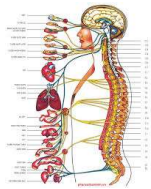


THUỐC GIẢM ĐAU

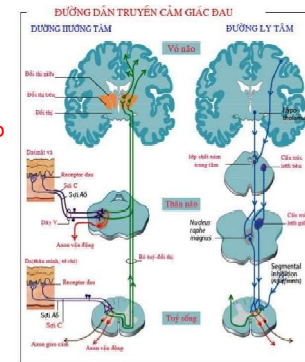


ThS.DS Mang Thị Hồng Cúc

1. ĐẠI CƯƠNG *Định nghĩa*

Thuốc giảm đau là thuốc có hiệu lực:

- Giảm hay mất cảm giác đau
- Không làm mất ý thức hay gây xáo trộn các cảm giác khác



NỘI DUNG

1. Đại cương
2. Phân loại
 1. Thuốc giảm đau gây ngủ
 2. Thuốc giảm đau hạ sốt
 3. Thuốc trị chứng đau do nguyên nhân thần kinh

1. ĐẠI CƯƠNG *Sinh lý về cảm giác đau*

- Triệu chứng đầu tiên khi đi khám bệnh
- Cường độ đáp ứng đau khác nhau:
 - Từng người
 - Hoàn cảnh
 - Tâm lý
- ➡ Ngưỡng chịu đau khác nhau
- Nguyên nhân nào gây đau?

1. ĐẠI CƯƠNG

Sinh lý về cảm giác đau

Nguyên nhân gây đau?

- Vật lý: đụng, chèn ép, ...
 - Hóa học: côn trùng đốt, ...
 - Nhiệt độ: nóng, lạnh
- Bradykinin, prostaglandin, leucotrien, serotonin, histamin, chất P

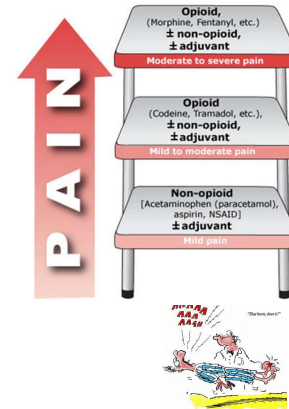
➔ Đau, viêm, sốt

1/19/2018

5

2. PHÂN LOẠI

Thuốc giảm đau được dùng đầu tiên là những sản phẩm tự nhiên như các cây cỏ, ... (diễn hình là nhựa thuốc phiện, còn gọi là opi). Tiếp theo đó là dùng các hoạt chất chiết từ dược liệu (như morphin từ thuốc phiện)

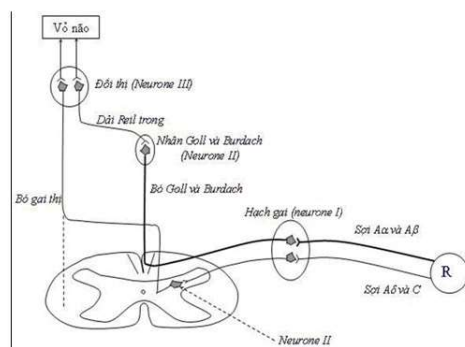


1/19/2018

7

1. ĐẠI CƯƠNG

Sinh lý về cảm giác đau



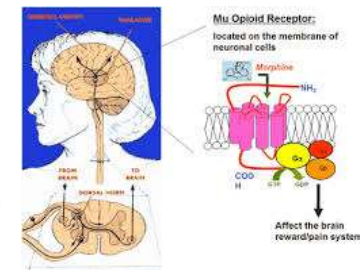
1/19/2018

Đường dẫn truyền cảm giác đau

6

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

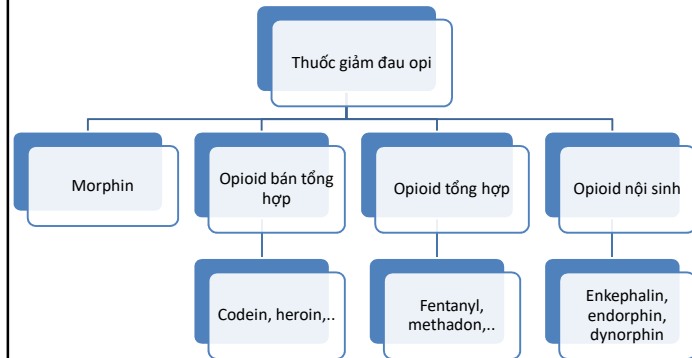
- ✓ Giảm đau mạnh
- ✓ Gây sảng khoái, an thần, gây ngủ
- ✓ Ức chế trung tâm hô hấp
- ✓ Ức chế trung tâm ho
- ✓ Táo bón, gây nôn, buồn nôn
- ✓ Gây nghiện
- ✓ Dùng lâu đời nhất là thuốc phiện (opi)



