

MỤC LỤC

MỤC LỤC.....	1
ĐẠI CƯƠNG VỀ HÓA DƯỢC - DƯỢC LÝ.....	2
ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC.....	5
ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LỰC HỌC.....	10
THUỐC GIẢM ĐAU THỰC THỂ.....	19
THUỐC GIẢM ĐAU - HẠ SỐT - KHÁNG VIÊM KHÔNG STEROID (NSAID).....	28
THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT.....	41
THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG	45
THUỐC MÊ VÀ THUỐC TIỀN MÊ.....	50
THUỐC TÊ.....	59
THUỐC CHỐNG DỊ ỨNG TỔNG HỢP (THUỐC KHÁNG HISTAMIN H1)	64
THUỐC CHỮA HO VÀ HEN PHẾ QUẢN.....	71
THUỐC ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẢY	78
THUỐC NHUẬN TRÀNG	85
THUỐC CHỮA VIÊM LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG.....	92
THUỐC PHA DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN VÀ CÁC CHẾ PHẨM THAY THẾ HUYẾT TƯƠNG	100
THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ, CHỐNG CO GIẬT.....	108
THUỐC TÁC DỤNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU	116
A. THUỐC CÂM MÁU	116
B. THUỐC CHÔNG ĐÔNG MÁU	122
C. THUỐC TIÊU FIBRIN	126
THUỐC CHỐNG THIẾU MÁU	128
VITAMIN.....	134
THUỐC TIM MẠCH	150
A. THUỐC TRỊ THIẾU MÁU TIM CỤC BỘ	150
B. THUỐC TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP	155
C. THUỐC LỢI TIÊU	160
D. THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM MẠN TÍNH.....	166
E. THUỐC TRỊ RỐI LOẠN LIPID HUYẾT	172
TÀI LIỆU THAM KHẢO	175

ĐẠI CƯƠNG VỀ HÓA DƯỢC - DƯỢC LÝ

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Trình bày được các khái niệm về thuốc, quan niệm về cách dùng thuốc phòng bệnh, chữa bệnh cho người.
- ◆ Trình bày được nội dung, mục tiêu, vị trí của môn học.
- ◆ Nêu được các khái niệm cơ bản về Hóa dược – Dược lý học và mối liên quan với các môn học khác.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HÓA DƯỢC – DƯỢC LÝ

1.1. Khái niệm về thuốc

Thuốc là những chất hay hợp chất có nguồn gốc từ thực vật, động vật, khoáng vật, sinh học hay tổng hợp hóa học được bào chế để dùng cho người nhằm mục đích phòng bệnh, chẩn đoán bệnh, chữa bệnh hoặc dùng để hồi phục, điều chỉnh các chức phận của cơ thể, làm giảm cảm giác một bộ phận hay toàn thân, làm ảnh hưởng đến quá trình sinh đẻ, làm thay đổi hình dáng cơ thể.

1.2. Quan niệm về dùng thuốc

- Thuốc đóng vai trò quan trọng trong phòng và chữa bệnh.
- Thuốc không phải là phương tiện duy nhất để giải quyết bệnh.
- Khi cần dùng thuốc để chữa bệnh phải lựa chọn kỹ những loại thuốc đặc hiệu với bệnh, ít gây độc hại cho cơ thể, phải sử dụng thuốc hợp lý, an toàn.

1.3. Định nghĩa môn học

Hóa dược – Dược lý học là môn học nghiên cứu về các hợp chất hóa học dùng làm thuốc và tác dụng của thuốc trong cơ thể để áp dụng trong công tác phòng bệnh, chữa bệnh cho người.

1.4. Nội dung môn học

Nội dung môn học gồm hai phần: Hóa dược học và Dược lý học.

- Phần Hóa dược sẽ nghiên cứu về công thức hóa học, tính chất lý hóa, mối liên quan giữa cấu trúc hóa học và tác dụng dược lý của các hợp chất dùng làm thuốc.

- Phần Dược lí sẽ nghiên cứu tác dụng của thuốc trên cơ thể để áp dụng trong công tác phòng bệnh, chữa bệnh.

2. KHÁI NIỆM VỀ DƯỢC LÍ HỌC

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

- *Dược động học*: Nghiên cứu về sự tiếp nhận của cơ thể đối với thuốc. Đó là động học của sự hấp thu, phân bố chuyển hóa và thải trừ. Các kiến thức về dược động học giúp cho việc dùng thuốc hợp lí hiệu quả (đường đưa thuốc vào cơ thể, liều dùng trong một lần, liều dùng trong ngày và trong đợt điều trị...).

- *Dược lực học*: Nghiên cứu về sự tác động của thuốc đối với cơ thể sinh vật. Thuốc có thể tác động trên các tổ chức, cơ quan hoặc hệ thống của cơ thể theo các cơ chế khác nhau để cho hiệu quả điều trị (điều chỉnh được quá trình sinh lí bệnh thành quá trình sinh lí) hoặc thể hiện các tác dụng không mong muốn.

3. VỊ TRÍ MÔN HỌC

Hóa dược - Dược lí học là môn học tích hợp, liên quan mật thiết với những môn y dược khác: hóa học, dược liệu, bào chế, quản lí dược, sinh hóa, giải phẫu – sinh lí, sinh lí bệnh, vi sinh, miễn dịch, điều trị học, tổ chức học... Hóa dược - Dược lí học luôn dựa trên những thành tựu mới nhất của các ngành khoa học có liên quan để ngày càng hiểu sâu về cơ chế phân tử của thuốc, giúp cho việc nghiên cứu sản xuất các thuốc mới ngày càng có tính đặc hiệu, không ngừng nâng cao hiệu quả điều trị.

4. MỤC TIÊU MÔN HỌC

Mục tiêu của môn Hóa dược - Dược lí học là để người học sau khi học xong có thể:

- Trình bày và giải thích được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị của các thuốc đại diện trong từng nhóm.
 - Phân tích được tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc để biết cách phòng và xử trí.
 - Kể được các đơn thuốc đúng nguyên tắc, đúng chuyên môn, đúng pháp lí.
- Người thầy thuốc luôn nhớ rằng:*
- Không có thuốc nào vô hại.
 - Chỉ dùng khi thật cần, hết sức tránh lạm dụng thuốc.

- Không phải thuốc đắt tiền luôn luôn là thuốc tốt nhất.
- Trong quá trình hành nghề, phải luôn luôn học hỏi để nắm được các kiến thức dược lí của các thuốc mới hoặc những hiểu biết mới, những áp dụng mới của các thuốc cũ.

5. PHƯƠNG PHÁP HỌC TẬP MÔN HỌC

Muốn học tập môn Hóa dược – Dược lí đạt kết quả tốt phải căn cứ vào mục tiêu học tập của từng bài để có kiến thức chung về thuốc:

- Tên thuốc
- Công thức hóa học
- Tính chất lý, hóa học
- Tác dụng, tác dụng phụ của thuốc
- Dược động học
- Chỉ định, chống chỉ định
- Cách dùng, liều lượng
- Độc tính, cách giải độc (nếu có)
- Bảo quản

ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Nêu được các khái niệm cơ bản về bốn quá trình dược động học trong cơ thể.
- ◆ Trình bày được đặc điểm của từng quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ thuốc trong cơ thể người.

NỘI DUNG

Dược động học nghiên cứu các quá trình chuyển vận của thuốc từ lúc được hấp thu vào cơ thể cho đến khi bị thải trừ hoàn toàn. Các quá trình đó là: Sự hấp thu, sự phân bố, sự chuyển hóa, sự thải trừ.

Các quá trình dược động học:

1. SỰ HẤP THU

Hấp thu là sự vận chuyển thuốc từ nơi dùng thuốc (uống, tiêm) vào máu để rồi đi khắp cơ thể, tới nơi tác dụng. Ngoại trừ đường tiêm tĩnh mạch, trong quá trình hấp thu vào vòng tuần hoàn, một phần thuốc sẽ bị phá huỷ do các enzym của đường tiêu hóa, của tế bào ruột và đặc biệt là ở gan, nơi có ái lực với nhiều thuốc. Phần thuốc bị phá huỷ trước khi vào vòng tuần hoàn được gọi là "*first pass metabolism*" (chuyển hóa do hấp thu hay chuyển hóa qua gan lần thứ nhất vì thường là uống thuốc), phần vào được tuần hoàn mới phát huy tác dụng dược lý, được gọi là *sinh khả dụng* (bioavailability) của thuốc.

Các đường đưa thuốc vào cơ thể và sự hấp thu thuốc:

1.1. QUA ĐƯỜNG TIÊU HÓA

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

Ưu điểm là dễ dùng vì là đường hấp thu tự nhiên. Nhược điểm là bị các enzym tiêu hóa phá huỷ hoặc thuốc tạo phức với thức ăn làm chậm hấp thu. Đôi khi thuốc kích thích niêm mạc tiêu hóa gây viêm loét.

1.1.1. Hấp thu qua niêm mạc miệng

Niêm mạc miệng đặc biệt là vùng dưới lưỡi có hệ thống mao mạch phong phú nên thuốc được hấp thu nhanh, vào thẳng vòng tuần hoàn chung không qua gan, tránh được nguy cơ bị phá hủy bởi dịch tiêu hóa và chuyển hóa lần đầu ở gan.

1.1.2. Hấp thu qua niêm mạc dạ dày

Ở dạ dày hệ thống mao mạch ít hơn nhiều so với ruột non, pH dịch dạ dày lại rất thấp (1 – 3) nên nói chung chỉ những thuốc có bản chất là acid yếu (thuốc ngủ barbituric, các salicylat...), một số thuốc có hệ số phân bố lipid/nước cao mới được hấp thu qua niêm mạc dạ dày.

1.1.3. Hấp thu qua niêm mạc ruột non

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

Diện tích tiếp xúc lớn.

Hệ thống mao mạch phong phú.

Giải pH từ acid nhẹ đến kiềm nhẹ thích hợp hấp thu các nhóm thuốc có tính kiềm hoặc acid khác nhau.

1.1.4. Hấp thu qua niêm mạc ruột già

Sự hấp thu thuốc qua niêm mạc ruột già kém hơn nhiều so với niêm mạc ruột non vì diện tích tiếp xúc nhỏ hơn. Chức năng chủ yếu của niêm mạc ruột già là hấp thu nước, Na^+ , Cl^- , K^+ và một số chất khoáng. Ngoài ra một số chất tan trong lipid cũng được hấp thu tại đây.

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

1.2. NGOÀI ĐƯỜNG TIÊU HÓA

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

Khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thịt thuốc hấp thu nhanh hơn hoàn toàn hơn so với đường uống và ít nguy cơ rủi ro hơn so với dùng tiêm tĩnh mạch. Tiêm dưới da thuốc hấp thu chậm hơn và đau hơn so với tiêm bắp thịt.

Tiêm tĩnh mạch là đưa thẳng thuốc vào máu nên thuốc hấp thu hoàn toàn. Khi cần đưa một lượng lớn dung dịch thuốc vào cơ thể người ta tiêm truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Cần chú ý không tiêm tĩnh mạch các hỗn dịch, các dung dịch dầu, các chất gây kết tủa protein huyết tương và nói chung các chất không đồng tan với máu vì có thể gây tắc mạch, cũng không tiêm tĩnh mạch các chất gây tan máu độc đối với tim.

1.2.2. Hấp thu qua đường hô hấp

Phổi được cấu tạo từ các phế quản, tiểu phế quản và phế nang. Các phế nang và các ống dẫn khí có mạng mao mạch phong phú bao quanh. Đặc biệt bề mặt tiếp xúc của phế nang rất lớn nên thuận lợi cho việc trao đổi khí và hấp thu thuốc. Phổi là nơi hấp thu thích hợp đối với các chất khí và các chất lỏng bay hơi. Các chất rắn cũng dùng qua đường hô hấp dưới dạng khí dung để điều trị viêm nhiễm đường hô hấp và cắt cơn hen.

1.2.3. Hấp thu qua da

Ít thuốc có thể thấm qua được da lành. Các thuốc dùng ngoài (thuốc mỡ, thuốc xoa bóp, cao dán) có tác dụng nồng tại chỗ để sát khuẩn, chống nấm, giảm đau. Tuy nhiên, khi da bị tổn thương, viêm nhiễm, bỏng... thuốc có thể được hấp thu. Một số chất độc dễ tan trong mỡ có thể thấm qua da gây độc toàn thân. Da trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, có lớp sừng mỏng manh, tính thấm mạnh, khả năng hấp thu tốt hơn và dễ bị kích ứng cho nên cần thận trọng khi sử dụng, hạn chế diện tích bôi thuốc.

1.2.4. Các đường khác: gây tê tủy sống, tiêm vào màng khớp, niêm mạc mũi....

2. SỰ PHÂN BỐ

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

Ở dạng liên kết thuốc không có tác dụng chỉ ở dạng tự do mới có tác dụng. Giữa hai dạng tự do và dạng liên kết luôn một cân bằng động. Dạng liên kết giữa thuốc với protein huyết tương có thể coi là một phần dự trữ của thuốc trong cơ thể.

