Trên tim: Làm giảm nhịp tim, giảm lực co bóp của cơ tim, giảm lưu lượng tim, giảm công năng và giảm sử dụng oxy của cơ tim, giảm tốc độ dẫn truyền của tổ chức nút. Chủ yếu là do huỷ β_1 .

- Trên khí quản: Làm co, dễ gây hen. Chủ yếu là do huỷ β_2 , gây tác dụng không mong muốn.

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

- Trên chuyển hóa: Ức chế huỷ glycogen và huỷ lipid

2.2.2. *Chỉ định chính*

- Cơ đau thắt ngực, chủ yếu do làm giảm sử dụng oxy của cơ tim . Trong nhồi máu cơ tim, tiêm tĩnh mạch ngay từ giờ đầu sẽ làm giảm lan rộng ở nhồi máu và cải thiện được tiên lượng bệnh.

- Loạn nhịp tim: Nhịp nhanh xoang, nhịp nhanh trên thất, tim cường giáp, cuồng động nhĩ do nhiễm độc digital.

- Tăng huyết áp: Do làm giảm lưu lượng tim, giảm sức cản ngoại biên, giảm tiết renin và giảm giải phóng noradrenalin.

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

2.2.3. Chống chỉ định:

- Suy tim là chống chỉ định chính vì ức chế cơ chế bù trừ của tim.
- Bloc nhĩ- thất vì thuốc làm giảm dẫn truyền nội tại trong cơ tim.
- Hen phế quản. Loại có tác dụng chọn lọc trên receptor β_1 dùng cho người hen ít nguy hiểm hơn, nhưng với liều cao, trong điều trị tăng huyết áp thì cũng bị mất tính chọn lọc.

- Không dùng cùng với insulin và các sulfamid hạ đường huyết vì có thể gây hạ đường huyết đột ngột.

- Có thai: Không chống chỉ định tuyệt đối, nhưng đã gặp trẻ mới đẻ bị chậm nhịp tim, hạ đường huyết, suy hô hấp, thai chậm phát triển.

2.2.4. Các tác dụng không mong muốn

Được chia làm hai loại:

- * Loại tai biến là hậu quả của sự phong toả receptor β
 - Tim: Suy tim do làm yếu cơ bóp của cơ tim, chậm nhịp tim.
 - Mạch: Hội chứng Raynaud, tím lạnh đầu chi, đi khập khiễng.
 - Phổi: Các thuốc có tác dụng huỷ $\beta_2 > \beta_1$ gây co khí quản, khó thở.
 - Thần kinh trung ương: Mệt mỏi, mất ngủ, hay ngủ mê, trầm cảm.
 - Chuyển hoá: Làm hạ đường huyết, tăng triglycerid trong máu.
- * Loại tai biến không liên quan đến tác dụng phong toả β
 - Hội chứng mắt - da- tai: Xuất hiện riêng hoặc phối hợp với các tổn thương của mắt (viêm giác mạc, viêm củng mạc), da (sẩn ngứa lòng bàn tay, bàn chân, dày da), tai (điếc và viêm tai nặng).
 - Viêm phúc mạc xơ cứng: Đau cứng bụng phúc mạc có những màng dày do tổ chức xơ.

- Trên thực nghiệm, đã gặp ung thư tuyến ức, ung thư vú.

2.2.5. Một số thuốc chính

* *Propranolol* (Inderal, Avlocardyl)

Chỉ định:

- Tăng huyết áp, loạn nhịp tim, nhịp nhanh xoang, cuồng động nhĩ, nhịp nhanh trên thất, bệnh cường giáp, suy mạch vành. Uống liều hàng ngày 120 - 160 mg. Viên 40 và 160 mg

- Dùng trong cấp cứu loạn nhịp tim do nhiễm độc digital hay do

thông tim, do đặt ống nội khí quản. Tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg.

Chống chỉ định: Ngoài chống chỉ định chung, propranolol không được dùng cho người có thai hoặc loét dạ dày đang tiến triển.

* *Pindolol* (Visken): Có tác dụng cường nội tại β và không ảnh hưởng đến vận chuyển của ion Ca^{++} nên làm tăng lực co bóp và tần số của tim.

* *Oxprenolol* (Trasicor): Dùng điều trị cao huyết áp, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp tim.

* *Atenolol* (Tenormin): Tác dụng chọn lọc trên β_1 - rất tan trong nước nên ít thấm vào thần kinh trung ương, sinh khả dụng 50%, $t/2 = 5 - 8$ giờ.

BÀI 17: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN THẦN KINH PHỐI GIAO CẢM

I. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

1. Acetylcholin

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

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

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

- Với liều thấp, chủ yếu là tác dụng trên hậu hạch phó giao cảm :
 - + Làm chậm nhịp tim, giãn mạch, hạ huyết áp
 - + Tăng nhu động ruột
 - + Co thắt phế quản, gây cơn hen
 - + Co thắt đồng tử
 - + Tăng tiết dịch, nước bọt và mồ hôi

2. Các este cholin khác: Nếu thay thế nhóm acetyl bằng nhóm carbamat thì bảo vệ được thuốc khỏi tác dụng của cholinesterase, do đó kéo dài được thời gian tác dụng của thuốc.

3. Muscarin: Có trong một số nấm độc loại Amanita muscaria, A.pantherina

- Tác dụng điển hình trên hệ thống hậu hạch phó giao cảm, vì vậy được gọi là hệ muscarinic.

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

Điều trị: Tiêm tĩnh mạch từng liều 1 mg atropin sulfat.

4. Pilocarpin: Là alcaloid của lá cây Pilocarpus jaborandi, P. microphyllus - Rutaceae, mọc nhiều ở Nam Mỹ. Đã tổng hợp được.

Kích thích mạnh hậu hạch phó giao cảm, tác dụng lâu hơn acetylcholin; làm tiết nhiều nước bọt, mồ hôi và tăng nhu động ruột. liều nhẹ kích thích, liều cao ức chế.

Liều trung bình 0,01 - 0,02g

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

II. THUỐC ĐỐI KHÁNG HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

1. Atropin: Atropin là alcaloid của lá cây Belladon (Atropa belladonna), cà độc dược (Datura stramonium), thiên tiên tử (Hyoscyamus niger).

1.1. Tác dụng: Atropin và đồng loại là những chất đối kháng tranh chấp với acetylcholin ở receptor của hệ muscarinic.

Vì vậy, các tác dụng thường thấy là:

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

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

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

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

- Tác dụng của atropin trên tim thì phức tạp: liều thấp do kích thích trung tâm dây X ở hành não nên làm tim đập chậm, liều cao hơn, ức chế các receptor muscarinic của tim, lại làm tim đập nhanh.

- Atropin ít ảnh hưởng đến huyết áp vì nhiều hệ mạch không có dây phó giao cảm.

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

1.2. Chuyển hóa: Dễ hấp thu qua đường tiêu hóa và đường niêm dưới da. Khoảng 50% thuốc bị thải trừ nguyên chất qua nước tiểu.

1.3. Áp dụng lâm sàng:

- Nhỏ mắt dung dịch atropin sulfat 0,5 - 1% làm giãn đồng tử tối đa sau 25 phút, dùng soi đáy mắt hoặc điều trị viêm mống mắt, viêm giác mạc.

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

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

- Rối loạn dẫn truyền như tắc nhĩ thất hoặc tim nhịp chậm do ảnh hưởng của dây X.

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

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

2. Homatropin bromhydrat (homatropini hydrobromidum)

Tổng hợp. Làm giãn đồng tử. Dùng soi đáy mắt, dung dịch 0,5- 1%.

3. Scopolamin (scopolaminum, hyoscinum)

- Là alkaloid của cây *Scopolia carniolica*.

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

III. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ NICOTINIC (HỆ N)

Các thuốc này ít được dùng trong điều trị, nhưng lại quan trọng về mặt dược lý vì dùng để nghiên cứu các thuốc tác dụng trên hạch.

1. Nicotin (α - pyridyl- metyl pyrrolidin)

Có trong thuốc lá, thuốc Lào dưới hình thức acid hữu cơ.

Khi hút thuốc, nicotin được giải phóng ra dưới dạng base tự do.

Trung bình, hút 1 điếu thuốc lá, hấp thu khoảng 1 - 3 mg.

Liều chết khoảng 60mg.

Tác dụng:

- Trên tim mạch, gây tác dụng ba pha: hạ huyết áp tạm thời, tăng huyết áp mạnh rồi cuối cùng là hạ huyết áp kéo dài.
- Trên hô hấp, kích thích làm tăng biên độ và tần số
- Giãn đồng tử, tăng tiết dịch, tăng nhu động ruột

Nguyên nhân của những tác dụng đó là do:

- Lúc đầu nicotin kích thích hạch phó giao cảm và trung tâm ức chế tim ở hành não nên làm tim đập chậm, hạ huyết áp.
- Nhưng sau đó, nicotin kích thích hạch giao cảm, trung tâm vận mạch và các cơ trơn, làm tim đập nhanh, tăng huyết áp, giãn đồng tử và tăng nhu động ruột. Đồng thời kích thích tuỷ thượng thận.
- Cuối cùng là giai đoạn liệt sau khi bị kích thích quá mức nên làm hạ huyết áp kéo dài.

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

2. Các thuốc khác

- *Lobelin*: Là alcaloid của lá cây lobelia inflata.

Tác dụng kém nicotin, không còn được dùng trong lâm sàng nữa.

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

Tác dụng giống nicotin, kích thích cả hạch giao cảm và phó giao cảm nên tác dụng phức tạp, không được dùng trong điều trị.

IV. THUỐC PHÒNG BỆ HỆ NICOYINIC (HỆ N)

- Loại phong bế ở hạch thực vật, ảnh hưởng đến hoạt động cơ trơn,
- Loại phong bế trên bản vận động của cơ vân.

1. Loại phong bế hệ nicotinic của hạch: Còn gọi là thuốc liệt

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

Trong lâm sàng, các thuốc liệt hạch thường được dùng để làm hạ huyết áp trong các cơn tăng huyết áp, hạ huyết áp điều khiển trong mổ xẻ, và đôi khi để điều trị phù phổi cấp

1.1. Trimethaphan (Arfonad): Phong bế hạch trong thời gian rất ngắn. Dùng gây hạ huyết áp điều khiển trong phẫu thuật hoặc điều trị phù phổi cấp.

1.2. Mecamylamin (Inversin): Mang N hóa trị 2, cho nên dễ hấp thu qua đường uống.

Tác dụng kéo dài 4 - 12 giờ. Dùng lâu tác dụng sẽ giảm dần.

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

2. Loại phong bế hệ nicotinic của cơ vân: Cura tác dụng ưu tiên trên hệ nicotinic của các cơ xương (cơ vân), làm ngăn cản luồng xung tác thần kinh tới cơ ở bản vận động nên làm giãn cơ.

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

V. THUỐC KHÁNG CHOLINESTERASE

Cholinesterase là enzym thủy phân làm mất tác dụng acetylcholin.

1. Physostigmin

1.1. Physostigmin (physotigminum, eserin): Là alcaloid của hạt cây *Physostigma venenosum*.

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

Khi ngộ độc: Dùng atropin liều cao.

1.2. Prostigmin (neostigmin, proserin): Vì mang amin bậc 4 nên khác physostigmin là có ái lực mạnh hơn với cholinesterase, và không thấm được vào thần kinh trung ương. Tác dụng nhanh, ít tác dụng trên mắt, tim và huyết áp.

Ngoài tác dụng phong toả cholinesterase, prostigmin còn kích thích trực tiếp cơ vân, tác dụng này không bị atropin đối kháng.

- Dùng tốt trong bệnh nhược cơ bẩm sinh vì thiếu hụt acetylcholin ở bản vận động cơ vân. Còn dùng trong các trường hợp teo cơ, liệt cơ.

- Liệt ruột, bí đái sau khi mổ
- Nhỏ mắt chữa tăng nhãn áp
- Chữa ngộ độc cura loại tranh chấp với acetylcholin

1.3. Edrophonium clorid (Tensilon): Chất tổng hợp. Tác dụng mạnh trên bản vận động cơ vân, là thuốc giải độc cura loại tranh chấp với acetylcholin. Tác dụng ngắn hơn prostigmin.

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

2.1. Các hợp chất của phospho hữu cơ: Các chất này kết hợp với cholinesterase chỉ ở vị trí gắn este. Enzym bị phosphoryl hóa rất vững bền, khó được thủy phân để hồi phục trở lại, đòi hỏi cơ thể phải tổng hợp lại cholinesterase mới.

2.2. Điều trị nhiễm độc

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

2.2.2. Dùng thuốc hoạt hóa cholinesterase : Pralidoxim (2-PAM) tác dụng lên ChE phosphoryl hóa, tạo oximphosphonat bị thải trừ và giải phóng cholinesterase.

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

Điều trị sốc.

BÀI 18 : THUỐC TÁC DỤNG HƯỚNG THẦN

I. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

1. Định nghĩa

Các thuốc hướng thần là các dược phẩm tác động lên tâm thần, chủ yếu được dùng để chữa bệnh.

- Các thuốc kích thích trung ương tác động chủ yếu trên vỏ não
- Các thuốc bình thần và các thuốc chống trầm cảm tác động chủ yếu trên hệ viền.

- Các thuốc an thần kinh tác động chủ yếu trên các chất xám trung ương và cấu tạo lưới.

- Các thuốc ngủ tác động chủ yếu trên cấu tạo lưới.

Trong y văn, có ba thuật ngữ chỉ các chất tác động tâm thần thường được xem là đồng nghĩa :

- . Các thuốc hướng thần (psychotropic drugs).
- . Các thuốc tác động tâm thần (psychoactive drugs).
- . Các thuốc điều trị tâm thần (psychotherapeutic drugs).

2. Phân loại: Có nhiều cách phân loại thuốc hướng thần (psychotropics).

J. Delay và P. Deniker là các nhà tâm thần học sử dụng và nghiên cứu thuốc Largactil (loại chlorpromazin được sản xuất đầu tiên tại Laboratoires Lavoisier, Paris, 1950) cũng như nhiều thuốc chữa bệnh tâm thần khác. Hai nhà khoa học người Pháp này đã đề xuất *bảng phân loại đầu tiên về các thuốc hướng thần* theo phương thức tác động trên hoạt động tâm thần (1975), chia ra ba loại lớn :

(1) Các thuốc an thần (psycholeptics)

Tác dụng giảm trương lực tâm thần, gồm :

- Các thuốc ngủ (hypnotics)
- Các thuốc an thần kinh (neuroleptics)
- Các thuốc bình thần (tranquilizers).

(2) Các thuốc hưng thần (psychoanaleptics)

Tác dụng tăng trương lực tâm thần, gồm :

- Các thuốc kích thích thức tỉnh (nooanaleptics) tác dụng tiếp thu và đáp ứng với các kích thích.

- Các thuốc kích thích khí sắc (thymoanaleptics) hay chống trầm cảm (antidepressants).

(3) Các chất gây loạn thần (psychodysleptics)

Tác dụng gây rối loạn hoạt động tâm thần như :

- Các chất gây ảo giác (hallucinogens),

- Các chất gây trạng thái mộng thức (onirogens).

Các chất này không được dùng trong lâm sàng.

II. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG CÁC THUỐC HƯỚNG THẦN

Sử dụng các thuốc hướng thần cần phải tuân thủ các nguyên tắc sau

1 – Xây dựng sự hợp tác chặt chẽ giữa thầy thuốc điều trị với bệnh nhân và gia đình bệnh nhân.

2 – Khám xét và giải quyết vấn đề toàn diện dựa trên tiếp cận sinh học – tâm lý – xã hội.

3 – Chuẩn đoán chính xác.

4 – Điều trị.

5 – Vấn đề sinh khả dụng.

6 – Lựa chọn và điều trị bằng các thuốc hướng thần.

7 – Thay đổi thuốc và kết hợp.

8 – Đánh giá kết quả điều trị.

9 – Thất bại điều trị.

III. MỘT SỐ THUỐC AN THẦN KINH THƯỜNG DÙNG Ở NƯỚC TA

1. Thuốc phenothiazin yên dịu

* *Nozinan (levomepromazin)*

- Liều thấp 30mg có các tác dụng giải ức chế.

- Liều cao trên 100mg dùng chống loạn thần (hoang tưởng, ảo giác).

- Dạng thuốc tác dụng kéo dài là Modecate, được chỉ định để điều trị bệnh tâm thần phân liệt mạn tính.

* *Piportil (pipotiazin)*

Chỉ định:

- Loạn thần mạn tính: Tâm thần phân liệt paranoid có biểu hiện thiếu sót, thể thanh xuân, loạn thần ảo giác, hoang tưởng mạn tính.

- Loạn thần cấp, đợt cấp điển của loạn thần mạn tính, cơn hưng cảm.

Chỉ định: Glócom góc đóng, phì đại tiền liệt tuyến, tránh tương tác thuốc với rượu.

Liều lượng :

- Liều thấp 10mg cho tác dụng giải ức chế

- Liều cao có tác dụng chống hoang tưởng, ảo giác, chỉ định cho các bệnh loạn thần mạn tính : 10 - 20mg/ngày (uống 1 lần). Khi đạt hiệu quả tốt, giảm dần liều lượng và điều trị ngoại trú, dùng piportil L4 (dạng thuốc tiêm bắp có tác dụng kéo dài).

Điều trị các cơn loạn thần cấp : tiêm bắp trung bình 10 - 20mg/ngày.

2. Thuốc an thần kinh họ butyrophenon an dụ

* *Droleptan (droperidol)*: Là thuốc an thần kinh họ butyrophenon, đặc trưng bởi các tính chất phong bế dopamin và tác dụng phân hủy adrenalin.

Chỉ định: Trạng thái kích động trong loạn thần cấp, mạn và hành vi hung hãn.

Chỉ định: Có tiền sử quá mẫn cảm với thuốc này, trầm cảm nặng, bệnh Parkinson, không được kết hợp với levodopa do tương tác thuốc, không nên dùng cùng với rượu.

Liều lượng :

-Người lớn: Uống 10mg tiêm bắp, có thể tiêm 1 lần nữa 4-6 giờ sau. Dung dịch uống: 10-20mg mỗi lần, 4-8 giờ có thể uống một lần nữa.

-Thanh thiếu niên: Lúc đầu nên cho liều thấp rồi tăng dần để thăm dò liều thích hợp có hiệu quả.

3. Thuốc an thần kinh họ butyrophenon đa trị

* *Haldol (haloperidol)*: Haldol là thuốc an thần kinh đầu bảng thuộc họ butyrophenon :

-Tác dụng an dụ rất hiệu quả, tác dụng giải ức chế yếu.

-Hiệu quả chống hoang tưởng và chống ảo giác mạnh.

-Các tác dụng phụ về thần kinh thường gặp.

Chỉ định: Các cơn kích động do nguyên nhân khác nhau, các trạng thái loạn thần cấp và mạn, kích thích hưng cảm, các cơn hoang

tưởng, bệnh loạn thần ảo giác mạn tính, sáng rượu.

Chỉ định: Không kết hợp với levodopa; không nên dùng cùng với rượu, guanethidin, lithium (do tương tác thuốc).

4. Thuốc an thần kinh họ butyrophenon giải ức chế

* *Triperidol (trifluoperidol)*: Là thuốc ATK có tác dụng đặc hiệu giải ức chế với liều thấp nhất

Chỉ định các bệnh loạn thần cấp và mạn tính, nhất là bệnh TTPL có biểu hiện thiếu sót (tự kỷ, thu mình khép kín, ít giao tiếp với thực tế và với người khác).

Chỉ định: Không được kết hợp với levodopa, không nên dùng cùng với rượu, guanethidin do tương tác thuốc.

Liều lượng: 1-3mg (20-60 giọt)/ngày cho tác dụng giải ức chế.

5. Thuốc an thần kinh họ benzamid

* *Dogamatil (sulpirid)*: Đây là loại ATK họ benzamid có tác động 2 cực (vừa an dịu, vừa giải ức chế) : liều dưới 600mg/ngày cho tác dụng chống loạn thần.

Dạng thuốc: Viên nhộng có 50mg, viên nén chứa 200mg sulpirid.

Chỉ định: Chỉ định rộng rãi trong nhiều bệnh và thể bệnh tâm thần.

- Liều thấp (50-300 mg): Cho các rối loạn tâm thể, loét tá tràng, các bệnh đại tràng, hen suyễn...

- Liều cao (trên 600 mg) cho trạng thái lú lẫn, tâm thần phân liệt có biểu hiện thiếu sót, các trạng thái nghi bệnh khó chữa.

- Các biểu hiện ngoại tháp hiếm gặp.

- Đôi khi nhận thấy hội chứng vô kinh tiết sữa.

6. Thuốc an thần kinh có Công thức hỗn hợp

* *Prazinil (carpipramin)*: Đây là thuốc hướng thần giải ức chế đặc biệt: Do carpipramin có ái tính mạnh với các receptor 5-HT₂ (serotonin), do cấu trúc của nó kết hợp một imipramin và một thuốc ATK.

Chỉ định : Ức chế trong các trạng thái lo âu, bệnh TTPL có triệu chứng thiếu sót.

Chỉ định: Rối loạn dẫn truyền và rối loạn nhịp tim, các bệnh gan và thận nặng.

BÀI 19: THUỐC TÊ , THUỐC MÊ

I - THUỐC TÊ

1. Định nghĩa: Thuốc tê làm mất cảm giác (đau, nhiệt độ) của một vùng cơ thể, tại chỗ dùng thuốc, trong khi chức phận vận động không bị ảnh hưởng.

2. Đặc điểm của thuốc tê tốt: Nhiều thuốc có tác dụng gây tê, nhưng một thuốc tê tốt cần đạt được các tiêu chuẩn sau:

- Ngăn cản hoàn toàn và đặc hiệu sự dẫn truyền cảm giác.
- Sau khi tác dụng, chức phận thần kinh được hồi phục hoàn toàn.
- Thời gian khởi tê ngắn, thời gian tác dụng thích hợp.
- Không độc, không kích thích mô và không gây dị ứng.
- Tan trong nước, vững bền dưới dạng dung dịch, khử khuẩn xong vẫn còn hoạt tính.

3. Tác dụng dược lý

3.1. Tác dụng tại chỗ: Thuốc tê tác dụng trên tất cả các sợi thần kinh trung ương (cảm giác, vận động) và thần kinh thực vật, lần lượt từ sợi bé đến sợi to tùy theo nồng độ của thuốc. Thứ tự mất cảm giác là đau, lạnh, nóng, xúc giác nông, rồi đến xúc giác sâu. Khi hết thuốc, tác dụng hồi phục theo chiều ngược lại.

Tùy theo mục đích lâm sàng mà sử dụng các đường đưa thuốc khác nhau:

- Gây tê bề mặt: Bôi hoặc thấm thuốc tại chỗ (0,4 - 4%).
- Gây tê thâm nhiễm bằng cách tiêm dưới da để thuốc ngấm được vào tận cùng thần kinh (dung dịch 0,1 - 1%).
- Gây tê dẫn truyền: Tiêm thuốc vào cạnh đường dẫn truyền của thần kinh (gây tê thân thần kinh, phong tỏa hạch, gây tê ngoài màng cứng, gây tê tuỷ sống).

3.2. Tác dụng toàn thân: Chỉ xuất hiện khi thuốc tê thấm được vào vòng tuần hoàn với nồng độ hiệu dụng:

- Tác dụng ức chế thần kinh trung ương xuất hiện sớm nhất với trung tâm ức chế nên gây các dấu hiệu kích thích: bồn chồn, lo âu, run cơ, cơn co giật (điều trị bằng diazepam), mất định hướng.

- Ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ gây nhược cơ, liệt hô hấp.
- Làm giãn cơ trơn do tác dụng liệt hạch và tác dụng trực tiếp trên cơ trơn.

- Trên tim - mạch: Do tác dụng làm “ổn định màng”, thuốc tê làm giảm tính kích thích, giảm dẫn truyền và giảm lực co bóp của cơ tim. Có thể gây loạn nhịp, thậm chí rung tâm thất.

Trên mạch, hầu hết gây giãn mạch, hạ huyết áp (trừ cocain).

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

4. Tác dụng không mong muốn

- Loại tác dụng do thuốc ngấm vào vòng tuần hoàn với nồng độ cao, gây những biểu hiện thần kinh (buồn nôn, nôn, mất định hướng, động tác giật rung, liệt hô hấp), hoặc tim mạch (rối loạn dẫn truyền, bloc nhĩ thất...).

- Loại tác dụng đặc hiệu, liên quan đến kỹ thuật gây tê: Hạ huyết áp, ngừng hô hấp do gây tê tuỷ sống, tổn thương thần kinh do kim tiêm đâm phải hoặc do thuốc chèn ép.

- Loại phản ứng quá mẫn hay dị ứng phụ thuộc vào từng cá thể.

5. Áp dụng lâm sàng

5.1. Chỉ định

- Gây tê bề mặt: Viêm miệng, viêm họng, chuẩn bị nội soi, sử dụng trong nhãn khoa.

- Gây tê dẫn truyền: Một số chứng đau, phẫu thuật chi trên, trong sản phụ khoa (gây tê ngoài màng cứng).

- Các chỉ định khác: Loạn nhịp tim.

5.2. Chống chỉ định: Rối loạn dẫn truyền cơ tim, Có dị ứng (tìm nhóm thuốc khác).

5.3. Thận trọng khi dùng thuốc: Dùng đúng tổng liều và chọn đúng nồng độ tối ưu. Không dùng thuốc quá loãng và không vượt quá 1% nếu tiêm tuỷ sống. Tiêm đúng vùng cần gây tê. Không tiêm vào mạch hoặc trực tiếp vào thần kinh. Ngừng ngay thuốc nếu có bất kỳ một biểu hiện bất thường nào.

6. Các loại thuốc tê thường dùng

- Cocain
- Procain (novocaine)
- Lidocain (xylocain): Tổng hợp (1948). Hiện dùng rất rộng rãi.
- Bupivacain (Marcain)
- Ethyl clorid (Kélène) C_2H_5Cl .

II – THUỐC MÊ

1. Định nghĩa: Thuốc mê là thuốc ức chế có phục hồi hệ thần kinh trung ương. Khi dùng ở liều điều trị, thuốc mê có tác dụng làm mất ý thức, mất dần cảm giác, mất dần phản xạ. Thuốc mê còn làm giãn cơ và mất khả năng vận động nên giúp cho việc tiến hành phẫu thuật thuận lợi và an toàn.

2. Tác dụng

- Khi thuốc mê được hấp thu vào máu sẽ lần lượt biểu hiện tác dụng bằng các dấu hiệu sau: An thần, suy giảm ý thức, giảm tuần hoàn, giảm hô hấp, giãn cơ vận động mất dần phản xạ, mất hoàn toàn ý thức và cảm nhận.

- Thời gian gây mê thay đổi theo liều lượng của thuốc mê (dùng liều nhỏ thì thời gian mê ngắn và ngược lại).

- Thuốc gây mê nếu dùng quá liều thì sẽ có hiện tượng trung tâm hô hấp, tuần hoàn bị ức chế và có thể dẫn đến tử vong.