1/19/2018

8

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID



1/19/2018

9

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Morphin : tác động dược lý

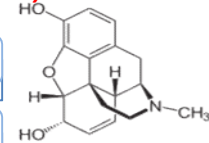
TKTW: liều thấp, liều điều trị, liều cao

Hô hấp: suy hô hấp (10mg không ah); ức chế trung tâm ho (codein, codethylin)

T tuần hoàn: liều độc gây suy yếu cơ tim và hạ HA, giãn nở mạch máu ở da

Tiêu hóa: buồn nôn, ói mửa, giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột

Tiết dịch: Giảm tiết dịch trừ mồ hôi



1/19/2018

11

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Morphin

Năm 1806

Morphin (9-10%) từ nhựa thuốc phiện *Papaver somniferum*

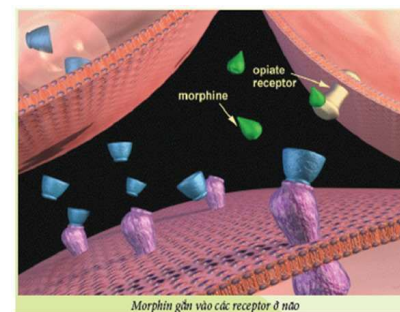


Friedrich Wilhelm Adam Sertürner
(1783 - 1841)

1/19/2018

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Morphin : Cơ chế tác động



Morphin gắn vào các receptor ở não

- Gắn vào R μ , κ
 - Ức chế tiết chất P
- giảm cảm giác đau

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Morphin : Dược động học

Hấp thu: tiêu hóa không đều, chủ yếu SC, IM

Qua nhau thai

Thải trừ: một lượng lớn ở dạng biến đổi qua nước tiểu, một lượng ít qua mồ hôi, sữa, dạng nguyên vẹn

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Morphin : Sử dụng trị liệu

- Trong cơn đau dữ dội, cấp tính: đau hậu phẫu, đau nội tạng, đau ung thư (10-30mg, max 50 mg/ngày)
- Tiền mê trong giải phẫu: 0,1- 0,2 mg/kg SC, IM + atropin, scopolamin

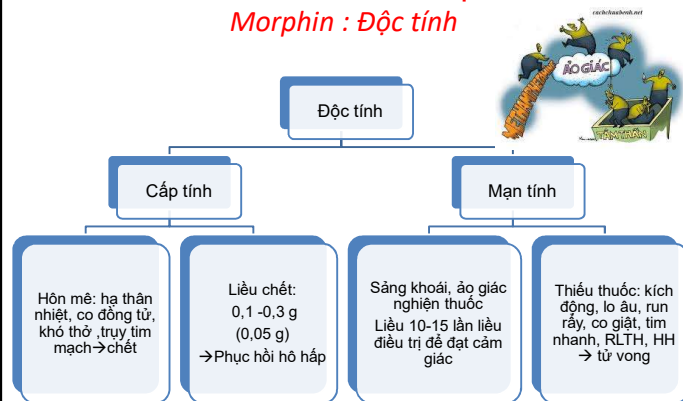
Chống chỉ định:

Suy hô hấp, suy gan nặng, đau bụng chưa nguyên nhân, co giật, độc rượu cấp, TE < 3 tháng



2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Morphin : Độc tính



2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Chất tương cận và vài dẫn xuất bán tổng hợp