Thuốc ở dạng tự do trong huyết tương sẽ đi qua thành mao mạch để đến các tổ chức. Một số tổ chức có đặc điểm riêng về cấu trúc nên sự phân bố thuốc ở đây có những nét khác biệt cần phải tính đến trên thực tế lâm sàng.

Phân bố thuốc vào não và dịch não tủy: Bình thường ở người trưởng thành thuốc khó thấm qua mao mạch để vào não hoặc dịch não tủy vì chúng được bảo vệ bởi lớp “hàng rào máu – não” hoặc “hàng rào máu – dịch não tủy”. Tuy nhiên những chất tan trong dầu mỡ có thể thấm qua các “hàng rào” này để vào não hoặc dịch não tủy. Khi tổ chức thần kinh trung ương bị viêm, “hàng rào bảo vệ” bị tổn thương, một số thuốc (các kháng sinh) có thể vào não dễ dàng hơn. Ở trẻ sơ sinh do hàm lượng myelin ở tổ chức thần kinh còn thấp nên thuốc cũng dễ dàng xâm nhập vào não hơn.

Phân bố thuốc qua rau thai: Thuốc cũng như các chất dinh dưỡng từ mẹ vào máu thai nhi phải qua “hàng rào rau thai”. “Hàng rào rau thai” rất mỏng, diện tích trao đổi lớn, lưu lượng máu cao và có nhiều chất vận chuyển nên có nhiều thuốc từ mẹ qua rau thai vào thai nhi. Vì vậy trong thời kỳ mang thai người mẹ cần thận trọng dùng thuốc để tránh ảnh hưởng xấu đến thai nhi.

3. SỰ CHUYỂN HÓA

Chuyển hóa hay còn gọi là sinh chuyển hóa đối với thuốc là quá trình biến đổi của thuốc trong cơ thể dưới ảnh hưởng của các enzym tạo nên những chất ít nhiều khác với chất mẹ, được gọi là chất chuyển hóa. Trừ một số ít thuốc sau khi vào cơ thể không bị biến đổi được thải trừ nguyên vẹn như các chất vô cơ, strychnin, kháng sinh nhóm aminoglycosid... còn phần lớn các thuốc đều bị chuyển hóa trước khi thải trừ. Bản chất của quá trình chuyển hóa thuốc là quá trình biến đổi thuốc trong cơ thể từ không phân cực thành phân cực hoặc phân cực yếu thành phân cực mạnh để dễ đào thải.

Ảnh hưởng của chuyển hóa đối với tác dụng sinh học và độc tính của thuốc:

- Nói chung, phần lớn các thuốc qua chuyển hóa sẽ giảm hoặc mất độc tính, giảm hoặc mất tác dụng. Mặt khác qua chuyển hóa thuốc dễ dàng bị thải trừ cho nên quá trình chuyển hóa thuốc còn được cho là quá trình khử độc của cơ thể đối với thuốc.

- Một số qua chuyển hóa, chất chuyển hóa vẫn còn giữ được tác dụng dược lí như chất mẹ nhưng mức độ có thể thay đổi ít nhiều. Một số thuốc sau khi chuyển hóa mới có tác dụng hay có trường hợp một số thuốc sau khi chuyển hóa lại tăng độc tính.

Chuyển hóa thuốc có thể xảy ra ở các tổ chức khác nhau như thận, phổi, lách, máu...nhưng chủ yếu xảy ra ở gan. Các phản ứng chuyển hóa thuốc xảy ra ở gan có sự tham gia của các enzym khác nhau. Do đó những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình sinh tổng hợp hoặc ức chế enzym ở gan sẽ ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc.

Cảm ứng enzym: Là hiện tượng tăng cường mức độ enzym chuyển hóa thuốc dưới ảnh hưởng của một chất được gọi là chất gây cảm ứng enzym. Kết quả của cảm ứng enzym là tăng cường sinh tổng hợp enzym gan nên làm tăng chuyển hóa, rút ngắn thời gian bán thải của thuốc do đó ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc:

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

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

- Một số thuốc sau khi dùng nhắc đi nhắc lại một số lần sẽ gây cảm ứng enzym chuyển hóa của chính nó. Đó là hiện tượng quen thuốc do cảm ứng enzym như phenytoin, meprobamat...

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

4. SỰ THẢI TRỪ

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

Tất cả các đường thải trừ thuốc đều là đường tự nhiên như thải trừ qua: da, thận, mồ hôi, hô hấp, tiêu hóa...Nói chung các chất tan trong nước thải trừ qua thận, các chất không tan trong nước mà dùng qua đường uống thải trừ qua phân. Các chất khí các chất lỏng bay hơi thải trừ qua các phế nang. Một thuốc có thể thải trừ qua nhiều đường khác nhau nhưng thông thường mỗi thuốc có đường thải trừ chủ yếu của mình tùy thuộc vào cấu trúc hóa học, tính chất lí hóa của thuốc, dạng bào chế và đường dùng. Thải trừ qua thận là đường thải trừ quan trọng nhất, khoảng 90% thuốc thải trừ qua đường này.

ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LỰC HỌC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Nêu được khái niệm cơ bản về dược lực học.
- ◆ Trình bày được các cơ chế tác dụng của thuốc
- ◆ Kể được các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

NỘI DUNG

Dược lực học nghiên cứu tác dụng của thuốc lên cơ thể sống, giải thích cơ chế của các tác dụng sinh hóa và sinh lý của thuốc. Phân tích càng đầy đủ được các tác dụng, càng cung cấp được những cơ sở cho việc dùng thuốc hợp lý trong điều trị.

1. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC

1.1. RECEPTOR

Trong điều trị kết quả tác dụng của thuốc được thể hiện trên một cơ thể nguyên vẹn. Tuy nhiên vị trí tác dụng của thuốc thường chỉ là một số thành phần của tế bào. Những thành phần của tế bào có khả năng liên kết chọn lọc với thuốc hoặc chất nội sinh (hormon, các chất trung gian hóa học) để tạo nên đáp ứng sinh học được gọi là receptor.

1.2. CÁC CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC

1.2.1. 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 tác dụng 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.

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 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase...

Thuốc hoạt hóa enzym: các yếu tố vi lượng như Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} 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^+ nhập 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.

1.2.2. 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 kéo 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.

Mannitol dùng liều tương đối 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.

Các base yếu làm trung hòa dịch vị acid dùng để chữa loét dạ dày 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, chống virus. Sulfamid gần giống paraamino benzoic acid (PABA), làm vi khuẩn dùng "nhằm", không phát triển được.

2. CÁC CÁCH TÁC DỤNG CỦA THUỐC

Khi vào cơ thể, thuốc có thể có 4 cách tác dụng sau:

2.1. TÁC DỤNG TẠI CHỖ VÀ TOÀN THÂN

Tác dụng tại chỗ là tác dụng ngay tại nơi thuốc tiếp xúc, khi thuốc chưa được hấp thu vào máu: thuốc sát khuẩn ngoài da, thuốc làm săn niêm mạc (tanin), thuốc bọc niêm mạc đường tiêu hóa (kaolin, hydroxyd nhôm).

Tác dụng toàn thân là tác dụng xảy ra sau khi thuốc đã được hấp thu vào máu qua đường hô hấp, đường tiêu hóa hay đường tiêm: thuốc mê, thuốc trợ tim, thuốc lợi niệu. Như vậy, tác dụng toàn thân không có nghĩa là thuốc tác dụng khắp cơ thể mà chỉ là thuốc đã vào máu để "đi" khắp cơ thể.

2.2. TÁC DỤNG CHÍNH VÀ TÁC DỤNG PHỤ

Tác dụng chính là tác dụng để điều trị. Ngoài tác dụng điều trị, thuốc có thể còn gây nhiều tác dụng khác, không có ý nghĩa trong điều trị, được gọi là tác dụng không mong muốn, tác dụng dụng ngoại ý (adverse drug reactions – ADR). Các tác dụng ngoại ý có thể chỉ gây khó chịu cho người dùng (chóng mặt, buồn nôn, mất ngủ), gọi là tác dụng phụ; nhưng cũng có thể gây phản ứng độc hại (ngay với liều điều trị) như xuất huyết tiêu hóa, giảm bạch cầu, tụt huyết áp thể đứng...

Thí dụ: aspirin là thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm (tác dụng chính), nhưng gây chảy máu tiêu hóa (tác dụng độc hại). Nifedipin, thuốc chẹn kênh calci dùng điều trị tăng huyết áp (tác dụng chính), nhưng có thể gây nhức đầu, nhịp tim nhanh (tác dụng phụ), phù chân, tăng enzym gan, tụt huyết áp (tác dụng độc hại).

Trong điều trị, thường phối hợp thuốc để làm tăng tác dụng chính và giảm tác dụng không mong muốn. Thí dụ uống thuốc chẹn β giao cảm cùng với nifedipin sẽ làm giảm được tác dụng làm tăng nhịp tim, nhức đầu của nifedipin. Cũng có thể thay đổi đường dùng thuốc như dùng thuốc đặt hậu môn để tránh tác dụng khó uống, gây buồn nôn.

2.3. TÁC DỤNG HỒI PHỤC VÀ KHÔNG HỒI PHỤC

Tác dụng hồi phục: sau tác dụng, thuốc bị thải trừ, chức phận của cơ quan lại trở về bình thường. Thí dụ sau gây mê để phẫu thuật, người bệnh lại có trạng thái bình thường, tỉnh táo.

Tác dụng không hồi phục: thuốc làm mất hoàn toàn chức phận của tế bào, cơ quan. Thí dụ: thuốc chống ung thư diệt tế bào ung thư, bảo vệ tế bào lành; thuốc sát khuẩn bôi ngoài da diệt vi khuẩn nhưng không ảnh hưởng đến da; kháng sinh cloramphenicol có tai biến gây suy tủy xương.

2.4. TÁC DỤNG CHỌN LỌC

Tác dụng chọn lọc là tác dụng điều trị xảy ra sớm nhất, rõ rệt nhất trên một cơ quan nhất định trong cơ thể. Thí dụ aspirin uống liều 1 – 2 g/ ngày có tác dụng hạ sốt và giảm đau, uống liều 4 - 6 g/ ngày có cả tác dụng chống viêm; digitalis gắn vào tim,

não, gan, thận... nhưng với liều điều trị, chỉ có tác dụng trên tim; albuterol (salbutamol) kích thích chọn lọc receptor β_2 adrenergic...Thuốc có tác dụng chọn lọc làm cho việc điều trị trở nên dễ dàng hơn, hiệu quả hơn, tránh được nhiều tác dụng không mong muốn.

2.5. TÁC DỤNG HIỆP ĐỒNG VÀ TÁC DỤNG ĐỐI KHÁNG

Khi phối hợp hai thuốc hay nhiều thuốc với nhau trong điều trị thì các thuốc này sẽ ảnh hưởng đến tốc độ, cường độ, thời gian tác dụng và có thể xảy ra :

Tác dụng đối kháng: làm giảm tác dụng lẫn nhau.

Tác dụng hiệp đồng: tăng cường tác dụng lẫn nhau.

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

3.1. CẤU TRÚC CỦA THUỐC

Thay đổi cấu trúc làm thay đổi dược lực học của thuốc

Một sự thay đổi nhỏ về cấu trúc hóa học (hình dáng phân tử của thuốc) cũng có thể gây ra những thay đổi lớn về tác dụng. Như vậy việc tổng hợp các thuốc mới thường nhằm:

Làm tăng tác dụng điều trị và giảm tác dụng không mong muốn: Khi thêm F vào vị trí 9 và CH_3 vào vị trí 16 của corticoid (hormon vỏ thượng thận), ta được betametason có tác dụng chống viêm gấp 25 lần và không có tác dụng giữ Na^+ như corticoid.

Làm thay đổi tác dụng dược lý: thay đổi cấu trúc của isoniazid (thuốc chống lao), ta được iproniazid, có tác dụng chống trầm cảm, do gắn vào receptor hoàn toàn khác.

Thay đổi cấu trúc thuốc làm thay đổi dược động học của thuốc

Khi cấu trúc của thuốc thay đổi, làm tính chất lý hóa của thuốc thay đổi, ảnh hưởng đến sự hòa tan của thuốc trong nước hoặc trong lipid, ảnh hưởng đến sự gắn thuốc vào protein, độ ion hóa của thuốc và tính vững bền của thuốc. Một số ví dụ:

Dopamin không qua được hàng rào máu não, nhưng L - dopamin (Levodopa), chất tiền thân của dopamin thì qua được.

Estradiol thiên nhiên không uống được vì bị chuyển hóa mạnh ở gan. Dẫn xuất ethinyl estradiol ($-\text{C}\equiv\text{CH}$ gắn ở vị trí 17) rất ít bị chuyển hóa nên uống được.