3. Tác dụng không mong muốn

- Trong khi gây mê: Có thể gặp như tăng tiết dịch hô hấp, gây nôn hoặc nôn, co thắt hầu, co thắt thanh quản, xẹp phổi, ngạt thở, ngất, hạ huyết áp, loạn nhịp tim.

- Sau khi gây mê : Có thể viêm đường hô hấp, suy tim, thận, gan.

4. Các thuốc mê

- Ether mê
- Halothan
- Dinitrogen oxyd (N_2O)
- Thiopental natri
- Ketamin

BÀI 20: THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID VÀ CHẤT KHÁNG OPIOID

I. KHÁI NIỆM VỀ CẢM GIÁC ĐAU

Đau là một cơ chế bảo vệ cơ thể. Đau là do các ngọn dây thần kinh cảm giác bị kích thích quá độ bởi tác nhân vật lý hay hóa học. Dưới ảnh hưởng của các kích thích đau, cơ thể giải phóng ra một hoặc nhiều chất gây đau như histamin, các chất chuyển hóa acid, các kinin huyết tương (brady kinin, kallidin...)

II. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Thuốc giảm đau loại morphin (loại opioid) có chung một đặc tính là gây nghiện, vì vậy đều thuộc "Thuốc gây nghiện".

Nhóm thuốc này bao gồm:

- Opiat: Là các dẫn xuất của thuốc phiện (opium), có tính chất giống như morphin.

- Opioid: Là các chất tổng hợp, bán tổng hợp, có tác dụng giống morphin hoặc gắn được vào các receptor của morphin.

1. Morphin

1.1. Tác dụng: Morphin có tác dụng chọn lọc với tế bào thần kinh trung ương, đặc biệt là vỏ não. Một số trung tâm bị ức chế (trung tâm đau, trung tâm hô hấp, trung tâm ho), trong khi có trung tâm lại bị kích thích gây co đồng tử, nôn, chậm nhịp tim.

- *Receptor của morphin (và các opioid):* Receptor đặc hiệu của morphin có 3 loại chính và mỗi loại lại có các phân loại nhỏ. Gần đây, một receptor mới được phát hiện, có tên là N/ OFQ receptor.

Về mặt điều trị, mỗi receptor được coi như có chức phận riêng.

- *Tác dụng của các receptor*

a. Tác dụng trên thần kinh trung ương

* Tác dụng giảm đau: Morphin là thuốc giảm đau mạnh do làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau, thuốc còn làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau. Tác dụng giảm đau là do thuốc kích thích trên receptor mu và kappa.

Morphin ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm

giác đau của hệ thần kinh trung ương như tuỷ sống, hành tuỷ, đồi thị và vỏ não. Như vậy, vị trí tác dụng của morphin và các opioid chủ yếu nằm trong hệ thần kinh trung ương.

* Gây ngủ: Morphin làm giảm hoạt động tinh thần và gây ngủ. Với liều cao có thể gây mê và làm mất tri giác.

* Gây sảng khoái: Cùng với tác dụng giảm đau, morphin làm mất mọi lo lắng, bồn chồn, căng thẳng do đau gây ra nên người bệnh cảm thấy thanh thản, thư giãn và dễ dẫn tới sảng khoái.

Morphin làm thay đổi tư thế, làm tăng trí tưởng tượng, người bệnh luôn ở trạng thái lạc quan và mất cảm giác đói.

* Trên hô hấp: Morphin tác dụng trên receptor μ_2 và ảnh hưởng trực tiếp đến trung tâm hô hấp. Morphin ức chế trung tâm hô hấp ở hành tuỷ.

Morphin còn ức chế trung tâm ho nhưng tác dụng này không mạnh bằng codein, pholcodin, dextromethorphan.

* Tác dụng trên vùng dưới đồi: Morphin làm mất thăng bằng cơ chế điều nhiệt làm thân nhiệt giảm.

* Tác dụng nội tiết: Các opioid kích thích receptor mui, làm tăng tiết ADH (hormon kháng niệu), trong khi chất chủ vận của receptor kappa lại làm giảm tiết ADH, gây lợi niệu.

* Co đồng tử: Do kích thích các receptor mui và kappa trên trung tâm thần kinh III, morphin và opioid có tác dụng gây co đồng tử. Khi ngộ độc morphin, đồng tử co rất mạnh, chỉ còn nhỏ như đầu đinh ghim.

* Tác dụng gây buồn nôn và nôn: Morphin kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sán não thất IV, gây buồn nôn và nôn. Nhưng liều cao thuốc có thể gây ức chế.

b. Tác dụng ngoại biên

* Trên tim mạch: Ở liều điều trị morphin ít tác dụng trên tim mạch. Liều cao làm hạ huyết áp do ức chế trung tâm vận mạch.

* Trên cơ trơn:

- Cơ trơn của ruột: Trên thành ruột và đám rối thần kinh có

hiều receptor với morphin nội sinh. Morphin làm giảm nhu động ruột, làm giảm tiết mật, dịch tụy, dịch ruột và làm tăng hấp thu nước, điện giải qua thành ruột, do đó gây táo bón. Làm co cơ vòng (môn vị, hậu môn....) co thắt cơ oddi ở chỗ nối ruột tá - ống mật chủ

- Trên các cơ trơn khác: Morphin làm tăng trương lực, tăng co bóp nên có thể gây bí đái (do co thắt cơ vòng bàng quang), làm xuất hiện cơn hen trên người có tiền sử bị hen (do co khí quản).

* Trên da: Với liều điều trị morphin gây giãn mạch da và ngứa, mặt, cổ, nửa thân trên người bệnh bị đỏ.

* Trên chuyển hóa: Làm giảm oxy hóa, giảm dự trữ base, gây tích lũy acid trong máu. Vì vậy, người nghiện mất bị phù, móng tay và môi thâm tím.

1.2. Dược động học

* *Hấp thu*: Morphin dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở tá tràng, hấp thu qua niêm mạc trực tràng song vì phải qua chuyển hóa ban đầu ở gan nên sinh khả dụng của morphin dùng đường uống thấp hơn đường tiêm (chỉ khoảng 25%).

* *Phân phối*: Trong huyết tương, khoảng 1/3 morphin gắn với protein. Morphin không ở lâu trong các mô. Mặc dù vị trí tác dụng chủ yếu của morphin là ở hệ thần kinh trung ương, nhưng chỉ có một lượng nhỏ qua được hàng rào máu - não vì morphin ít tan trong mỡ.

* *Chuyển hóa*: Con đường chính chuyển hóa morphin là liên hợp với acid glucuronic ở vị trí gắn OH (3 và 6), cho morphin - 3-glucuronid không có tác dụng dược lý và morphin - 6-glucuronid (chất chuyển hóa chính của morphin) có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin. Thời gian bán thải của morphin khoảng 2 - 3 giờ; morphin - 6-glucuronic có thời gian bán thải dài hơn.

* *Thải trừ*: Thải trừ dưới dạng nguyên chất rất ít. Trên 90% liều dùng được thải trừ qua thận trong 24 giờ.

1.3. Tác dụng không mong muốn

* Thường gặp: Buồn nôn và nôn (khoảng 20%), táo bón, ức chế thần kinh, co đồng tử, bí đái.

* Ít gặp: Ức chế hô hấp, ngứa, toát mồ hôi, lú lẫn, ác mộng, ảo giác, co thắt tử cung, co thắt phế quản.

1.4. Áp dụng điều trị

* Chỉ định

- Giảm đau: Dùng trong những cơn đau dữ dội cấp tính hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác (đau sau chấn thương, đau sau phẫu thuật, đau ở thời kỳ cuối của bệnh, đau do ung thư...).

- Phối hợp khi gây mê và tiền mê

* Chống chỉ định

- Trẻ em dưới 30 tháng tuổi

- Triệu chứng đau bụng cấp không rõ nguyên nhân

- Suy hô hấp

- Suy gan nặng

- Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ

- Hen phế quản (morphin gây co thắt cơ trơn phế quản)

- Ngộ độc rượu cấp

- Đang dùng các chất ức chế monoaminoxidase.

2. Dẫn xuất của morphin: Một số dẫn xuất của morphin như thebain, dionin, dicodid, eucodal có tác dụng giảm đau, gây sảng khoái, gây nghiện như morphin. Người nghiện morphin có thể dùng những dẫn xuất này để thay thế. Đặc biệt có heroin gây nghiện mạnh hơn hẳn những dẫn xuất khác nên không dùng làm thuốc. Không cai heroin được.

3. Các opioid thường dùng

3.1. Pethidin (meperidin, dolosal, dolargan): Sau khi uống 15 phút, pethidin đã có tác dụng giảm đau mặc dù không mạnh bằng morphin. Ít gây nôn, không gây táo bón. Pethidin cũng gây an thần, làm dịu, ức chế hô hấp như morphin.

3.2. Methadon (dolophin, amidone, phenadon): Là thuốc tổng hợp, tác dụng chủ yếu trên receptor mụ Methadon có tác dụng tương tự morphin nhưng nhanh hơn và kéo dài hơn. Gây giảm đau mạnh hơn pethidin. Dễ gây buồn nôn và nôn.

3.3. Fentanyl (Submimaze, Fentanest, leptanal): Thuốc tổng hợp, tác dụng chủ yếu trên receptor mụy Fentanyl giảm đau mạnh gấp 100 lần morphin, tác dụng nhanh (khoảng 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch) và kéo dài 1 - 2 giờ.

3.4. Propoxyphen: Propoxyphen có công thức gần giống methadon, tác động chủ yếu trên receptor mụy. Giảm đau kém, chỉ bằng 1/2 đến 2/3 codein.

3.5. Các opioid có tác dụng hỗn hợp: Vừa hiệp đồng- vừa đối lập, hoặc hiệp đồng một phần.

* *Pentazocin:* Pentazocin là một dẫn xuất benzomorphan, cấu trúc giống morphin. Thuốc có tác dụng đối kháng tại receptor mụy nhưng lại có tác dụng hiệp đồng tại receptor kappa 1, an thần, giảm đau và ức chế hô hấp. Tác dụng giảm đau như morphin nhưng không gây sáng khoái. Khi dùng liều cao, pentazocin làm tăng huyết áp và nhịp tim.

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

III. THUỐC ĐỐI KHÁNG VỚI OPIOID

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

Morphin → nalorphin

Levorphanol → levallorphan

Oxymorphon → naloxon, naltrexon

Các chất này đối lập được các tác dụng do morphin gây ra, chủ yếu là những dấu hiệu ức chế như giảm đau, ức chế hô hấp, an thần, sáng khoái. Thời gian tác dụng nói chung ngắn hơn morphin.

Nalorphin không được dùng trên lâm sàng vì ức chế hô hấp, làm chậm nhịp tim, co đồng tử, sáng khoái.

* *Naloxon (nalonee, narcan, nar canti):* Khác với levallorphan hoặc nalorphin, naloxon ít hoặc không có hoạt tính chủ vận. Ở người đã dùng liều lớn opioid, naloxon đối kháng phần lớn những tác dụng

không mong muốn của opioid như ức chế hô hấp, an thần, gây ngủ.

Naloxon được dùng để điều trị ngộ độc cấp các opiat và opioid, cai nghiện opioid

Phải hết sức thận trọng khi dùng naloxon cho người có bệnh tim mạch, phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều lượng; người lớn: 0,4 - 2 mg, tiêm tĩnh mạch , 2 -3 phút tiêm nhắc lại nếu cần. Tổng liều 10 mg.

Vì thời gian tác dụng của naloxon rất ngắn (60 - 90 phút) nên cần truyền liên tục naloxon khi bệnh nhân ngộ độc opium nặng.

* *Naltrexon*: Đối kháng với opioid mạnh hơn naloxon, đường uống. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 1- 2 giờ. Thời gian bán thải là 3 giờ. Naltrexon dùng cai nghiện opioid (100 mg 24h), cai nghiện rượu.

BÀI 21: THUỐC HẠ SỐT , GIẢM ĐAU , CHỐNG VIÊM

I. KHÁI NIỆM

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

II. TÁC DỤNG CHÍNH VÀ CƠ CHẾ

Cơ chế chung của nhóm thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm là :
Ức chế sinh tổng hợp prostaglandin.

Các thuốc CVKS là ức chế enzym cyclooxygenase, làm giảm tổng hợp các prostaglandin là những chất trung gian hóa học có vai trò trong việc làm tăng và kéo dài đáp ứng viêm ở mô sau tổn thương.

1. Tác dụng chống viêm: Các CVKS có tác dụng trên hầu hết các loại viêm không kể đến nguyên nhân.

Cơ chế tác dụng chống viêm là ức chế sinh tổng hợp các chất trung gian hóa học của phản ứng viêm và quá trình gây viêm.

2. Tác dụng giảm đau: Chỉ có tác dụng với các chứng đau nhẹ, khu trú. Tác dụng tốt với các chứng đau do viêm (đau khớp, viêm cơ, viêm dây thần kinh, đau sau mổ). Khác với morphin, các thuốc này không có tác dụng với đau nội tạng, không gây ngủ, không gây khoan khoái và nghiện. Cơ chế tác dụng giảm đau là giảm tính cảm thụ của đầu dây thần kinh cảm giác với chất gây đau của phản ứng viêm, mức độ giảm đau phụ thuộc vào từng loại thuốc.

3. Tác dụng hạ sốt: Với liều điều trị, CVKS chỉ làm hạ nhiệt trên những người sốt do bất kỳ nguyên nhân gì, không có tác dụng trên người thường. Cơ chế tác dụng hạ nhiệt là ức chế trung tâm điều hòa thân nhiệt ở vùng dưới đồi, gây giãn mạch ngoại biên, tăng tỏa nhiệt và tăng tiết mồ hôi.

Như vậy thuốc hạ sốt chỉ chữa triệu chứng, không có tác dụng trị

nguyên nhân gây sốt.

III. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thường liên quan đến tác dụng ức chế tổng hợp Prostaglandin (PG)

- Loét dạ dày - ruột: Niêm mạc dạ dày ruột sản xuất PG, đặc biệt là PG E₂ có tác dụng làm tăng chất nhày và kích thích phân bào để thường xuyên thay thế các tế bào niêm mạc bị phá hủy. Thuốc CVKS ức chế tổng hợp PG, tạo điều kiện cho HCl của dịch vị gây tổn thương cho niêm mạc sau khi “hàng rào” bảo vệ bị suy yếu.

- Làm kéo dài thời gian chảy máu do ức chế ngưng kết tiểu cầu.

- Với thận, PG có vai trò quan trọng trong tuần hoàn thận. Ức chế tổng hợp PG gây hoại tử gan và sau là viêm thận kẽ mạn, giảm chức phận cầu thận, dễ dẫn đến tăng huyết áp.

- Với phụ nữ có thai:

+ Trong 3 tháng đầu, CVKS dễ gây quái thai

+ Trong 3 tháng cuối, CVKS dễ gây các rối loạn ở phổi, liên quan đến việc đóng ống động mạch của bào thai trong tử cung. Mặt khác, do làm giảm PG E và F, CVKS có thể kéo dài thời gian mang thai, làm chậm chuyển dạ vì PG E, PG F làm tăng co bóp tử cung, trước khi đẻ vài giờ sự tổng hợp các PG này tăng rất mạnh.

- Mọi CVKS đều có khả năng gây con hen giả và tỷ lệ những người hen không chịu thuốc cao vì có thể là CVKS ức chế cyclooxygenase nên làm tăng các chất chuyển hóa theo đường lipooxygenase.

IV – CHỈ ĐỊNH

1. Giảm đau và hạ sốt thông thường: Aspirin, paracetamol

Giảm đau sau mổ: Cho thuốc trước khi rạch da, loại có thời gian bán hủy trung bình hoặc dài.

2. Các bệnh thấp cấp và mạn

- Vì tỷ lệ độc tính tiêu hóa so với hiệu quả chống viêm giống nhau cho mọi loại CVKS, cho nên tiêu chuẩn chọn thuốc cần dựa trên:

+ Đáp ứng của từng người bệnh

+ Sự thuận tiện trong sử dụng

+ Tác dụng nhanh.

- Thí dụ:

+ Viêm đa khớp dạng thấp: Dẫn xuất propionic, diclofenac

+ Viêm khớp mạn của người trẻ: Aspirin

+ Viêm cứng khớp: Indometacin

+ Thoái hóa khớp: Loại có tác dụng giảm đau với liều thấp và khi tăng liều sẽ đạt được tác dụng chống viêm: aspirin, dẫn xuất propionic. Hoặc một thuốc giảm đau đơn thuần paracetamol.

V. NGUYÊN TẮC

- Việc chọn thuốc tùy thuộc vào cá thể. Có người chịu đựng được thuốc này nhưng không chịu đựng được thuốc khác.

- Uống trong hoặc sau bữa ăn để tránh kích ứng dạ dày.

- Không chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày. Trong trường hợp thật cần thiết, phải dùng cùng với các chất bảo vệ niêm mạc dạ dày. Song, những tai biến tiêu hóa không phải chỉ do tác dụng kích thích trực tiếp của thuốc lên niêm mạc mà còn do tác dụng chung của thuốc.

CVKS gây loét dạ dày do ức chế tổng hợp PG E2 , PG I2 ở niêm mạc dạ dày. Các PG này có vai trò ức chế bài tiết HCl, và kích thích bài tiết dịch nhày cùng bicarbonat ở dạ dày, vì thế có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Hiện đã tổng hợp được một loại tương tự PG E1 là Misoprostol (Cytotec), có tác dụng chống loét dạ dày tương tự thuốc kháng H2. Đặc biệt dùng trong những người phải điều trị kéo dài bằng CVKS.

- Chỉ định thận trọng đối với bệnh nhân viêm thận, suy gan, có cơ địa dị ứng, cao huyết áp.

- Khi điều trị kéo dài, cần kiểm tra có định kỳ (2 tuần một lần) công thức máu, chức phận thận.

- Nếu dùng liều cao để tấn công, chỉ nên kéo dài 5 - 7 ngày. Nhanh chóng tìm được liều thấp nhất có tác dụng điều trị để tránh được tai biến.

- Chú ý khi dùng phối hợp thuốc:

+ Không dùng phối hợp với các CVKS với nhau vì làm tăng độc tính của nhau.

+ Không dùng CVKS cùng với thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K (dicumarol, warfarin), sulfamid hạ đường huyết, diphenylhydantoin, vì CVKS sẽ đẩy các thuốc này ra khỏi nơi dự trữ (protein huyết tương), làm tăng độc tính của các thuốc. Nếu vẫn cần phối hợp thì giảm liều các thuốc đó.

+ Các CVKS có thể làm giảm tác dụng một số thuốc do làm tăng giáng hóa hoặc đối kháng tại nơi tác dụng : meprobamat, androgen,

VI. CÁC DẪN XUẤT

1. Dẫn xuất acid salicylic

- *Acid salicylic (acidum salicylicum)*
- *Acid acetylsalicylic (aspirin)*
- *Methyl salicylat*

2. Dẫn xuất pyrazolon

3. Dẫn xuất indol

- *Indometacin*
- *Sulindac*
- *Etodolac*

4. Dẫn xuất enolic acid: piroxicam, meloxicam và tenoxicam

5. Dẫn xuất acid propionic

- *Ibuprofen*
- *Naproxen*

6. Nhóm dẫn xuất của acid phenylacetic

Đại diện duy nhất là diclofenac (Voltaren)

7. Nhóm dẫn xuất acid heteroarylacetic

- *Tolmetin*
- *Ketorolac*

8. Thuốc CVKS loại ức chế chọn lọc COX - 2

- *Rofecoxib (Vioxx).*
- *Celecoxib (Celebrex)*
- *Etodolac*

9. Dẫn xuất para aminophenol :

- Acetaminophen, paracetamol

BÀI 22: THUỐC TRỊ HEN SUYỄN

I. ĐẠI CƯƠNG

Hen phế quản là hội chứng viêm mạn tính đường hô hấp, có gia tăng tính phản ứng của phế quản với các tác nhân gây kích thích, gây nên tình trạng co thắt, phù nề, tăng xuất tiết ở phế quản, làm tắc nghẽn đường thở.

Hen phế quản có thể do dị ứng (bụi, phấn hoa, lông vũ, thực phẩm) hoặc không do dị ứng (nhiễm khuẩn, rối loạn nội tiết, gắng sức, dùng thuốc chống viêm không steroid...)

Ở người hen do dị ứng, khi tiếp xúc với dị nguyên, rất nhiều chất trung gian hóa học được giải phóng từ dưỡng bào, gây nhiều tác dụng ở phế quản và các nơi khác trong cơ thể.

Nếu phát hiện được dị nguyên gây bệnh, có thể điều trị bằng phương pháp giảm miễn cảm đặc hiệu.

Điều trị không đặc hiệu bệnh hen, theo cơ chế bệnh sinh, có hai nhóm thuốc được dùng:

- Các thuốc làm giãn phế quản: Thuốc cường β_2 adrenergic, thuốc huỷ phó giao cảm, theophylin.

- Các thuốc chống viêm: Corticoid, cromolyn natri.

Thuốc kháng leucotrien làm giảm co thắt phế quản và gây viêm.

II. THUỐC LÀM GIÃN PHẾ QUẢN

1. Thuốc cường β_2 adrenergic

* *Cơ chế tác dụng*: Cơ trơn đường hô hấp có nhiều receptor β_2 , khi bị kích thích sẽ gây giãn cơ trơn khí phế quản do làm tăng AMPv trong tế bào. Khi dùng dưới dạng khí dung, các thuốc cường β_2 ức chế giải phóng histamin và leucotrien khỏi dưỡng bào ở phổi, làm tăng chức phận của hệ thống lông mao, giảm tính thấm của mao mạch phổi và ức chế phospholipase A₂, tăng khả năng chống viêm của corticoid.

* *Phân loại*: Các thuốc cường β_2 adrenergic được chia làm 2 loại:

- Loại có tác dụng ngắn (short acting β 2 agonist: SABA): salbutamol, terbutalin, fenoterol chủ yếu dùng để cắt cơn hen; Dùng dưới dạng hít, tác dụng sau 2 - 3 phút, kéo dài 3- 5 giờ.

- Loại có tác dụng dài (long acting β 2 agonis t: LABA): salmeterol, formoterol gắn vào receptor β 2 mạnh hơn salbutamol, tác dụng kéo dài khoảng 12 giờ, dùng phối hợp với corticoid để dự phòng dài hạn và kiểm soát hen.

** Tác dụng không mong muốn và thận trọng*

- Tác dụng không mong muốn thường gặp: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, run nhẹ. Hiếm gặp: nhức đầu, mất ngủ, giãn mạch ngoại biên, loạn nhịp tim, hạ kali máu, tăng glucose và acid béo tự do trong máu, phản ứng quá mẫn.

- Thận trọng: Cường tuyến giáp, bệnh tim mạch, tăng huyết áp, loạn nhịp tim, đái tháo đường, đang điều trị bằng MAOI.

** Các thuốc*

- Salbutamol

Chỉ định: Hen, tắc nghẽn đường hô hấp hồi phục được, chống đẻ non.

Liều dùng:

+ Cơn hen cấp: Hít định liều mỗi lần 100 - 200 μ g (1- 2 xịt), tối đa 3 - 4 lần/ ngày. Hoặc: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da mỗi lần 500 μ g, nhắc lại sau mỗi 4 giờ nếu cần.

+ Đề phòng cơn hen do gắng sức: Hít 100 - 200 μ g (1- 2 xịt) trước vận động 15 - 30 phút, hoặc uống 2 - 4 mg trước vận động 2 giờ.

- Terbutalin

Chỉ định: Giống như salbutamol

Liều dùng:

Cơn hen cấp: Hít 250 - 500 μ g, tối đa 3 - 4 lần/ ngày, hoặc tiêm dưới da, bắp hoặc tĩnh mạch chậm 250 - 500 μ g, tối đa 4 lần/ ngày.

- Salmeterol

Chỉ định: Điều trị dự phòng bệnh hen, tắc nghẽn đường hô hấp phục hồi được.

Liều dùng:

+ Bệnh hen: Mỗi lần hít 50 - 100 μg , 2 lần/ ngày. Trẻ em trên 4 tuổi: mỗi lần hít 50 μg , 2 lần/ ngày.

+ Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: Mỗi lần hít 50 μg , 2 lần/ ngày.

2. Thuốc huỷ phó giao cảm

* *Ipratropium bromid* (Atrovent): Khí khí dung, chỉ khoảng 1% thuốc được hấp thu.

-Tác dụng giãn phế quản của ipratropium trên người bệnh hen thường chậm và không mạnh bằng thuốc cường β_2 tác dụng ngắn. Phối hợp ipratropium với SABA làm giãn phế quản mạnh hơn, cho phép giảm liều SABA nên hạn chế được tác dụng phụ của SABA.

Khí dung ipratropium có tác dụng tối đa sau 30 - 60 phút, thời gian tác dụng kéo dài 3 - 6 giờ.

-Thận trọng: Tăng nhãn áp, phì đại tuyến tiền liệt và tắc nghẽn dòng chảy ra từ bàng quang, có thai và cho con bú.

-Tác dụng phụ: Khô miệng, buồn nôn, táo bón, đau đầu.

- Liều dùng: Hít định liều mỗi lần 20 - 40 μg , 3-4 lần/ ngày.

Berodual (ipratropium bromid + fenoterol):

Mỗi lần xịt có 20 μg ipratropium và 50 μg fenoterol, ngày 3 lần.

* *Oxitropium* (có tác dụng tương tự như ipratropium).

3. Theophyllin và dẫn xuất: Theophyllin là base xanthin (cùng với cafein và theobromin) có nhiều trong chè, cà phê, ca cao.

* *Tác dụng dược lý*

- Trên hô hấp: Làm giãn phế quản, đồng thời kích thích trung tâm hô hấp ở hành não, làm tăng biên độ và tần số hô hấp.

- Trên tim mạch: Làm tăng biên độ, tần số và lưu lượng tim, tăng sử dụng oxy của cơ tim và tăng lưu lượng mạch vành.

- Trên thần kinh trung ương: Tác dụng kích thích thần kinh trung ương, làm dễ dàng cho các hoạt động của vỏ não.

- Làm giãn cơ trơn đường mật và niệu quản.

- Tác dụng lợi niệu kém theobromin.

Hiện nay, theophyllin uống giải phóng nhanh ít được dùng, chủ yếu dùng theophyllin giải phóng chậm, duy trì đủ nồng độ thuốc trong

máu trong 12 giờ để điều trị dự phòng và kiểm soát hen về đêm.

* *Chống chỉ định*: Quá mẫn với thuốc, loét dạ dày - tá tràng tiến triển, rối loạn chuyển hóa porphyrin, động kinh không kiểm soát được.

* *Tác dụng không mong muốn*: Nhịp tim nhanh, tình trạng kích thích, bồn chồn, buồn nôn, nôn.

* *Liều dùng*: Viên theophylin giải phóng chậm (Theostat, Nuelin SA): mỗi lần uống 200 - 400 mg, cách 12 giờ uống 1 lần.

+ Aminophylin: Uống mỗi lần 100 - 300 mg, ngày 3 - 4 lần, sau bữa ăn. Tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trong 20 phút liều 5 mg/ kg.