Tên thuốc	Tác dụng	Liều dùng/cách dùng	ADR
Codein	Giảm đau yếu hơn morphin Giảm ho	SC: 120mg, PO: 30mg 20-60mg	Ít gây lệ thuộc hơn morphin
Codethylin Pholcodin	Giảm ho tốt		Ít gây quen thuốc
Oxycodon	Tương đương morphin và gấp 10 lần codein	PO, tiêm	
Hydromorphon	Giảm đau mạnh hơn gấp 10 lần morphin	1-3 mg SC hay IM	
Buprenorphin (subutex)	Giảm đau kéo dài và mạnh gấp 20 lần morphin	IM, IV, ngậm dưới lưỡi (cai nghiện morphin/heroin)	Gây nghiện
Diacetylmorphin (heroin)	Hiệu lực giảm đau và gây nghiện cao		

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Chất tổng hợp

Tên thuốc	Tác dụng	Chỉ định
Pethidin	Giảm đau yếu hơn M Chống co thắt cơ trơn	Tương tự M Giảm đau do co thắt: ruột, mạch máu, tử cung
Methadon	Hiệu lực tương đương M Gây dung nạp chậm	Tương tự M Điều trị cai nghiện
Fentanyl	Mạnh gấp 100 lần M Tác động rất ngắn và ức chế mạnh hô hấp	Phối hợp với thuốc an thần trong gây mê
Pentazocin	Giảm đau yếu và ngắn hơn M	Tương tự M
Dextropropoxyphen	Giảm đau 1/2-2/3 codein, mạnh hơn Aspirin 10 lần	+ paracetamol, aspirin → tăng td giảm đau

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Thuốc kháng morphin

Nalorphin: N-alkyl morphin

IV 5-10mg/10-15 phút: ngộ độc cấp morphin

Naloxon: N-alkyl nor oximorphon

IV, IM, SC 0,4mg/2 – 3 phút

Naltrexon

PO 50mg/j; tác động kéo dài

2.1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI OPIOID

Thuốc kháng morphin

Hiệu lực trên receptor của các thuốc kháng morphin

	Loại receptor		
	μ	κ	δ
Morphin	++	+	+
Fentanyl	+++	+	+
Nalorphin	-	?	+
Naloxon	-	-	-

+ : tác động chủ vận

- : tác động đối kháng

?: chưa kết luận rõ

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Đại cương

- Có hiệu lực giảm đau giới hạn trong các chứng đau nhẹ và trung bình (đau đầu, đau răng, đau dây thần kinh,...)
- Có hiệu lực hạ sốt và kháng viêm.
- NSAIDs = Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs

CÔNG CỤ ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ ĐAU

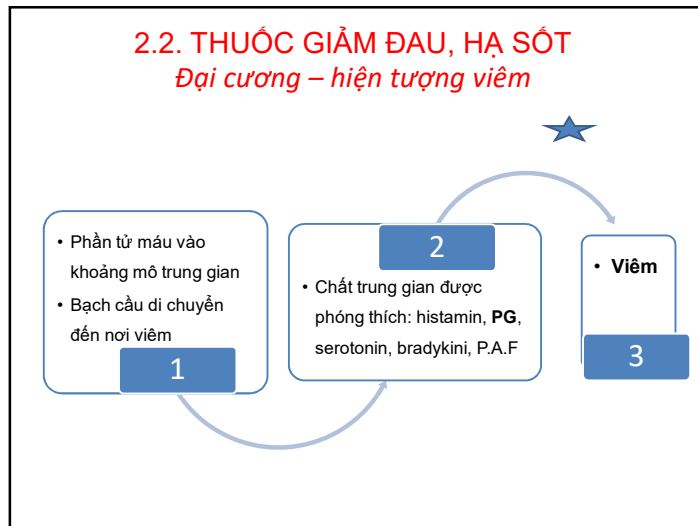


THANG ĐIỂM ĐAU THEO WONG-BAKER



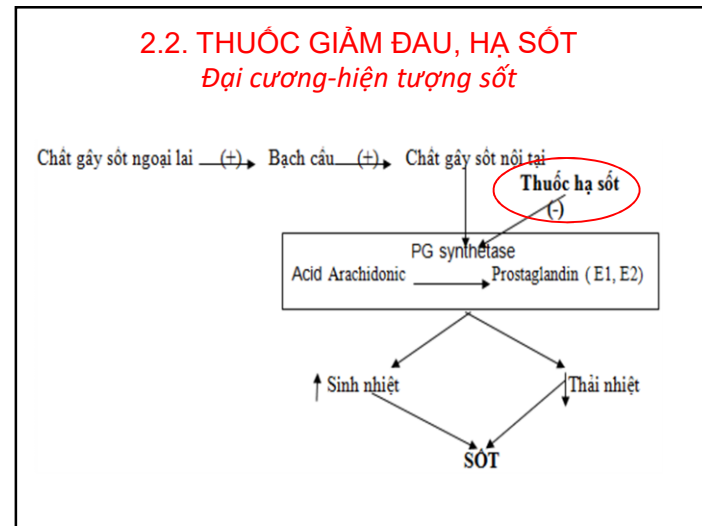
2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Đại cương – hiện tượng viêm