Qua đây ta có thể nhận thấy rằng, khi thuốc gắn vào receptor để gây hiệu lực, không phải toàn bộ phân tử thuốc mà chỉ có những nhóm chức phận gắn vào receptor. Khi thay đổi cấu trúc của nhóm hoặc vùng chức phận, dược lực học của thuốc sẽ thay

đổi. Còn khi thay đổi cấu trúc ở ngoài vùng chức phận, có thể thay đổi dược động học của thuốc.

3.2. DẠNG THUỐC

Từ 1 dược chất, các nhà bào chế có thể đưa ra thị trường nhiều loại biệt dược (dạng thuốc) khác nhau, có sinh khả dụng khác nhau do đó có ảnh hưởng khác nhau tới hiệu quả điều trị.

Trạng thái của dược chất

Độ tán nhỏ: thuốc càng mịn, diện tiếp xúc càng tăng, hấp thu thuốc càng nhanh.

Dạng vô định hình và dạng tinh thể: thuốc rắn ở dạng vô định hình dễ tan, dễ hấp thu.

Tá dược

Tá dược không phải chỉ là "chất độn" để bao gói thuốc mà còn ảnh hưởng đến độ hòa tan, khuếch tán...của thuốc. Khi thay calci sulfat (thạch cao, tá dược cổ điển) bằng lactose để dập viên diphenylhydantoin, đã gây hàng loạt ngộ độc diphenylhydantoin do lượng thuốc được hấp thu nhiều hơn (Úc, 1968). Nguyên nhân là tá dược calci sulfat chỉ đóng vai trò một khung mang, không tiêu và xốp, làm dược chất được giải phóng từ từ trong ống tiêu hóa. Còn lactose lại làm dược chất dễ tan, nên được hấp thu nhanh trong thời gian ngắn.

Kỹ thuật bào chế và dạng thuốc

Kỹ thuật bào chế là một yếu tố không kém phần quan trọng có tác động trực tiếp đến sinh khả dụng của thuốc, có thể kiểm soát được sự giải phóng dược chất và vị trí để thuốc giải phóng (giải phóng tại đích). Vì vậy nó thường được các nhà sản xuất giữ bí mật. Hiện có rất nhiều dạng thuốc khác nhau được sản xuất theo các kỹ thuật khác nhau để sao cho:

- Hoạt tính của thuốc được vững bền.
- Dược chất được giải phóng với tốc độ ổn định.
- Dược chất được giải phóng tại nơi cần tác động (giải phóng tại đích, targeting medication).
- Thuốc có sinh khả dụng cao.

3.3. NGƯỜI DÙNG THUỐC

Đặc điểm về tuổi

3.3.1.1. 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, mặt khác, một phần protein huyết tương còn gắn bilirubin, dễ bị thuốc đẩy ra, gây ngộ độc bilirubin.
- 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.

3.3.1.2. 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 cũng 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.

Đặc điểm về giới

Nhìn chung, không có sự khác biệt về tác dụng và liều lượng của thuốc giữa nam và nữ. Tuy nhiên, với nữ giới, cần chú ý đến 3 thời kỳ:

3.3.1.1. Thời kỳ có kinh nguyệt

Không cấm hẳn thuốc. Nếu phải dùng thuốc dài ngày, có từng đợt ngừng thuốc thì nên sắp xếp vào lúc có kinh.

3.3.1.2. 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.

3.3.1.3. Thời kỳ cho con bú

Rất nhiều thuốc khi dùng cho người mẹ sẽ thải trừ qua sữa và như vậy có thể gây độc hại cho con. Các nghiên cứu về các loại thuốc này nói chung còn chưa được đầy đủ, do đó tốt nhất là chỉ nên dùng những loại thuốc thật cần thiết cho mẹ. Tuyệt đối không dùng những thuốc có chứa thuốc phiện và dẫn xuất của thuốc phiện (thuốc ho, codein) vì thuốc thải trừ qua sữa và trung tâm hô hấp của trẻ rất nhạy cảm, có thể bị ngừng thở.

Không dùng các loại corticoid (làm suy thượng thận trẻ), các kháng giáp trạng tổng hợp và iod (gây rối loạn tuyến giáp), cloramphenicol và thuốc phối hợp sulfamethoxazol + trimethoprim (Co - trimoxazol) vì có thể gây suy tuỷ xương. Cần rất thận trọng khi dùng các thuốc ức chế thần kinh trung ương (meprobamat, diazepam), thuốc chống động kinh, đều gây mơ màng và li bì cho trẻ.

3.4. THỨC ĂN

Nói chung thuốc hấp thu ở đường tiêu hóa tốt nhất lúc đói, tùy theo sự thay đổi độ pH dịch vị ở dạ dày mà tốc độ hấp thu thuốc cũng có sự thay đổi. Chế độ ăn thiếu lipid, protein sẽ làm chậm chuyển hóa một số thuốc ở gan. Một số thuốc bị giảm tác dụng hoặc giảm hấp thu do thức ăn: ampicillin, amoxicillin. Một số thuốc tăng hấp thu nhờ thức ăn: Hypothiazid, B6. Một số thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn: glucocorticoid. Vì vậy cần có biện pháp thích hợp trong lựa chọn thức ăn hay nước uống trong quá trình dùng thuốc nhằm tăng khả năng hấp thu thuốc và tránh tác hại trong sử dụng thuốc.

4. NHỮNG TRẠNG THÁI TÁC DỤNG ĐẶC BIỆT CỦA THUỐC

Trong quá trình sử dụng thuốc, ngoài tác dụng điều trị, đôi khi còn gặp những tác dụng "không mong muốn" do sự phản ứng khác nhau của từng cá thể với thuốc.

4.1. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADVERSE DRUG REACTIONS - ADR)

"Một phản ứng có hại của thuốc là một phản ứng độc hại, không định được trước và xuất hiện ở liều lượng thường dùng cho người" (Định nghĩa của Chương trình giám sát thuốc quốc tế - WHO).

ADR là tên gọi chung cho mọi triệu chứng bất thường xảy ra khi dùng thuốc *đúng liều*. Có thể chỉ là những triệu chứng rất nhẹ như nhức đầu, buồn nôn... cho đến những triệu chứng rất nặng dẫn đến tử vong như sốc, phản vệ, suy tuỷ xương. Tùy theo nước và tùy theo tác giả, ADR có thể xảy ra khoảng 8 - 30% số người dùng thuốc.

4.2. PHẢN ỨNG DỊ ỨNG

Dị ứng thuốc cũng là 1 ADR. Do thuốc là 1 protein lạ (insulin, thyroxin lấy từ súc vật), là đa peptid, polysaccharid có phân tử lượng cao, mang tính kháng nguyên. Tuy nhiên, những thuốc có phân tử lượng thấp hoặc chính sản phẩm chuyển hóa của nó cũng có thể gây dị ứng.

Các phản ứng dị ứng thuốc không liên quan đến liều lượng thuốc dùng, số lần dùng và thường có dị ứng chéo. Vì vậy cần hỏi tiền sử dị ứng của bệnh nhân trước khi dùng thuốc. Với những thuốc hay gây dị ứng (penicilin, lidocain,..) khi dùng phải có sẵn thuốc và phương tiện cấp cứu (adrenalin). Sốc phản vệ có thể xảy ra do dùng thuốc khác nhau: Vitamin B1 dạng tiêm tĩnh mạch có thể gây sốc chết người, trong khi dạng uống không gây phản ứng này.

4.3. TAI BIẾN THUỐC DO RỐI LOẠN DI TRUYỀN

Thường là do thiếu enzym bẩm sinh, mang tính di truyền trong gia đình hay chủng tộc. Người thiếu enzym glucose – 6 – phosphat deshydrogenase (G6PD) hoặc glutathion reductase dễ bị thiếu máu tan máu khi dùng primaquin, quinin, sulfamid, nitrofurantoin...tai biến thường xảy ra ở nam và thường gặp trên người da đen.

Người thiếu enzym methemoglobin reductase là những người dị hợp tử (khoảng 1% dân số). Khi dùng thuốc sát rét (primaquin), thuốc kháng sinh, sát khuẩn (cloramphenicol, sulfon, nitrofurantoin), thuốc hạ sốt (phenazol, paracetamol) rất dễ bị methemoglobin.

Người thiếu acetyl transferase sẽ chậm acetyl hóa một số thuốc như hydralazin, isoniazid, phenelzin... nên dễ bị nhiễm độc các thuốc này.

Hiện tượng đặc ứng (idiosyncrasy) là độ nhạy cảm cá nhân bẩm sinh với thuốc chính là sự thiếu hụt di truyền 1 enzym nào đó.

4.4. QUEN THUỐC (DUNG NẠP THUỐC)

Quen thuốc là sự đáp ứng với thuốc yếu hơn hẳn so với người bình thường dùng cùng liều. Liều điều trị trở thành không có tác dụng, đòi hỏi ngày càng phải tăng liều cao hơn. Quen thuốc có thể xảy ra tự nhiên ngay từ lần đầu dùng thuốc do thuốc ít

được hấp thu, hoặc bị chuyển hóa nhanh, hoặc cơ thể kém mẫn cảm với thuốc, trường hợp này thường là do nguyên nhân di truyền. Thường gặp quen thuốc do mắc phải sau một thời gian dùng thuốc, đòi hỏi phải tăng dần liều.

4.5. NGHIỆN THUỐC (LỆ THUỘC THUỐC)

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

- Thèm thuốc mãnh liệt nên 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 điếu, lười lao động, bản thiú, thiếu đạo đức... gây hại cho bản thân và xã hội.
- Khi cai thuốc sẽ bị thuốc "vật" hay lên cơn "đói thuốc" : vật vã, lăn lộn, dị cảm, vã mồ hôi, tiêu chảy... Nếu lại dùng thuốc cơn "vật" sẽ hết ngay.
- 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 lắ), được gọi chung là "ma túy": morphin và các chất loại thuốc phiện (heroin, pethidin, methadon), cocain, cần sa (cannabis, marijuana), metamphetamin, ecstasy...

THUỐC GIẢM ĐAU THỰC THỂ

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Trình bày được khái niệm, phân loại, đặc điểm của thuốc giảm đau thực thể.
- ◆ Nêu được tính chất, dược động học, tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, bảo quản các thuốc.
- ◆ Trình bày được nguyên tắc sử dụng các thuốc.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. KHÁI NIỆM

- Thuốc giảm đau thực thể là thuốc giảm đau opioid có hiệu lực với các cơn đau sâu rộng như đau nội tạng do ức chế chọn lọc trên trung tâm đau.

- Ngoài tác dụng giảm đau nhóm thuốc này còn có tác dụng gây sảng khoái, an thần, gây ngủ, ức chế trung tâm hô hấp và dễ gây nghiện.

- Thuốc giảm đau thực thể có vai trò rất quan trọng trong điều trị vì đau đớn là một trong những nguyên nhân có thể dẫn đến rối loạn trầm trọng các hoạt động về tâm sinh lý của bệnh nhân, biểu hiện rõ nhất là sốc và choáng khi bị chấn thương thực thể.

1.2. PHÂN LOẠI THUỐC

1.2.1. Phân loại theo nguồn gốc

- Alcaloid của nhựa thuốc phiện và các dẫn chất từ morphin.
- Nhóm opioat tổng hợp, bán tổng hợp từ morphin như Pethidin, Dimethyl pethidin, Phenopethidin, Fentanyl, Dextropropoxyphen..... tác dụng mạnh hơn Morphin nhiều lần.

1.2.2. Phân loại theo tác dụng giảm đau

- Giảm đau opioid nhẹ: Codein, Dextropropoxyphen....
- Giảm đau opioid mạnh: Morphin, Pethidin, Fentanyl....

1.3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Morphin và các thuốc cùng loại tác động trên các receptor μ , κ ở tận cùng sợi thần kinh hướng tâm tại sừng sau của tủy sống gây ức chế sự tiết chất P là chất trung gian

hóa học có vai trò quan trọng trong sự dẫn truyền cảm giác đau. Do đó, những chất opioid làm mất cảm giác đau.

1.4. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

Các thuốc giảm đau thực thể không được sử dụng rộng rãi bởi chúng có những đặc điểm sau:

- Ngoài tác dụng ức chế mạnh trên trung tâm đau, phần lớn các thuốc nhóm này còn gây ức chế mạnh trên một số trung tâm khác của hệ TKTW ngay từ liều điều trị, trước hết là gây ức chế hô hấp nên dễ gây tai biến, nhất là với người già yếu, phụ nữ đang mang thai, trẻ em nhỏ hơn 5 tuổi.

- Có độc tính cao và dễ gây nghiện.

- Tác dụng phức tạp dược lý phức tạp: gây trạng thái khoan khoái, tăng trí tưởng tượng, mất buồn rầu, mất cảm giác sợ hãi làm cho người đã dùng rất khó bỏ và luôn muốn dùng lại thuốc. Khi đã nghiện thì rất khó cai thuốc, khi thiếu thuốc thường gây hiện tượng vật vã, đau đớn...