III. THUỐC CHỐNG VIÊM

1. Glucocorticoid (GC): Glucocorticoid có hiệu quả rất tốt trong điều trị hen, do thuốc có tác dụng chống viêm, làm giảm phù nề, giảm bài tiết dịch nhày vào lòng phế quản và làm giảm các phản ứng dị ứng.

- Dùng dưới dạng hít có tác dụng tốt, để điều trị dự phòng hen khi người bệnh phải dùng thuốc cường β_2 nhiều hơn 3 lần/ tuần, ít gây tác dụng không mong muốn toàn thân. Bắt buộc phải dùng thuốc đều đặn để đạt lợi ích tối đa và làm giảm nguy cơ tăng nặng của hen.

- Các GC dùng đường hít:

* *Beclometason dipropionat (Becotide)*: Khí dung định liều mỗi lần 100 - 400 μg , 2 lần/ ngày.

* *Budesonid (Pulmicort)*: Hít mỗi lần 200 μg , 2 lần/ ngày.

Chế phẩm phối hợp: Symbicort chứa các hàm lượng formoterol/ budesonid mỗi lần xịt là 4,5 μg / 80 μg ; 4,5 μg / 160 μg ; 9 μg / 320 μg . Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi lần 1 - 2 xịt, ngày 2 lần.

* *Fluticason propionat*: Hít định liều mỗi lần 100 - 250 μg , 2 lần/ ngày, trẻ em 4- 16 tuổi mỗi lần 50 - 100 μg , 2 lần/ ngày.

Chế phẩm phối hợp: Seretide chứa các hàm lượng salmeterol / fluticason propionat mỗi lần xịt là 25 μg / 50 μg ; 25 μg / 125 μg .

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi lần 2 xịt, ngày 2 lần.

* *Ciclesonid*: Người lớn xịt mỗi ngày một lần 160 μg .

* *Mometason furoat*: Người lớn hít 200 - 400 μg vào buổi tối hoặc chia 2 lần trong ngày.

- Dùng toàn thân: Điều trị cơn hen cấp nặng hoặc để kiểm soát cơn hen mạn tính nặng.

2. Cromolyn natri: Nhìn chung tác dụng dự phòng hen của cromolyn natri kém hiệu quả hơn so với GC đường hít.

Cromolyn natri dùng theo đường hít, ít được hấp thu nên ít gây độc tính toàn thân.

Liều dùng: Hít mỗi lần 10 mg (2 xịt, ngày 4 lần cách đều nhau).

3. Thuốc kháng leucotrien: Thuốc kháng leucotrien ngăn cản tác dụng của các cysteinyl leucotrien ở đường hô hấp. Chúng có tác dụng khi dùng riêng hoặc khi phối hợp với GC hít (tác dụng hiệp đồng cộng)

- Chỉ định: Điều trị dự phòng hen

- Tác dụng không mong muốn: Rối loạn tiêu hóa, khô miệng, khát.

- Các thuốc:

* *Montelukast*:

Người lớn: Nhai hoặc uống 10 mg trước khi đi ngủ. Trẻ em 6 tháng - 5 tuổi: 4 mg/ ngày, 6 - 14 tuổi: 5 mg/ ngày

Thận trọng khi dùng ở người mang thai và cho con bú

* *Zafirlukast*: Uống mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần.

Không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi, suy gan, cho con bú.

Thận trọng khi dùng ở người cao tuổi, người mang thai, suy thận.

BÀI 23: HISTAMIN VÀ KHÁNG HISTAMIN

I. HISTAMIN

1. Sinh tổng hợp histamin: Histamin là chất trung gian hóa học quan trọng có vai trò trong phản ứng viêm và dị ứng, trong sự bài tiết dịch vị và cũng có chức năng như chất dẫn truyền thần kinh, được tạo ra do sự khử carboxyl của histidin dưới sự xúc tác của decarboxylase.

2. Sự giải phóng histamin: Nhiều yếu tố kích thích sự giải phóng histamin, nhưng chủ yếu là do phản ứng kháng nguyên - kháng thể xảy ra trên bề mặt đường bào. Khi có phản ứng kháng nguyên - kháng thể làm thay đổi tính thấm của màng tế bào với ion calci làm tăng calci đi vào trong nội bào, đồng thời tăng giải phóng calci từ kho dự trữ nội bào. Ca^{++} nội bào tăng làm vỡ các hạt dự trữ giải phóng histamin.

Ánh sáng mặt trời, bỏng, nọc độc của côn trùng, morphin, bụi bặm làm tăng giải phóng histamin. Ngoài ra, một số yếu tố khác cũng được giải phóng trong phản ứng dị ứng như: yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF), các prostaglandin, bradykinin, leucotrien.

3. Chuyển hóa histamin: Histamin có thể chuyển hóa qua 2 con đường khác nhau nhờ histaminase và N - methyltransferase tạo thành acid imidazol acetic và met hylhistamin không có tác dụng sinh học.

4. Receptor của histamin: Hiện nay đã tìm thấy 4 receptor khác nhau của histamin là H₁, H₂, H₃ và H₄. Sự phân bố số lượng receptor và chức năng của từng loại receptor rất khác nhau.

II. TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA HISTAMIN

1. Trên hệ tim - mạch:

- Histamin làm giãn các mạch máu nhỏ, tiểu động mạch, mao mạch và tiểu tĩnh mạch làm giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp và tăng cường dòng máu đến mô: thông qua receptor H₁ sự xuất hiện tác dụng nhanh, cường độ mạnh nhưng không kéo dài, còn đối với receptor H₂ sự xuất hiện tác dụng giãn mạch chậm, nhưng kéo dài.

- Thông qua receptor H₁ histamin làm co tế bào nội mô mao mạch, tách sự kết gắn các tế bào nội mô làm bộc lộ màng cơ bản tạo thuận lợi

cho sự thoát dịch và protein ra ngoài bào gây phù nề, nóng, đỏ, đau.

- Trên tim: Histamin có tác dụng trực tiếp trên cơ tim và thần kinh nội tạng làm tăng co bóp cả tâm nhĩ, tâm thất, chậm khử cực nút xoang và chậm dẫn truyền nhĩ thất.

2. Trên khí-phế quản - phổi: Thông qua receptor H_1 histamin làm co cơ trơn khí phế quản, gây cơn hen. Ngoài ra, histamin còn gây xuất tiết niêm mạc khí phế quản, gây viêm phù nề niêm mạc và tăng tính thấm mao mạch phổi.

3. Trên hệ tiêu hóa: Histamin làm tăng tiết dịch acid thông qua receptor H_2 , làm tăng nhu động và bài tiết dịch ruột.

4. Cơ trơn: Ở một số loài vật, histamin làm tăng co bóp cơ trơn tử cung, nhưng tử cung người, cơ trơn bàng quang, niệu đạo, túi mật rất ít bị ảnh hưởng.

5. Hệ bài tiết: Histamin làm tăng bài tiết nước mắt, nước mũi, nước bọt.

6. Trên hệ thần kinh: Kích thích đầu mút sợi thần kinh ngoại vi gây ngứa, đau. Trên thần kinh trung ương histamin gây giảm thân nhiệt, gây mất ngủ, có thể chán ăn. Tác dụng này thông qua cả 2 loại receptor H_1 và H_2 .

III. CÁC THUỐC KHÁNG HISTAMIN

1. Phân loại: Dựa vào dược động học, tác dụng, các thuốc kháng H_1 được xếp thành 2 thế hệ

* Thế hệ I: Gồm các thuốc có thể đi qua hàng rào máu não dễ dàng, có tác dụng trên receptor H_1 cả trung ương và ngoại vi, có tác dụng an thần mạnh, chống nôn và có tác dụng kháng cholinergic.

* Thế hệ II: Gồm các thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não, có thời gian bán thải dài, ít tác dụng trên H_1 trung ương, chỉ có tác dụng trên H_1 ngoại vi, không tác dụng kháng cholinergic, không an thần và không có tác dụng chống nôn, chống say tàu xe.

2. Tác dụng dược lý

2.1. Tác dụng kháng histamin thực thụ: Thuốc kháng histamin H_1 ức chế có cạnh tranh với histamin tại receptor H_1 làm mất các tác

dụng của histamin trên receptor. Khi dư thừa histamin, thì histamin đẩy chất đối kháng ra khỏi receptor, từ đó thuốc giảm hoặc hết tác dụng kháng histamin.

Thuốc kháng H_1 có tác dụng dự phòng tốt hơn là chữa, vì khi histamin được giải phóng tạo hàng loạt phản ứng và sẽ giải phóng đồng thời các chất trung gian khác mà thuốc kháng H_1 không đối kháng được. Tác dụng của thuốc mạnh nhất ở cơ trơn phế quản, cơ trơn ruột. Thuốc cho kết quả không rõ rệt trong chữa hen hoặc chữa những bệnh tắc nghẽn phế quản. Cần phối hợp hai loại kháng H_1 và kháng H_2 để ức chế toàn vẹn sự hạ huyết áp do histamin gây nên.

2.2. Tác dụng khác

- Trên thần kinh trung ương: Các thuốc kháng histamin thế hệ I có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, làm dịu, giảm khả năng tập trung tư tưởng, ngủ gà, chóng mặt. Tác dụng ức chế receptor H_1 trung ương này có thể kéo theo tác dụng kháng cholinergic, làm tăng tác dụng làm dịu, giảm khả năng nhớ.

Một số thuốc kháng H_1 thế hệ II, do tính ưa nước và có ái lực với receptor H_1 ngoại biên, nên ít qua hàng rào máu - não, và rất ít có tác dụng trung ương, ví dụ fexofenadin, loratidin.

- Trên thần kinh thực vật:

+ Kháng cholinergic (ức chế hệ M): Nhiều kháng H_1 thế hệ I (promethazin, dimenhydrinat) có tác dụng kháng cholinergic ngay với liều điều trị và phải chống chỉ định.

+ Thay đổi hệ giao cảm: Promethazin ức chế receptor α -adrenergic, làm hạ huyết áp. Diphenhydramin, dexclopheniramin... ức chế thu hồi catecholamin, làm tăng tiềm lực tác dụng của catecholamin.

- Chống say tàu xe – chống nôn: Do kháng cholinergic, an thần, chống nôn; tốt nhất là promethazin (có hiệu lực ngang scopolamin). Hiện nay diphenhydramin (Nautamin) và dimenhydrin hay được dùng chống nôn trên lâm sàng.

- Chống ho: Nhiều thuốc kháng H_1 chống được ho theo cơ chế

ngoại biên do ức chế sự co phế quản gây phản xạ ho (promethazin, oxomemazin, dexchlorpheniramin...) nhưng hiệu lực kém thuốc chống ho trung ương. Thuốc kháng H₁ làm tăng tiềm lực của thuốc giãn phế quản khác (như các amin cường giao cảm loại ephedrin).

- Tác dụng khác:

+ Kháng serotonin receptor tại vùng dưới đồi gây kích thích ăn ngon

+ Chống ngứa, gây tê (không có liên hệ với tác dụng kháng histamin), như mepyramin, diphenhydramin.

3. Tác dụng không mong muốn

3.1. Do tác dụng trung ương: Thay đổi tùy theo từng cá thể, thường biểu hiện ức chế thần kinh (ngủ gà, khó chịu, giảm phản xạ, mệt), mắt kết hợp vận động, chóng mặt. Những biểu hiện trên tăng mạnh nếu dùng thuốc kháng H₁ cùng rượu hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương. Cấm dùng khi lái xe, đang vận hành máy móc hoặc làm việc nơi nguy hiểm.

Ở một số người, tác dụng biểu hiện ở dạng kích thích (nhất là ở trẻ còn bú): Mất ngủ, dễ kích động, nhức đầu, co giật nếu liều cao.

Để hạn chế tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương có thể giảm liều hàng ngày hoặc dùng lúc chiều tối, hoặc dùng loại kháng H₁ thế hệ II.

3.2. Do tác dụng kháng cholinergic: Khô miệng, hầu họng; khạc đờm khó; khó tiểu tiện, bí đái, liệt dương; rối loạn điều tiết thị giác, tăng áp lực trong mắt đặc biệt ở người có glôcôm góc đóng, đánh trống ngực, giảm tiết sữa.

3.3. Phản ứng quá mẫn và đặc ứng: Có thể gặp quá mẫn nghiêm trọng sau khi dùng thuốc kháng H₁ bôi ngoài, nhất là khi có xước da. Có quá mẫn chéo giữa các loại kháng H₁. Biểu hiện ngoài da (ban đỏ, chàm) ngay cả khi uống hoặc tiêm, một phần được cắt nghĩa bởi vai trò làm giải phóng histamin của thuốc kháng H₁.

3.4. Tác dụng không mong muốn khác

- Trên tim mạch: Terfenadin, astemizol kéo dài tác dụng có thể đưa đến hiện tượng xoắn đỉnh, hiện nay không dùng.

- Không dung nạp, thay đổi huyết áp, rối loạn máu (thiếu máu, giảm bạch cầu, thoái hóa bạch cầu hạt) tăng nhạy cảm với ánh sáng.

4. Chỉ định và chống chỉ định

4.1. Chỉ định

- Dị ứng: Sổ mũi mùa, bệnh da dị ứng (mày đay cấp tính, phù nề ban đỏ; ngứa do dị ứng (như trong chàm); phù Quincke; ngứa do côn trùng đốt; dị ứng thuốc.

- Bệnh huyết thanh.

- Chỉ định khác: Say tàu xe (promethazin, diphenhydramin, diphenhydrinat...); gây ngủ (promethazin); phối hợp với thuốc ho để làm tăng tác dụng chống ho; kích thích ăn ngon (doxylamin, cyproheptadin) hiện nay không dùng; dùng cùng thuốc kháng cholinergic để phòng tai biến do phản xạ khi thăm dò bằng nội soi hoặc khi phẫu thuật (như khi chọc màng phổi).

4.2. Chống chỉ định

+ Liên quan tới kháng cholinergic: Phì đại tuyến tiền liệt, glôcôm góc hẹp, nghẽn ống tiêu hóa và đường niệu, nhược cơ.

+ Do gây dị ứng của thuốc kháng histamin: Quá mẫn với thuốc; không dùng thuốc kháng H₁ ngoài da khi tổn thương da.

+ Ở người có thai, không dùng cyclizin và dẫn xuất (có thể gây quái thai).

+ Không dùng các thuốc thế hệ II như terfenadin, astemizol với erythromycin, ketoconazol, itraconazol.

+ Khi lái tàu xe, vận hành máy móc.

BÀI 24: GLYCOSID TIM

Các thuốc loại này đều có 3 đặc điểm chung :

- Điều có nguồn gốc từ thực vật: Các loài Digitalis, Strophantus...
- Cấu trúc hoá học gần giống nhau: Điều có nhân steroid nối với vòng lacton không bão hòa ở C17, gọi là aglycon hoặc genin, có tác dụng chống suy tim. Vị trí C3 nối với một hoặc nhiều phân tử đường (ose), không có tác dụng dược lý nhưng ảnh hưởng đến dược động học của thuốc.

Hiện chỉ còn digoxin và digitoxin được dùng ở lâm sàng. Digitoxin khác digoxin là không có OH ở C12 vì thế ít tan trong nước hơn.

- Các thuốc tác dụng trên tim theo cùng một cơ chế.

I. DƯỢC ĐỘNG HỌC

1. Hấp thu

- Digitoxin chỉ có một nhóm –OH tự do ở C14, nên dễ tan trong lipid, được hấp thu hoàn toàn khi uống.

- Uabain có 5 nhóm OH tự do, không hấp thu qua đường tiêu hoá, nên phải tiêm tĩnh mạch. Hiện không còn được dùng nữa.

- Digoxin có 2 nhóm –OH tự do, hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn uabain, nhưng không hoàn toàn như digitoxin.

2. Phân phối: Thuốc càng dễ tan trong lipid, càng dễ gắn vào protein huyết tương, song không vững bền và dễ dàng được giải phóng ra dạng tự do.

Glycosid gắn vào nhiều tổ chức, đặc biệt là tim, gan, phổi, thận, vì những cơ quan này được tưới máu nhiều, với cơ tim, thuốc gắn vững bền theo kiểu liên kết cộng hoá trị.

Kali - máu cao, glycosid ít gắn vào tim và ngược lại khi kali-máu giảm, glycosid gắn nhiều vào tim, dễ gây độc.

Digitalis có thể qua được hàng rào rau thai.

3. Chuyển hoá: Digitoxin chuyển hoá hoàn toàn ở gan, digoxin 5%, còn uabain không chuyển hoá. Những phản ứng chuyển hoá quan trọng của digitoxin và digoxin là:

- Thủy phân, mất dần phân đường, để cuối cùng cho gennin
- Hydroxyl hoá genin ở vị trí 5 -6 bởi micrôsom gan

- Epime hoá: Chuyển -OH ở vị trí 3 từ beta sang alpha
- Liên hợp với các acid glucuronic và sulfuric.

4. Thải trừ: Digitoxin và digoxin thải trừ qua thận và qua gan, ở những nơi đó, một phần thuốc được tái hấp thu, nên làm tăng tích lũy trong cơ thể. Uabain không bị chuyển hoá, thải trừ qua thận dạng còn hoạt tính.

II. TÁC DỤNG CỦA DIGITALIS

1. Tác dụng trên tim: Đây là tác dụng chủ yếu, digitalis làm tâm thu ngắn và mạnh, tâm trương dài ra, nhịp tim chậm lại. Nhờ đó, tim được nghỉ nhiều hơn, máu từ nhĩ vào thất ở thời kỳ tâm trương được nhiều hơn, cung lượng tim tăng và nhu cầu oxy giảm. Do đó bệnh nhân đỡ khó thở và nhịp hô hấp trở lại bình thường. Digitalis còn làm giảm dẫn truyền nội tại và tăng tính trợ của cơ tim nên nếu tim bị loạn nhịp, thuốc có thể làm đều nhịp trở lại.

2. Các tác dụng khác

- Trên thận: Digitalis làm tăng thải nước và muối nên làm giảm phù do suy tim.

Cơ chế của tác dụng là: Một mặt, digitalis làm tăng cung lượng tim, nên nước qua cầu thận cũng tăng; mặt khác, thuốc ức chế ATPase ở màng tế bào ống thận làm giảm tái hấp thu natri và nước.

- Trên cơ trơn: Với liều độc, ATPase của “bơm” $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ bị ức chế, nồng độ Ca^{++} trong tế bào thành ruột tăng làm tăng co bóp cơ trơn dạ dày, ruột (nôn, đi lỏng), co thắt khí quản và tử cung.

- Trên mô thần kinh: Digitalis kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sán não thất 4 và do phản xạ từ xoang cảnh, quai động mạch chủ.

III. NHIỄM ĐỘC

Các dấu hiệu nhiễm độc digitalis rất đa dạng. Khi điều trị, cần chú ý phát hiện các dấu hiệu, triệu chứng sau:

- Tâm thần: Mê sảng, khó chịu, mệt mỏi, lú lẫn, choáng váng.
- Thị giác: Nhìn mờ, có quầng sáng.
- Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng.
- Hô hấp: Thở nhanh.

- Tim mạch: Nhịp xoang chậm, loạn nhịp ngoại tâm thu nhĩ, thất.

IV. ÁP DỤNG LÂM SÀNG

- Chỉ định: Giãn tâm thất, nhịp nhanh và loạn, suy tim do tổn thương van

- Chống chỉ định: Nhịp chậm, nhịp nhanh tâm thất, rung thất, viêm cơ tim cấp (bạch hầu, thương hàn...), nghẽn nhĩ thất. Không dùng cùng với các thuốc sau, có thể gây chết đột ngột hoặc tăng độc của digitalis: Calci (nhất là khi tiêm tĩnh mạch), quinidin, thuốc kích thích adrenergic, reserpin.

V. CHẾ PHẨM VÀ LIỀU LƯỢNG

- *Digitoxin*:

Liều điều trị: 0,05 - 0,2 mg/ ngày.

Chế phẩm: Viên nén 0,05 và 0,1 mg

- *Digoxin*:

Liều điều trị: 0,125 - 0,5 mg/ ngày

Chế phẩm: Viên nén 0,25- 0,5 mg ống tiêm 0,1 - 0,25 mg/ mL

BÀI 25: THUỐC HẠ LIPID MÁU

I. ĐẠI CƯƠNG

Tăng lipid máu là một yếu tố gây nên vữa xơ động mạch và bệnh mạch vành. Để điều trị rối loạn lipid máu, ngoài chế độ ăn, đặc biệt là ăn ít mỡ, tăng cường hoạt động thể lực là những biện pháp rất quan trọng, thì không thể thiếu được các thuốc hạ lipoprotein máu.

1. Cấu trúc và phân loại lipoprotein: Ở trong máu, các lipid không tan được, vì vậy phải kết hợp với protein nhờ liên kết Vander-Walls để tạo thành lipoprotein. Nhờ tạo thành lipoprotein, tan được trong nước để vận chuyển đến các mô. Lipoprotein gồm 2 thành phần chính:

- Phần ưa nước: Chứa apoprotein, cholesterol tự do và phospholipid
- Phần kỵ nước: Chứa cholesterol este hoá, triglycerid.

Dựa vào tỷ trọng, lipoprotein được xếp thành 5 loại có chức năng khác nhau

- Hạt vi thể dưỡng chấp (chylomicron)
- Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL: very low density lipoprotein)
- Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL: low density lipoprotein)
- Lipoprotein tỷ trọng trung (IDL: intermediate density lipoprotein)
- Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL: high density lipoprotein)

2. Tăng lipoprotein máu và phân loại sự tăng lipoprotein máu

Ở cơ thể bình thường, nồng độ các lipoprotein trong máu tồn tại trong trạng thái cân bằng động. Khi có rối loạn trạng thái cân bằng động này sẽ gây nên rối loạn chuyển hóa lipoprotein máu. Sự rối loạn có thể do:

- Tăng cường cholesterol, triglycerid ngoại sinh.
- Rối loạn chức năng chuyển hóa lipoprotein của lipoproteinase.
- Yếu tố toàn thân làm tăng chuyển hóa glucid, protid để tổng hợp lipid và tăng hoạt động của số hormon làm giảm thuỷ phân lipid ở trong cơ, gan và mỡ như bệnh đái tháo đường, hội chứng thận hư, tăng ure máu, suy giáp, nghiện rượu, dùng thuốc tránh thai...
- Yếu tố di truyền.

II. THUỐC HẠ LIPID MÁU

Dựa vào cơ chế tác dụng trên lipoprotein, thuốc được chia thành :

- Làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid
- Làm giảm tổng hợp lipid.

1. Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid: Là những thuốc có tính hấp thụ mạnh, tạo phức với acid mật, làm giảm quá trình nhũ hóa các lipid ở ruột, dẫn đến giảm hấp thu và tăng thải lipid qua phân.

1.1. Cholestyramin: Là chất nhựa trao đổi ion, có tính base mạnh, không tan trong nước, uống hầu như không hấp thu qua đường tiêu hóa, nhưng không ảnh hưởng đến các enzym ở các đường tiêu hóa.

Do có sự trao đổi ion clo với acid mật mang điện âm tạo nên phức hợp nhựa gắn acid mật không hấp thu làm tăng thải acid mật qua phân. Do giảm acid mật nên thuốc cũng làm giảm sự hấp thu sterol nguồn tổng hợp cholesterol.

+ Chế phẩm và liều dùng: Cholestyramin (Questran) gói bột 4g, Uống 16 -32 gam trong 24 giờ chia làm 2 - 4 lần.

1.2. Colestipol: Là polyme của diethylpentamin và epiclohydrin, tan trong nước, hút ẩm rất mạnh. Tác dụng, cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn giống như cholestyramin.

+ Chế phẩm: Colestipol (Colestid) gói 5 gam hoặc viên 1 gam, Uống 10 -30 gam/24 giờ, chia 2 -4 lần.

1.3. Ezetimib: Là thuốc ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột được dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với dẫn xuất statin trong trường hợp tăng cholesterol máu do chế độ ăn hoặc do di truyền với liều 10 mg /ngày.

2. Thuốc làm giảm tổng hợp lipid: Dẫn xuất của acid fibric (bezafibrat, fenofibrat và gemfibrozil), dẫn xuất statin (pravastatin, simvastatin, lovastatin, rosuvastatin). Acid nicotinic là một vitamin dùng để điều trị bệnh Pellagra, nhưng cũng làm hạ lipoprotein máu. Tác dụng này được thông qua bởi sự tăng sinh LDL -receptor và ức chế sự tích tụ AMP trong mỡ, tăng hoạt tính triglyceridlipase làm giảm LDL -

cholesterol. Probucol có cấu trúc hóa học hoàn toàn khác với nhóm thuốc trên, cơ chế tác dụng của thuốc vẫn còn chưa được giải thích đầy đủ.

2.1. Acid nicotinic (Vitamin PP, Vitamin B3, Niacin): Là vitamin tan trong nước, có nhiều trong gan, thịt, cá, rau, quả và ngũ cốc. Vi khuẩn ruột có thể tổng hợp một lượng nhỏ vitamin PP. Khởi đầu 300 -600 mg chia làm 3 lần trong ngày sau 3 - 4 tuần đó sẽ dùng liều duy trì 2 -6 g/ngày.

Thuốc được chỉ định trong tăng lipoprotein máu typ II, III, IV và V.

2.2. Dẫn xuất của acid fibric: Các thuốc nhóm này hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, gắn mạnh vào protein huyết và có tác dụng rất khác nhau trên lipoprotein máu, nhưng có cùng một cơ chế chung là tăng hoạt tính lipoprotein lipase ở trong tế bào đặc biệt là tế bào cơ, dẫn đến làm tăng thủy phân triglycerid và tăng thoái hóa VLDL.

Các chế phẩm: Fenofibrat (Lipanthyl), bezafibrat (Bezalip), gemfibrozil (Lopid) và ciprofibrat (Lipanor) đang được ưu tiên lựa chọn sử dụng trong tăng triglyceride nhưng do còn có tác dụng trên LDL nên còn được dùng trong tăng lipoprotein typ II, III, IV và V.

Liều lượng từ 200 mg -1200 mg tùy từng chế phẩm.

- Chống chỉ định giống nhau với tất cả các thuốc cùng nhóm:
 - + Giảm chức năng gan, thận và sỏi mật.
 - + Người có thai, cho con bú, trẻ em dưới 10 tuổi.

2.3. Dẫn xuất statin: Các thuốc nhóm này ức chế HMG -CoA nên làm giảm LDL-cholesterol từ 25 -45% tùy theo từng thuốc và liều lượng.

Tác dụng hạ triglycerid nên được lựa chọn ưu tiên trong những trường hợp tăng cholesterol máu đặc biệt typ II, III, IV và V.

- + Thuốc có tác dụng không mong muốn giống nhau:
 - Đau cơ, tiêu cơ vân, sẩn ngứa, đau đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa và tăng cao transaminase trong máu.

2.4. Probucol (Lorelco, Lurselle): Có cấu trúc hoàn toàn khác với các thuốc đã nêu trên. Rất tan trong lipid nhưng hấp thu kém. Thức ăn làm tăng sự hấp thu thuốc. Do tan trong lipid, nên thuốc đọng lại lâu trong

cơ thể. Sau khi ngừng thuốc 6 tháng, thuốc chỉ giảm 80% so với nồng độ tối đa trong máu.