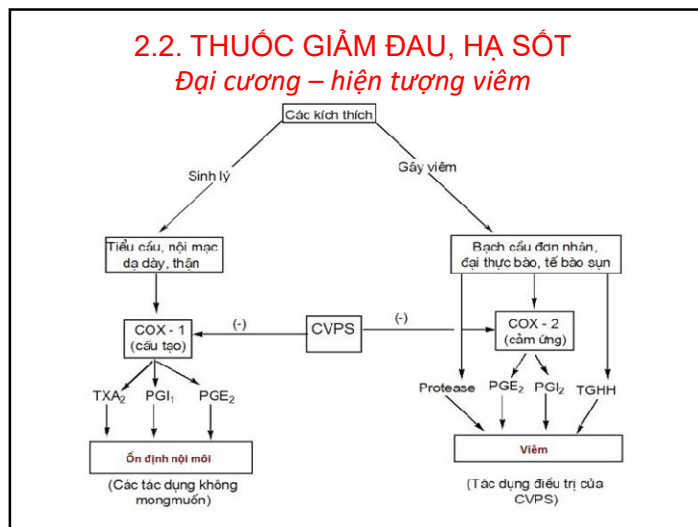
2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Đại cương-hiện tượng sốt



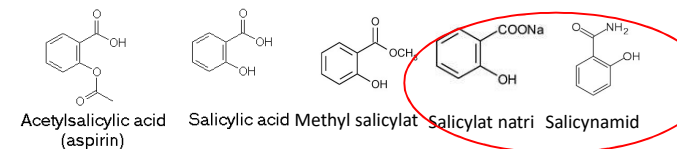
2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Đại cương – hiện tượng viêm



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Dẫn chất của acid salicylic



- Acid salicylic: bôi ngoài da
- Methyl salicylat: dạng dầu xoa bóp
- Salicylamid, salicylat natri: hạ sốt yếu, độc tính

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

1. DC của acid salicylic: Aspirin, methylsalicylat, difunisal...
 2. DC của indol: Indomethacin, sulindac, fentazac
 3. DC của a.aryl propionic: Ibuprofen, naproxen, ketoprofen,...
 4. DC của acid mefenamic: acid mefenamic, a. Flufenamic,...
- 1/19/2 → Giảm đau, hạ nhiệt, chống viêm

25

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Dẫn chất của acid salicylic – Aspirin – tác dụng

- Giảm/mất cơn đau yếu hoặc vừa: đau đầu, đau răng, đau cơ, đau khớp
- Giảm thân nhiệt người bị sốt (liều điều trị)
- Kháng viêm chống thấp khớp
- Ngăn kết tập tiểu cầu → kéo dài thời gian đông máu

ASPIRIN 81mg; 325mg; 500mg



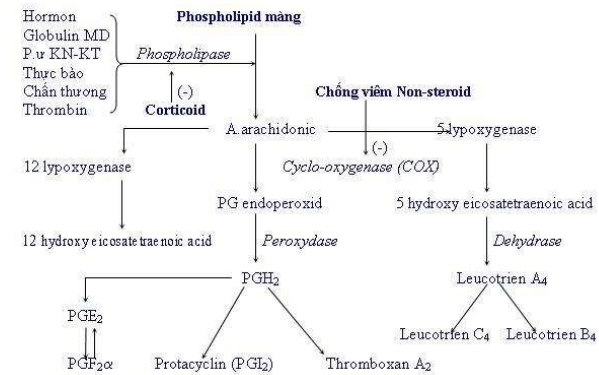
2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