Với những đặc điểm trên thuốc phải được quản lý chặt chẽ theo quy chế để tránh các tệ nạn xấu cho xã hội.

1.5. PHẠM VI SỬ DỤNG:

- Là nhóm thuốc có tác dụng giảm đau mạnh nhưng chưa phải là thuốc giảm đau lý tưởng vì chúng có nhiều tác dụng phụ nguy hiểm (gây nghiện, ức chế hô hấp...) nên thường chỉ dùng trong các cơn đau nặng ở nội tạng như: ung thư giai đoạn cuối, sỏi thận, sỏi mật, chấn thương, đau sau phẫu thuật, phỏng nặng, làm thuốc tiền mê trong ngoại...

- Khi dùng phải chấp hành đúng quy định sử dụng, bảo quản, quản lý phân phối thuốc gây nghiện để tránh lạm dụng thuốc hoặc sử dụng thuốc vào mục đích phi y học.

2. MỘT SỐ THUỐC GIẢM ĐAU THỰC THỂ

2.1. MORPHIN

2.1.1. Nguồn gốc:

- Là Alcaloid có trong nhựa của vỏ quả cây Thuốc phiện.
- Dùng dạng muối Hydroclorid.

2.1.2. Tính chất:

- Tinh thể hình kim nhỏ, mềm, màu trắng hay đóng thành khối vuông.

- Không mùi, vị đắng, dễ tan trong nước, khó tan trong Ethanol, không tan trong Cloroform, tan trong dung dịch kiềm.

2.1.3. Dược động học:

- Hấp thu: đường uống kém hơn tiêm, phải sau 30 - 60 phút mới đạt nồng độ tối đa.
- Phân bố: vào các tổ chức, qua được hàng rào máu não, nhau thai.
- Chuyển hóa: chủ yếu ở gan, một ít ở thận.
- Thải trừ: qua thận (90 %), một ít qua mật, phân, mồ hôi, sữa, nước bọt.

2.1.4. Tác dụng:

- *Trên hệ thần kinh trung ương*

Tác động thay đổi tùy theo liều dùng:

Liều thấp 1 – 3 mg: gây khoan khoái, gia tăng trí tưởng tượng, cho cảm giác phù du thoát tục, làm khó ngủ, nôn mửa.

Liều điều trị 1 – 3 cg: Giảm đau và gây buồn ngủ.

Liều cao hơn: Gây ngủ và có thể làm hôn mê.

- *Trên hệ hô hấp*

Liều thấp: làm tăng nhịp hô hấp.

Liều cao hơn: Suy hô hấp, làm trung tâm hô hấp giảm nhạy cảm với CO₂.

Liều độc: Ức chế hoàn toàn trung tâm hô hấp.

Ngoài ra morphin còn ức chế trung tâm ho (kém codein).

- *Trên hệ tuần hoàn*

Liều độc: suy yếu cơ tim, hạ huyết áp, dẫn nở mạch máu ở da.

- *Trên hệ tiêu hóa*

Gây buồn nôn, ói mửa, tăng trương lực cơ dạ dày và ruột, giảm sự tiết dịch tiêu hóa và chậm nhu động ruột.

- *Tác động khác*

Kháng lợi tiểu, co đồng tử, giảm thân nhiệt.

2.1.5. Tác dụng phụ:

- Liều điều trị: gây nghiện, ức chế trung tâm hô hấp.
- Liều cao: gây mê, mất tri giác, liệt hoàn toàn trung tâm hô hấp.
- Thuốc còn gây buồn nôn, táo bón, bí tiểu.

* Do thuốc gây cảm giác khoan khoái nên thường có sự lạm dụng thuốc, khi sử dụng lặp lại sẽ gây tình trạng dung nạp, sự dung nạp xảy ra sau 2 -3 tuần sử dụng

thường xuyên liều điều trị. Đi kèm với sự dung nạp là sự lệ thuộc thân thể, khi không tiếp tục dùng thuốc nữa sẽ xuất hiện hội chứng cai thuốc: chảy nước mũi, nước mắt, tăng thân nhiệt, dẫn đờng tử, ói mửa, tiêu chảy, yếu cơ, run, rối loạn tuần hoàn - hô hấp và có thể dẫn đến tử vong.

2.1.6. Chỉ định:

- Các cơn đau nội tạng dữ dội, cấp tính: ung thư giai đoạn cuối, sỏi mật, sỏi thận, đau hậu phẫu, uốn ván.

- Sốc, choáng do chấn thương hay sau khi đẻ.

- Phối hợp làm thuốc tiền mê.

2.1.7. Chống chỉ định:

- Tổn thương ở đầu.

- Nghi viêm ruột thừa và viêm màng bụng cấp.

- Trẻ em nhỏ hơn 5 tuổi.

- Suy hô hấp, hen phế quản đơn thuần, phù phổi cấp thể nặng.

- Bệnh gan, thận mãn tính, ngộ độc rượu, ngộ độc các Barbituric và các thuốc ức chế hô hấp.

2.1.8. Cách dùng, liều lượng:

Dạng thuốc - hàm lượng:

- Sirô Morphin 0.05 %, chai 100 ml.

- Ống dung dịch tiêm 0.01g / 1 ml.

- Viên 10, 30, 50, 100 mg morphin sulfat

Liều dùng:

- Liều giảm đau: 1 – 3 cg tùy bệnh nhân. Liều tối đa: uống, tiêm dưới da 0.02g /lần, 0.05 g/24 giờ.

- Liều thăm dò khởi đầu: 5 – 10 mg/lần, cách quãng 4 giờ.

- Người trên 60 tuổi và suy gan dùng liều nhỏ hơn và cách quãng xa hơn.

* Lưu ý: Đối với bệnh nhân đau nhiều (đau do ung thư) khi dùng morphin hoặc các thuốc giảm đau thực thể khác rất ít nguy cơ gây ức chế hô hấp (do tác động đau đã làm giảm quá trình ức chế). Liều dùng căn cứ vào đáp ứng của bệnh nhân, có thể dùng liều cao so với liều thường dùng. Không có giới hạn tối đa.

2.1.9. Bảo quản:

- Nguyên chất: thuốc gây nghiện, tránh ánh sáng, chống ẩm, tránh các chất Oxy hóa.

- Thành phẩm: thuốc gây nghiện, tránh ánh sáng, tránh va chạm.

2.2. PETHIDIN

BD: Pethidol*, Dolargan*, Dolosal*, Lidol*.

2.2.1. Tính chất:

- Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi, vị chua và đắng.

- Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong Ethanol, Cloroform, không tan trong Ether, Benzen.

2.2.2. Tác dụng:

- Tác dụng xuất hiện nhanh, thời gian tác dụng tương đối ngắn. Sau khi uống 15 phút, pethidin đã có tác dụng giảm đau mặc dù không mạnh bằng morphin (kém 7- 10 lần). Ít gây nôn, ít gây giảm tiểu tiện, không gây táo bón, không giảm ho. Pethidin cũng gây an thần, làm dịu, ức chế hô hấp và gây nghiện như morphin.

- Pethidin làm giảm huyết áp, nhất là ở tư thế đứng.

- Khi dùng qua đường tĩnh mạch, pethidin làm tăng lưu lượng tim, làm tim đập nhanh, do đó có thể nguy hiểm cho người bị bệnh tim.

- Ở đường mật, thuốc làm co thắt cơ oddi, vì vậy khi đau đường mật phải dùng thêm atropin.

2.2.3. Tác dụng phụ:

- Pethidin ít độc hơn morphin. Thường gặp: Buồn nôn, nôn, khô miệng, táo bón.

- Hiếm gặp các tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương như buồn ngủ, suy giảm hô hấp, ngất.

- Nghiện xuất hiện trong điều trị từ 1 – 2 tuần.

2.2.4. Chỉ định và chống chỉ định

- Như morphin: giảm đau, tiền mê.

2.2.5. Cách dùng, liều lượng:

Dạng thuốc - hàm lượng:

- Viên 0.025 g.

- Ống dung dịch tiêm 0.10 g / 2ml.

- Uống: 2 - 3 lần, mỗi lần 0.05 g.

Liều lượng

- Tiêm bắp, tiêm dưới da: 0.05 - 0.10 g/lần/ngày.
- Cấp cứu: có thể tiêm tĩnh mạch chậm 0.10 g pha trong 20 ml thuốc tiêm truyền Natri clorid 0.9 %.

* Liều tối đa: uống, tiêm dưới da 0.10 g/lần, 0.25 g/ngày.

2.2.6. Bảo quản:

Thuốc gây nghiện, tránh ánh sáng

2.3. FENTANYL

BD: Duragesic*, Submimaze*, Fentanest*, Leptanal*

2.3.1. Tác dụng

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.

2.3.2. Tác dụng phụ

- Toàn thân: chóng mặt, ngủ lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, ra mồ hôi, đỏ bừng mặt, sáng khoái.
- Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, táo bón, co thắt túi mật, khô miệng.
- Tuần hoàn: chậm nhịp tim, hạ huyết áp thoáng qua, đánh trống ngực, loạn nhịp.
- Hô hấp: thở nhanh, suy hô hấp, ngạt thở.
- Cơ xương: co cứng cơ bao gồm cơ lồng ngực, giật rung
- Mát: co đồng tử

2.3.3. Chỉ định

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

2.3.4. Chống chỉ định

- Các trường hợp đau nhẹ (có thể dùng các thuốc giảm đau khác như acetaminophen).
- Nhược cơ
- Thận trọng trong các trường hợp: bệnh phổi mạn tính, chấn thương sọ não và tăng áp lực sọ não, bệnh tim, trầm cảm, phụ nữ có thai.
- Fentanyl được chỉ định đối với phụ nữ cho con bú, mặc dù thuốc có mặt ở trong sữa mẹ nhưng với liều điều trị fentanyl không ảnh hưởng đến trẻ đang bú.

2.3.5. Tương tác thuốc

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương như rượu, thuốc ngủ, thuốc mê, phenothiazin... làm tăng tác dụng giảm đau của fentanyl.
- Fentanyl làm giảm hấp thu của một số thuốc như metoclopramid, mexiletin... khi dùng phối hợp.
- Huyết áp giảm mạnh khi phối hợp fentanyl với thuốc ức chế β -adrenergic và thuốc chẹn kênh calci.

2.3.6. Cách dùng – liều lượng

Dạng thuốc

Ống tiêm 100 μ g/2ml, 500 μ g/10ml.

Ống tiêm phối hợp chứa 50 μ g fentanyl và 25mg droperidol.

Liều lượng

Dùng cho tiền mê: 50 - 100 μ g, có thể tiêm bắp 30 - 60 phút trước khi gây mê.

Hỗ trợ gây mê: Liều thay đổi tùy theo tiểu phẫu, trung phẫu hoặc đại phẫu. Thường khởi đầu 1 – 20 μ g/kg, tiêm lại 50 - 100 μ g tùy theo nhu cầu cách nhau 20 phút.

Giảm đau trong phẫu thuật: 0,07 - 1,4 μ g/ kg thể trọng, có thể nhắc lại trong 1 - 2 giờ nếu cần.

2.3.7. Bảo quản

Thuốc gây nghiện, tránh ánh sáng.

2.4. METHADON

BD: Dolophin*, Amidone*, Phenadon*

2.4.1. Tác dụng

Methadon có tác dụng tương tự morphin nhưng nhanh hơn và kéo dài hơn, ít gây táo bón. Gây giảm đau mạnh hơn pethidin. Dễ gây buồn nôn và nôn.

2.4.2. Tác dụng phụ

Tác dụng không mong muốn và độc tính giống như morphin. Khi dùng kéo dài, methadon có thể làm ra nhiều mồ hôi, tăng bạch cầu lympho, tăng nồng độ prolactin, albumin và globulin trong máu.

2.4.3. Chỉ định

Trên lâm sàng, methadon được dùng để giảm đau và cai nghiện morphin, heroin.

Liều lượng: uống mỗi lần 2,5 mg, ngày 2 - 3 lần, tùy thuộc mức độ đau và phản ứng của bệnh nhân.

2.5. PROPOXYPHEN

2.5.1. Tác dụng

Tác dụng giảm đau kém: liều 90 - 120 mg propoxyphen hydroclorid theo đường uống, có tác dụng giảm đau tương tự 60 mg codein hoặc 60 mg aspirin.

2.5.2. Tác dụng phụ

Có thể gây ức chế hô hấp, co giật, hoang tưởng, ảo giác, độc với tim... khi dùng.

2.5.3. Chỉ định

Dùng để giảm đau nhẹ và trung bình. Propoxyphen thường được phối hợp với aspirin hoặc acetaminophen.

3. THUỐC ĐỐI KHÁNG VỚI OPIOID

Nalorphin, 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.