- Viên 250 mg, ngày uống 500mg chia 2 lần.

2.5. D-Thyroxin: D-Thyroxin là đồng phân quay phải của L - Thyroxin mất một số tác dụng của hormon tuyến giáp, nhưng lại có tác dụng hạ lipoprotein máu mạnh do tăng chuyển cholesterol thành acid mật và tăng thải sterol qua phân.

Được chỉ định cho trẻ em có lipoprotein máu cao.

Liều khởi đầu 1mg, sau đó tăng dần, tối đa 4-8 mg/24 giờ.

2.6. Các acid béo không no đa trị họ omega 3: Trong dầu một số loại cá đặc biệt là cá hồi, cá ngừ, cá trích, cá thu có chứa một số acid béo không no đa trị họ Omega 3 có tác dụng làm giảm triglycerid và VLDL nhưng ít ảnh hưởng đến LDL và HDL-cholesterol trong máu.

III. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPOPROTEIN MÁU

Để hạn chế nguy cơ gây bệnh tim mạch cần phải hạ LDL và tăng HDL trong máu. Cần phải áp dụng một số nguyên tắc sau:

- Trước tiên phải có chế độ ăn thích hợp để duy trì trọng lượng bình thường và giảm lipoprotein máu.

- Điều trị nguyên nhân gây tăng lipoprotein máu như : Đái tháo đường, suy giáp, hội chứng thận hư, tăng ure máu.

- Giảm hoặc chấm dứt các nguy cơ gây tăng lipoprotein máu như hút thuốc lá, uống rượu, dùng các thuốc corticoid, thuốc tránh thai.

- Tăng cường hoạt động thể lực.

- Sau 3 - 6 tháng thay đổi chế độ ăn, tăng cường hoạt động thể lực và điều trị các nguyên nhân và loại bỏ các nguy cơ mà lipoprotein máu vẫn cao thì phải dùng thuốc hạ lipoprotein máu.

- Tùy theo cơ chế tác dụng, các thuốc có thể được dùng riêng rẽ hoặc phối hợp 2 hoặc 3 thuốc có cơ chế khác nhau để đạt được tác dụng hiệp đồng trong điều trị.

BÀI 26: THUỐC ĐIỀU TRỊ CAO HUYẾT ÁP

I. ĐẠI CƯƠNG

- Tăng huyết áp (THA) thường được chia thành hai loại:
 + Tăng huyết áp thứ phát: Khi huyết áp tăng chỉ là một triệu chứng của những tổn thương ở một cơ quan như thận, nội tiết, tim mạch, não. Điều trị nguyên nhân, huyết áp sẽ trở lại bình thường.

+ Tăng huyết áp nguyên phát: Khi nguyên nhân chưa rõ, lúc đó được gọi là bệnh tăng huyết áp.

- Cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp rất phức tạp. Huyết áp phụ thuộc vào lưu lượng của tim và sức cản ngoại vi. Hai yếu tố này lại phụ thuộc vào hàng loạt các yếu tố khác, như hoạt động của hệ thần kinh trung ương và thần kinh thực vật, của vỏ và tuỷ thượng thận, của hormon chống bài niệu (ADH), của hệ renin - angiotensin - aldosteron, của tình trạng cơ tim, tình trạng thành mao mạch, khối lượng máu, thăng bằng muối và thể dịch.

Một yếu tố quan trọng trong tăng huyết áp là lòng các động mạch nhỏ và mao mạch thu hẹp lại.

Phần lớn không tìm được nguyên nhân tiên phát của tăng huyết áp, vì vậy phải dùng thuốc tác động lên tất cả các khâu của cơ chế điều hòa huyết áp để làm giãn mạch, giảm lưu lượng tim dẫn đến hạ huyết áp. Tất cả đều là thuốc chữa triệu chứng và nhiều thuốc đã được trình bày trong các phần có liên quan.

II. PHÂN LOẠI THUỐC CHỮA TĂNG HUYẾT ÁP

Dựa vào cơ chế tác dụng có thể chia thành các nhóm chính :

1. Thuốc lợi niệu (làm giảm thể tích tuần hoàn)

- Nhóm thiazid
- Thuốc lợi niệu quai

2. Thuốc huỷ giao cảm

- Tác dụng trung ương (methyldopa, clonidin)
- Thuốc liệt hạch (trimethaphan)
- Thuốc phong toả noron (guanethidin, reserpin)
- Thuốc chẹn beta (propranolol, metoprolol)

- Thuốc chẹn alpha (prazosin, phenoxybenzamin)

3. Thuốc giãn mạch trực tiếp

- Giãn động mạch (hydralazin, minoxidil, diazoxid)
- Giãn động mạch và tĩnh mạch (nitroprussid)

4. Thuốc chẹn kênh calci (Nifedipin, felodipin, amlodipin)

5. Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (Captopril, enalapril)

6. Thuốc đối kháng tại receptor angiotensin II (Losartan, Irbesartan)

III. ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP VÔ CĂN

Vì THA vô căn mang tính chất rất đa dạng nên việc điều trị cũng cần “cá thể hóa” để vừa có hiệu quả, vừa có thể dung nạp được.

1. Ai cần điều trị ?

- Mọi người khi có huyết áp 140 - 90 mmHg
- Khi có tổn thương cơ quan đích hoặc có đái tháo đường, mặc dù huyết áp còn ở giới hạn trên (130-139 / 85-89 mmHg).

2. Cách điều trị

2.1. Phương pháp không dùng thuốc: Ăn giảm muối, giảm rượu, giảm cân, thể dục đều, nhẹ nhàng

2.2. Thuốc

Cần cá thể hóa, vì thể cần điều trị thử

- Lúc đầu dùng lợi niệu, chẹn β , chẹn kênh calci và thậm chí cả các thuốc khác. Lúc đầu nên chọn một loại thuốc.
- Khi một thuốc không cho kết quả mong muốn:

Không nên tăng liều vì sẽ có tác dụng phụ : thuốc lợi niệu (rối loạn chuyển hóa), chẹn β (tác dụng trung ương, chậm nhịp tim), chẹn kênh Ca (phù, đánh trống ngực, nhức đầu, nóng mặt), chẹn α_1 (hạ HA thể đứng).

Thay thuốc khác

Phối hợp thuốc có cơ chế khác nhau

Một thuốc hạ HA có thể gây phản ứng bù trừ, làm giảm tác dụng của chính nó. Dùng phối hợp để ngăn chặn phản ứng bù trừ. Thí dụ

thuốc lợi niệu làm thải Na, gây tăng renin (dùng thuốc ức chế ECA), thuốc chẹn kênh Ca gây tăng nhịp tim phản xạ (dùng chẹn β).

Hiện có viên thuốc phối hợp sẵn. Tiện dụng nhưng không hay vì không “cá thể hóa” được.

Trong những năm gần đây, việc điều trị THA đã trở nên đơn giản hơn trước rất nhiều nhờ có nhiều loại thuốc hiệu quả. Vấn đề là phải cá thể hóa trong điều trị để mỗi bệnh nhân có thể tìm được cho mình một thuốc thích hợp vừa có hiệu quả, vừa dung nạp tốt.

IV. TIÊU CHUẨN THUỐC HẠ HUYẾT ÁP LÝ TƯỞNG

- Có tác dụng hạ huyết áp tốt
 - + Hạ HA từ từ, êm dịu, kéo dài
 - + Giảm cả số tối đa và số tối thiểu
 - + Giảm cả ở người trẻ và người cao tuổi
 - + Làm mất đỉnh tăng huyết áp trong ngày
- Không làm mạch nhanh do đó không làm tăng công cơ tim và tăng nhu cầu oxy.
 - Không làm mạch chậm, tránh được nghẽn nhĩ - thất
 - Không làm giảm sức co bóp của cơ tim, nhất là thất trái
 - Dùng được cho nhiều đối tượng: suy thận, tiểu đường, lipid máu
 - Khi ngừng thuốc, không có nguy cơ "phản hồi".

V. TÁC DỤNG

Các thuốc phong bế beta làm giảm lực đập của tim, do vậy hạ thấp áp lực của máu lưu thông.

Các thuốc lợi tiểu làm gia tăng bài xuất muối và nước ra nước tiểu, mặc dù bằng cách này huyết giảm không rõ rệt.

Các thuốc khác làm giãn mạch, làm giảm sự đề kháng của dòng máu, do đó làm giảm huyết áp.

VI. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Ngoài tác dụng phụ điển hình của các nhóm đặc biệt tất cả các thuốc chống cao huyết áp thể gây chóng mặt và ngất vì huyết áp giảm quá nhiều. Cần xác định đúng liều thuốc.

***Chú ý:** Không bao giờ ngưng đột ngột thuốc chống cao huyết áp

vì nó có thể gây cơn huyết áp kịch phát. Chọn nhóm thuốc dùng điều trị cao huyết áp, tránh các biến chứng như đột quỵ, nhồi máu cơ tim, suy tim và suy thận

BÀI 27: THUỐC LỢI TIỂU

I. ĐẠI CƯƠNG

Thuốc lợi niệu phải là thuốc làm tăng thải trừ Na^+ , kèm theo là thải trừ nước lấy từ dịch ngoài tế bào.

Trên người không bị phù, thuốc lợi niệu vẫn có tác dụng. Đó là cơ sở để sử dụng nó trong điều trị cao huyết áp: Làm giảm Na^+ của thành mạch sẽ làm tăng tác dụng của thuốc hạ áp và giảm tác dụng của các hormon gây co mạch.

Ngoài tác dụng ức chế chọn lọc tái hấp thu Na^+ , các thuốc lợi niệu còn có ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự bài xuất của một số điện giải hoặc các chất khác: K^+ , Cl^- , HCO_3^- , acid uric và gây ra các rối loạn khi dùng kéo dài

Để hiểu rõ cơ chế và các tác dụng không mong muốn của thuốc lợi niệu, cần nhắc lại quá trình vận chuyển của một số ion khi qua thận.

1. Vận chuyển của Na: Ở ống lượn gần, khoảng 70 - 80% Na^+ được tái hấp thu dưới ảnh hưởng của carbonic anhydrase. Ở đoạn lên của quai Henle, Na^+ tiếp tục được tái hấp thu khoảng 15 - 20%, theo cơ chế cùng vận chuyển 1Na^+ , 1K^+ và 2Cl^- . Ở ống lượn xa, tái hấp thu Na^+ (0 - 10%) phụ thuộc vào bài xuất K^+ và H^+ .

Kết quả cuối cùng là sau khi lọc qua cầu thận (25.000 mEq/ 24h), Na^+ được tái hấp thu tới 98- 99%, chỉ thải trừ 20 - 400 mEq/ 24h.

2. Vận chuyển K^+ : K^+ qua cầu thận được tái hấp thu hoàn toàn ở ống lượn gần. Sự có mặt của K^+ trong nước tiểu là do được bài xuất ở ống lượn xa bằng các quá trình sau

- Ảnh hưởng của aldosteron: Thải K^+ và tái hấp thu Na^+
- Ảnh hưởng của trạng thái thăng bằng acid- base: H^+ và K^+ là 2 ion được thải trừ tranh chấp ở ống lượn xa.

3. Bicarbonat: Ở ống lượn gần, 4/5 bicarbonat lọc qua cầu thận được tái hấp thu. Phần còn lại hầu như sẽ bị tái hấp thu nốt ở ống lượn xa.

4. Vận chuyển nước: Ở ống lượn gần, nước được tái hấp thu thụ động theo các chất điện giải. Nước tiểu trong lòng ống đặng trưng.

Ở nhánh xuống của quai Henle, nước được tái hấp thu đơn thuần, không kèm theo điện giải, nước tiểu ngày càng ưu trương. Ở nhánh lên của quai Henle, nước không thấm qua được, trong khi Na^+ lại được tái hấp thu, nên nước tiểu dần dần trở thành nhược trương. Vì vậy, phần cuối của nhánh lên và phần đầu của ống lượn xa được gọi là đoạn pha loãng.

Như vậy, cầu thận lọc 130 ml/ phút và bài xuất nước tiểu là 1 ml/ phút (1440 ml/ 24h). Nghĩa là trên 99% nước tiểu lọc qua cầu thận được tái hấp thu. Rõ ràng là muốn có tác dụng lợi niệu nhanh không phải là làm tăng sức lọc của cầu thận mà là cần ức chế quá trình tái hấp thu của ống thận.

II. CÁC THUỐC LỢI TIỂU

Mỗi thuốc lợi niệu thường tác dụng ở một vị trí nhất định của ống thận, làm thay đổi thành phần ion nước tiểu trong lòng ống thận.

1. Thuốc lợi niệu làm giảm K^+ máu: Các thuốc này do tác dụng làm tăng thải Na^+ ở đoạn trên của ống lượn nên ở đoạn cuối của nó có phản ứng tăng thải K^+ để giữ Na^+ .

1.1. Thuốc phong toã carbonic anhydrase (CA): Còn gọi là sulfamid lợi niệu. Đều có nhóm sulfonamid ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) trong công thức, nhưng không có tác dụng kìm vi khuẩn. Vì có nhiều thuốc lợi niệu tốt hơn nên thuốc này không còn được dùng để lợi niệu.

1.2. Nhóm thiazid (benzothiadiazid): Trong phân tử có 2 nhóm sulfonamid ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$).

* Chỉ định:

- Phù các loại: Tim, gan, thận, có thể gây thiếu máu thai và teo thai
- Tăng huyết áp: Dùng riêng hoặc dùng cùng với các thuốc hạ áp khác, vì có tác dụng hiệp đồng.
- Tăng calci niệu không rõ nguyên nhân dễ dẫn đến sỏi niệu.

* Chế phẩm:

- Diazoxid: Có tác dụng ngược với chlorothiazid, giữ Na^+ , nhưng có tác dụng giãn mạch, hạ huyết áp.
- Hydrochlorothiazid: Do bão hòa đường nối 3 - 4, đã có tác dụng

thải trừ Na^+ mạnh gấp 10 chlorothiazid.

Hiện nay có thêm một số chế phẩm mới:

- Chronexan (Xipamid): Viên 20 mg, uống liều duy nhất buổi sáng 10 - 40 mg

- Hygroton (Chlorthalidone): Viên 25 mg, uống 1 lần vào buổi sáng, 1 - 2 viên

- Fludex (Indapamid): Viên 2,5 mg, Natrilix viên 1,5 mg.

1.3. Thuốc lợi niệu tác dụng mạnh hay thuốc lợi niệu "quai"

Đó là nhóm thuốc có tác dụng rất mạnh so với các thuốc lợi niệu đã biết và vị trí tác dụng là ở đoạn phình to của nhánh lên quai Henle.

* Chỉ định: Như nhóm thiazid, vì có tác dụng nhanh nên còn được dùng trong cấp cứu: Con phù nặng, phù phổi cấp, con tăng huyết áp, tăng calci huyết cấp tính.

* Chế phẩm:

- Ethacrynic acid (Edecrin): Viên 25 hoặc 50 mg. Uống 50 - 200 mg/ ngày. Ống bột Edecrin natri 50 mg. Tiêm TM 50 mg hoặc 0,5mg/kg.

- Furosemid (Lasix, Lasilix, Trofurit): Viên 20, 40 và 80 mg. Uống 20 - 80 mg/ ngày. Ống 2 ml = 20 mg. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 1 - 2 ống

- Bumetanid (Bumex): Mạnh hơn furosemid 40 lần. Viên 0,5- 1,0 và 2,0 mg. Uống 0,5 - 2,0 mg. Ống 0,5- 1,0 mg. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,5 - 1,0 mg.

2. Thuốc lợi niệu giữ kali - máu (giảm thải trừ K^+): Các thuốc thuộc nhóm này tác dụng ở phần cuối ống lượn xa, do ức chế tái hấp thu Na^- bằng cơ chế trao đổi với bài xuất K^+ , vì thế làm giảm bài xuất K^+ . Đồng thời làm tăng thải trừ bicarbonat, giảm bài xuất H^+ cho nên nước tiểu nhiễm base.

2.1. Thuốc đối lập với aldosteron

- Spironolacton (Aldacton): Công thức gần giống với aldosteron. Tác dụng thải trừ Na^+ của thuốc phụ thuộc vào số lượng aldosteron bài tiết và bị ức chế. Tác dụng xuất hiện chậm sau 12- 24 giờ.

Viên 25 mg. Uống mỗi ngày 2 - 4 viên.

2.2. Thuốc không đối lập với aldosteron

- Triamteren (Teriam): Còn gọi là kháng aldosteron giả.

Công thức hoàn toàn không giống với aldosteron nên không có tác dụng tranh chấp với aldosteron.

Nang 100 mg. Uống 1 - 2 nang/ ngày

- Amilorid (Modamid): Thái Na^+ , lưu K^+ mạnh hơn triamteren.

Viên 5 mg. Uống mỗi ngày 1 viên. Không vượt quá 20 mg/ ngày

3. Thuốc lợi niệu thẩm thấu: Thuốc lợi niệu thẩm thấu dùng để chỉ một số chất hòa tan có các tính chất sau:

- Được lọc tự do qua cầu thận
- Được hấp thu có giới hạn khi qua ống thận
- Hầu như không có hoạt tính dược lý

Những chất này được dùng với số lượng tương đối lớn để làm thay đổi một cách có ý nghĩa nồng độ osmol trong huyết tương hay trong nước lọc cầu thận, hoặc dịch ống thận.

Hiện chỉ có mannitol là được dùng nhiều hơn cả.

* Chỉ định: Do không thải trừ Na^+ nên không dùng được trong các chứng phù. Thường dùng để phòng ngừa đái ít sau mổ, sau chấn thương, tăng áp lực trong sọ, hoặc làm tăng lợi niệu trong các trường hợp nhiễm độc để thải trừ chất độc.

Chống chỉ định: Mất nước trong tế bào, suy tim

* Chế phẩm:

- Mannitol: Dung dịch 10 - 20% đựng trong lọ 250 - 500 và 1000 ml dùng truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

BÀI 28: THUỐC TÁC DỤNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

I. CƠ CHẾ ĐÔNG MÁU

Đông máu là một quá trình máu chuyển từ thể lỏng thành thể đặc do chuyển fibrinogen thành fibrin không hòa tan và các sợi fibrin này bị trùng hợp tạo thành mạng lưới giam giữ các thành phần của máu làm máu đông lại.

Bình thường, trong máu và trong các mô có các chất gây đông và chất chống đông, nhưng các chất gây đông ở dạng tiền chất, không có hoạt tính. Khi mạch máu bị tổn thương sẽ hoạt hóa các yếu tố đông máu theo kiểu dây truyền làm cho máu đông lại. Quá trình đông máu xảy ra qua 3 giai đoạn:

- Giai đoạn tạo thành phức hợp prothrombinase (1)
- Giai đoạn tạo thành thrombin (2)
- Giai đoạn tạo thành fibrin (3)

II. THUỐC LÀM ĐÔNG MÁU

1. Thuốc làm đông máu toàn thân

1.1. Vitamin K (*K: Koagulation - đông máu*)

Chỉ định và liều dùng: Vitamin K có thể uống hoặc tiêm bắp, dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch với liều 100 - 200mg/ngày cho những bệnh nhân:

- Thiếu vitamin K do nguyên nhân khác nhau.
- Chuẩn bị phẫu thuật (để phòng chảy máu trong và sau phẫu thuật). Những trường hợp này phải dùng thuốc trước 2 -3 ngày.
- Giảm prothrombin máu
- Ngộ độc dẫn xuất coumarin.

1.2. *Calci clorid*: Ca^{++} cần để hoạt hóa các yếu tố VIII, IX và X để chuyển hóa prothrombin sang thrombin .

Liều trung bình: Uống 2 - 4g mỗi ngày, Tiêm tĩnh mạch cho những trường hợp chảy máu: 20ml dung dịch 5%. Thuốc tiêm ra ngoài tĩnh mạch sẽ gây loét. Tuyệt đối cấm tiêm bắp thịt.

1.3. *Coagulen*: Là tinh chất máu toàn phần, đặc biệt có tinh chất của tiểu cầu. Uống 1-5 ống mỗi ngày (ống 20ml).

Hemocoagulen: Ống tiêm 5ml. Trường hợp nặng, 4 ống mỗi ngày.

1.4. Carbazochrom (Adrenoxyl): Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch, nên làm giảm thời gian chảy máu. Tác dụng sau khi tiêm 6-24 giờ. Tiêm bắp 1,5 - 4,5 mg mỗi ngày hoặc uống 10 -30 mg mỗi ngày.

Chữa chảy máu do giòn mao mạch hoặc phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt.

1.5. Ethamsylat và dobesilat calci: Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch. Dùng phòng chảy máu cấp trong phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt, rong kinh.

Mỗi ngày tiêm bắp 250 -500mg hoặc uống 750 -1500mg.

1.6. Vitamin P (flavonoid, rutosid rutin và dẫn xuất): Rutosid và dẫn xuất nguồn gốc thực vật có hoạt tính vitamin P.

Uống 20 -40mg mỗi ngày, chữa giòn mao mạch và tăng tính đàn hồi mạch máu, có tác dụng sau khi uống 6 giờ.

2. Thuốc làm đông máu tại chỗ

2.1. Enzym làm đông máu

* Thrombokinas (prothrombinase): Là tinh chất của phủ tạng động vật, có chứa thrombokinas và cả những yếu tố đông máu khác. Dùng khi chảy máu ít, tại chỗ, thường xuyên (chảy máu cam, răng).

* Thrombin: Chuyển fibrinogen thành fibrin đơn phân, rồi thành fibrin polymer không tan trong huyết tương.

Chỉ dùng tại chỗ, tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch (vì máu đang chảy sẽ gây đông máu nguy hiểm).

2.2. Những loại khác

- Các keo cao phân tử giúp tăng nhanh đông máu: Pectin, albumin
- Gelatin, fibrin dạng xốp tăng diện tiếp xúc, qua đó hủy tiểu cầu nhiều hơn, máu đông nhanh hơn.

- Muối kim loại nặng: Làm biến chất albumin, kết tủa fibrinogen và các protein khác của máu. Hay dùng dung dịch FeCl_3 10% bôi tại chỗ hoặc tắm bông FeCl_3 đắp lên vết thương.

- Thuốc làm săn se: Làm co mao mạch nhỏ, nên chống đông.

Thường dùng tanin, muối Al, Pb, Zn hoặc $KmnO_4$ pha loãng.

III. THUỐC CHỐNG ĐÔNG MÁU

1. Thuốc dùng ở phòng thí nghiệm và ngoài cơ thể: Để giảm vỡ tiểu cầu, ống nghiệm phải tráng parafin, colodion. Ống nghiệm bằng pyrex làm máu đông chậm hơn loại bình thường.

- Dùng natri oxalat, natri fluorid để ngăn tác động của Ca^{++} .
- Natri citrat tạo phức hợp với Ca^{++} .

2. Thuốc dùng ở lâm sàng: Trong thực tế hay dùng ba loại

- Ức chế sự tổng hợp của các yếu tố đông máu ở gan (yếu tố II, VII, IX, X): Loại dẫn xuất coumarin, indandion.
- Ức chế tác dụng của các yếu tố đông máu: Heparin.
- Chống kết dính tiểu cầu: Aspirin, dipyridamol, ticlopidin...

IV. THUỐC CHỐNG KẾT DÍNH TIỂU CẦU

Sự kết dính tiểu cầu là yếu tố tạo ra mảng xơ vữa động mạch và gây nên tắc mạch. Một số thuốc chống kết dính tiểu cầu để phòng và điều trị huyết khối như:

1. Aspirin (acid acetylsalicylic)

- Chỉ định: Dùng aspirin trong phòng và điều trị huyết khối động - tĩnh mạch với liều duy trì 75 mg/ngày.

2. Dipyridamol (Persantone, Peridamol)

- Chỉ định: Thuốc được phối hợp với warfarin trong phòng huyết khối ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo.

3. Ticlopidin (Ticlid): Thuốc được dùng để phòng huyết khối ở bệnh nhân bị bệnh tổn thương mạch não hoặc mạch vành với liều 500mg/ngày.

4. Clopidogrel (Plavix): Uống liều duy nhất 75mg/ngày để phòng đông vón tiểu cầu.

5. Các chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa receptor: Glycoprotein IIb/IIIa có vai trò làm tăng sự gắn của fibrinogen vào receptor trên tiểu cầu. Một số thuốc gắn vào glycoprotein IIb/IIIa receptor ngăn cản sự gắn của fibrinogen vào tiểu cầu có tác dụng chống đông vón tiểu cầu.

BÀI 29: VITAMIN

I. ĐẠI CƯƠNG

- Vitamin là những chất hữu cơ mà tế bào người và động vật không thể tự tổng hợp (trừ vitamin D), có mặt trong thức ăn với số lượng nhỏ, cấu trúc hoàn toàn khác với glucid, protid và lipid nhưng rất cần thiết cho một số phản ứng chuyển hóa giúp duy trì sự phát triển và sự sống bình thường, khi thiếu hụt sẽ gây nên bệnh lý đặc hiệu.

- Tùy theo giới và giai đoạn phát triển của cơ thể, nhu cầu vitamin rất khác nhau.

- Có thể gặp thừa hoặc thiếu vitamin. Sự thiếu hụt vitamin do nhiều nguyên nhân và đồng thời có thể thiếu nhiều loại vitamin. Do vậy, trong điều trị cần phải tìm nguyên nhân và phối hợp nhiều loại vitamin khác nhau. Thực tế có thể gặp thừa vitamin, đặc biệt là các vitamin tan trong dầu.

- Dựa vào tính chất hòa tan trong nước hay dầu các vitamin được xếp thành 2 nhóm:

+ Các vitamin tan trong dầu: vitamin A, D, E, K thải trừ chậm, thừa sẽ gây nên bệnh lý thừa vitamin.

+ Các vitamin tan trong nước: vitamin nhóm B (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12) và vitamin C thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể, nhưng nếu dùng liều cao cũng gây nên ngộ độc.

II. VITAMIN TAN TRONG DẦU

1. Vitamin A

1.1. Nguồn gốc- cấu trúc và tính chất: Vitamin A có 3 dạng retinol, retinal và acid retionic.

Có 3 tiền vitamin A: α , β , γ - caroten. β - caroten có nhiều trong củ, quả có màu như gấc, cà rốt hoặc rau xanh.

1.2. Vai trò sinh lý

- Trên thị giác: Chủ yếu là retinol và retinal rất quan trọng trong hoạt động của thị giác. Nếu thiếu sẽ gây ra bệnh quáng gà, khô mắt, loét giác mạc.

- Trên biểu mô và tổ chức da: Đặc biệt acid retinoic kích thích

biệt hóa tế bào biểu mô, sinh tiết nhày, ức chế sự sừng hóa tế bào biểu mô.

- Trên chức năng miễn dịch: Vitamin A tăng sức đề kháng của cơ thể. Thiếu nó kích thích của tổ chức lympho thay đổi. β -caroten làm tăng hoạt động của tế bào diệt (Killer cell), tăng sự nhân lên của tế bào lympho B và T.