5. DC của a.aryl acetic: diclofenac, bromfenac, acecofenac.
 6. Các oxicam: piroxicam, meloxicam
 7. DC coxib: celecoxib, parecoxib, rofecoxib
 8. DC sulfonamid: nimesulid, flosulid.
 9. DC anilin: paracetamol
- 1/19 → Giảm đau, hạ nhiệt, chống viêm

26

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Dẫn chất của acid salicylic – Aspirin



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SÓT

Dẫn chất của acid salicylic – Aspirin

Hấp thu tốt qua đường uống

Cmax: 30' – 4h

Thải trừ qua thận ở dạng acid salicyluric 75%

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SÓT

Dẫn chất của acid salicylic – Aspirin

Độc tính

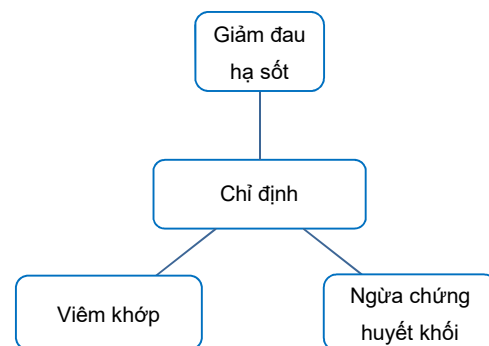
- Xuất huyết dạ dày
- Dị ứng
- Kéo dài tgian thai nghén& băng huyết khi sinh
- Hội chứng Reye (<12t)
- Liều độc: 12-20g

Chống chỉ định

- Loét dạ dày, tá tràng
- Dị ứng với NSAIDs
- Bệnh xuất huyết
- PNCT 3 tháng cuối

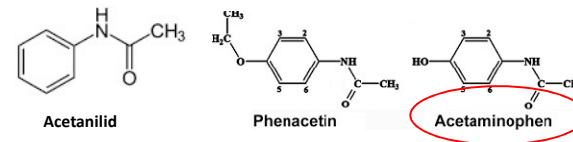
2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SÓT

Dẫn chất của acid salicylic – Aspirin



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SÓT

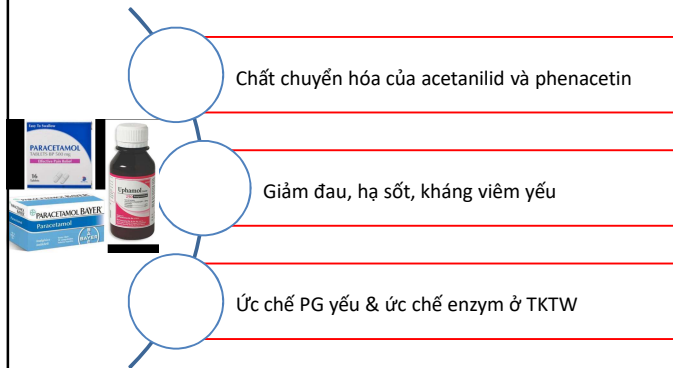
Dẫn chất của anilin



- Acetanilid: giảm đau, hạ sốt liều cao, gây tai biến về máu
- Phenacetin: dùng lâu gây tai biến về máu
- Paracetamol: hạ sốt, giảm đau

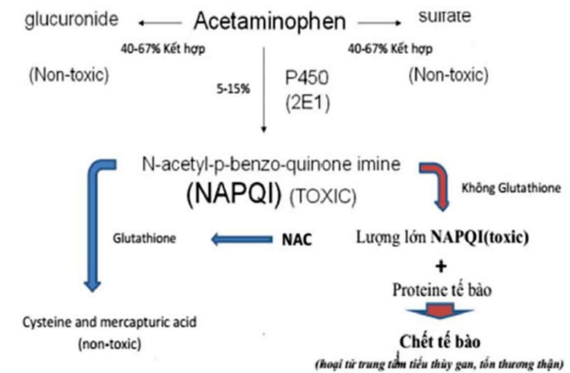
2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Dẫn chất của anilin – paracetamol- tác dụng