3.1. NALOXON (NALONE, NARCAN, NARCANTI)

3.1.1. Tác dụng

- 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...

- Khi dùng, naloxon có thể gây ra hội chứng thiếu thuốc sớm ở người nghiện opioid, tuy vậy dùng liều cao sẽ ngăn chặn được triệu chứng suy hô hấp trong hội chứng này.

3.1.2. Tác dụng phụ

- Tim mạch: tăng huyết áp (có khi giảm huyết áp), nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất.
- Thần kinh trung ương: mất ngủ, kích thích, lo âu.
- Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.
- Nhìn mờ, ban đỏ ngoài da.

3.1.3. Áp dụng điều trị

- 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.

3.2. NALTREXON

Đối kháng với opioid mạnh hơn naloxon, thường dùng đường uống. Naltrexon được dùng để cai nghiện opioid (uống 100 mg/ngày), cai nghiện rượu (phối hợp với disulfiram).

4. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU

4.1. CHỌN THUỐC

Thuốc giảm đau chỉ điều trị triệu chứng, thuốc có thể che lấp các dấu hiệu của bệnh trong khi bệnh vẫn tiến triển nên phải hết sức cân nhắc khi sử dụng thuốc giảm đau. Khi lựa chọn thuốc cần chú ý đến cường độ và bản chất của đau. Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo nên uống thuốc theo bậc thang giảm đau:

- Bậc 1 (đau nhẹ): dùng thuốc giảm đau không phải opioid như paracetamol, thuốc chống viêm không phải steroid.

- Bậc 2 (đau vừa): phối hợp thuốc loại opioid yếu (codein, oxycodon, propoxyphen) với paracetamol, thuốc kháng viêm không steroid (NSIAD) hoặc thuốc giảm đau hỗ trợ.

- Bậc 3 (đau nặng): dùng thuốc giảm đau loại opioid mạnh: morphin, hydromorphon, methadon... phối hợp với thuốc chống viêm không steroid.

5.2. ĐƯỜNG DÙNG THUỐC

Thông thường nên dùng đường uống. Tuy nhiên, trong các cơn đau nặng, cấp tính hoặc sau phẫu thuật lớn... phải dùng ngay các thuốc giảm đau mạnh loại opioid qua đường tiêm để tránh sốc và ảnh hưởng xấu của đau đến tiến triển của bệnh .

THUỐC GIẢM ĐAU - HẠ SỐT - KHÁNG VIÊM KHÔNG STEROID (NSAID)

MỤC TIÊU

- ◆ Trình bày được định nghĩa, phân loại, tác dụng của các thuốc giảm đau – hạ sốt – kháng viêm không steroid.
- ◆ Nêu được tính chất, tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng của một số thuốc giảm đau – hạ sốt – kháng viêm không steroid thông dụng.
- ◆ Trình bày được một số nguyên tắc chung khi sử dụng các thuốc giảm đau – hạ sốt – kháng viêm không steroid.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc giảm đau hạ sốt là những dược phẩm có hiệu lực giảm đau giới hạn trong các chứng đau nhẹ và trung bình như đau đầu, đau răng, đau dây thần kinh. Ngoài hiệu lực giảm đau các thuốc này có thể có hiệu lực hạ sốt và kháng viêm.

1.2. PHÂN LOẠI

Theo tác dụng thuốc giảm đau – hạ sốt – kháng viêm không steroid được chia thành các nhóm sau:

Thuốc giảm đau – hạ sốt – kháng viêm:

- Nhóm acid salicylic: Aspirin (acid acetylsalicylic), Methylsalicylat.
- Nhóm indol: Indomethacin, Sulindac, Etodolac
- Nhóm pyrazolon: Phenylbutazon.
- Nhóm acid propionic: Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen.
- Nhóm acid phenylacetic: Diclofenac.
- Nhóm acid enolic (nhóm oxicam): Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam.
- Nhóm acid phenamic: Acid mefenamic, Acid meclofenamic.
- Nhóm acid heteroarylacetic: Tolmetin, Ketorolac.
- Nhóm coxib: Celecoxib.

- Nhóm sulfonanilid: Nimesulid.

Thuốc giảm đau – hạ sốt

- Nhóm Para - aminophenol: Paracetamol (acetaminophen), Phenacetin...

Thuốc giảm đau thuần túy

- Nhóm acid floctafenic: Floctafenin

1.3. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

1.3.1. TÁC DỤNG HẠ SỐT

Các chất gây sốt ngoại lai (vi khuẩn, độc tố vi khuẩn) xâm nhập vào cơ thể gây sốt do làm tăng quá trình sinh nhiệt (rung cơ, tăng hô hấp, tăng chuyển hóa) và giảm quá trình thải nhiệt (co mạch da). Các thuốc hạ sốt tác động lên trung tâm điều hòa thân nhiệt ở vùng dưới đồi làm tăng quá trình thải nhiệt (giãn mạch ngoại biên, ra mồ hôi), ức chế quá trình sinh nhiệt lập lại thăng bằng cho trung tâm điều hòa nhiệt ở vùng dưới đồi.

Với liều điều trị, nhóm thuốc này chỉ gây hạ sốt ở người có sốt (do bất kì nguyên nhân nào) không có tác dụng trên người thường. Thuốc hạ sốt chỉ có tác dụng chữa triệu chứng, sau khi thuốc bị thải trừ, sốt sẽ trở lại.

1.3.2. 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 răng, đau sau mổ). Khác với thuốc giảm đau nhóm opioid, các thuốc này không có tác dụng với đau nội tạng, không gây ngủ, không gây ức chế hô hấp, không gây khoan khoái và không gây nghiện. Đối với một số chứng đau sau mổ, CVKS có thể có tác dụng giảm đau mạnh hơn cả morphin vì mổ đã gây ra viêm.

Các thuốc giảm đau – hạ sốt – kháng viêm làm giảm tính cảm thụ của các ngọn dây cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin...

1.3.3. TÁC DỤNG KHÁNG VIÊM

Các thuốc giảm đau – hạ sốt – kháng viêm có tác dụng trên hầu hết các loại viêm không kể đến nguyên nhân, theo các cơ chế sau:

Ức chế có hồi phục cyclooxygenase (COX), ngăn cản sinh tổng hợp prostaglandin (PG) là chất trung gian hóa học của phản ứng viêm.

Làm vững bền màng lysosom (thể tiêu bào): ở ổ viêm, trong quá trình thực bào, các đại thực bào làm giải phóng các enzym của lysosom (hydrolase, aldolase, phosphatase acid, collagenase, elastase...) làm tăng thêm quá trình viêm. Do làm vững bền màng lysosom, các giảm đau – hạ sốt – kháng viêm làm ngăn cản giải phóng các enzym phân giải, ức chế quá trình viêm.

Ngoài ra có thể còn có thêm một số cơ chế khác như đối kháng với các chất trung gian hoá học của viêm do tranh chấp với cơ chất của enzym, ức chế di chuyển bạch cầu tới ổ viêm, ức chế phản ứng kháng nguyên – kháng thể.

1.3.4. TÁC DỤNG CHỐNG KẾT TẬP TIÊU CẦU

Các thuốc giảm đau – hạ sốt – kháng viêm không steroid, đặc biệt là aspirin liều thấp (70 – 325mg/ngày) đang được quan tâm dùng trong các bệnh tim mạch với tác dụng ngăn kết tập tiểu cầu để phòng, chống huyết khối – nghẽn mạch.

1.4. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

- **Trên tiêu hóa:** Kích ứng, đau thượng vị, nặng hơn có thể gây loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hóa.
- **Trên máu:** Kéo dài thời gian chảy máu, mất máu không nhìn thấy qua phân, tăng nguy cơ chảy máu.
- **Trên thận:** Giảm lượng máu qua thận, giảm sức lọc cầu thận, giảm thải dẫn đến ứ nước dễ dẫn tới tăng huyết áp, tăng K máu và viêm thận kẽ.
- **Trên hô hấp:** Gây cơn hen giả trên người không bị hen hoặc làm tăng các cơn hen ở người bị hen phế quản.
- **Với phụ nữ mang thai** 3 tháng đầu thai kì thuốc gây dị tật thai nhi, 3 tháng cuối thai kỳ dễ gây các rối loạn ở phôi, kéo dài thời gian mang thai, làm chậm chuyển dạ.
- **Ngoài ra có thể gặp mẫn cảm:** ban da, mề đay, sốc quá mẫn....

2. CÁC NHÓM THUỐC

2.1. NHÓM ACID SALICYLIC: ASPIRIN, METHYLSALICYLAT.

ASPIRIN

Tính chất

Tinh thể hình kim, không màu hay bột kết tinh trắng, thoảng mùi Acid Acetic, vị chua. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol, dung dịch kiềm. Khi gặp ẩm dễ phân hủy thành Acid Salicylic và Acid Acetic.

Tác dụng

Liều cao (> 4g/ngày) có tác dụng chống viêm. Liều trung bình (500 mg/lần) có tác dụng hạ sốt và giảm đau trong vòng 1 - 4 giờ. Liều thấp (70 – 325mg/ngày) có tác dụng chống kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian đông máu.

Chỉ định

- Giảm đau trong các trường hợp đau nhẹ và vừa: đau đầu, đau cơ, đau do viêm khớp, đau răng, đau bụng kinh...
- Hạ sốt do các nguyên nhân gây sốt trừ sốt xuất huyết và sốt do các loại virus khác, không dùng hạ sốt cho trẻ em dưới 12 tuổi.
- Kháng viêm trong các dạng thấp khớp cấp, viêm khớp do vảy nến, viêm cơ.
- Dự phòng thứ phát nhồi máu cơ tim và đột quy.

Tác dụng không mong muốn

- Mặc dù các dẫn xuất salicylic đều ít độc, dễ uống, nhưng dùng lâu có thể gây “hội chứng salicyle” (“salicylisme”): buồn nôn, ù tai, điếc, nhức đầu, lú lẫn.
- Đặc ứng: phù, mề đay, mẫn, phù Quincke, hen.
- Nhiễm độc với liều trên 10g. Liều chết đối với người lớn khoảng 20g.
- Xem thêm 1.4

Chống chỉ định

- Loét dạ dày – tá tràng, xuất huyết tiêu hóa.
- Mẫn cảm.
- Hen suyễn.
- Rối loạn đông máu, tạng dễ chảy máu.
- Bệnh gan thận nặng.
- Phụ nữ có thai.

Chế phẩm – liều dùng

- Viên nén aspirin 0,5g (biệt dược: *Acesal, Aspro, Polopyrin*).
- Aspirin pH8: viên nén chứa 0,5 g aspirin, được bao bằng chất kháng với dịch vị, nhưng tan trong dịch ruột, từ đó thuốc được hấp thu vào máu. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 7 giờ, thời gian bán thải dài hơn aspirin bình thường, do đó giảm được số lần uống thuốc trong ngày, rất tiện lợi cho các trường hợp điều trị kéo dài.
- Lysin acetyl salicylat (*Aspégic*): là dạng muối hòa tan, mỗi lọ tương đương với 0,5g aspirin. Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 - 4 lọ/ngày.

- Liều: Hạ sốt – giảm đau: 0,5 – 2g/ngày. Chống viêm: 3 – 6g/ngày. Dự phòng huyết khối: 100 – 150mg/ngày dùng hàng ngày hoặc cách ngày.

METHYLSALICYLATE

Dung dịch không màu, mùi hắc lâu, dễ dàng thấm qua da nên chỉ dùng xoa bóp giảm đau tại chỗ: dạng gel, cao dán *Salonpas*.

2.2. NHÓM PARA – AMINOPHENOL

PARACETAMOL

Tính chất

Bột kết tinh trắng có ánh hồng, không mùi, vị đắng nhẹ, tan trong nước, ethanol, và các dung dịch hydroxyd kiềm.

Tác dụng

Paracetamol có cường độ và thời gian tác dụng tương tự như aspirin về giảm đau và hạ sốt, không có tác dụng chống viêm. Ở liều điều trị thuốc ít ảnh hưởng trên hệ tim mạch, hô hấp, không gây kích ứng tiêu hóa, không ảnh hưởng trên sự đông máu và có thể sử dụng được cho phụ nữ mang thai, cho con bú.

Chỉ định

- Giảm đau, hạ sốt. Có thể thay thế cho aspirin khi không dùng được thuốc này.
- Giảm các cơn đau ngoại vi từ nhẹ đến trung bình, hạ sốt do mọi nguyên nhân.
- Có thể phối hợp với các thuốc giảm đau khác:

Alaxan: paracetamol + ibuprofen.

Di – altavic: paracetamol + dextropropoxyphen.

Efferalgan – codein: paracetamol + codein.

Panadol extra: paracetamol + caffein.

Decolgen: paracetamol + phenylpropanolamine + chlorpheniramine.