1.3. Dấu hiệu thiếu hụt vitamin A: Khi thiếu vitamin A có các triệu chứng tăng sừng hóa biểu mô, da khô, nhiễm trùng da, quáng gà, khô màng tiếp hợp, khô giác mạc có thể gặp viêm loét giác mạc dễ dẫn đến mù loà và cơ thể dễ bị nhiễm trùng hô hấp, tiết niệu, sinh dục và chậm lớn, chán ăn.

1.4. Dấu hiệu thừa vitamin A: Uống liều cao kéo dài dễ gây thừa vitamin A, biểu hiện: Da khô, tróc vảy, ngứa, viêm da, rụng tóc, đau xương, tăng áp lực nội sọ, đau đầu, chán ăn, mệt mỏi, dễ bị kích thích và có thể gặp xuất huyết.

1.5. Dược động học: Trên 90% retinol trong khẩu phần ăn dưới dạng retinolpalmitat. Nhờ enzym lipase của tụy ester này bị thủy phân giải phóng retinol để hấp thu. Retinol được hấp thu hoàn toàn ở ruột nhờ protein mang retinol CRBP (cellular retinol binding protein). Trong máu retinol gắn vào protein đi vào các tổ chức và được dự trữ ở gan, giải phóng ra protein mang retinol. Vitamin A thải qua mật dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và có chu kỳ gan - ruột.

1.6. Chỉ định và liều dùng

- Chỉ định: Bệnh khô mắt, quáng gà, trẻ chậm lớn dễ mắc các bệnh nhiễm trùng, suy dinh dưỡng. Bệnh trứng cá, da, tóc, móng khô, bệnh á sừng, bệnh vẩy nến, các vết thương, vết bang. Hỗ trợ trong điều trị ung thư da, cổ tử cung, đại tràng, phổi và phòng - chống lão hoá .

- Chế phẩm và liều dùng: Uống 5000 đơn vị mỗi ngày hoặc cách 10 - 15 ngày uống 50.000 đơn vị. - Viên nang, viên nén 5000 , 50000 đơn vị.

+ Phụ nữ có thai uống dưới 2500 đơn vị/ ngày.

2. Vitamin D

2.1. Nguồn gốc: Vitamin D1 là hỗn hợp chống còi xương.

- Ergocalciferol (D2) chất tổng hợp thường dùng trong điều trị.
- Cholecalciferol (D3) có nguồn gốc tự nhiên có thể chiết xuất từ dầu gan cá và một số cây họ cà hoặc cơ thể tự tổng hợp dưới tác dụng của tia cực tím.

2.2. Vai trò sinh lý: Tăng hấp thu calci ở ruột và tái hấp thu calci ở ống thận do kích thích tăng sinh các carrier vận chuyển calci. Tăng tích tụ calci trong xương, giảm bài tiết phosphat. Oxy hóa citrat giúp hòa tan phức hợp và điều hòa nồng độ calci.

2.3. Dấu hiệu thiếu vitamin D: Thiếu vitamin D có dấu hiệu giảm calci và phosphat trong máu, có thể gặp cơn hạ calci máu. Thiếu lâu dài dẫn đến còi cứng ở trẻ em và nhuyễn xương ở người lớn.

2.4. Dấu hiệu thừa vitamin: Liều trên 50.000 đơn vị / ngày có thể gây ngộ độc cả trẻ em và người lớn. Khi ngộ độc có biểu hiện tăng calci máu, chán ăn, mệt mỏi, đái nhiều, khát nước, nôn, ỉa chảy, rối loạn tâm thần. Tăng calci máu kéo dài gây calci hóa các tạng và có thể gặp suy thận.

2.5. Dược động học: Vitamin D được hấp thu ở ruột non. Trong máu vitamin D được gắn vào α - globulin và được tích lũy ở gan và tổ chức mỡ. Để tạo thành chất có tác dụng, vitamin D phải được hydroxyl hóa. Thải trừ chủ yếu qua mật, phần nhỏ thải qua nước tiểu.

2.6. Chỉ định- chế phẩm và liều dùng

- Chỉ định:
 - + Phòng và chống còi xương ở trẻ em, phòng và chống loãng xương, nhuyễn xương ở người lớn, người gãy xương lâu lành.
 - + Phòng và chống co giật trong suy cận giáp.
- Liều dùng
 - + Phòng bệnh (trẻ em): uống 500 - 1000 đơn vị/ ngày hoặc cách 6 tháng uống liều duy nhất 200.000 đơn vị.
 - + Điều trị còi xương: uống 10.000 - 20.000 đơn vị (chia 3 lần/ ngày).
 - + Chống co giật do suy cận giáp: uống hoặc tiêm bắp 50. 000

đến 200.000 đơn vị/ ngày. Tuần dùng 2 lần.

3. Vitamin E

3.1. Nguồn gốc- cấu trúc- tính chất: Vitamin E có nhiều trong các hạt ngũ cốc, lúa mì, ngô, đậu, giá đỗ, dầu lạc, dầu olive, rau xanh, gan, mỡ, bơ, lòng đỏ trứng. Mặt tác dụng trong không khí, tia cực tím, nhiệt độ cao và peroxid.

3.2. Vai trò sinh lý

- Tăng lượng tinh trùng và khả năng thụ thai, làm tổ của trứng.
- Ngăn cản sự tạo thành gốc tự do, làm vững bền màng tế bào đặc biệt khi có mặt vitamin C và các chất có chứa nhóm SH.
- Tăng hấp thu và dự trữ vitamin A, nhưng lại làm giảm một số triệu chứng của sự thừa vitamin A.

3.3. Dấu hiệu thiếu hụt vitamin E: Nhu cầu hàng ngày của người lớn là 10 - 30 mg. Thiếu hụt kéo dài sẽ gặp một số triệu chứng sau: Giảm phản xạ, giảm nhạy cảm xúc giác, yếu cơ, teo cơ phì đại, giảm sản xuất tinh trùng, giảm khả năng thụ thai, doạ xảy thai, đẻ non, tổn thương cơ tim, thiếu máu, tan máu và rung giật nhãn cầu.

3.4. Dấu hiệu thừa vitamin E: Dùng liều cao gây buồn nôn, nôn, đầy hơi, đi lỏng, viêm ruột hoại tử. Tiêm tĩnh mạch có thể gây rối loạn chức năng gan - thận.

3.5. Dược động học: Sau khi thủy phân ở ruột non, thông qua các hạt vi dưỡng chấp đi vào dòng bạch huyết vào máu. Trong máu gắn vào β -lipoprotein và được phân phối vào hầu hết các tổ chức. Dự trữ nhiều trong gan và tổ chức mỡ. Đi qua hàng rào rau thai kém.

3.6. Chỉ định và liều dùng

- Chỉ định: Doạ xảy thai, phụ nữ bị xảy thai liên tiếp, vô sinh, rối loạn kinh. Teo cơ, thiếu máu, tan máu, bệnh xơ cứng bì và lipid máu cao.

Chống lão hóa: Vitamin E được phối hợp với coenzym Q, acid amin chứa lưu huỳnh hoặc β - caroten, vitamin C và selen.

- + Cận thị tiến triển do giảm sự oxy hoá của β - caroten.
- Liều dùng: Thuốc có thể uống hoặc tiêm bắp. Liều thường dùng

cho người có biểu hiện thiếu hụt cao gấp 4 - 5 lần nhu cầu hoặc 40 -50 mg/ngày.

III. VITAMIN TAN TRONG NƯỚC

1. Vitamin B1 (thiamin)

1.1. Nguồn gốc, cấu trúc và tính chất: Có nhiều trong men bia (6 - 10 mg/ 100g), cám gạo, đậu tương. Ngoài ra có lượng nhỏ vitamin B1 trong sữa, trứng, thịt, gan, thận. Không ổn định với ánh sáng và độ ẩm. Ổn định tính chất ở pH = 4.

1.2. Vai trò sinh lý: Dạng hoạt tính của thiamin là thiaminpyrophosphat có vai trò một coenzym của decarboxylase, transketolase giúp cho quá trình chuyển hóa pyruvat. Khi thiếu thiamin nồng độ pyruvat trong máu tăng cao và transketolase trong hồng cầu giảm rõ rệt. Tham gia tổng hợp acetylcholin và khử carboxyl của valin, leucin.

1.3. Dấu hiệu thiếu hụt: Khi thiếu vitamin B1 có thể làm cho cơ thể mệt mỏi, chán ăn, giảm trí nhớ, đau, viêm dây thần kinh, giảm trương lực cơ. Nếu thiếu nặng và kéo dài dẫn đến bệnh tê phù và suy tim.

1.4. Dược động học: Hấp thu ở ruột nhờ quá trình vận chuyển tích cực. Bão hòa hấp thu với liều 8 - 15 mg, nhưng dùng cùng với thức ăn sẽ tăng sự hấp thu. Thiamin được tập trung cao nhất ở gan, não, thận, tim. Khi các mô quá nhu cầu thiamin sẽ bị thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa, hoặc dạng pyrimidin.

1.5. Chỉ định và liều dùng

- Chỉ định: Viêm đau dây thần kinh, đặc biệt ở người nghiện rượu, mang thai. Rối loạn tiêu hóa như chán ăn, khó tiêu, ỉa chảy, viêm loét đại tràng. Bệnh tim mạch, người được nuôi dưỡng nhân tạo và nhược cơ.

- Liều dùng:

+ Người lớn uống 0,04 - 0,1g/ ngày hoặc tiêm bắp 0,05 g/ ngày. Liều cao 0,1- 1,0g/ ngày, điều trị viêm dây thần kinh, đau khớp.

Không tiêm trực tiếp vitamin B1 vào tĩnh mạch gây shock có thể dẫn đến tử vong. Có thể pha 100 mg thiamin trong 1 lít dung dịch glucose để nhỏ giọt tĩnh mạch.

2. Vitamin B2 (Riboflavin): Vitamin B2 có màu vàng và có mặt trong hầu hết các thực phẩm, vi khuẩn ở ruột có khả năng tổng hợp vit B2. Ít tan trong nước hơn các vitamin nhóm B khác và dễ bị phân huỷ trong môi trường nước và base, là thành phần cấu tạo nên Flavomononucleotid (FMN) và Flavoadenindinucleotid (FAD). FMN và FAD là cofactor của oxydase và dehydrogenase giúp tăng cường chuyển hóa glucid, lipid, protid và vận chuyển điện tử trong chuỗi hô hấp tế bào. Ở những người nuôi dưỡng nhân tạo, viêm da, niêm mạc, thiếu máu và rối loạn thị giác có thể uống vitamin B2 (5- 10 mg/ ngày).

3. Vitamin B3 (Acid nicotinic, Niacin, Vitamin PP)

Xin xem bài thuốc hạ lipoprotein máu.

4. Vitamin B5 (Dexpanthenol, Acid panthothenic): Vitamin B5 Có mặt trong hầu hết các loại thực phẩm, là thành phần rất quan trọng cấu tạo nên coenzym A, giúp cho sự chuyển hóa glucid, lipid, tổng hợp các sterol trong đó có hormon steroid và porphyrin. Thuốc được chỉ định trong rối loạn chuyển hóa do các nguyên nhân khác nhau, bệnh ngoài da, chóng mặt do kháng sinh aminoglycosid gây ra, phòng và chống sóc sau mổ và viêm nhiễm đường hô hấp.

5. Vitamin B6 (Pyridoxin): Vitamin B6 có mặt trong nhiều loại thực phẩm giống vitamin B1 và rất dễ phân huỷ ở nhiệt độ cao hoặc chất oxy hóa hay tia cực tím. B6 tham gia tổng hợp GABA và chuyển hóa B12, acid folic. Có thể gặp thiếu vitamin B6 ở người suy dinh dưỡng hoặc dùng INH, hydralazin, pencilamin

Thuốc được dùng đường uống, tiêm bắp hoặc dưới da 0,05 - 0,1g/ ngày cho những người có viêm dây thần kinh ngoại vi, thần kinh thị giác, xơ vữa động mạch, động kinh, người say tàu xe, viêm niêm mạc miệng, thiếu máu, giảm bạch cầu hạt.

6. Vitamin B8 (vitamin H, Biotin): Có nhiều trong các phủ tạng, lòng đỏ trứng, cá, các loại hạt và là cofactor của enzym carboxylase tham gia giúp cho sự chuyển hóa glucid và lipid. Tuy nhiên, vitamin B8 thường được chỉ định trong bệnh da tăng tiết bã nhờn, thiếu hụt biotin có tính di truyền.

7. Vitamin C (acid ascorbic)

7.1. Nguồn gốc - tính chất: Có trong hầu hết rau, quả đặc biệt trong rau cải xoong, cam, quýt, chanh, bưởi, cà chua. Tan mạnh trong nước nhưng dễ bị phân huỷ bởi nhiệt độ, các chất oxy hóa và trong môi trường base.

7.2. Vai trò sinh lý: Trong cơ thể, acid ascorbic bị oxy hóa thành dehydroascorbic acid vẫn còn đầy đủ hoạt tính và 2 điện tử.

Nhờ có nhóm endiol trong phân tử nên vitamin C là cofactor của nhiều phản ứng oxy hóa khử quan trọng trong sự tổng hợp collagen, carnitin, chuyển acid folic thành acid folinic, ức chế hyaluronidase làm vững bền thành mạch.

- Giúp chuyển Fe^{3+} thành Fe^{2+} làm tăng sự hấp thu sắt ở ruột.

- Ngoài ra, vitamin C còn có tác dụng hiệp đồng với vitamin E, β - caroten, selen làm ngăn cản sự tạo gốc tự do gây độc tế bào tăng tổng hợp interferon, giảm nhạy cảm của tế bào với histamin.

7.3. Dấu hiệu thiếu vitamin C

- Thiếu trầm trọng vitamin C gây bệnh Scorbut - ngày nay ít gặp, điển hình có dấu hiệu: chảy máu dưới da, răng miệng, rụng răng, tăng sừng hóa nang lông, viêm lợi.

- Thiếu vừa phải biểu hiện: Mệt mỏi, viêm lợi, miệng, thiếu máu, giảm sức đề kháng dễ bị nhiễm trùng.

7.4. Dấu hiệu thừa vitamin C: Tuy ít tích lũy, nhưng khi dùng liều cao trên 1g/ ngày và dài ngày có thể gặp thừa vitamin C. Biểu hiện: mất ngủ, kích động, đi lỏng, viêm loét dạ dày - ruột. Có thể gặp sỏi thận oxalat và tăng huyết áp.

7.5. Chỉ định và liều dùng

- Chỉ định:

- + Phòng và điều trị bệnh Scorbut, chảy máu do thiếu vitamin C.

- + Tăng sức đề kháng trong nhiễm trùng, nhiễm độc, thai nghén.

- + Thiếu máu, dị ứng và người nghiện rượu, nghiện thuốc lá.

- Liều dùng: Uống trung bình 0,2 - 0,5g/ ngày, nên chia nhiều lần trong ngày. Tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch không vượt quá 1g/ ngày.

BÀI 30: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ TIÊU HÓA

I – THUỐC ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG

1. Đại cương

Loét dạ dày- tá tràng là bệnh lý đường tiêu hóa phổ biến, hậu quả của sự mất cân bằng giữa các yếu tố gây loét (acid clohydric, pepsin, xoắn khuẩn *Helicobacter pylori*) và các yếu tố bảo vệ tại chỗ niêm mạc dạ dày (chất nhày, bicarbonat, prostaglandin). *H.pylori* đóng vai trò quan trọng trong nguy cơ gây loét: có khoảng 95% người loét tá tràng và 70 - 80% người loét dạ dày có vi khuẩn này. Chúng gây viêm dạ dày mạn và làm tăng bài tiết acid.

Diệt trừ được *H.pylori* sẽ làm ổ loét liền nhanh và giảm rõ rệt tỷ lệ tái phát.

2. Thuốc kháng acid

2.1. Tính chất chung: Các thuốc kháng acid là những thuốc có tác dụng trung hoà acid trong dịch vị, nâng pH của dạ dày lên gần 4, sẽ thuận lợi cho tái tạo niêm mạc. Khi pH dạ dày tăng, hoạt tính của pepsin sẽ giảm.

2.2. Magnesi hydroxyd - $Mg(OH)_2$

* Chỉ định: Tăng tiết acid (đau, đầy bụng, khó tiêu, ợ nóng, ợ chua) ở người có loét hoặc không có loét dạ dày- tá tràng. Trào ngược dạ dày - thực quản.

* Chống chỉ định: Mẫn cảm với thuốc, suy thận nặng, trẻ nhỏ.

* Tác dụng không mong muốn: Miệng đắng, buồn nôn, nôn, cứng bụng, ỉa chảy, tăng magnesi máu.

* Liều lượng, cách dùng

Người lớn: Mỗi lần uống 300 - 600 mg, tối đa tới 1g, ngày 3 - 4 lần. Nhai kỹ viên thuốc trước khi nuốt.

2.3. Nhôm hydroxyd - $Al(OH)_3$

* Chỉ định: Như magnesi hydroxyd. Tăng phosphat máu (ít dùng)

* Chống chỉ định: Như $Mg(OH)_2$. Giảm phosphat máu.

* Tác dụng không mong muốn: Chát miệng, buồn nôn, cứng bụng, táo bón, phân trắng, giảm phosphat máu. Tăng nhôm trong máu

gây bệnh não, sa sút trí tuệ.

* Liều lượng, cách dùng

Người lớn: Dạng viên nhai mỗi lần 0,5 - 1,0g, dạng hỗn dịch uống mỗi lần 320 - 640 mg, ngày 4 lần.

III. THUỐC LÀM GIẢM BÀI TIẾT ACID CLOHYDRIC VÀ PEPSIN CỦA DẠ DÀY

1. Thuốc kháng histamin H₂

1.1. Đặc điểm chung

* Chỉ định: Loét dạ dày- tá tràng lành tính, kể cả loét do dùng thuốc chống viêm không steroid.

- Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản

- Hội chứng tăng tiết acid dịch vị (Hội chứng Zollinger - Ellison)

- Làm giảm các triệu chứng rối loạn tiêu hóa do thừa acid dịch vị.

* Chống chỉ định và thận trọng

- Chống chỉ định: Quá mẫn với thuốc

- Thận trọng: Trước khi dùng thuốc kháng histamin H₂, phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày, vì thuốc có thể che lấp các triệu chứng.

Thận trọng ở người suy gan, phụ nữ có thai và cho con bú.

* Tác dụng không mong muốn

- Ỉa chảy và các rối loạn tiêu hóa, tăng enzym gan, đau đầu, phản ứng quá mẫn. Chứng vú to ở đàn ông và thiếu năng tình dục.

1.2. Các thuốc

* *Cimetidin*

- Liều dùng điều trị loét dạ dày - tá tràng ở người lớn: Uống mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần hoặc 800 mg trước khi đi ngủ. Thời gian dùng ít nhất 4 tuần đối với loét tá tràng và 6 tuần đối với loét dạ dày.

Liều duy trì: 400 mg trước khi đi ngủ.

Liều dùng ở trẻ em: Trẻ trên 1 tuổi mỗi ngày uống 25 - 30 mg/ kg.

Trẻ dưới 1 tuổi mỗi ngày uống 20 mg/ kg, chia làm nhiều lần.

* *Ranitidin*: Tác dụng mạnh hơn cimetidin 4 - 10 lần, nhưng ít gây tác dụng không mong muốn và ít tương tác thuốc hơn cimetidin.

- Liều dùng: Uống mỗi lần 150 mg, ngày 2 lần hoặc 300 mg vào

buổi tối trong 4 - 8 tuần. Liều duy trì: 150 mg vào buổi tối.
 Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm: Mỗi lần 50 mg, cách 6 - 8 giờ/ lần.

* *Famotidin*: Tác dụng mạnh hơn cimetidin 30 lần.

Liều dùng: Uống mỗi ngày 40 mg trước khi đi ngủ trong 4 - 8 tuần.

Liều duy trì: 20 mg trước khi đi ngủ.

Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch mỗi lần 20 mg, cách 12 giờ một lần cho đến khi dùng được đường uống.

2. Thuốc ức chế H^+ / k^+ - atpase (bơm proton)

2.1. Đặc điểm chung

* Chỉ định: Loét dạ dày- tá tràng lành tính. Phòng và điều trị các trường hợp loét do dùng thuốc chống viêm không steroid.

- Trào ngược dạ dày - thực quản. Hội chứng Zollinger - Ellison.

* Chống chỉ định và thận trọng

- Chống chỉ định: Quá mẫn với thuốc

- Thận trọng: Suy gan, phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày trước khi dùng thuốc ức chế bơm proton.

* Tác dụng không mong muốn: Nói chung thuốc dung nạp tốt. Có thể gặp khô miệng, rối loạn tiêu hóa, tăng enzym gan, đau đầu, chóng mặt, rối loạn thị giác, thay đổi về máu, viêm thận, liệt dương, phản ứng dị ứng. Do làm giảm độ acid trong dạ dày, nên làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, có thể gây ung thư dạ dày.

2.2. Các thuốc

* *Omeprazol*

Loét dạ dày- tá tràng: Uống mỗi ngày một lần 20 mg trong 4 tuần nếu loét tá tràng, trong 8 tuần nếu loét dạ dày. Trường hợp bệnh nặng hoặc tái phát có thể tăng liều tới 40 mg một ngày.

Dự phòng tái phát: 10 - 20 mg/ ngày

- Hội chứng Zollinger - Ellison: Liều khởi đầu 60 mg/ ngày. Sau đó chỉnh liều trong khoảng 20 - 120 mg/ ngày tùy đáp ứng lâm sàng.

* *Esomeprazol*: Là đồng phân của omeprazol. Mỗi ngày uống 40 mg trong 4- 8 tuần.

* *Pantoprazol*: Uống mỗi ngày một lần 40 mg vào buổi sáng

trong 2 - 4 tuần nếu loét tá tràng hoặc 4 - 8 tuần nếu loét dạ dày.

** Lansoprazol*

- Loét dạ dày: Mỗi ngày uống 30 mg vào buổi sáng trong 8 tuần.
- Loét tá tràng: Mỗi ngày uống 30 mg vào buổi sáng trong 4 tuần.
- Liều duy trì: 15 mg/ ngày.

**Rabeprazol*

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

2.3. Kháng sinh diệt *Helicobacter pylori*

Nếu đã xác định được sự có mặt của *H.pylori* trong loét dạ dày - tá tràng, phải dùng các phác đồ diệt *H.pylori* để vết loét liền nhanh. Phác đồ phổ biến nhất, đạt hiệu quả cao, đơn giản và chi phí hợp lý là dùng 3 thuốc trong 1 tuần, gồm một thuốc ức chế bơm proton và 2 kháng sinh: clarithromycin với amoxicilin hoặc metronidazol. Phác đồ này diệt trừ được *H.pylori* hơn 90% trường hợp.

II – THUỐC ĐIỀU CHỈNH CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG VÀ BÀI TIẾT

Đường tiêu hóa có chức năng vận động để hấp thu các chất dinh dưỡng, điện giải, nước và bài tiết các chất cặn bã. Khi rối loạn các chức năng này sẽ sinh ra các triệu chứng buồn nôn, nôn, chướng bụng, khó tiêu, táo bón, tiêu chảy... Ngoài việc chữa triệu chứng, thầy thuốc cần tìm nguyên nhân gây bệnh để điều trị.

1. Thuốc kích thích và điều chỉnh vận động đường tiêu hóa

1.1. Thuốc gây nôn

Nôn là một phản xạ phức hợp, bao gồm co thắt hang - môn vị, mở tâm vị, co thắt cơ hoành và cơ bụng, kết quả là các chất chứa trong dạ dày bị tống ra ngoài qua miệng.

Có 3 loại thuốc gây nôn:

1.1.1. Thuốc gây nôn trung ương :

Là thuốc kích thích vùng nhận cảm hóa học “trigger”: Apomorphin, ống 5 mg tiêm dưới da. Trẻ em 1/20 - 1/10 mg/ kg.

1.1.2. Thuốc gây nôn ngoại biên :

Là thuốc có tác dụng kích thích các ngọn dây thần kinh lưỡi, hầu

và dây phế vị tại niêm mạc dạ dày.

- Đồng sulfat 0,3 g/ 100ml nước, có thể uống thêm sau 10 - 20 phút.
- Kẽm sulfat 0,6 - 2 g/ 200 ml nước.

1.1.3. Thuốc gây nôn có cơ chế hỗn hợp

Ipeca hoặc ipecacuanha: Bột vàng sẫm đựng trong nang 1 - 2g, hoặc rượu thuốc 5 - 20 ml, hoặc siro 15 ml, có thể nhắc lại từng 15 phút.

1.2. Thuốc làm tăng nhu động ruột

1.2.1. Thuốc nhuận tràng: Là thuốc làm tăng nhu động chủ yếu ở ruột già, đẩy nhanh các chất chứa trong ruột già ra ngoài.

Theo cơ chế tác dụng, thuốc nhuận tràng được chia thành 5 nhóm:

- Thuốc nhuận tràng làm tăng khối lượng phân: Methylcellulose.
- Thuốc nhuận tràng kích thích: Kích thích cơ trơn thành ruột làm tăng nhu động ruột: Bisacodyl, glycerin, nhóm anthraquinon
- Chất làm mềm phân: Paraphin lỏng, dầu arachis.
- Thuốc nhuận tràng thẩm thấu, có tác dụng giữ lại dịch trong lòng ruột: Muối magnesi, lactulose, sorbitol, macrogol, glycerin...
- Dung dịch làm sạch ruột dùng trước khi phẫu thuật, soi hoặc chuẩn bị chiếu chụp X - quang đại tràng, không dùng điều trị táo bón.

1.2.2. Thuốc tẩy: Là thuốc tác dụng ở cả ruột non và ruột già, dùng tống mọi chất trong ruột ra ngoài (chất độc, giun sán) nên thường chỉ dùng 1 lần.

- Thuốc tẩy muối: Là các muối ít được hấp thu, giữ nước, làm tăng thể tích lòng ruột. Dùng megnesi sulfat, natri sulfat uống 15 - 30g với nhiều nước.

- Thuốc tẩy dầu

Thường dùng dầu thầu dầu (ricin) có chứa triglycerid của acid ricinoleic. Dưới tác dụng của lipase tụy tạng, triglycerid bị thủy phân, giải phóng acid ricinoleic. Acid này kích thích niêm mạc ruột non làm tăng nhu động ruột và tăng xuất tiết. Mặt khác, acid ricinoleic chuyển thành natri ricinoleat, thì chất này không bị hấp thu, có tác dụng như thuốc tẩy muối. Liều uống 15 - 30g.

1.3. Thuốc điều hoà chức năng vận động đường tiêu hóa

Các thuốc loại này có tác dụng phục hồi lại nhu động đường tiêu hóa đã bị “ỳ”, dùng điều trị chứng đầy bụng, khó tiêu không do loét.

1.3.1. Thuốc kháng dopamin ngoại biên

- Domperidon, Metoclopramid

1.3.2. Thuốc cường phó giao cảm đường tiêu hóa: Cisaprid.

1.3.3. Thuốc tác dụng trên hệ enkephalinergic tại ruột

- Trimebutin, Racecadotril

2. Thuốc chống co thắt và làm giảm nhu động đường tiêu hóa

2.1. Thuốc chống nôn

Thuốc chống nôn được chỉ định trong các chứng nôn do có thai, sau mổ, nhiễm độc, say tàu xe và do tác dụng phụ của thuốc, nhất là các thuốc chống ung thư.