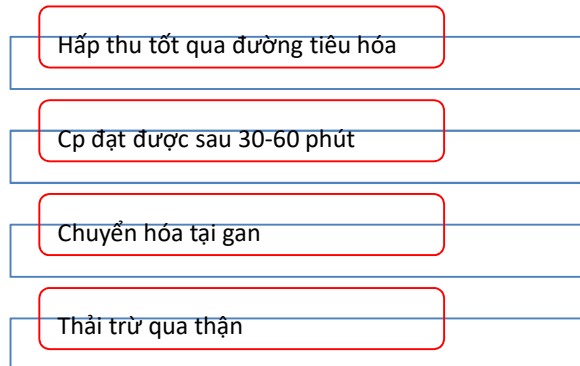
2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Dẫn chất của anilin – paracetamol



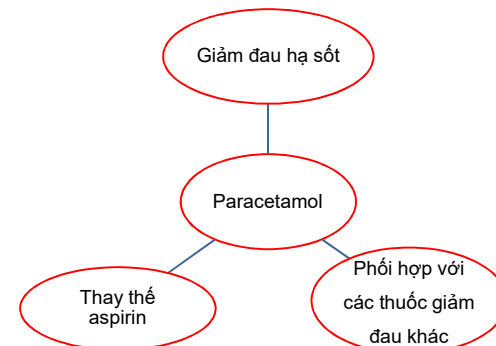
2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Dẫn chất của anilin – paracetamol- dược động



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Dẫn chất của anilin – paracetamol



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Giảm đau thuần túy: Glafenin; Floctafenin

- Giảm đau thuần túy
- Tác động nhanh, mạnh: không kích ứng dạ dày, không suy hô hấp, không gây quen thuốc
- Dùng trong: đau đầu, đau răng, đau do chấn thương, đau do sỏi thận, đau do viêm khớp, đau do ung thư
- Độc tính: dị ứng

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Một số thuốc khác- diclofenac

- Ức chế COX mạnh hơn indomethacin
- $t_{1/2}$ ngắn nhưng tích lũy ở dịch bao khớp nên tác dụng dài
- Ngoài đường uống, có chế phẩm bôi ngoài da.

Chỉ định

- Viêm khớp mạn, thoái hóa khớp, viêm đa khớp
- Giảm đau cấp và mạn



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Một số thuốc khác-indomethacin

Kháng viêm mạnh (- PG mạnh, giảm đau, kháng acid uric tốt)

Độc tính: trên tiêu hóa, thần kinh, máu, da, suyễn cấp tính

CCĐ: loét dạ dày, PNCT, PNCCB, dị ứng

NSAIDs, suy gan, thận nặng

Liều: PO 50-200mg



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Một số thuốc khác- ibuprofen, naproxen, ketoprofen, fenoprofen

• Đặc điểm tác dụng

- KV GD : indomethacin < dx a.propionic < aspirin
- TDKMM trên đường tiêu hóa

=> dùng nhiều trong viêm khớp mạn tính.

• Chỉ định:

- + Viêm khớp mạn tính
- + Giảm đau nhẹ và vừa
- + Hạ sốt



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Một số thuốc khác- piroxicam, meloxicam, tenoxicam

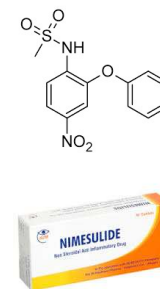
- Tác dụng chống viêm mạnh
- T_{1/2} dài
- Ít gắn vào mỡ, dễ thấm vào bao khớp bị viêm, ít thấm vào TK → ít tai biến
- Chỉ định: viêm mạn tính, đau sau phẫu thuật
- Meloxicam: ức chế chủ yếu COX 2



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Một số thuốc khác- nimesulid (novolid, ausulid)

- Ức chế ưu tiên trên COX – 2
- Ức chế sự tạo thành các peroxyd
- TDKMM: tiêu hóa 5-8%, dị ứng 1%



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Một số thuốc khác- celecoxib, etoricoxib, parecoxib

- Ức chế chọn lọc COX 2
- Tác dụng chống viêm mạnh, ít TDKMM
- t_{1/2} dài nên chỉ uống 1 lần/ngày
- Dễ thấm vào mô, dịch bao khớp
=> C cao trong các mô bị viêm
- **Chỉ định:** tốt cho đau do viêm xương khớp
- **Độc tính:** tim mạch, thận



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Dược động học

- Là acid yếu, có pKa từ 2 – 5
- Hấp thu dễ qua đường tiêu hóa
- Gắn mạnh vào protein huyết tương – chủ yếu albumin, để đẩy các thuốc dùng chung thành dạng tự do → tăng độc tính.
- Dễ thấm vào mô viêm. Khi dùng lâu sẽ vượt quá nồng độ huyết tương → tác dụng chống viêm khớp được duy trì.
- Bị chuyển hóa ở gan (trừ acid salicylic), thải qua thận.