Tác dụng không mong muốn

- Nói chung thuốc dung nạp tốt, ít tác dụng không mong muốn, đôi khi gặp các phản ứng dị ứng (như ban da, mày đay, sốt do thuốc), buồn nôn, rối loạn tạo máu.
- Nếu dùng liều cao kéo dài (> 4g/ngày) gây tổn thương hoại tử tế bào gan do một lượng lớn paracetamol bị chuyển thành N – acetyl parabenzoquinonimin, chất này sẽ phản ứng với nhóm – SH của protein gan và gây hoại tử tế bào gan.

Chống chỉ định

- Quá mẫn với paracetamol.
- Thiếu men G6PD.
- Bệnh gan nặng.
- Phối hợp với các thuốc gây độc với gan như isoniazid, rifampicin, phenytoin
- Không uống rượu trong thời gian dùng thuốc.

Chế phẩm – Liều dùng

Chế phẩm

Hiện có rất nhiều biệt dược chứa paracetamol với tên gọi rất khác nhau (*Efferalgan, Panadol, Dafalgan, Tylenol...*) dưới dạng:

Viên nén, viên nang, viên sủi 100mg – 325mg – 500mg – 650mg.

Tọa dược 80mg – 150mg – 300mg – 600mg.

Thuốc bột 80mg – 150mg.

Thuốc tiêm:

Propacetamol (*Pro – dafalgan*) lọ thuốc bột 1g + dung môi, pha ngay trước khi dùng.

Là tiền chất của paracetamol sẽ phóng thích từ từ paracetamol trong cơ thể, 1g propacetamol = 0,5g paracetamol. Dùng giảm đau trong các trường hợp cấp cứu hay phẫu thuật. Liều dùng 1 – 2g/lần, cách 4 – 6 giờ. Không dùng quá 8g/ngày.

Paracetamol dạng tiêm truyền (*Perfalgan*) 10mg/ml chai 100ml. Liều 1g Perfalgan có tác dụng tương đương sinh học với 2g *pro – dafalgan*, ketorolac 30mg, diclofenac 75mg tiêm bắp, morphin 10mg tiêm bắp.

Liều dùng

Liều thông thường người lớn: 325 – 1000 mg/ngày. Không dùng quá 4g/ngày.

Trẻ em: 10mg/kg/lần x 3 – 4 lần/ngày (40 – 480 mg/ngày). Không dùng quá 5 lần mỗi ngày.

2.3. NHÓM INDOL: INDOMETHACIN, SULINDAC, ETODOLAC.

INDOMETHACIN

Tác dụng

Chống viêm mạnh hơn phenylbutazon 20 lần, hơn hydrocortison 4 lần. Không dùng hạ sốt đơn thuần vì nhiều độc tính. Giảm acid uric tốt.

Chỉ định

- Điều trị các bệnh về viêm xương khớp như: Viêm xương khớp, hư khớp, thấp khớp cột sống, viêm nhiều khớp mạn tính tiến triển, đau lưng, viêm dây thần kinh...
- Điều trị bệnh gút.

Tác dụng không mong muốn

- Tương tự các thuốc trong nhóm thường gặp nhất là kích ứng tiêu hóa loét dạ dày, nhức đầu vùng trán.
- Ngoài ra còn gặp giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Liều dùng

Indomethacin (*Indocid, Indocin*): viên nén hoặc viên nang 25mg. Thuốc đạn 50 - 100mg. Mỗi ngày uống 50 - 150 mg chia làm nhiều lần.

SULINDAC

Tác dụng

Trên thực nghiệm, tác dụng dược lý của sulindac bằng 1/2 indometacin; trên thực tế lâm sàng, tác dụng chống viêm và giảm đau của sulindac tương tự aspirin. Tỷ lệ và mức độ độc tính kém indometacin.

Liều dùng

Sulindac (*Arthrocin, Artribid, Clinoril*) viên 150 và 200 mg; mỗi ngày uống 1 - 2 viên, liều tối đa 400mg/ngày, là liều tương đương với 4g aspirin hoặc 125 mg indometacin.

ETODOLAC

Etodolac (*Lodine, Etolac, Febret, Dolchis*): uống 200 - 400 mg mỗi 6 - 8 giờ. Không dùng quá 1200mg/ngày.

2.4. NHÓM PYRAZOLON

PHENYLBUTAZON.

Chỉ dùng phenylbutazon cho viêm cứng khớp và viêm đa khớp mạn tính tiến triển khi các thuốc kháng viêm không steroid khác không còn tác dụng và phải theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Độc tính thường gặp và nặng: loét dạ dày dù dùng đường tiêu, giữ Natri gây phù, tăng huyết áp, giảm bạch cầu, suy tủy, phản ứng dị ứng.

Biệt dược: *Apo-Phenylbutazon*.

Liều dùng: Ngày đầu uống 200mg chia làm 2 lần uống trong hoặc sau bữa ăn, tăng dần liều tới 600 mg/ngày. Tùy theo tình trạng bệnh và sức chịu đựng của người bệnh, có thể giữ liều đó trong 4 - 5 ngày, sau đó giảm xuống liều duy trì 100 - 200 mg. Nói chung, một đợt thuốc không quá 15 ngày, sau đó nghỉ 4 - 5 ngày mới dùng. Liều 600 mg có tác dụng thải trừ acid uric tốt, làm giảm sốt và giảm viêm nhanh trong các cơn cấp tính của bệnh gút.

2.5. NHÓM ACID PROPIONIC: IBUPROFEN, NAPROXEN, KETOPROFEN.

Tác dụng

Liều thấp có tác dụng giảm đau; liều cao hơn chống viêm; tác dụng hạ sốt kém nên ít dùng làm thuốc hạ sốt đơn thuần; tác dụng chống kết tập tiểu cầu yếu hơn aspirin.

Tác dụng không mong muốn

Tương tự các thuốc khác trong nhóm nhưng nhẹ hơn. Ngoài ra thuốc nhóm này có thể gây giảm thị lực, thay đổi nhận cảm màu sắc, giảm bạch cầu hạt, viêm màng não vô khuẩn, đặc biệt có sự mẫn cảm chéo với aspirin.

Chỉ định

- Giảm đau nhẹ và vừa trong các bệnh: thống kinh, nhức đầu, đau răng.
- Dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc giảm đau gây ngủ để giảm bớt liều dùng của nhóm thuốc này.
- Trị viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm cơ...

Chế phẩm và liều dùng

IBUPROFEN

Biệt dược: *Brufen, Mofen*

Viên nén 100, 150, 200, 300 và 400 mg, viên nang 200 mg, thuốc đạn 500 mg.
Viêm khớp: thường dùng 1,2 - 1,8g/ngày, chia làm 4 lần. Có thể tăng liều nhưng không vượt quá 3,2g/ ngày. Sau 1 - 2 tuần cần giảm xuống liều thấp nhất có tác dụng (0,6 - 1,2g/ ngày).

Giảm đau: uống 400 mg/ lần, cách 4 - 6 giờ/ lần.

Trẻ em: 20mg/kg/ngày chia 4 lần.

NAPROXEN

Biệt dược: *Naprosyn, Apranax*

Viên 125 – 250 – 375 – 500 mg. Uống 500 – 1000 mg/ngày. Dễ dung nạp nên thường được dùng như ibuprofen.

KETOPROFEN

Biệt dược: *Profenid*

Dạng viên nang, viên tác dụng kéo dài, viên bao tan trong ruột. Uống 100 – 300 mg/ngày.

Trong số các thuốc kháng viêm không steroid, ketoprofen là thuốc có tác dụng giảm đau ngoại biên và trung ương do thuốc thấm qua được hàng rào máu não và đạt được nồng độ tác dụng tại trung tâm nhận cảm và dẫn truyền đau ở tủy sống và trên tủy sống. Tại các trung tâm này thuốc làm giảm giải phóng các chất trung gian gây đau (chất P, glutamat). Do có tác dụng trung ương, ketoprofen có thể dùng theo đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 100 – 200 mg/ngày. Chỉ định cho giảm đau sau mổ, nhất là trong chỉnh hình và mổ đường niệu.

2.6. NHÓM ACID PHENYLACETIC: DICLOFENAC.

DICLOFENAC

Tác dụng

Giảm đau và chống viêm mạnh hơn indomethacin.

Chỉ định

Trong viêm khớp mạn, thoái hóa khớp cấp và mạn. Còn dùng giảm đau trong viêm cơ, đau sau mổ, đau do kinh nguyệt, đau do sỏi thận, viêm dây thần kinh...

Tác dụng phụ

Tương tự các thuốc trong nhóm, có thể làm tăng aminotransferase gan gấp 3 lần nhưng hồi phục được, tác dụng phụ trên đường tiêu hóa thấp hơn indomethacin và aspirin, thuốc cũng gây mất bạch cầu hạt nhưng nhẹ hơn phenylbutazon.

Chế phẩm và liều dùng

Diclofenac (*Voltaren*) dạng viên 50 – 75 – 100mg (dạng bao tan trong ruột), thuốc tiêm, dạng gel thoa ngoài da, dạng nhỏ mắt. Uống 100 – 150 mg/ ngày.

2.7. NHÓM ACID ENOLIC (NHÓM OXICAM): MELOXICAM, PIROXICAM, TENOXICAM.

Tác dụng: Là nhóm thuốc kháng viêm mới, có nhiều ưu điểm

- Tác dụng chống viêm mạnh vì ngoài tác dụng ức chế COX còn ức chế proteoglycanase và collagenase của mô sụn, liều điều trị chỉ bằng 1/6 so với các thuốc thế hệ trước. Tác dụng giảm đau xuất hiện nhanh, nửa giờ sau khi uống. So với aspirin tác dụng hạ sốt kém, chủ yếu dùng giảm đau, chống viêm.
- Thời gian bán thải dài (2 – 3 ngày) cho phép dùng liều duy nhất trong 24 giờ. Vì $t_{1/2}$ quá dài, dễ có nguy cơ tích lũy thuốc.
- Dễ thấm vào tổ chức bao khớp bị viêm, ít thấm vào các mô khác và vào thần kinh, giảm được nhiều tai biến. Các tai biến thường nhẹ và tỷ lệ thấp hơn so với các kháng viêm không steroid khác, ngay cả khi dùng thuốc kéo dài tới 6 tháng.

Chỉ định: trong các viêm cấp và mạn: viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, thoái hóa khớp, viêm cột sống dính khớp, bệnh gút, các bệnh cơ xương cấp, chấn thương trong thể thao, đau hậu phẫu...

Tác dụng không mong muốn: tương tự các kháng viêm không steroid khác.

Chế phẩm và liều dùng

PIROXICAM

Biệt dược: *Felden, Gelden*

Viên nang 10 mg, 20 mg; ống tiêm 20 mg/1ml. Uống 10 - 40 mg/ngày.

TENOXICAM

Biệt dược: *Tilcotil, Tenox*

Viên nén 20 mg, ống tiêm 20 mg/1ml. Uống 10 - 20mg/ngày

MELOXICAM

Biệt dược: *Mobic*.

Viên nén 7,5 mg và 15 mg; ống tiêm 15mg/1,5ml. Liều 7,5 – 15mg/ ngày.

2.8. NHÓM COXIB

CELECOXIB

Coxib là nhóm thuốc mới được đưa vào sử dụng có những đặc điểm sau:

- Ức chế ưu tiên trên COX - 2 nên tác dụng chống viêm mạnh, ức chế COX - 1 yếu nên các tác dụng phụ về tiêu hóa, máu, thận, con hen... giảm đi rất rõ rệt.
- Thời gian bán thải dài, khoảng 20 giờ cho nên chỉ cần uống mỗi ngày 1 lần.

- Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, dễ thấm vào các mô và dịch bao khớp nên có nồng độ cao trong mô viêm, chỉ định tốt cho viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp.

Chỉ định: Điều trị cấp tính và dài hạn các chứng viêm xương khớp, giảm đau trong các cơn đau cấp như đau răng, đau hậu phẫu....

Tác dụng không mong muốn: Tương tự các kháng viêm không steroid khác, tác dụng trên đường tiêu hóa giảm nhưng tác dụng không mong muốn trên tim mạch hay gặp hơn.

Chế phẩm:

Celecoxib (*Celebrex*)

Viên nang 100 – 200mg. Liều thường dùng 100 mg x 2 lần/ ngày. Trong thấp khớp có thể tăng liều tới 200 mg x 2 lần/ ngày.

2.9. NHÓM ACID HETEROARYLACETIC: TOLMETIN, KETOROLAC.

TOLMETIN

Biệt dược: *Tolectin*

Tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt tương tự aspirin nhưng dễ dung nạp hơn. Thuốc được giữ lại trong bao hoạt dịch tới 8 giờ sau 1 liều duy nhất. Tác dụng chống viêm, giảm đau ở liều 0,8 - 1,6g/ ngày, tương đương với aspirin 4 - 4,5g/ ngày hoặc indometacin 100 - 150 mg/ ngày. Liều tối đa là 2g/ ngày chia làm 3 - 4 lần.