2.1.1. Gây tê ngọn dây cảm giác ở dạ dày

Khí CO₂, natri citrat, procain

2.1.2. Thuốc ức chế phó giao cảm

Atropin, scopolamin, benztropin

2.1.3. Thuốc kháng histamin H₁

Diphenhydramin, hydroxyzin, cinnarizin, promethazin.

2.1.4. Thuốc kháng receptor D₂ (hệ dopaminergic)

- Loại phenothiazin: Clopromazin, perphenazin.

- Loại butyrophenon: Haloperidol, droperidol

- Domperidon, metoclopramid.

2.1.5. Thuốc kháng serotonin

Phòng và điều trị buồn nôn, nôn do hóa trị liệu ung thư, do chiếu xạ hoặc sau phẫu thuật. Các thuốc:

- Ondansetron: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 8 - 32 mg/ ngày.

- Granisetron: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 1 - 3 mg/ ngày.

- Dolasetron mesilat: Uống hoặc tiêm TM 12,5 - 200 mg/ ngày.

2.1.6. Các thuốc khác

- Benzodiazepin: Lorazepam, alprazolam

- Corticoid: dexamethason, metylprednisolon. Cơ chế chưa hoàn

toàn biết rõ, có một phần tác dụng ức chế trung tâm nôn.

2.2. Thuốc chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa

Do có tác dụng chống co thắt cơ trơn theo các cơ chế khác nhau, các thuốc này được dùng điều trị triệu chứng các cơn đau do co thắt đường tiêu hóa, đường mật và cả đường sinh dục, tiết niệu.

2.2.1. Thuốc huỷ phó giao cảm

- Atropin sulfat
- Hyoscin N- butylbromid

2.2.2. Thuốc chống co thắt cơ trơn trực tiếp

- Papaverin hydroclorid
- Alverin citrat
- Các thuốc khác: Mebeverin, dicycloverin, phloroglucinol.

3. Thuốc chống tiêu chảy

Trong điều trị tiêu chảy, ngoài việc điều trị nguyên nhân, vấn đề ưu tiên trong mọi trường hợp là đánh giá và xử lý đúng những rối loạn nước và điện giải. Các thuốc làm giảm triệu chứng (hấp phụ, bao phủ niêm mạc, giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột) có thể dùng trong một số trường hợp tiêu chảy ở người lớn, nhưng không nên dùng ở trẻ em vì chúng không làm giảm được sự mất dịch và điện giải, mà còn có thể gây ra nhiều tác dụng có hại.

3.1. Thuốc uống bù nước và điện giải (ORS, Oresol)

3.1.1. Thành phần và cơ chế tác dụng

- Thành phần một gói bột (ORS của Unicef)

Natri clorid: 3,5g.

Natribicarbonat: 2,5g.

Kali clorid: 1,5g.

Glucose: 20,0g.

Nước để hòa tan: 1gói/ 1 lít.

- Cơ chế tác dụng: Sự hấp thu của natri và nước ở ruột được tăng cường bởi glucose (hoặc carbohydrat khác). Glucose hấp thu tích cực ở ruột kéo theo hấp thu natri.

Bù kali trong tiêu chảy cấp đặc biệt quan trọng ở trẻ em, vì trẻ

mất kali trong phân cao hơn người lớn.

Bicarbonat (hoặc citrat) có tác dụng khắc phục tình trạng nhiễm toan chuyển hóa trong tiêu chảy.

3.1.2. Chỉ định: Phòng và điều trị mất nước và điện giải mức độ nhẹ và vừa.

3.1.3. Chống chỉ định: Giảm niệu hoặc vô niệu do giảm chức năng thận. Mất nước nặng. Nôn nhiều và kéo dài, tắc ruột, liệt ruột.

3.1.4. Tác dụng không mong muốn: Nôn nhẹ, tăng natri máu, suy tim do bù nước quá mức.

3.1.5. Liều dùng:

- Mất nước nhẹ: Uống 50 ml/ kg trong 4 - 6 giờ đầu.

- Mất nước vừa: Uống 100 ml/ kg trong 4 - 6 giờ đầu. Sau đó điều chỉnh theo mức độ khát và đáp ứng với điều trị.

Cần tiếp tục cho trẻ bú mẹ hoặc ăn uống bình thường. Có thể cho uống nước giữa các lần uống ORS để tránh tăng natri máu.

3.2. Các chất hấp phụ, bao phủ niêm mạc ruột

Do có trọng lượng phân tử cao, cấu trúc phiến mỏng, tính chất dẻo dai nên các chất này có khả năng gắn với protein của niêm mạc đường tiêu hóa, tạo thành một lớp mỏng bao phủ, bảo vệ niêm mạc.

* Atapulgit: Ngoài tác dụng tạo màng bảo vệ niêm mạc ruột, thuốc còn hấp phụ các độc tố, các khí trong ruột và cầm máu tại chỗ.

Liều dùng: Gói bột 3g atapulgit hoạt hóa, uống 2 - 3 gói/ ngày.

* Smecta: Gói bột 3g, 2- 3 gói/ ngày, uống xa bữa ăn.

3.3. Các chất làm giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột

*Loperamid

- Chỉ định: Điều trị triệu chứng tiêu chảy cấp không có biến chứng hoặc tiêu chảy mạn ở người lớn.

- Chống chỉ định: Mẫn cảm với thuốc, khi cần tránh ức chế nhu động ruột, viêm đại tràng nặng, tổn thương gan, trướng bụng.

- Tác dụng không mong muốn: Buồn nôn, táo bón, đau bụng, trướng bụng, chóng mặt, nhức đầu, dị ứng.

- Liều dùng:

Người lớn: Lúc đầu uống 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2 mg
 Liều tối đa: 16 mg/ngày. Không quá 5 ngày trong tiêu chảy cấp.
 Trẻ em: Chỉ dùng trên 6 tuổi. Mỗi lần 2 mg, ngày 2 - 3 lần.

3.4. Vi khuẩn và nấm

3.4.1. *Lactobacillus acidophilus*

Vi khuẩn sản xuất acid lactic và 2 chất diệt khuẩn: Lactocidin và acidophillin. Có khả năng tổng hợp vitamin nhóm B.

- Chỉ định: Các tiêu chảy do loạn khuẩn ở ruột gói bột 1g chứa 100 triệu vi khuẩn sống. Người lớn uống lần 1 gói, ngày 3 lần. Trẻ em uống ngày 1- 2 gói.

3.4.2. *Saccharomyces boulardii*: Là nấm men có tác dụng tổng hợp vitamin nhóm B, kìm khuẩn, diệt *Candida albicans*, kích thích miễn dịch không đặc hiệu.

- Chỉ định: Dự phòng và điều trị tiêu chảy do dùng kháng sinh, tiêu chảy cấp.

Vì là các tế bào sống nên không trộn vào nước hay thức ăn nóng, quá lạnh hoặc có rượu. Không dùng cùng với các thuốc chống nấm.

4. Thuốc lợi mật và thuốc thông mật

4.1. Thuốc lợi mật

Phân biệt hai loại:

- Thuốc lợi mật nước làm tăng bài tiết nước và điện giải của tế bào biểu mô đường mật, gây tăng tiết mật loãng.

- Thuốc lợi mật thực thụ kích thích tế bào gan tăng bài tiết mật giống như mật sinh lý. Tùy theo nguồn gốc, có:

4.1.1. Thuốc lợi mật có nguồn gốc động vật

Đó là muối mật, các acid mật, hoặc mật toàn phần đã loại bỏ sắc tố và cholesterol.

Chế phẩm: Bilifluine, viên nang 0,1g, uống 2 viên / ngày trước ăn.

4.1.2. Thuốc lợi mật có nguồn gốc thực vật

Nghệ, actiso, boldo. Thường dùng phối hợp nhiều cây thuốc.

4.1.3. Thuốc lợi mật tổng hợp

- Cyclovalon: Viên bao đường 50 mg, uống 6 - 12 viên/ ngày

- Anéthol trithion: Dạng thuốc hạt có 0,0125g/ hạt, ngày 3 - 6 hạt.

* Chỉ định chung của các thuốc lợi mật

- Điều trị triệu chứng các rối loạn tiêu hóa: trướng bụng, đầy hơi, ợ hơi, buồn nôn. Điều trị phụ trợ chống táo bón.

* Chống chỉ định: Tắc mật và suy gan nặng

4.2. Thuốc thông mật: Là những thuốc gây co thắt túi mật, đồng thời làm giãn cơ tròn Oddi. Mật hoàn toàn thoát khỏi túi mật.

- Chỉ định: Đầy bụng, chậm tiêu, ợ hơi, buồn nôn

- Chống chỉ định: Sỏi đường mật, có tiền sử amip.

- Các thuốc: Sorbitol gói bột 5g. Mỗi lần 1 gói trong nước, uống trước bữa ăn. Magnesi sulfat: Uống 2 - 5g.

BÀI 31: THUỐC ĐIỀU TRỊ GIUN SÁN

I. ĐẠI CƯƠNG

Là nước ở vùng nhiệt đới, khí hậu nóng ẩm nên Việt nam có tỉ lệ nhiễm giun, sán khá cao và bệnh do giun thường nhiều hơn do sán.

Các loại giun có tỉ lệ nhiễm cao ở Việt nam là giun đũa, giun tóc, giun kim, giun móc và giun chỉ.

Bệnh sán thường do sán lá và sán dây gây ra. Các loại sán lá gây bệnh cho người là sán lá gan nhỏ, sán lá phổi và sán lá ruột.

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

II. THUỐC CHỐNG GIUN

1. Mebendazol (Fugacar, Vermox, Mebutar, Nemasole, Benda)

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

1.1. Tác dụng: Thuốc có hiệu quả cao trên các giai đoạn trưởng thành và ấu trùng của giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ. Mebendazol còn diệt được trứng giun đũa, giun tóc. Liều cao, diệt cả nang sán.

- Cơ chế tác dụng: Thuốc làm giảm glucose trong cơ thể giun, dẫn đến thiếu hụt năng lượng cần cho sự hoạt động, cuối cùng giun bị bất động và chết.

1.2. Tác dụng không mong muốn: Thuốc ít tác dụng phụ. Đôi khi gặp rối loạn tiêu hóa, đau đầu nhẹ.

1.3. Áp dụng điều trị

- Chỉ định: Điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ.

Có thể dùng mebendazol trong bệnh nang sán.

- Chống chỉ định: Không dùng mebendazol cho những người mẫn cảm với thuốc, phụ nữ có thai, trẻ em dưới 2 tuổi, suy gan.

- Liều lượng: Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi dùng liều như nhau. Nhiễm giun đũa, giun tóc, giun móc, giun mỏ: Uống mỗi lần 100

mg, ngày 2 lần trong 3 ngày liền, hoặc dùng liều duy nhất 500 mg. Nhiễm giun kim: Liều duy nhất 100 mg, uống nhắc lại sau 2 tuần. Bệnh nang sán: Uống 40 mg/ kg/ ngày, trong 1 - 6 tháng.

2. Albendazol (Albendazol STADA, Eskazole, Zeben, Zentel)

Albendazol là một dẫn xuất benzimidazol carbamat, cấu trúc hóa học có nhiều liên quan với mebendazol.

2.1. Tác dụng: Thuốc có tác dụng tốt với nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ, giun lươn, giun xoắn và sán dây. Albendazol có tác dụng trên cả giai đoạn trưởng thành và giai đoạn ấu trùng của các loại giun sán ký sinh trong ống tiêu hóa, diệt được trứng giun đũa và giun tóc.

Cơ chế tác dụng tương tự như mebendazol.

2.2. Tác dụng không mong muốn: Khi điều trị trong thời gian ngắn (1 - 3 ngày) số ít bệnh nhân gặp một vài tác dụng phụ nhẹ như: đau bụng, tiêu chảy, chóng mặt, mệt. Dùng liều cao, kéo dài để điều trị bệnh nang sán hoặc bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não, tác dụng có hại thường gặp nhiều và nặng hơn: Đau đầu, rối loạn tiêu hóa, rụng tóc, ban đỏ, ngứa.

2.3. Áp dụng điều trị

- Chỉ định

+ Nhiễm một hoặc nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ, giun lươn.

+ Bệnh nang sán và bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não.

- Chống chỉ định: Phụ nữ có thai, trẻ em dưới 2 tuổi, người có bệnh gan nặng.

- Liều lượng: Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi dùng liều như nhau. Không cần phải nhịn đói hoặc dùng thuốc tẩy. Nhiễm giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc: uống liều duy nhất 400 mg. Giun kim có thể dùng nhắc lại sau 2 - 4 tuần. Nhiễm giun lươn, sán dây; mỗi ngày uống 400 mg, trong 3 ngày.

Bệnh nang sán: Dùng 4 đợt, mỗi đợt 28 ngày, mỗi ngày 10 - 15 mg/ kg chia làm 3 lần. Các đợt cách nhau 14 ngày. Tuy nhiên còn tùy

thuộc vào tình trạng bệnh và sự dung nạp của người bệnh.

- Nhiễm ấu trùng sán lợn có tổn thương não: ngày 15 mg/ kg chia làm 3 lần, 28 ngày.

III. THUỐC CHỐNG SÁN

1. Niclosamid (Cestocid, Yomesan, Tredemine, Tanox)

Là dẫn xuất salicylanilid có clor, bột màu vàng nhạt, không mùi, không vị, không tan trong nước.

1.1. Tác dụng

- Thuốc có hiệu lực cao đối với sán bò, sán lợn, sán cá, sán dây ruột.
 - Không có tác dụng trên ấu trùng sán lợn.
 - Thuốc tác dụng tại chỗ, khi tiếp xúc với thuốc, đầu và thân sán bị "giết" ngay vì niclosamid ức chế sự oxy hóa. Thuốc còn ảnh hưởng đến chuyển hóa năng lượng của sán do ức chế sự sản sinh ra ATP ở ty lạp thể. Niclosamid cũng ức cản trở hấp thu glucose của sán. Sán không bám được vào ruột, bị tống ra ngoài thành các đoạn nhỏ.

1.2. Dược động học: Thuốc hầu như không hấp thu qua ống tiêu hóa. Thẩm vào thân sán qua tổn thương mà niclosamid tạo ở vỏ sán, sán bị diệt ngay tại ruột.

1.3. Tác dụng không mong muốn: Thuốc dung nạp tốt, ít gây tác dụng không mong muốn. Có thể gặp các rối loạn nhẹ ở đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy. Các triệu chứng: Đau đầu, hoa mắt, ban đỏ và ngứa hiem gặp hơn và có thể do giải phóng các kháng nguyên từ sán bị phân huỷ.

1.4. Áp dụng điều trị

- Chỉ định: Niclosamid được dùng khi bị nhiễm sán bò, sán cá và sán lợn. Dùng điều trị sán dây ruột khi không có praziquantel

- Liều dùng: Trường hợp nhiễm sán bò, sán cá, sán lợn: Uống liều duy nhất vào buổi sáng bụng đói, nên nhai kỹ viên thuốc, sau khi uống liều cuối cùng 2 giờ mới được ăn bình thường.

+ Người lớn: 2,0 g

+ Trẻ em 11- 34 kg: 1,0 g, > 34 kg: 1,5 g, < 11 kg: 0,5 g

Trường hợp nhiễm sán dây ruột: Dùng trong 7 ngày liên tiếp.

+ Người lớn: Mỗi ngày 2g uống 1 lần.

+ Trẻ em 11- 34 kg: Ngày đầu uống 1 g, 6 ngày sau mỗi ngày 0,5 g,
> 34 kg: Ngày đầu uống 1,5g, 6 ngày sau mỗi ngày 1g, uống 1 lần.

2. Praziquantel (Biltricid, Cysticid, Droncit, Cesol)

Là dẫn xuất isoquinolein - pyrazin tổng hợp, có phổ tác dụng rộng, thường được lựa chọn để điều trị các bệnh sán lá, sán dây.

2.1. Tác dụng: Praziquantel có hiệu quả cao đối với giai đoạn trưởng thành và ấu trùng của sán máng, các loại sán lá và sán dây. Thuốc không diệt được trứng sán, không phòng được bệnh nang sán.

- Cơ chế tác dụng: Thuốc làm tăng tính thấm của màng tế bào sán với ion calci, làm sán co cứng và cuối cùng làm liệt cơ của sán. Khi tiếp xúc với praziquantel, vỏ sán xuất hiện các mụn nước, sau đó vỡ tung ra và phân hủy. Cuối cùng sán chết và bị tống ra ngoài.

2.2. Dược động học: Thuốc được hấp thu nhanh khi uống, trên 80% liều dùng được hấp thu. Sau khi uống 1- 3 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Gắn với protein huyết tương khoảng 80%. T_{1/2} từ 1-1,5 giờ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, dưới dạng đã chuyển hóa (60 - 80%).

2.3. Tác dụng không mong muốn

Các phản ứng có hại thường nhẹ, hay gặp: Đau đầu, choáng váng, đau bụng, mê đay, sốt nhẹ, đau cơ - khớp, tăng nhẹ enzym gan.

2.4. Áp dụng điều trị

- Chỉ định

+ Nhiễm các loài sán máng gây bệnh ở người, bệnh sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán lá ruột, sán dây lợn, sán dây bò.

+ Bệnh do ấu trùng sán lợn (bệnh gạo sán) ở não

- Chống chỉ định

+ Bệnh gạo sán trong mắt, bệnh gạo sán tuỷ sống

+ Nên thận trọng khi dùng praziquantel ở người bị suy gan, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú (ngừng cho bú 72 giờ sau điều trị)

+ Không được lái xe, điều khiển máy móc trong khi dùng thuốc.

- Liều lượng

+ Nhiễm sán máng: Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 60 mg/ kg, chia làm 3 lần, cách nhau 4 - 6 giờ trong ngày.

+ Nhiễm sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán lá ruột: Uống 75 mg/ kg, chia làm 3 lần, trong 1 - 2 ngày.

+ Nhiễm sán dây lợn, sán dây bò, sán dây chó... dùng liều duy nhất 10 mg/ kg cho cả người lớn và trẻ em.

Đối với bệnh ấu trùng sán lợn ở não: Uống 50 mg/ kg/ ngày, chia làm 3 lần, trong 14 đến 15 ngày (có thể đến 21 ngày).

3. Triclabendazol (Egaten)

Là dẫn xuất benzimidazol, tên hóa học là:

6 - chloro- 5- (2, 3- dichlorophenoxy) - 2- methylthiobenzimidazol.

3.1. Tác dụng: Triclabendazol có hiệu lực cao với sán lá gan lớn và sán lá phổi.

3.2. Dược động học: Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu sẽ tăng lên khi uống sau bữa ăn. Thải trừ chủ yếu qua phân (90%), một phần qua nước tiểu (10%). Thời gian bán thải khoảng 11 giờ.

3.3. Tác dụng không mong muốn: Thuốc có thể gây một số tác dụng không mong muốn nhẹ và thoáng qua như đau bụng vùng hạ sườn phải, vã mồ hôi, chóng mặt, nhức đầu, sốt nhẹ, ho, buồn nôn, nôn, mẫn ngứa.

3.4. Áp dụng điều trị

- Chỉ định: Triclabendazol được chỉ định trong nhiễm sán lá gan lớn cấp và mạn tính.

- Chống chỉ định: Phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú, bệnh nhân quá mẫn với thuốc; người đang vận hành máy móc, tàu xe.

- Liều lượng: Người lớn dùng liều duy nhất 10 mg/ kg, uống sau khi ăn.

BÀI 32: THUỐC ĐIỀU TRỊ LÝ AMIP

I. ĐẠI CƯƠNG

Amíp ký sinh ở người có nhiều loài, nhưng *Entamoeba histolytica* là loài duy nhất thực sự gây bệnh cho người. Amíp có thể gây bệnh ở ruột (ly amíp, viêm đại tràng mạn tính do amíp) hoặc ở các mô khác (áp xe gan, amíp ở phổi, não, da...)

II. THUỐC DIỆT AMIP CẢ Ở MÔ VÀ LÒNG RUỘT

Các thuốc này rất có hiệu quả đối với các thể ăn hồng cầu của amíp.

1. Emetin hydroclorid

Là alcaloid của cây Ipeca, độc tính cao nên hiện nay rất ít dùng.

2. Dehydroemetin (Dametin, Mebadin)

Là dẫn xuất tổng hợp của emetin nhưng ít độc hơn emetin.

Thuốc diệt amíp ở trong các mô, ít có tác dụng trên amíp ở ruột.

Dehydroemetin có tác dụng diệt amíp trực tiếp do cản trở sự chuyển dịch phân tử ARN thông tin dọc theo ribosom nên ức chế không phục hồi sự tổng hợp protein của amíp. Hiện nay ít dùng.

3. Metronidazol (Elyzol, Flagyl, Klion, Trichazol)

Là một dẫn xuất 5 - nitro- imidazol, có phổ hoạt tính rộng, ít tan trong nước, khuếch tán rất nhanh qua màng sinh học.

3.1. Tác dụng: Metronidazol có hiệu quả cao trong điều trị nhiễm amíp ngoài ruột và amíp ở thành ruột. Thuốc có tác dụng diệt amíp thể hoạt động nhưng ít ảnh hưởng đến thể kén.

Cơ chế tác dụng: Trong các vi khuẩn kỵ khí và động vật nguyên sinh (đơn bào), nhóm 5 - nitro của thuốc bị khử thành các chất trung gian độc với tế bào. Các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của phân tử DNA, làm vỡ các sợi DNA và cuối cùng làm tế bào chết.

3.2. Dược động học: Metronidazol hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ống tiêu hóa. Sau khi uống 1 - 3 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu (6 - 40 µg/ mL). Metronidazol gắn rất ít vào protein huyết tương (10- 20%) và có thể tích phân phối lớn nên thuốc khuếch tán tốt vào các mô và dịch cơ thể, có nồng độ cao trong nước bọt, dịch não tủy, sữa mẹ... T_{1/2} là 7,5 giờ. Trên 90% liều uống được thải trừ

qua thận trong 24 giờ, metronidazol thải nguyên vẹn qua nước tiểu, 14% qua phân.

3.3. Tác dụng không mong muốn: Phản ứng có hại thường phụ thuộc vào liều dùng. Với liều điều trị đơn bào, các tác dụng không mong muốn của thuốc thường nhẹ. Hay gặp các rối loạn ở đường tiêu hóa: buồn nôn, chán ăn, khô miệng, lưỡi có vị kim loại, đau vùng thượng vị và các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương: đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ. Có thể gặp tiêu chảy, viêm miệng, phỏng rộp da, phát ban, ngứa, dị cảm. Khi dùng liều cao, kéo dài, thuốc có thể gây cơn động kinh, rối loạn tâm thần, viêm đa dây thần kinh ngoại biên, viêm tụy.

3.4. Áp dụng điều trị

- Chỉ định: Lỵ amíp cấp ở ruột, áp xe gan do amíp, amíp trong các mô, nhiễm trichomonas vaginalis thì cần điều trị cho cả vợ và chồng, nhiễm khuẩn kỵ khí; viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn toàn thân, áp xe não, viêm màng não có mũ, viêm loét lợi và răng cấp.

- Chống chỉ định: Không nên dùng Metronidazol cho phụ nữ có thai (đặc biệt trong 3 tháng đầu), phụ nữ cho con bú, người có tiền sử quá mẫn với thuốc.

- Liều lượng

+ Điều trị lỵ amíp cấp: Người lớn là 750 mg, ngày uống 3 lần. Trẻ em 30 - 40 mg/ kg/ 24 giờ, chia làm 3 lần, uống liền 5 - 10 ngày.

* Tinidazol: Viên nén 500 mg. Là dẫn xuất thế của imidazol .

Tác dụng và cơ chế tác dụng tương tự metronidazol, chỉ khác nhau về dược động học: Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

- Liều lượng: Liều duy nhất 2g. Hoặc điều trị các nhiễm khuẩn kỵ khí dùng ngày đầu 2g; ngày sau 1g, trong 5- 6 ngày.

III. THUỐC DIỆT AMÍP TRONG LÒNG RUỘT (DIỆT AMÍP DO TIẾP XÚC)

Thuốc tập trung ở trong lòng ruột và có tác dụng với thể minuta (sống hoại sinh trong lòng ruột) và bào nang (thể kén).

1. Diloxanid (Furamid)

1.1. Tác dụng: Thuốc có tác dụng diệt trực tiếp amíp trong lòng ruột nên được dùng điều trị các bệnh amíp ở ruột (ly amíp, viêm đại tràng do amíp) Diloxanid có hiệu lực cao đối với bào nang amíp. Không có tác dụng đối với amíp ở trong các tổ chức. Cơ chế tác dụng chưa rõ.

1.2. Dược động học: Tại ruột thuốc bị thủy phân thành diloxanid và acid furoic. Lượng thuốc đã hấp thu được thải trừ trên 50% qua thận ở dạng glucuronid trong 6 giờ đầu tiên. Dưới 10% liều dùng thải trừ qua phân.

1.3. Tác dụng không mong muốn: Thuốc dung nạp tốt ngay cả khi dùng liều cao. Diloxanid ít gây các phản ứng có hại.

Hay gặp các rối loạn trên đường tiêu hóa, Ít gặp các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương: nhức đầu, ngủ lịm, chóng mặt, hoa mắt.

1.4. Áp dụng điều trị

- Chỉ định: Diloxanid được lựa chọn để điều trị amíp thể bào nang. Thuốc còn dùng với metronidazol để diệt amíp thể hoạt động ở trong lòng ruột.

- Chống chỉ định: Không dùng cho phụ nữ có thai (3 tháng đầu) và trẻ em dưới 2 tuổi.

- Liều lượng

+ Điều trị cho người bệnh mang kén amíp không triệu chứng: Người lớn: uống mỗi lần uống 500 mg, ngày uống 3 lần trong 10 ngày.

Trẻ em: 20 mg/ kg/ ngày, chia làm 3 lần, uống liền 10 ngày.

- Điều trị ly amíp cấp: Cần điều trị bằng metronidazol trước, sau đó tiếp theo bằng diloxanid furoat liều như trên.

2. Iodoquinol (Yodoxin, Moebequin)

2.1. Tác dụng: Iodoquinol có tác dụng diệt amíp trong lòng ruột nhưng không ảnh hưởng đến amíp các tổ chức. Cơ chế tác dụng chưa được rõ.

2.2. Dược động học: Thuốc hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa (90% không hấp thu).

2.3. Áp dụng điều trị

- Chỉ định: Phối hợp ở các trường hợp nhiễm amíp ở ruột.
- Liều lượng: Uống 650 mg/ lần, ngày 3 lần, trong 10 - 20 ngày.

BÀI 33: THUỐC KHÁNG SINH

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa: Kháng sinh là những chất do vi sinh vật tiết ra hoặc những chất hóa học bán tổng hợp, tổng hợp, với nồng độ rất thấp, có khả năng đặc hiệu kìm hãm sự phát triển hoặc diệt được vi khuẩn.