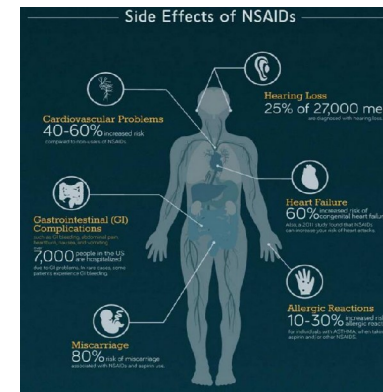
2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Phân loại theo t_{1/2}

Loại thuốc	Thuốc	T _{1/2}	Số lần dùng / ngày
T _{1/2} ngắn	Aspirin	0.25	3-4
	Diclofenac	1.1	
	Ketoprofen	1.8	
	Salicylat	2-15	
	Ibuprofen	2.1	
	Indomethacin	4.6	
T _{1/2} tr.bình	Naproxen	14	1 (2)
	Sulindac	14	
	Meloxicam	20	
	Tenidap	20-30	
	Etoricoxib	22	
	Celecoxib	17	
T _{1/2} dài	Piroxicam	40-45	
	Tenoxicam	60-75	
	Phenylbutazon	68	

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Tác dụng không mong muốn



2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Tương tác thuốc

	Thuốc kháng acid	Giảm F của NSAID
NSAID	Thuốc trị cao huyết áp (chẹn beta, LT thiazid, ACEI, furosemid..)	Giảm hiệu lực hạ huyết áp
NSAID: Aspirin, phenylbutazon	Thuốc chống đông PO	Nguy cơ xuất huyết
NSAID : Aspirin & các salicylat	Thuốc hạ đường huyết PO, phenyltoin..	Tăng hiệu lực -> có thể tăng độc tính
NSAID	Thuốc tăng thải trừ urat (Probenecid, sulfapyrazo)	Giảm hiệu lực trị gút
NSAID	Chất cường giao cảm (phenylpropanolamin)	Cơ tăng huyết áp

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Tác dụng không mong muốn

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp để phòng
1	Loét dạ dày-tá tràng <u>Biểu hiện:</u> đau thượng vị, xuất huyết tiêu hóa Cao	- Ức chế COX → ↓PGE2 → ↓ bài tiết chất nhầy, ức chế phân bào niêm mạc đường tiêu hóa - Kích ứng tại chỗ	- Uống thuốc sau ăn no (trừ dạng viên bao tan trong ruột và nén bao film) - Không dùng cho người có tiền sử loét dạ dày-tá tràng - Tránh dùng liều cao, kéo dài - Dùng kèm thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày tá tràng, thuốc giảm tiết acid - Thay thuốc: paracetamol với mục đích hạ sốt, giảm đau

38

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Tác dụng không mong muốn

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp để phòng
3	Nếu dài thời gian chảy máu Biểu hiện: chảy máu khó cầm, chân răng, tiểu, dưới da,...	- Ức chế tổng hợp thromboxan A ₂ (tăng cường máu) - Giảm nồng độ $\downarrow$ tổng hợp prothrombin	- Không dùng cho người đang bị xuất huyết hoặc có nguy cơ bị xuất huyết - Kiểm tra công thức máu, nồng độ prothrombin thường xuyên - Không dùng cùng thuốc kháng vitamin K - Thay thuốc: paracetamol với mục đích hạ sốt, giảm đau

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Tác dụng không mong muốn

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp để phòng
5	Tổn thương gan Biểu hiện: viêm gan, vàng da sau khi dùng paracetamol, diclofenac	- Chất chuyển hoá gây độc tế bào gan	- Thận trọng với người suy giảm chức năng gan - Kiểm tra chức năng gan 2 tuần/lần - Thay thuốc khác, giải độc sớm
6	Tổn thương thận Biểu hiện: đái albumin, viêm thận cấp, vô niệu	- Ức chế tổng hợp PG ₁₂ $\rightarrow$ co mạch thận	- Thận trọng với người suy giảm chức năng thận - Kiểm tra chức năng thận 2 tuần/lần - Thay thuốc khác