KETOROLAC

Biệt dược: *Ketogesic, Ketorol, Acular.*

Là thuốc có tác dụng giảm đau mạnh hơn chống viêm.

Chỉ định để giảm đau ngắn hạn, dưới 5 ngày như đau sau mổ, đau cấp tính. Không dùng cho đau trong sản khoa, đau nhẹ và đau mạn tính.

Liều uống 5 - 30 mg/ ngày; tiêm bắp 30 - 60 mg/ ngày; tiêm tĩnh mạch 15 – 30 mg/ ngày.

2.10. NHÓM ACID PHENAMIC: ACID MEFENAMIC, ACID MECLOFENAMIC.

ACID MEFENAMIC

Biệt dược: *Nifluril, Mefenacid, Ponstel.*

Dạng viên nang 250mg, viên nén 500mg, viên đạn 500mg, hỗn dịch uống 50mg/5ml và kem bôi 3%. Liều dùng: uống 250 – 500 mg/lần x 2 – 3 lần/ngày (tối đa 1,5g/ngày) hoặc 1 viên đạn vào buổi tối. Chủ yếu dùng giảm đau đầu, đau răng, đau dây thần kinh, đau chân thường, đau sau phẫu thuật hoặc đau bụng kinh.

ACID MECLOFENAMIC

Biệt dược: *Meclomen*.

Dạng viên nang 50 và 100mg. Liều dùng: người lớn 200 – 300 mg/ngày, chia 2 – 3 lần. Chủ yếu dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, đau xương khớp, viêm xương khớp phù nề....

2.11. NHÓM SULFONANILID

NIMESULID.

Là thuốc kháng viêm, giảm đau ức chế ưu tiên trên COX – 2, ít gây tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa.

Chế phẩm: Nimesulid (*Mesulid*) viên nén 100ng, mỗi ngày uống 1 – 2 viên. Mới đây TCYTTG đã thông báo và ngày 14/08/2007 cục Quản lí Dược Việt Nam đã cảnh báo về tác dụng gây sốc phản vệ, ngứa phát ban, khó thở của thuốc. Singapore và Ireland đã thông báo ngừng đăng kí thuốc này.

2.12. NHÓM ACID FLOCTAFENIC

FLOCTAFENIN

Tác dụng: Floctafenin có tác dụng giảm đau đơn thuần, không có tác dụng hạ sốt và không kháng viêm. Tác dụng giảm đau mạnh hơn aspirin.

Chỉ định: giảm các cơn đau cấp và mạn tính ở mức độ nhẹ trung bình.

Tác dụng không mong muốn: cảm giác kiến bò, nóng rát ở mặt và chi, ửng đỏ toàn thân, kèm ngứa, mày đay, phù mạch, khó thở dạng hen, ngất xỉu, tụt huyết áp có thể trụy mạch...Các tai biến này hiếm nhưng nghiêm trọng.

Thận trọng:

- Không dùng chung với các thuốc chẹn beta vì làm giảm cơ chế bù trừ tại tim và làm nặng thêm hạ huyết áp, đồng thời tăng nguy cơ sốc phản vệ.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

Chế phẩm: Floctafenin (*Idarac*) viên 200mg. Liều trung bình dạng uống 400 – 800mg/ngày. Tối đa 1200mg/ngày.

3. MỘT SỐ NGUYÊN TẮC CHUNG KHI SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU – KHÁNG VIÊM – HẠ SỐT KHÔNG STEROID

- 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.
- 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 các kháng viêm không steroid với nhau vì làm tăng độc tính của nhau.
 - Không dùng các kháng viêm không steroid cùng với thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K (dicumarol, warfarin), sulfamid hạ đường huyết, diphenylhydantoin, vì các kháng viêm không steroid sẽ đẩy các thuốc này ra khỏi nơi dự trữ (protein huyết tương), làm tăng tác dụng và độc tính các thuốc này. Nếu vẫn cần phối hợp thì giảm liều các thuốc đó.
 - Các kháng viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng một số thuốc do làm tăng giáng hóa hoặc đối kháng tại nơi tác dụng như meprobamat, androgen, lợi tiểu furosemid.

THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được nguyên nhân gây ra bệnh Gout.
2. Trình bày được nguyên tắc điều trị bệnh Gout.
3. Nêu được tên, cơ chế tác động của các thuốc dùng trong điều trị bệnh Gout.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Sơ lược về bệnh Gout

Gout là một dạng viêm khớp với sự tích tụ của các tinh thể natri urat hình kim ở tại các khớp và các dịch bao khớp.

Gout có một đặc điểm là có mức độ cao của acid uric trong máu và nước tiểu.

Gout chia làm hai dạng cấp tính và mãn tính.

Các cơn viêm cấp của Gout cũng có bốn đặc trưng cơ bản của một phản ứng viêm là sưng, nóng, đỏ, đau, đặc biệt là đau dữ dội. Nếu không điều trị thì cơn Gout cấp cũng có thể tự khỏi nhưng sẽ lại tái diễn và thời gian giữa các cơn bộc phát sẽ ngày càng ngắn đi, các cơn đau sẽ ngày càng trầm trọng và kéo dài hơn.

1.2. Nguyên nhân

Nguyên nhân gây nên bệnh Gout là do sự rối loạn chuyển hóa acid uric làm tăng lượng acid uric trong máu.

Acid uric tạo thành ở giai đoạn cuối trong quá trình chuyển hóa các base purin (adenine và guanine).

Trong huyết tương, ở pH sinh lý, có đến 98% acid uric hiện diện dưới dạng natri urat. Acid uric không được phân hủy ở người và 80% acid uric được thải trừ qua thận và 20% qua ruột, còn lại một phần rất nhỏ qua mồ hôi (<1%). pH nước tiểu ảnh hưởng rất lớn đến sự hòa tan acid uric, do vậy pH càng cao càng thuận lợi cho việc thải acid uric qua đường niệu và ngược lại.

Sự gia tăng nồng độ acid uric huyết có thể là do sự tăng tổng hợp acid uric, giảm thải trừ acid uric hoặc có thể do cả 2 yếu tố.

Do đó, hai yếu tố chính là tăng acid uric là tăng sản xuất acid uric (chế độ ăn giàu purin, hiện tượng tăng phá hủy tế bào trong bệnh ác tính hay chấn thương, thuốc độc tế bào dùng trị ung thư...); giảm bài tiết acid uric (yếu thận, một số thuốc như aspirin, vitamin C, thuốc lợi tiểu, cyclosporine, rượu...)

2. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT

2.1. Không chế các đợt viêm Gout cấp: Càng nhanh càng tốt

Thuốc sử dụng:

- Colchicin.
- Kháng viêm không steroid: Diclofenac, Naproxen.
- Kháng viêm steroid: Prednisolon, Methylprednisolon.

2.2. Làm hạ và duy trì acid uric máu ở mức cho phép

a. Chống tổng hợp acid uric

- Đường ngoại sinh: Hạn chế các thức ăn chứa nhiều purin như tim, gan, óc...
- Đường nội sinh: Giảm tổng hợp acid uric bằng cách ức chế xanthin oxydase : Allopurinol (Zyloric).

b. Tăng thải acid uric khỏi cơ thể: Probenecid, Sulfinpyrazon, kiềm hóa nước tiểu (ăn nhiều rau xanh, hoặc thuốc như NaHCO₃, Acetazolamide).

2.3. Kiểm soát tốt các bệnh kèm theo:

- Giảm cân nặng.
- Thay đổi thói quen sống và sinh hoạt để giảm các yếu tố nguy cơ.
- Kiểm soát các bệnh lý kèm theo: Cao huyết áp, tiểu đường, rối loạn lipid.

3. MỘT SỐ THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT

3.1. Colchicin

Colchicin là một alkaloid có được từ nhiều loài Colchicum.

Tác dụng dược lý: Colchicin có tác dụng kháng viêm yếu, được chứng minh ở thú. Trong pha khởi đầu của cơn Gout, tác động của nó đặc biệt mạnh. Colchicin tác động lên bạch cầu đa nhân làm giảm khả năng xuyên mạch, khả năng thực bào và nhất là khả năng phóng thích enzyme lysosom trước khi thực bào. Tác động đặc biệt này, khác với tác động của các thuốc NSAIDs, chủ yếu trên bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và bạch cầu hạt, làm ngăn chặn chu kỳ viêm do tích tụ các tinh thể acid uric và natri urat.

Chỉ định:

- Cơn Gout cấp: công hiệu đặc biệt trong 95% trường hợp.
- Phòng ngừa cơn Gout cấp tính ở những người bệnh Gout mãn tính.

- Bệnh khớp vi tinh thể giả Gout (do lắng đọng trong khớp hydroxyapatit, hoặc những tinh thể pyrophosphate natri).

Tác dụng phụ:

- Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, hiếm khi nôn mửa. Đây là những dấu hiệu báo trước sự quá liều. Giảm liều hoặc dừng điều trị, các triệu chứng biến mất.
- Các nguy cơ về máu: Giảm bạch cầu, bạch cầu hạt.
- Chứng vô tinh trùng (có thể phục hồi khi dừng điều trị).
- Nổi mào đay, phát ban dạng sởi.

Chống chỉ định:

- Tuyệt đối: Phụ nữ có thai.
- Tương đối: Suy gan nặng, suy thận nặng, suy tim, rối loạn tiêu hóa.

Dạng dùng: Colchicin được dùng chủ yếu bằng đường uống (viên 1mg) hoặc phối hợp 1mg Colchicin với 50 mg tiemonium iodide, 15 mg Phenobarbital và 12,5 mg bột opium (Colchimax).

Liều dùng: Khởi đầu điều trị cơn Gout cấp tính và liều tấn công 3 hoặc 4 mg ngày đầu tiên (1 mg khoảng cách 2 giờ); 2 ngày tiếp theo giảm liều còn 2 mg, tiếp theo 1 mg trong 10 ngày.

3.2. Allopurinol

Tác dụng dược lý: Vào cơ thể, Allopurinol được chuyển hóa chủ yếu thành oxypurinol, cả hai chất này có cấu trúc tương đồng với base purin, ngăn chặn sự tạo thành acid uric bằng cách ức chế tương tranh men xanthin oxydase.

Chỉ định: Tăng acid uric huyết nguyên phát và thứ phát. Tăng acid uric huyết do dùng thuốc sau xạ trị, sau khi dùng thuốc lợi tiểu, thuốc kìm hãm sự phát triển của tế bào.

Bệnh Gout với các cơn thường xảy ra, do gia tăng sinh tổng hợp acid uric.

Tác dụng phụ:

- Tiêu hóa: Đau thượng vị, buồn nôn, tiêu chảy.
- Các biểu hiện trên da: có thể xuất hiện bất kỳ lúc nào trong suốt quá trình điều trị các triệu chứng phát ban ngứa ngáy, eczema. Khi xuất hiện các triệu chứng này phải ngừng ngay việc điều trị.
- Thần kinh: suy nhược, đau đầu, chóng mặt, khó ngủ có thể xuất hiện lúc bắt đầu điều trị.

- Các rối loạn về máu: có thể gây giảm bạch cầu, hồi phục khi ngừng điều trị.

Chống chỉ định:

- Tuyệt đối: Dị ứng với Allopurinol, phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Tương đối: Kết hợp với vidarabin, kết hợp với Penicillin nhóm A (Ampicillin và các chất tương đồng).

Thận trọng: Không bao giờ bắt đầu việc điều trị bằng Allopurinol đối với cơn Gout cấp tính. Ở những bệnh nhân Gout, Colchicin (1mg/24h) phải được kết hợp một cách có hệ thống để tránh khởi phát cơn Gout cấp tính.

Trong tất cả các trường hợp, Allopurinol phải được sử dụng sau bữa ăn.

Dạng dùng: Viên nang 100mg hoặc viên nén 100mg, 200mg, 300mg.

THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Trình bày được khái niệm, cách phân loại thuốc kích thích thần kinh trung ương.
- ◆ Nêu được nguồn gốc, tính chất, tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều lượng và bảo quản các thuốc.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. KHÁI NIỆM: Thuốc kích thích thần kinh trung ương là thuốc có tác dụng làm tăng hưng phấn trên hệ thần kinh trung ương (vỏ não, hành tủy, tủy sống).

1.2. PHÂN LOẠI THUỐC: Có 3 loại.

- Thuốc có tác dụng ưu tiên trên tủy sống: Strychnin.
- Thuốc có tác dụng ưu tiên trên hành tủy: Long não, Niketamid.
- Thuốc có tác dụng ưu tiên trên vỏ não: Cafein, Theobromin.

Sự phân loại này chỉ có tính chất tương đối vì thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương đều ảnh hưởng tới nhiều bộ phận, nhiều vùng của hệ thần kinh.

2. CÁC THUỐC

2.1. STRYCHNIN SULFAT

◆ **Nguồn gốc:**

Là Alcaloid chính trong hạt cây Mã tiền, dùng dạng muối Sulfat.