2. Cơ chế tác dụng của kháng sinh

- Ức chế tạo cầu peptid (Cloramphenicol)
- Ngăn cản chuyển đoạn của ribosom theo ARNm (Erythromycin)
- Ngăn cản sự gắn ARNt vào ribosom ARNm (Tetracyclin)
- Thay đổi 30S mã hóa trên ARNm nên đọc nhầm (Streptomycin)

3. Phổ kháng khuẩn: Do kháng sinh tác dụng theo cơ chế đặc hiệu nên mỗi loại chỉ tác dụng trên một số chủng vi khuẩn nhất định, gọi là phổ kháng khuẩn.

4. Tác dụng trên vi khuẩn: Kháng sinh ức chế sự phát triển của vi khuẩn gọi là kháng sinh kìm khuẩn, kháng sinh huỷ hoại vi khuẩn gọi là kháng sinh diệt khuẩn.

5. Phân loại

Các kháng sinh được phân loại theo cấu trúc hóa học và từ đó chúng có chung một cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn tương tự.

Một số nhóm kháng sinh chính:

- Nhóm β lactam (các penicilin và các cephalosporin)
- Nhóm aminosid hay aminoglycosid
- Nhóm cloramphenicol
- Nhóm tetracyclin
- Nhóm macrolid và lincosamid
- Nhóm quinolon
- Nhóm 5- nitro- imidazol
- Nhóm sulfonamid

II. CÁC KHÁNG SINH CHÍNH

1. Nhóm β lactam

Về cấu trúc đều có vòng β lactam.

Về cơ chế đều gắn với transpeptidase, enzym xúc tác cho sự nối peptidoglycan để tạo vách vi khuẩn.

1.1. Penicilin G

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

* Phổ kháng khuẩn

- Cầu khuẩn Gr (+) : Liên cầu, phế cầu và tụ cầu.
- Cầu khuẩn Gr (-) : Lậu cầu, màng não cầu.
- Trục khuẩn Gr (+) : Ái khí và yếm khí.
- Xoắn khuẩn, đặc biệt là xoắn khuẩn giang mai

* Độc tính: Penicilin rất ít độc, nhưng so với thuốc khác, tỷ lệ gây dị ứng khá cao (1 - 10%), từ phản ứng nhẹ đến tử vong do choáng phản vệ.

* Chế phẩm, liều lượng

- Penicilin G lọ bột, pha ra dùng ngay. Liều từ 1 triệu đến 50 triệu UI/ 24h chia 4 lần. Trẻ em trung bình cho 100.000 UI/ kg/ 24 h.
- Penicilin V: Không bị dịch vị phá hủy, uống liều gấp đôi penicilin G mới đạt được nồng độ huyết thanh tương tự. Cách 6h/1lần.

1.2. Penicilin kháng penicilinase:

- Methicilin là penicilin bán tổng hợp, không uống được. Phổ kháng khuẩn và thời gian tác dụng tương tự penicilin G, nhưng yếu hơn. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 2 - 8 g/ 24h chia làm 4 lần.
- Một số thuốc khác bền với dịch vị, uống được: Oxacilin, cloxacilin uống 2- 8g một ngày chia làm 4 lần

Chỉ định tốt trong nhiễm tụ cầu sản xuất penicilinase (tụ cầu vàng) Có thể gặp viêm thận kẽ, ức chế tủy xương ở liều cao

1.3. Penicilin có phổ rộng (Ampicilin, amoxicilin)

Là penicilin bán tổng hợp, aminobenzyl penicilin có các đặc điểm:

- Trên các khuẩn Gr (+) tác dụng như penicilin G, nhưng có thêm tác dụng trên một số khuẩn Gr (-): E. coli, salmonella, Shigella...
- Bị penicilinase phá hủy
- Liều lượng: Uống: 2- 4 g/ 24h. Trẻ em 50 mg/ kg/24h, chia 4 lần.
- Chỉ định chính: Viêm màng não mủ, thương hàn, nhiễm khuẩn

đường mật, tiết niệu, nhiễm khuẩn sơ sinh.

1.4. Các cephalosporin

* Cephalosporin thế hệ 1:

Chỉ định chính: Sốc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu.
 Các thuốc dùng đường tiêm: Cefalotin, cefazolin, liều 2- 8g/ ngày
 Theo đường uống có cefalexin, cefaclor, ceroxyl liều 2g/ngày.

* Cephalosporin thế hệ 2:

Hoạt tính trên gram (-) đã tăng, nhưng còn kém thế hệ 3.
 Kháng được cephalosporinase. Sự dung nạp thuốc cũng tốt hơn.

Chế phẩm tiêm: Cefamandole, cefuroxim, liều 3 - 6 g/ ngày.

Chế phẩm uống: Cefuroxim 250 mg x 2 lần/ ngày.

* Cephalosporin thế hệ 3

Tác dụng trên cầu khuẩn gram (+) kém thế hệ 1, nhưng tác dụng trên các khuẩn gram (-), nhất là trực khuẩn đường ruột.

Cho tới nay, các thuốc nhóm này hầu hết đều là dạng tiêm:
 Cefotaxim, ceftriaxon: Liều từ 1 đến 6g/ngày, chia 3 - 4 lần tiêm.

* Cephalosporin thế hệ 4.

Phổ kháng khuẩn rộng và vững bền với β lactamase hơn thế hệ 3, đặc biệt dùng trong nhiễm trực khuẩn Gr(-) đã kháng với thế hệ 3.
 Chế phẩm: Cefepim, tiêm tĩnh mạch 2g x 2 lần/ ngày.

2. Nhóm aminosid hay aminoglycosid

Có 4 đặc tính chung cho cả nhóm:

- Hầu như không hấp thu qua đường tiêu hóa
- Cùng một cơ chế tác dụng
- Phổ kháng khuẩn rộng, chủ yếu chống vi khuẩn hiếu khí Gr(-).
- Độc tính chọn lọc với dây thần kinh VIII và với thận.

Thuốc tiêu biểu trong nhóm này là streptomycin. Ngoài ra còn: Neomycin, kanamycin, amikacin, gentamycin, tobramycin.

2.1. Streptomycin

* Phổ kháng khuẩn rộng, gồm:

- Khuẩn gram (+): Tụ cầu, phế cầu, liên cầu.
- Khuẩn gram (-): Salmonella, Shigella, Haemophilus, Brucella.

- Xoắn khuẩn giang mai

- Là kháng sinh hàng đầu chống trực khuẩn lao (BK)

* Độc tính

- Dây VIII rất dễ bị tổn thương, nhất là khi điều trị kéo dài và có suy thận. Độc tính ở đoạn tiền đình thường nhẹ và ngừng thuốc sẽ khỏi, còn độc ở đoạn ốc tai có thể gây điếc vĩnh viễn kể cả ngừng thuốc.

- Độc với thận và phản ứng quá mẫn ít gặp.

* Cách dùng: Do độc tính nên chỉ giới hạn giành cho các nhiễm khuẩn sau:

- Lao: Phối hợp với 1 hoặc 2 kháng sinh khác

- Một số nhiễm khuẩn tiết niệu, dịch hạch: Phối hợp với tetracyclin

- Nhiễm khuẩn huyết nặng do liên cầu: phối hợp với penicilin G.

Lọ sulfat streptomycin 1g. Liều thông thường tiêm bắp 1g/ ngày. 2.2.

Các aminosid khác

- Kanamycin, Gentamycin, Neomycin.

3. Cloramphenicol và dẫn xuất

3.1. Nguồn gốc và tính chất lý hóa: Là bột trắng, rất đắng, ít tan trong nước, bền ở nhiệt độ thường.

3.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

- Có tác dụng kìm khuẩn, gắn vào tiểu phần 50s của ribosom nên ngăn cản ARNm gắn vào ribosom, đồng thời ức chế transferase nên acid amin được mã hóa không gắn được vào polypeptid.

- Phổ kháng khuẩn rất rộng: phần lớn các vi khuẩn Gr(+) và Gr(-), xoắn khuẩn, tác dụng đặc hiệu trên thương hàn và phó thương hàn.

3.3. Dược động học

- Hấp thu: Uống, nồng độ tối đa trong máu sau 2 giờ, t/ 2 là 3 giờ,

- Phân phối: Thẩm dễ dàng vào các mô, nhất là các hạch mạc treo, nồng độ đạt được cao hơn trong máu (tốt cho điều trị thương hàn).

- Chuyển hóa: Mật hoạt tính do glycuco - hợp ở gan hoặc khử.

- Thải trừ: Chủ yếu qua thận, 90% dưới dạng chuyển hóa.

3.4. Độc tính

Hai độc tính rất nguy hiểm:

- Suy tử
- Hội chứng xám gặp ở nhũ nhi sau khi dùng liều cao theo đường tiêm: nôn, đau bụng, tím tái, mất nước, trụy tim mạch và chết. Ngoài ra, ở bệnh nhân thương hàn nặng phải dùng từ liều thấp.

3.5. Cách dùng: Vì độc tính nặng nên phải cân nhắc trước khi dùng cloramphenicol. Thương hàn và nhiễm salmonella toàn thân. Viêm màng não do trực khuẩn Gr(-) vì thuốc dễ qua màng não.

Liều lượng: Uống từ 25 - 50 mg/ kg/ 24h. Chia làm 4 - 6 lần

4. Nhóm tetracyclin

4.1. Nguồn gốc và tính chất lý hóa

Lấy từ *Streptomyces aureofaciens*, hoặc bán tổng hợp.

Là bột vàng, ít tan trong nước, tan trong base hoặc acid.

4.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn: Các tetracyclin đều là kháng sinh kìm khuẩn, có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong các kháng sinh hiện có. Tác dụng kìm khuẩn là do gắn trên tiểu phần 30s của ribosom vi khuẩn, ngăn cản RNAt chuyển acid amin vào vị trí A trên phức hợp ARNm - ribosom để tạo chuỗi polypeptid.

4.3. Chỉ định: Do phổ kháng khuẩn rộng, tetracyclin được dùng bừa bãi, dễ gây kháng thuốc.

4.4. Dược động học

- Hấp thu: Qua tiêu hóa 60 - 70%. Dễ tạo phức với sắt, calci trong thức ăn và giảm hấp thu. Nồng độ tối đa đạt được sau 2 - 4 giờ.

- Phân phối: Thẩm được vào dịch não tủy, rau thai, sữa nhưng ít. Đặc biệt là thẩm được vào trong tế bào nên có tác dụng tốt trong điều trị các bệnh do brucella.

- Thải trừ: Qua gan (có chu kỳ gan - ruột) và thận, phần lớn dưới dạng còn hoạt tính. T/2 là từ 8h (tetracyclin) đến 20h (doxycyclin)

4.5. Độc tính

- Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, do thuốc kích ứng niêm mạc, nhưng thường là do loạn khuẩn

- Vàng răng trẻ em: Lắng đọng vào răng ở thời kỳ đầu sự vôi hóa.

- Độc với gan thận: Khi dùng liều cao, nhất là trên người có suy gan.
- Các rối loạn ít gặp hơn: Dị ứng, xuất huyết giảm tiểu cầu.

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

. Cho phụ nữ có mang. Cho trẻ em dưới 8 tuổi

4.6. Chế phẩm, cách dùng: Dù sao, tetracyclin vẫn là kháng sinh có phổ rộng, ít gây dị ứng, ít độc, đặc biệt là thấm được vào trong tế bào nên được dành cho điều trị bệnh do brucella, nhiễm khuẩn đường mật, mũi - họng, phổi.

- Tetracyclin: Uống 1- 2 g/ ngày, chia 3 - 4 lần. Viên 250- 500 mg
- Clotetracyclin: Uống, tiêm t/m 1 - 2 g.
- Oxytetracyclin: Uống 1 - 2 g; tiêm bắp, t/m 0,2 - 1g.
- Doxycyclin: Uống liều duy nhất 100 - 200 mg. Viên 50- 100 mg.

5. Nhóm macrolid và lincosamid

Hai nhóm này tuy công thức khác nhau nhưng có nhiều điểm chung về cơ chế tác dụng, phổ kháng khuẩn và đặc điểm sử dụng lâm sàng.

5.1. Nguồn gốc và tính chất

- Nhóm macrolid phần lớn đều lấy từ streptomycetes, đại diện là erythromycin, ngoài ra clarithromycin và azithromycin.

- Các lincosamid cũng lấy từ streptomycetes, công thức đơn giản hơn nhiều, đại diện là lincomycin, clindamycin.

Hai nhóm này có đặc tính:

- Tác dụng trên các chủng đã kháng penicilin và tetracyclin.
- Giữa chúng có kháng chéo do cơ chế tương tự
- Thải trừ chủ yếu qua đường mật
- Ít độc và dung nạp tốt

5.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Gắn vào tiểu phần 50s của ribosom, cản trở tạo đa peptid vi khuẩn.

Phổ tác dụng tương tự penicilin G: Cầu khuẩn và rickettsia.

Tác dụng kìm khuẩn mạnh, có tác dụng diệt khuẩn nhưng yếu.

5.3. Dược động học: Bị dịch vị phá huỷ một phần. Nồng độ tối đa đạt được trong máu sau 1 - 4h và giữ không quá 6 tiếng nên phải uống 4 lần mỗi ngày. Gắn vào protein huyết tương khoảng 70%

(lincomycin) đến 90% (erythromycin), t/2 từ 1h đến 3 h. Thải trừ chủ yếu qua mật.

5.4. Chỉ định: Là thuốc được chọn lựa chỉ định cho nhiễm corynebacteria nhiễm clamidia hô hấp, sinh dục, mắt, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

5.5. Độc tính: Ít độc và dung nạp tốt chỉ gặp các rối loạn tiêu hóa nhẹ và dị ứng da.

5.6. Chế phẩm, cách dùng

* Nhóm macrolid

- Erythromycin: Uống 1 - 2g/ ngày, chia làm 4 lần

- Spiramycin: Uống 1 - 3g/ ngày, truyền t/m 1,5 triệu UI x3 lần/24h.

- Azithromycin: Liều 500mg 1 lần/ ngày và thời gian điều trị ngắn.

* Nhóm lincosamid

- Lincomycin: Uống 2g/ ngày, chia làm 4 lần, tiêm: 0,6 - 1,8g/ ngày

- Clindamycin: Uống 0,6 - 1,2g/ ngày, chia làm 4 lần.

6. Nhóm Quinolon

6.1. Nguồn gốc và tính chất lý hóa: Là kháng sinh hoàn toàn tổng hợp. Loại kinh điển có acid nalidixic. Tất cả đều là các acid yếu, cần tránh ánh sáng.

6.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Ức chế ADNgyrase, vì vậy ngăn cản sự tổng hợp ADN của vi khuẩn

Các quinolon đều là thuốc diệt khuẩn. Phổ rộng, chủ yếu trên G(-)

6.3. Dược động học: Dễ hấp thu qua tiêu hóa và thải trừ nhanh qua thận, nhưng phần lớn bị chuyển hoá ở gan, chỉ 1/4 qua thận dưới dạng còn hoạt tính. Nồng độ trong tuyến tiền liệt, thận, cao hơn trong huyết tương.

6.4. Chỉ định

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu và tuyến tiền liệt: Acid nalixilic, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, tác dụng giống nhau.

- Bệnh lậu: Uống liều duy nhất ofloxacin hoặc ciprofloxacin

- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do E. coli, S.typhi, viêm phúc mạc.

6.5. Độc tính: Khoảng 10%, từ nhẹ đến nặng: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, dị ứng ngoài da, tăng áp lực nội sọ. Trên trẻ nhỏ đau và sưng khớp, đau cơ. Không dùng dưới 18 tuổi, phụ nữ có mang và đang nuôi con bú.

6.6. Chế phẩm và cách dùng

* Loại quinolon kinh điển (acid nalidixic):

Viêm tiết niệu do trực khuẩn gram (-). Uống 2g/24h, chia 2 lần.

* Loại fluorquinolon: Dùng cho các nhiễm khuẩn do các chủng đa kháng kháng sinh như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, màng tim...

Một số chế phẩm đang dùng :

- Pefloxacin: Uống 800 mg/ 24h chia 2 lần
- Norfloxacin: Uống 800 mg/ 24h chia 2 lần
- Ofloxacin: Uống 400 - 800 mg/ 24h chia 2 lần
- Ciprofloxacin: Uống 0,5 - 1,5g/ 24 h chia 2 lần
- Levofloxacin: Uống 500 mg/ 24h
- Gatifloxacin: Uống liều duy nhất 400 mg/ 24h

7. Nhóm 5- nitro- imidazol

7.1. Nguồn gốc và tính chất: Là dẫn xuất tổng hợp, ít tan trong nước, không ion hóa ở pH sinh lý.

7.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn: Nitroimidazol có độc tính chọn lọc trên các vi khuẩn kỵ khí và cả các tế bào trong tình trạng thiếu oxy. Trong các vi khuẩn này, nhóm nitro của thuốc bị khử tạo ra các sản phẩm độc, diệt được vi khuẩn. Phổ kháng khuẩn: Mọi cầu khuẩn, trực khuẩn kỵ khí G(-) và (+).

7.3. Dược động học: Hấp thu nhanh qua tiêu hóa, ít gắn vào protein huyết tương, thấm được vào mọi mô, kể cả màng não, t/2 từ 9h đến 14h. Thải trừ qua nước tiểu phần lớn dưới dạng còn hoạt tính.

7.4. Độc tính: Buồn nôn, sần da, rối loạn thần kinh, giảm bạch cầu, hạ huyết áp.

7.5. Chế phẩm, cách dùng: Thường được dùng trong viêm màng trong tim, apxe não, dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật vùng

bụng- hổ chậu...

Có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh nhóm β lactam và aminosid.

- Metronidazol: Uống 1,5g hoặc 30 - 40 mg/ kg/ 24h.

8. Sulfamid

8.1. Nguồn gốc và tính chất: Sulfamid đều là các chất tổng hợp, dẫn xuất của Sulfanilamid.

Là bột trắng, rất ít tan trong nước, dễ tan trong huyết thanh và mật.

8.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

PABA (para amino benzoic acid) là nguồn nguyên liệu cần thiết cho vi khuẩn tổng hợp acid folic để phát triển. Do có cấu trúc hóa học gần giống với PABA nên sulfamid đã tranh chấp với PABA ngăn cản quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn. Phổ kháng khuẩn rất rộng: các cầu khuẩn, trực khuẩn Gr (+) và (-).

8.3. Tác dụng không mong muốn

- Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

- Thận: Do sulfamid ít tan và các dẫn xuất acetyl hóa kết tủa trong ống thận gây cơn đau thận, đái máu, Viêm ống kẽ thận do dị ứng.

- Ngoài da: Các biểu hiện dị ứng từ nhẹ đến rất nặng.

- Máu: Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, suy tủy.

- Gan: Gây vàng da, độc.

Không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em mới đẻ.

Không dùng cho người suy gan, suy thận, địa tạng dị ứng.

8.4. Chế phẩm cách dùng

Do có nhiều độc tính và đã có kháng sinh thay thế, sulfamid ngày càng ít dùng một mình. Thường phối hợp sulfamethoxazol với trimethoprim (cotrim, biseptol).

Hiện còn được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Viêm đường tiết niệu:

+Sulfadiazin: Viên nén 0,5g

+ Sulfamethoxazol : Viên nén 0,5g

Ngày đầu uống 2g x 4 lần; những ngày sau 1g x 4 lần.

- Nhiễm khuẩn tiêu hóa:

- + Sulfaguanidin: Viên nén 0,5g uống 3 - 4g/ ngày
- + Sulfasalazin: Viên nén 0,5g uống 3 - 4 g/ ngày
- Dùng bôi tại chỗ:
 - + Bạc sulfadiazin : 10mg/ g kem bôi

III. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH

1. Chỉ dùng kháng sinh khi bị nhiễm khuẩn.
2. Phải biết chọn đúng kháng sinh.
3. Phải chọn dạng dùng thích hợp.
4. Phải sử dụng đúng liều lượng
5. Phải dùng kháng sinh đủ thời gian quy định.
6. Phải sử dụng kháng sinh dự phòng hợp lý.
7. Chỉ phối hợp kháng sinh khi thật sự cần thiết.

BÀI 34: THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

I. ĐẠI CƯƠNG

Ở Việt nam, sốt rét do *P.falciparum* chiếm khoảng 70 - 80%, do *P.vivax* 20 - 30%, *P.malariae* 1- 2% còn *P.ovale* hầu như không có.

- Người có thể nhiễm bệnh sốt rét theo 3 phương thức:
- Do muỗi truyền: phương thức nhiễm chủ yếu và quan trọng nhất.
 - Do truyền máu.
 - Truyền qua rau thai.

Việc điều trị sốt rét hiện nay còn gặp nhiều khó khăn vì ký sinh trùng sốt rét đã kháng lại nhiều thuốc chống sốt rét, nên muốn điều trị sốt rét có hiệu quả phải triệt để tuân thủ phác đồ điều trị của chương trình phòng chống sốt rét quốc gia.

II. CHU KỲ SINH HỌC CỦA KÝ SINH TRÙNG SỐT RÉT

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

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

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

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

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

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

III. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

1. Thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu

1.1. Cloroquin: Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của 4 amino quinolein.

1.1.1. Tác dụng: Cloroquin có hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét.

- Cơ chế tác dụng:

+ Cloroquin ức chế polymerase, làm tích lũy heme, gây độc với ký sinh trùng sốt rét, làm ly giải ký sinh trùng.

1.1.2. Dược động học: Cloroquin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 90%. Sau khi uống 3 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu. Thuốc tập trung nhiều ở hồng cầu, gan, thận, lách và phổi. Chuyển hóa chậm ở gan. Thải trừ chậm, khoảng 50 - 60% qua nước tiểu. Thời gian bán thải 3 - 5 ngày.

1.1.3. Tác dụng không mong muốn

Với liều điều trị, thuốc thường dung nạp tốt, ít gặp các tác dụng không mong muốn: Đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy, rối loạn thị giác, phát ban, ngứa. Liều cao gây tan máu.

1.1.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định:

- Cloroquin được dùng trong điều trị và phòng bệnh sốt rét
- Thường dùng trong sốt rét thể nhẹ và trung bình, không dùng khi sốt rét nặng hoặc có biến chứng. Điều trị dự phòng.

Chống chỉ định: Bệnh vẩy nến, rối loạn chuyển hóa porphyrin, tiền sử động kinh và bệnh tâm thần, phụ nữ có thai.

Liều lượng: Chương trình phòng chống sốt rét Việt nam dùng viên cloroquin phosphat 250 mg \approx 150 mg cloroquin base

- Điều trị sốt rét: Uống cloroquin phosphat 3 ngày

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

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

- Điều trị dự phòng: Uống 5 mg cloroquin base/ kg/ tuần.

1.2. Quinin: Là alkaloid chính của cây Quinquina, được dùng điều trị sốt rét.

1.2.1. Tác dụng: Quinin có tác dụng nhanh, hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét.

Cơ chế tác dụng của quinin tương tự như cloroquin.

1.2.2. Dược động học: Thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ruột, sau khi uống 1 - 3 giờ thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, 80% thuốc được chuyển hóa qua gan và thải trừ phần lớn qua thận.

1.2.3. Tác dụng không mong muốn

- Hội chứng quinin: Đau đầu, nôn, chóng mặt, ù tai
- Độc với máu: Thuốc có thể gây tan máu
- Hạ đường huyết có thể gặp khi dùng quinin với liều điều trị.
- Độc tính nghiêm trọng: Sốt, phản ứng da, điếc, giảm thị lực.
- Liều cao quinin có thể gây xảy thai, dị tật bẩm sinh ở thai nhi.

1.2.4. Áp dụng điều trị

Chỉ định:

- Điều trị sốt rét nặng do *P.falciparum* và sốt rét ác tính, hay dùng ở những vùng mà *P.falciparum* kháng cloroquin.

- Phòng bệnh: Vì có nhiều độc tính nên quinin ít được dùng để phòng bệnh. Tuy nhiên ở những vùng *P.falciparum* kháng cloroquin, khi không có mefloquin và doxycyclin, có thể phòng bệnh bằng quinin.

Chống chỉ định:

- Chống chỉ định: Mẫn cảm, tiền sử có bệnh về tai, mắt, tim mạch.

Liều lượng:

- Điều trị sốt rét do *P.falciparum* kháng cloroquin (thể nhẹ và trung bình): Uống quinin sulfat 30 mg/ kg/ 24h, chia 3 lần. Một đợt 7 ngày.

- Điều trị sốt rét nặng và sốt rét ác tính: Tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch quinin hydroclorid, tiêm bắp, tĩnh mạch liều như trên.

* Ngoài ra, còn có một số thuốc thuộc nhóm này:

1.3. Fansidar

1.4. Mefloquin

1.5. Artemisinin và các dẫn xuất

1.6. Halofantrin (Halfan)

2. Thuốc diệt giao bào: primaquin

Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất 8 amino – quinolein

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

Cơ chế tác dụng của primaquin chưa rõ ràng.

2.2. Dược động học: Primaquin hấp thu nhanh, sau khi uống 1-2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, phân phối dễ vào các tổ chức. Chuyển hóa hoàn toàn ở gan. Thải trừ nhanh qua nước tiểu sau 24 giờ. T_{1/2} là 8 giờ.

2.3. Tác dụng không mong muốn: Với liều điều trị thuốc dung nạp tốt, liều cao gây buồn nôn và nôn.

2.4. Áp dụng điều trị

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

- Chống chỉ định: Không dùng primaquin cho người có bệnh ở tủy xương, bệnh gan, tiền sử có giảm bạch cầu hạt, phụ nữ có thai.

- Liều lượng: Uống 0,5 mg primaquin base/ kg/ ngày
Điều trị sốt rét do *P.vivax* và *P.ovale*: uống 5 ngày liền để tránh tái phát. Diệt giao bào của *P.falciparum*: uống 1 ngày

IV. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

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

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

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

BÀI 35: THUỐC ĐIỀU TRỊ SIÊU VI

I. ĐẠI CƯƠNG

Virus (siêu vi) gồm có loại 1 hoặc 2 chuỗi ADN hoặc ARN được bọc trong một vỏ protein gọi là capsid. Một số virus có cả vỏ là lipoprotein, và giống như capsid, vỏ này có thể chứa các protein kháng nguyên. Virus bắt buộc phải sống ký sinh trong tế bào vật chủ, sự sao chép của chúng phụ thuộc chủ yếu vào quá trình tổng hợp của tế bào vật chủ, virus như:

- + Poxvirus (gây bệnh đậu mùa).
- + Herpesvirus (gây thủy đậu, herpes, zona).
- + Adenovirus (viêm kết mạc, viêm họng).
- + Hepa AND virus (viêm gan B).
- + Papillomavirus (hột cơm).
- Loại ARN virus gồm:
 - + Rubellavirus (gây bệnh sởi Đức, rubeon).
 - + Rhabdovirus (bệnh dại).
 - + PicoARNvirus (bệnh bại liệt, viêm màng não, cảm lạnh).
 - + Arenavirus (viêm màng não, sốt Lassa).
 - + Arbovirus (sốt vàng).
 - + Orthomyxovirus (cúm).
 - + Paramyxovirus (sởi, quai bị).