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Tác dụng không mong muốn

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp để phòng
3	Cơn hen giả Biểu hiện: cơn khò khè sau khi dùng thuốc	- Tăng tổng hợp leukotrien	- Không dùng cho người có tiền sử HPQ - Thay thuốc: glucocorticoid
4	Nặng bệnh gout Biểu hiện: đau ngán chẹn c, i, c, c khi p sau khi dùng aspirin liều thấp	- Tránh chẹn với acid uric dễ dàng thận $\rightarrow$ $\downarrow$ tiểu uric	- Không dùng aspirin liều thấp cho người bệnh gout

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Tác dụng không mong muốn

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp để phòng
7	Tim mạch, huyết áp Biểu hiện: tăng huyết áp, NMCT, đột quỵ (trừ aspirin liều thấp)	Làm giảm tổng hợp PGE ₂ , PGI ₂	Thận trọng cho những người có nguy cơ, theo dõi các TD KMM
8	Rối loạn thính giác Biểu hiện: nhòe mắt, giảm thính lực, thay đổi nhận thức sau khi dùng ibuprofen	Chưa rõ	Ngừng thuốc vụ khi, m chuyển khoa m%

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Tác dụng không mong muốn

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp phòng ngừa
9	Rối loạn tiêu hóa Biểu hiện: chướng bụng, nôn, buồn nôn khi dùng	Cạnh tác dụng của indomethacin gây giảm serotonin	- Theo dõi phản ứng tiêu hóa - Thay thuốc khác
10	Ức chế miễn dịch Biểu hiện: chèn chướng, dị ứng, dị tật thai nhi	- Giảm tiết PG → co thắt cơ trơn tử cung - Cơ chế chưa rõ	- Tránh dùng thuốc CVKS trong thời kỳ mang thai - Theo dõi phản ứng dị ứng - Theo dõi sát biến chứng

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Nguyên tắc sử dụng

Việc chọn thuốc tùy thuộc vào cá thể.

- Uống trong hoặc sau bữa ăn
- Không chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày. Trong trường hợp cần thiết, phải dùng cùng với các chất bảo vệ niêm mạc dạ dày.
- Chỉ định thận trọng đối với bệnh nhân viêm thận, suy gan, có cơ địa dị ứng, THA.
- Khi điều trị kéo dài, cần kiểm tra định kỳ (2 tuần/lần) công thức máu, thận.
- Nếu dùng liều cao để tấn công, chỉ nên kéo dài 5 - 7 ngày.

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Chống chỉ định

- + Bệnh lý chảy máu không được kiểm soát
- + Tiền sử dị ứng, mẫn cảm với thuốc
- + Loét dạ dày tá tràng đang tiến triển
- + Suy tế bào gan mức độ vừa đến nặng
- + PNCT ba tháng đầu hoặc ba tháng cuối, PNCCB

Chống chỉ định tương đối, thận trọng:

- + Nhiễm trùng đang tiến triển.
- + Hen phế quản
- + Tiền sử viêm loét dạ dày tá tràng

NSAIDs: contraindications

Nursing and pregnancy

Serious bleeding

Allergy/ Asthma/ Angioedema

Impaired renal function

Drugs (anticoagulant)

2.2. THUỐC GIẢM ĐAU, HẠ SỐT

Chống chỉ định

Chú ý khi dùng phối hợp thuốc:

- Không dùng phối hợp NSAIDs với
- Không dùng cùng với thuốc kháng vit K (dicumarol, warfarin), SU... NSAIDs sẽ đẩy các thuốc này ra khỏi protein huyết tương, làm tăng tác dụng và độc tính các thuốc này.
- NSAIDs có thể làm giảm tác dụng một số thuốc do làm tăng giáng hóa hoặc đối kháng tại nơi tác dụng như meprobamat (an thần), androgen, lợi tiểu furosemid.



2.2. THUỐC TRỊ CHỨNG ĐAU DO NGUYÊN NHÂN THẦN KINH

- Thuốc chống trầm cảm 3 vòng:
 - Imipramin
 - Amitriptylin
 - Clomipramin
- Thuốc chống co giật:
 - Carbamazepin
 - Clonazepam
 - Valproat natri
- PP kích thích thần kinh qua da