II. GIỚI THIỆU MỘT SỐ THUỐC CHỐNG VIRUS HIV

1. Zidovudin (azidothymidin, AZT)

Zidovudin là chất có tác dụng ức chế được HIV-1 in vitro

* Tác dụng: Sau khi nhập vào tế bào, zidovudin chống được HIV-1, HIV-2 và các virus hướng lympho T của người.

* Tác dụng không mong muốn

- Độc tính chính là thiếu máu thường xảy ra trong 4 tuần đầu.
- Các tác dụng không mong muốn khác là nhức đầu, mất ngủ, chán ăn, buồn nôn, mệt mỏi, đau cơ xảy ra trong vài tuần đầu.
- Tác dụng phụ xuất hiện chậm hơn, sau 6 - 17 tháng là tụ sắc tố ở các móng, cơn co giật, hội chứng giống viêm nhiều cơ.

* Liều lượng

Uống 200 mg, 8 giờ/ lần, hoặc 100 mg x 5 lần/24h. Dùng liên tục.

2. Didanosin (ddI)

Didanosin (2', 3' dideoxy inosin - ddI) - tương tự nucleosid purin.

Tác dụng cả trên HIV- 1 và HIV- 2.

* Tác dụng: Khi vào tế bào, ddI tranh chấp với deoxyadenosin triphosphat của virus, ngăn cản kéo dài chuỗi ADN, chặn tổng hợp ADN provirus.

* Tác dụng không mong muốn

- Viêm tụy và viêm thần kinh ngoại biên thường gặp nhất.
- Các rối loạn khác: buồn nôn, nôn, sốt, rét run, nhức đầu, đau cơ.
- Một số rối loạn sinh hóa - huyết học giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, tăng transaminase. Không liên quan đến liều điều trị.

* Liều lượng

Người lớn: 200 mg x 2 lần/ ngày. Giảm liều nếu nhẹ cân.

3. Nevirapin

* Tác dụng: Nevirapin vào trong tế bào, làm đổi hình dáng và bất hoạt enzym. Tác động mạnh trên HIV - 1, kể cả các virion ngoài tế bào.

* Tác dụng không mong muốn: Phát ban, sốt, nhức đầu ngủ gà và tăng transaminase.

* Liều lượng: Nevirapin viên 200 mg x 1- 2 viên/ ngày.

4. Indinavir

* Ước chế đặc hiệu HI V- 1 protease

* Uống 800 mg, cách 8 giờ uống 1 lần, nên uống cách bữa ăn 2 giờ.

* Tác dụng không mong muốn: Tăng bilirubin máu, sỏi thận, buồn nôn, tiêu chảy, giảm tiểu cầu.

5. Ritonavir

* Ước chế đặc hiệu HIV - 1 protease

* Uống liều 600 mg x 12 giờ/ lần.

* Tác dụng không mong muốn: Rối loạn tiêu hóa, tê bì, tăng transaminase, tăng triglycerid máu.

BÀI 36: THUỐC CHỐNG NẤM

Thành công của kháng sinh chống vi khuẩn và virus đã dẫn đến sự tăng đáng kể tỷ lệ nhiễm nấm.

Thuốc chống nấm được chia làm 2 loại: Toàn thân và tại chỗ. Nhưng thực ra thuốc toàn thân cũng có tác dụng tại chỗ và ngược lại.

I. THUỐC CHỐNG NẤM TOÀN THÂN

1. Amphotericin B

1.1. Đặc điểm

Amphotericin thuộc họ kháng sinh macrolid, không tan trong nước.

1.2. Tác dụng và cơ chế

- Tác dụng kháng nấm phổ rộng.

- Thuốc gắn vào ergosterol của vách tế bào nấm, tạo nên các ống dẫn làm rò rỉ các thành phần từ trong ra ngoài, gây chết tế bào nấm.

1.3. Dược động học: Không hấp thu qua đường uống. Chỉ dùng đường truyền tĩnh mạch T1/2 khoảng 15 ngày. Thái trừ chậm qua thận trong vài ngày.

1.4. Tác dụng phụ: Độc tính liên quan đến việc truyền thuốc: run, sốt, nôn, nhức đầu, hạ huyết áp. Độc tính muộn: tổn thương ống thận, tăng urê-huyết.

1.5. Chế phẩm và liều lượng

- Amphotericin B tiêm, truyền tĩnh mạch. Lọ 50 mg bột pha thành dịch treo trong glucose 5%, truyền 0,5 -0,6mg/kg trong 4giờ.

- Viên 100 mg. Ngậm (nấm miệng), uống (nấm ruột) 1 - 4 viên/24h.

- Kem bôi 3%.

2. Nhóm azol: Imidazol và Triazol

2.1. Đặc điểm: Imidazol và triazol đều thuộc nhóm azol chống nấm, có cùng cơ chế và cùng phổ tác dụng.

2.2. Tác dụng và cơ chế

- Imidazol: Ketoconazol, miconazol, clotrimazol

- Triazol: Itraconazol, fluconazol

Phổ rộng. Các azol ức chế enzym cytochrom P 450 làm giảm tổng

hợp ergosterol của vách tế bào nấm, kìm hãm sự phát triển của nấm.

2.3. Thuốc thường dùng của nhóm azol

* *Ketoconazol* (*Nizoral, Kederfar*)

- Chỉ định và liều dùng: Viên 200mg, kem bôi 2%.

+ Candida âm đạo: uống 400mg/ngày x 5 ngày

+ Candida thực quản: uống 400mg/ngày x 10-14 ngày

+ Histoplasmosis, blastomycosis: 400mg/ngày x 6-12 tháng.

Không dùng khi có thai và đang nuôi con bằng sữa mẹ.

* *Itraconazol* (*Sporanox, Sporal*)

Phổ rộng, ít độc vì chỉ ức chế cytochrom P450 đặc hiệu của nấm.

- Chỉ định và liều lượng: Viên nang 100mg, uống ngay sau bữa ăn.

+ Candida âm đạo: Uống 1 ngày duy nhất 400mg chia 2 lần.

+ Nấm da, lang ben: uống 200mg/ngày x 7 ngày.

+ Candida miệng: 100mg/ngày x 15 ngày.

+ Nấm móng: uống 2 (đợt 7 ngày). Ngày uống 400mg chia 2 lần.

* *Fluconazol* (*Flunaz, Forcan, Triflucan*)

- Chỉ định và cách dùng: Viên nang 50, 100, 150 mg.

Liều 100 - 400mg/ngày.

Candida niêm mạc (miệng, âm đạo), nấm da, nấm móng, nấm.

Cryptococcosis (màng não, phổi, da), nhiễm nấm trong AIDS.

Thời gian điều trị tùy từng loại nấm, tương tự itraconazol.

4. Griseofulvin

4.1. Đặc điểm: Kháng sinh lấy từ nấm *Penicillium griseofulvum*, không tan trong nước, vững bền với nhiệt.

4.2. Tác dụng và cơ chế: Tác dụng trên nấm da, biểu bì, tóc, móng. Griseofulvin gắn vào protein tiêu quản, làm gãy thoi phân bào nên kìm hãm sự phát triển của nấm.

4.3. Dược động học: Hấp thu qua tiêu hóa thay đổi theo dạng thuốc và thức ăn. Thức ăn có mỡ sẽ dễ hấp thu vì thuốc không tan trong nước. Đạt pic sau 4 giờ và $t/2 = 24$ giờ. Thuốc tích lũy trong tế bào tiền thân của keratin làm nó kháng lại sự xâm nhập của nấm, do đó tóc, móng mới mọc sẽ không bị bệnh.

4.4. Độc tính

Thường nhẹ: Nhức đầu, viêm thần kinh, ng ừ gà, không làm được việc khéo léo, mệt mỏi, nhìn mờ, rối loạn tiêu hóa...

4.5. Chế phẩm, liều dùng: Griseofulvin viên nang 125 -250 mg, viên nén 250 -500mg. Liều trẻ em 10mg/kg; người lớn 0,5 - 1,0 g.

Thời gian điều trị ít nhất là 1 tháng cho bệnh nấm tóc và 6 -9 tháng cho bệnh nấm móng.

CHỐNG NẤM TẠI CHỖ

1. Nystatin

Nystatin là kháng sinh macrolid, tương tự amphotericin B cả về cấu trúc và cơ chế tác dụng, nhưng độc hơn nên chỉ để dùng ngoài vì không hấp thu qua da hoặc âm đạo.

Tác dụng điều trị các loại nấm Candida ở niêm mạc và kẽ da.

Nystatin, dạng pomat, kem bôi, thuốc bột, dạng phun, chứa 100.000 đơn vị/g. Bôi 2 - 3 lần/ngày x 7 ngày.

2. Clotrimazol và miconazol

Thuộc nhóm azol dùng ngoài. Bôi ngoài da chỉ hấp thu 0,5%; bôi âm đạo, hấp thu 3 - 10%.

Dạng thuốc: Kem 1%, thuốc rửa, dung dịch, viên nén đặt âm đạo 100 – 500 mg, thuốc phun 2%.

Nấm da: Bôi 2 lần/ngày.

Nấm âm đạo: Đặt viên 500mg/ngày, kem 5g/ngày (7 - 14 ngày).

Nấm miệng: Viên ngậm 10mg x 5 lần/ngày.

BÀI 37: THUỐC SÁT TRÙNG NGOÀI DA

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa: Thuốc sát trùng ngoài da là thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn cả in vitro và in vivo khi bôi trên bề mặt của da (mô sống) trong những điều kiện thích hợp.

2. Đặc điểm: Khác với kháng sinh hoặc các hóa trị liệu dùng đường toàn thân, các thuốc này ít hoặc không có độc tính đặc hiệu.

- Tác dụng kháng khuẩn phụ thuộc nhiều vào nồng độ, nhiệt độ và thời gian tiếp xúc: Nồng độ rất thấp có thể kích thích sự phát triển của vi khuẩn, nồng độ cao hơn có thể ức chế và nồng độ rất cao có thể diệt khuẩn.

3. Các thuốc sát trùng lý tưởng cần đạt được các tiêu chuẩn sau

- Tác dụng ở nồng độ loãng, không độc với mô hoặc làm kích ứng da, ổn định, không làm mất màu hoặc không nhuộm màu, không mùi, tác dụng nhanh ngay cả khi có mặt protein lạ, giá thành thấp.

II. CÁC THUỐC SÁT TRÙNG NGOÀI DA THƯỜNG DÙNG

1. Cồn

Cồn ethylic (ethanol): C_2H_5OH

Cồn isopropyl (isopropanol): $CH_3CH(OH)CH_3$

Tác dụng giảm khi độ cồn <60% và >90%, tốt nhất là 70⁰

- Cơ chế: gây biến chất protein

- Tác dụng: Diệt khuẩn, nấm bệnh, siêu vi.

2. Nhóm halogen

2.1. Iod

- Cơ chế: Iod làm kết tủa protein và oxy hóa các enzym chủ yếu theo nhiều cơ chế: phản ứng với các nhóm NH, SH, phenol, các carbon của các acid béo không bão hoà, làm ngăn cản tạo màng vi khuẩn.

- Tác dụng: Iod có tác dụng diệt khuẩn nhanh, mạnh trên nhiều vi khuẩn, virus và nấm bệnh.

2.2. Clo

- Cơ chế: Clo nguyên tố phản ứng với nước tạo thành acid

hypoclorơ (HOCl). Cơ chế diệt khuẩn còn chưa rõ.

- Tác dụng ở pH trung tính hoặc acid nhẹ ở nồng độ 0,25 ppm (phần triệu) Clo có tác dụng diệt khuẩn trên nhiều chủng, trừ vi khuẩn lao.

3. Các chất oxy hóa: Thường dùng peroxyd hydro (H_2O_2), thuốc tím ($KMnO_4$). Do có tác dụng oxy hóa, tạo gốc tự do, nên các thuốc này làm tổn hại màng vi khuẩn, ADN và một số thành phần khác của tế bào.

* Nước oxy già 3 - 6% có tác dụng diệt khuẩn và virus, nồng độ cao hơn (10 - 25%) diệt được bào tử. Khi tiếp xúc với mô sẽ giải phóng oxy phân tử. Không thấm vào mô nên chỉ dùng để súc miệng và rửa các vết thương, các bộ phận giả.

Nước oxy già độc với nguyên bào sợi nên có thể làm chậm liền sẹo vết thương. Không được dùng H_2O_2 dưới áp lực để rửa các vết thương sâu có rách nát vì có thể tạo hơi ở dưới da.

* Thuốc tím với nồng độ 1:10.000, có tác dụng diệt nhiều loại vi khuẩn trong 1 giờ. Nồng độ cao hơn dễ kích ứng da. Thường dùng rửa các vết thương ngoài da có rỉ nước.

4. Các kim loại nặng

* Thủy ngân

- Tác dụng và cơ chế: Hg^{++} làm kết tủa protein và ức chế các enzym mang gốc SH. Vì vậy các vi khuẩn bị ức chế bởi Hg, có thể hoạt động trở lại khi tiếp xúc với các phức hợp có nhóm SH.

- Chế phẩm: Thuốc đỏ (mercurochrom) dung dịch 2%, chỉ dùng bôi ngoài da. Không nên bôi diện rộng ở vùng đã mất da. Không được uống, có thể gây độc cho ống thận. Dùng thận trọng ở trẻ sơ sinh.

* Bạc

- Tác dụng và cơ chế: Bạc ion kết tủa protein và ngăn cản các hoạt động chuyển hóa cơ bản của tế bào vi khuẩn. Các dung dịch muối bạc vô cơ có tác dụng sát khuẩn.

BÀI 38: THUỐC KHÁNG GIÁP

I. ĐẠI CƯƠNG

Tuyến giáp sản xuất 2 loại hormon khác nhau:

- Thyroxin (T4) và triiodothyronin (T3) có vai trò quan trọng trong sự phát triển bình thường của cơ thể và chuyển hóa năng lượng.
- Calcitonin (thyrocalcitonin) là hormon điều hòa chuyển hóa calci và phospho.

1. Thyroxin và triiodothyronin (T4 và T3)

1.1. Tác dụng sinh lý

- Điều hòa phát triển cơ thể: Kiểm tra hầu hết các quá trình tổng hợp protein và sự phát triển của hệ thần kinh. Rất nhiều enzym chuyển hóa lipid, protid và glucid chịu ảnh hưởng của thyroxin.
- Làm tăng quá trình chuyển hóa của cơ thể, đặc biệt là chuyển hóa của các tổ chức tim, gan, thận. Có vai trò quan trọng trong tạo và điều hòa thân nhiệt của động vật đẳng nhiệt.

1.2. Chỉ định và chế phẩm

Hai chỉ định chính là suy tuyến giáp và bướu cổ địa phương.

- Thyreoidin: Bột tuyến giáp khô của động vật (có 0,17 - 0,23% iod), uống 0,1 - 0,2g mỗi lần, 2 - 3 lần/24h. Liều tối đa một ngày 1,0g.
- Thyroxin: Viên 0,1 mg, dung dịch uống 1 giọt t = 5 µg. Uống liều đầu 0,1 mg. Sau tăng dần từng 0,025 mg.
- Kali iodid: Trộn 1mg vào 100g muối ăn để dự phòng bướu cổ địa phương.

- Levothyroxin (Levothyrox, Berithyrox) viên nén 50- 100- 150 µg.

Là chế phẩm tổng hợp có nhiều ưu điểm nên là thuốc được chọn lựa trong điều trị: Thuốc có tính ổn định cao, thuần nhất, không có protein ngoại lai nên không gây dị ứng, dễ xác định nồng độ trong huyết tương, thời gian bán thải dài (7 ngày), giá thành hạ. Liều lượng: từ liều thấp, tăng dần từng 25 µg tùy theo tình trạng bệnh và tuổi bệnh nhân.

2. Calcitonin (thyrocalcitonin)

2.1. Tác dụng sinh lý: Là hormon làm hạ calci máu, có tác dụng

ngược với hormon cận giáp trạng, do "tế bào C" của tuyến giáp bài tiết. Là một chuỗi đa peptid hoặc gồm 32 acid amin có trọng lượng phân tử là 3600.

Tác dụng chính ở ba nơi:

- Xương: Ức chế tiêu xương bằng ức chế hoạt tính của các huy cốt bào, đồng thời làm tăng tạo xương do kích thích tạo cốt bào.

- Thận: Gây tăng thải trừ calci và phosphat qua nước tiểu do tác dụng trực tiếp. Tuy nhiên, do ức chế tiêu xương nên calcitonin làm giảm bài tiết Ca^{2+} , Mg^{2+} và hydroxyprolin qua nước tiểu.

- Ống tiêu hóa: Làm tăng hấp thu calci

Tóm lại, calcitonin như một hormon dự trữ, hormon tiết kiệm calci vì nó làm ngừng sự huỷ xương và tăng hấp thu calci qua tiêu hóa.

2.2. Chỉ định

- Calcitonin có tác dụng làm hạ calci - máu và phosphat - máu trong các trường hợp cường cận giáp, tăng calci máu không rõ nguyên nhân ở trẻ em, nhiễm độc vitamin D, di căn ung thư gây tiêu xương.

- Các bệnh loãng xương: Mãn kinh, tuổi cao, dùng corticoid kéo dài.

2.3. Tác dụng không mong muốn

- Triệu chứng tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng

- Mạch máu: Nóng mặt, đỏ mặt, nóng chi và có cảm giác kiến bò.

- Thận: Đi tiểu nhiều lần, đa niệu

2.4. Chế phẩm

- Calcitonin: 100 UI/ ngày đầu, sau giảm xuống 50 UI tuần 3 lần.

- Calcitonin của cá hồi (salmon): Miacalcic

Ống 1 ml chứa 50 UI - chai xịt định liều 50 và 200 UI.

Tiêm dưới da hoặc xịt vào mũi 50 - 100 UI mỗi ngày.

Calcitonin của cá hồi mạnh hơn calcitonin của người và lợn từ 10 - 40 lần và tác dụng lâu hơn 10 lần.

3. Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp

Thuốc kháng giáp trạng được dùng để chữa cường giáp (bệnh Basedow). Có thể chia thành 4 nhóm:

- 3.1. Thuốc ức chế gắn iodid vào tuyến**
- 3.2. Thuốc ức chế trực tiếp tổng hợp thyroxin: Thioamid**
- 3.3. Iod**
- 3.4. Phá huỷ tổ chức tuyến: iod phóng xạ**

BÀI 39: THUỐC NGỪA THAI

I. ĐẠI CƯƠNG

Trong nửa đầu chu kỳ kinh nguyệt, dưới tác dụng của hormon giải phóng FSH (FSH - RH) của vùng dưới đồi, tuyến yên bài tiết FSH, làm cho nang trứng trưởng thành, tiết foliculin (oestrogen). Sau đó, vùng dưới đồi tiết hormon giải phóng LH (LH - RH), làm tuyến yên bài tiết LH, đến ngày thứ 14, khi FSH/LH đạt được tỷ lệ thích hợp thì buồng trứng sẽ phóng noãn. Nếu gặp tinh trùng, trứng sẽ thụ tinh và làm tổ.

II. CÁC LOẠI THUỐC NGỪA THAI

1. Thuốc tránh thai phối hợp

Phối hợp oestrogen và progesteron tổng hợp. Các loại thuốc này đều dùng estrogen là ethinylestradiol.

1.1. Cơ chế tác dụng

- Tác dụng trung ương: Theo cơ chế điều hòa ngược chiều, estrogen ức chế bài tiết FSH - RH và LH- RH, tuyến yên sẽ giảm tiết FSH và LH, do đó không đạt được nồng độ và tỷ lệ thích hợp cho sự phóng noãn, các nang bào kém phát triển.

- Tác dụng ngoại biên: Làm thay đổi dịch nhày của cổ tử cung, tinh trùng khó hoạt động, đồng thời làm niêm mạc nội mạc tử cung kém phát triển, trứng không làm tổ được.

1.2. Các tác dụng dược lý

- Trên buồng trứng: Ức chế chức phận của buồng trứng, nang trứng không phát triển và khi dùng lâu, buồng trứng nhỏ dần.

- Trên tử cung: Dùng thuốc kéo dài có thể có quá sản tử cung và hình thành polyp.

- Da: Làm tăng sắc tố da, tăng bã nhờn và trứng cá (do progestin). Tuy nhiên, vì androgen của buồng trứng giảm nên nhiều người có giảm bã nhờn, trứng cá và phát triển tóc.

1.3. Tác dụng không mong muốn

- Loại nhẹ: Buồn nôn, đau vú, kinh nhiều (hoặc vô kinh), nhức đầu.
- Loại trung bình (cần ngừng thuốc): Kinh nhiều, Tăng cân, Da

sẫm màu, trứng cá, rậm lông, nhiễm khuẩn âm đạo (hay gặp và khó điều trị), vô kinh (ít gặp).

- Loại nặng (ngừng dùng thuốc): Huyết khối tắc mạch, viêm tắc tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim (dễ gặp ở người béo có tiền sử tiền sản giật tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc). Bệnh mạch não (dễ gặp ở người trên 35 tuổi), trầm cảm.

1.4. Chống chỉ định: Cao huyết áp, các bệnh về mạch máu, viêm gan, ung thư vú- tử cung, đái tháo đường, béo bệu, phụ nữ trên 40 tuổi.

1.5. Chế phẩm

- Marvelon (Desogestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg).
Mỗi vỉ có 21 viên thuốc.

- Mercilon (Desogestrel 0,15 mg + Ethinylestradiol 0,02 mg).
Mỗi vỉ có 21 viên thuốc.

- Choice (Levonorgestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg).
Mỗi vỉ có 21 viên thuốc + 7 viên ferrous fumarat.

- Diane-35 (Cyproterone 2 mg + Ethinylestradiol 0,035 mg).
Mỗi vỉ có 21 viên thuốc (chỉ định chính trị mụn trứng cá...)

2. Thuốc tránh thai có progesteron đơn thuần

2.1 Cơ chế

- Do chỉ có progesteron, nên tác dụng chủ yếu là ở ngoại biên: thay đổi dịch nhầy cổ tử cung và làm kém phát triển niêm mạc nội mạc tử cung. Hiệu quả tránh thai không bằng thuốc phối hợp.

- Hiệu lực chỉ có sau 15 ngày dùng thuốc, và chỉ đảm bảo nếu uống đều, không quên.

- Thường để dùng cho phụ nữ có bệnh gan, tăng huyết áp, đã có viêm tắc mạch. Chậm kinh, bệnh tâm thần, đang cho con bú.

2.2. Tai biến

- Do không có oestrogen nên không có tai biến tim mạch
- Rối loạn kinh nguyệt, nhức đầu, chóng mặt, phù, tăng cân.

2.3. Chống chỉ định: Do thuốc có tác dụng làm khô niêm mạc dịch âm đạo, cho nên không dùng cho phụ nữ dưới 40 tuổi.

2.4. Chế phẩm và cách dùng

- Loại liều cao:

+ Dùng không liên tục, uống từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 25 của chu kỳ, được dùng cho những phụ nữ có tai biến mạch, hoặc phụ nữ trên 50 tuổi, tai biến về mạch thường cao.

+ Không dùng cho người cao huyết áp, mỡ máu, đái tháo đường.

+ Chế phẩm: Lynesterol, Orgametrin viên 5 mg, uống 2 viên/ ngày.

- Loại liều thấp

+ Dùng 1 viên ngày liên tục 28 ngày, ngay cả khi thấy kinh. Chỉ định cho những người không dùng được oestrogen, hoặc có chống chỉ định với thuốc tránh thai loại phối hợp.

+ Các chế phẩm

Embevin28 (Desogestrel 0,075 mg).

Mỗi vỉ thuốc 28 viên thuốc.

* Các thuốc khác

- Các polyme tổng hợp, các vi nang silastic có mang thuốc chống thụ thai được cấy, ghép vào cơ thể, có thể giải phóng một lượng thuốc ổn định vào máu suốt trong 6 tháng.

- Các loại kem, màng film và thuốc sủi bọt có tác dụng tại chỗ, dùng bôi vào các màng ngăn hoặc bơm vào âm đạo trước khi giao hợp để diệt tinh trùng.

+ Ortho-crem; có acid ricinoleic, acid boric và lauryl natri sulfat.

+ Nonoxynol- 9 (màng film): chứa nonylphenoxy - polytoxyetanol.

- Thuốc tránh thai dùng cho nam giới

Thuốc ức chế sản xuất tinh trùng: Tuy có nhiều hướng nghiên cứu, nhưng cho tới nay chưa có một thuốc nào có hiệu quả và an toàn.

3. Thuốc tránh thai sau giao hợp (viên tránh thai khẩn cấp)

Thuốc phối hợp hoặc một mình estrogen trong 72 giờ có hiệu quả tới 99%. Thuốc còn được gọi “viên thuốc của ngày hôm sau”.

Ethinyl estradiol 2,5 mg x 2 lần/ ngày x 5 ngày;

Diethylstilbestrol 50 mg/ ngày x 5 ngày;

Norgestrel 0,5 mg ethinyl estradiol 0,05 mg 2 viên x 2 lần/ 2 giờ.

3.1. Cơ chế (Thuốc có thể tác dụng theo nhiều cơ chế)

- Ức chế hoặc làm chậm phóng noãn.
- Làm nội mạc tử cung không tiếp nhận được trứng.
- Sản xuất dịch nhầy cổ tử cung, làm giảm sự xâm nhập của tinh trùng, cản trở sự di chuyển của tinh trùng, trứng trong vòi tử cung.

3.2. Tác dụng không mong muốn: Buồn nôn và nôn, nhức đầu, chóng mặt, căng vú, đau bụng, chuột rút. Vì phải dùng liều cao nên có nhiều tác dụng phụ, tránh sử dụng rộng rãi. Nói chung hàng tháng không dùng quá 4 viên.

3.3. Chế phẩm và cách dùng

- Postinor2: Mỗi viên chứa Levonorgestrel 0,75 mg.
 - + Dùng cho phụ nữ sau khi giao hợp không dùng biện pháp tránh thai hoặc biện pháp tránh thai đã dùng không đạt hiệu quả.
 - + Liều dùng: Uống 1 viên càng sớm càng tốt ngay sau giao hợp, và uống tiếp viên thứ 2 đúng sau 12 giờ (không để muộn hơn 72 giờ).

- Ecee2: Mỗi viên chứa Levonorgestrel 0,75mg.

Lợi ích không liên quan đến tác dụng tránh thai
Sau hàng chục năm dùng thuốc tránh thai phối hợp, ngoài hiệu quả tránh thai cao (tới 98 - 99%), người ta còn nhận thấy 1 số lợi ích sau của thuốc:

- Làm giảm nguy cơ u nang buồng trứng, ung thư buồng trứng và nội mạc tử cung sau 6 tháng dùng thuốc. Sau 2 năm dùng thuốc tỷ lệ mới mắc giảm tới 50%.
- Làm giảm u lành tính tuyến vú.
- Làm giảm các bệnh viêm nhiễm vùng hố chậu.
- Điều hòa được kinh nguyệt, làm giảm mất máu khi thấy kinh, do đó giảm được tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt.
- Giảm được tỷ lệ loét tiêu hóa, viêm khớp dạng thấp, cải thiện được trứng cá, rậm lông.