◆ **Tính chất:**

- Tinh thể hình kim, không màu hay bột kết tinh trắng.
- Không mùi, vị đắng.
- Dễ tan trong nước sôi, tan được trong nước lạnh và Ethanol, ít tan trong Cloroform, không tan trong Ether.

◆ **Tác dụng:**

- Kích thích TKTW ưu tiên trên tủy sống, tăng cường các cơ quan cảm giác.
- Kích thích phản xạ, tăng dẫn truyền thần kinh cơ, tăng hoạt động và dinh dưỡng cơ.

- Kích thích tiêu hóa và tăng tiết dịch vị.

◆ **Tác dụng phụ:**

Dùng liều cao, thuốc có thể gây ngộ độc do thần kinh bị kích thích quá mạnh và có thể tử vong do ngừng hô hấp.

◆ **Chỉ định:**

- Nhược cơ, liệt dương, đái dầm.
- Ăn uống khó tiêu do liệt nhẹ ruột, táo bón.
- Giải độc thuốc ngủ loại Barbituric.

◆ **Chống chỉ định:**

Cao huyết áp, xơ cứng mạch, viêm gan, thận, Basedow, động kinh.

◆ **Dạng thuốc - hàm lượng:**

- Dung dịch uống 0.1%.
- Ống dung dịch tiêm 1 mg / 1 ml.
- Dạng viên nén phối hợp với Vitamin B 1 (Strychnan - B 1).

◆ **Cách dùng, liều lượng:**

- Uống: 1mg/lần, 3mg/24 giờ
- Tiêm dưới da: 1 mg / lần, 2mg/24 giờ. Trường hợp đặc biệt có thể tiêm tới 10 mg/ngày, theo liều tăng dần.

* Liều tối đa:

- Uống: 6 mg / lần, 18 mg / ngày.
- Tiêm dưới da: 2 mg / lần, 10mg / ngày.

◆ **Bảo quản:**

- Nguyên chất: thuốc độc bảng A, tránh ánh sáng.
- Thành phẩm: giảm độc A, tránh ánh sáng, tránh va chạm.

2.2. NIKETHAMID

BD: Cardiamid*, Coramine*, Eucoran*.

◆ **Tính chất:**

- Lỏng, sánh như dầu, không màu hay hơi vàng, mùi đặc biệt, vị hơi đắng kèm theo cảm giác nóng.
- Ở 22 - 24oC dễ kết tinh thành khối tan trong nước và Ethanol.

◆ **Tác dụng**

- Kích thích TKTW ưu tiên trên hành tủy, đặc biệt trên trung tâm hô hấp và tuần hoàn làm tăng hoạt động của các cơ quan này: làm tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của tim, tăng nhẹ huyết áp, làm nhịp thở nhanh và sâu do kích thích trung tâm hô hấp và do kích thích thụ thể hóa học ở xoang động mạch cổ.

- Không có tác dụng trực tiếp trên tim và mạch máu.

◆ **Chỉ định**

- Trụy tim mạch, suy tuần hoàn và hô hấp do nhiều nguyên nhân: ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ, oxyd carbon.

- Ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ, Morphin, Oxyd carbon, Cyanid.

- Phối hợp chữa suy tim giữa 2 đợt dùng digitalis.

◆ **Tác dụng phụ**

Liều cao có thể gây cơn co giật rung do kích thích toàn bộ thần kinh trung ương.

◆ **Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc, cao huyết áp, động kinh, phụ nữ có thai.

◆ **Dạng thuốc**

Viên coramin glucose 0,125/1,5g; dung dịch 25% dạng lọ 5ml dùng để uống hoặc ống tiêm 1ml.

◆ **Liều dùng**

- Dung dịch uống 25% X – XX giọt/lần x 2 – 3 lần/ngày; hoặc 4 – 6 viên/ngày.

- Tiêm dưới da, tiêm bắp 1 ống/lần x 1 – 3 lần/24 giờ.

Liều tối đa 0,5 g/lần; 1g/24 giờ.

◆ **Bảo quản:**

Kín, khô, thoáng mát, tránh ánh sáng, tránh va chạm.

2.3. CAFEIN

◆ **Tính chất**

- Cafein là một alkaloid có trong hạt Cà phê, lá và búp Chè. Tinh thể Cafein hình kim nhọn, dính vào nhau xộp như bông hoặc bột kết tinh trắng, không mùi, vị rất đắng.

- Cafein trong không khí khô dễ bị vụn nát thành bột và mất nước kết tinh, đun nóng sẽ thăng hoa.

◆ **Tác dụng**

- Trên vỏ não: làm tăng quá trình hưng phấn ở vỏ não, tăng cường nhận cảm của các giác quan, trí tuệ minh mẫn, giảm mệt mỏi, giảm buồn ngủ. Nếu dùng liên tục và kéo dài thì sau giai đoạn hưng phấn là giai đoạn ức chế, mệt mỏi. Với liều cao tác dụng trên toàn bộ hệ thần kinh. Liều độc gây cơn co giật.
- Trên hệ tim mạch: với liều nhỏ làm nhịp tim đập chậm, liều cao làm tăng nhịp tim và tăng sức co bóp cơ tim, gây dẫn mạch ở da, tim, não.
- Trên hô hấp: kích thích trung tâm hô hấp ở hành não làm tăng nhịp và biên độ hô hấp.
- Trên thận: làm dẫn mạch thận và có tác dụng lợi niệu (kém hơn Theophylin và Theobromin do tăng lọc ở cầu thận, giảm tái hấp thu ở ống thận). Tuy nhiên tác dụng này không đủ mạnh để sử dụng trên lâm sàng.
- Trên dạ dày: tăng tiết dịch vị, tăng tiết acid dịch vị.
- Trên cơ trơn: làm dẫn nhiều cơ trơn như cơ trơn mạch máu, ruột, phổi, đặc biệt là cơ trơn khí quản.
- Trên cơ vân: làm tăng trương lực và khả năng hoạt động của cơ vân.

◆ **Chỉ định**

- Một số trường hợp trụy tim mạch, suy cấp trung khu hô hấp, co thắt mạch não.
- Mệt mỏi về tâm thần và thể lực, nhức đầu.
- Nhiễm độc thuốc mê gây ức chế thần kinh trung ương.

◆ **Chống chỉ định**

Bệnh cao huyết áp, chứng khó ngủ hoặc mất ngủ, xơ cứng động mạch.

◆ **Dạng thuốc**

Ống tiêm cafein natri benzoat: 0,07g/1ml.

◆ **Liều dùng**

- Tiêm dưới da: 1 – 3 ống/lần, dùng 1 – 3 lần/ngày.
- Không dùng cafein cho bệnh nhân cao huyết áp, tổn thương tim mạch.

2.3. MỘT SỐ THUỐC KHÁC

LONG NÃO

Long não có trong tinh dầu của cây Long não.

Bột kết tinh của Long não không màu, thể chất hơi dẻo, sờ mịn tay, có thể cắt được bằng dao, mùi mạnh đặc biệt, vị cay hơi đắng nhưng dễ chịu. Long não ít tan trong

nước, dễ tan trong Ethanol, dầu béo. Long não dễ thăng hoa ở nhiệt độ thường, khi đun nóng sẽ thăng hoa hoàn toàn, không bị Carbon hóa.

Long não có tác dụng kích thích TKTW, đặc biệt trên trung tâm hô hấp và vận mạch. Dùng ngoài, Long não có tác dụng giảm đau, sát trùng ngoài da.

Long não được chỉ định cho trợ tim và hô hấp khi bị ngất, Phối hợp chữa suy tim giữa 2 đợt dùng Digitalin.

Dầu xoa chứa Long não có tác dụng giảm đau, tiêu viêm.

THEOBROMINE

Theobromine và caffeine là một loại hợp chất như nhau, chỉ khác là caffeine có nhiều nhóm methyl hơn (một nguyên tử carbon và 3 nguyên tử hydro).

Tác dụng ngăn chặn cơn ho kéo dài hiệu quả gấp 3 lần so với codeine

Không gây ra các tác dụng phụ có hại cho tim mạch và hệ thần kinh, chẳng hạn như tình trạng uể oải, ngủ lơ mơ.

THUỐC MÊ VÀ THUỐC TIỀN MÊ

MỤC TIÊU

- ◆ Trình bày được đặc điểm tác dụng và các tiêu chuẩn của thuốc mê.
- ◆ Nêu được cách phân loại và các tai biến thường gặp khi dùng thuốc mê.
- ◆ Nêu được các tác dụng của thuốc tiền mê.
- ◆ Trình bày được tính chất, tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định và bảo quản các thuốc mê thông dụng.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc mê là thuốc ức chế có hồi phục hệ thần kinh trung ương khi dùng ở liều điều trị. Thuốc mê có tác dụng làm mất ý thức, cảm giác và phản xạ mà không làm xáo trộn các chức năng hô hấp và tuần hoàn.

Thuốc mê ức chế thần kinh trung ương theo thứ tự: vỏ não, dưới vỏ, tuỷ sống làm mất ý thức, ức chế thần kinh vận động, nếu ngừng đưa thuốc thì tác dụng ức chế sẽ hết, các chức năng được hồi phục, bệnh nhân sẽ tỉnh dần, nếu tiếp tục đưa thêm thuốc mê vào cơ thể sẽ gây liệt hành tuỷ dẫn đến tử vong.

1.2. ĐẶC ĐIỂM TÁC DỤNG CỦA THUỐC MÊ

Khi thuốc mê được hấp thụ vào máu sẽ lần lượt biểu hiện tác dụng bằng các dấu hiệu như an thần, suy giảm ý thức, dẫn cơ vận động, mất dần phản xạ, vô cảm tạm thời.

Thời gian gây mê thay đổi phụ thuộc vào hai yếu tố: Mức độ nhạy cảm của neuron thần kinh và liều lượng.

Nếu dùng thuốc quá liều thì trung tâm hô hấp và tuần hoàn bị ức chế có thể dẫn đến tử vong.

1.3. TIÊU CHUẨN THUỐC MÊ LÝ TƯỞNG

- Khởi mê nhanh, hồi phục nhanh.
- Dễ chỉnh liều.
- Có tác dụng dẫn cơ vận động.

- Không ảnh hưởng đến tuần hoàn và hô hấp.
- Không độc, không gây tác dụng phụ.
- Không gây cháy nổ, giá thành hạ.

Trên thực tế không có loại thuốc mê nào đáp ứng được các yêu cầu trên. Do vậy để hạn chế nhược điểm của các thuốc mê, người ta thường sử dụng phối hợp các thuốc mê hay thuốc tiền mê trong phẫu thuật.

1.4. PHÂN LOẠI THUỐC MÊ

Căn cứ đường đưa thuốc vào cơ thể mà thuốc mê được chia làm hai loại:

1.4.1. Thuốc mê dùng đường hô hấp

Đặc điểm

- Thường ở thể lỏng, dễ bay hơi hoặc ở thể khí.
- Đưa vào cơ thể qua đường hô hấp.
- Hấp thu nhanh, dễ sử dụng, dễ chỉnh liều.
- Đào thải qua phổi, nên khi tai biến xảy ra, dễ loại trừ.

Một số thuốc mê đường hô hấp

- Ether etylic, Halothan, Enfluran, Nitrogen protoxid.

1.4.2. Thuốc mê dùng đường chích

Đặc điểm

- Thể rắn tan trong nước.
- Đưa vào cơ thể bằng đường tiêm chích thường là tĩnh mạch.
- Tác dụng gây mê nhanh, thời gian gây mê ngắn.
- Ít có tác dụng giảm đau và dẫn cơ.
- Dễ gây ngừng hô hấp và khó chỉnh liều lượng thuốc.

Một số thuốc mê đường chích

- Thiopental, ketamin, fentanyl, etomidat, propofol.

1.5. TAI BIẾN KHI DÙNG THUỐC MÊ

Khi sử dụng thuốc mê có thể gặp các tai biến tức thời hay chậm trễ trên hô hấp, tim mạch, tiêu hoá, gan, thận.

- Trên hô hấp: co thắt thanh quản, tăng tiết dịch đường hô hấp, ngất do ngừng hô hấp phản xạ (eter).
- Trên tim mạch: Ngất do ngừng tim phản xạ, rung tâm thất, hạ huyết áp, sốc.
- Trên tiêu hoá: Ói mửa, làm nghẽn đường hô hấp.

- Tồn thương gan (Halothan), Tồn thương thận (Methoxyfluran).

1.6. THUỐC TIỀN MÊ

1.6.1. Mục đích

Thuốc tiền mê được dùng trước khi gây mê nhằm mục đích:

- Làm dịu và làm giảm sự lo lắng của bệnh nhân.
- Phòng ngừa các tai biến của thuốc mê.
- Tăng tác dụng và giảm liều các thuốc gây mê, giảm tác dụng phụ.

1.6.2. Các thuốc tiền mê thường dùng

- Thuốc an thần: Diazepam, midazolam, droperidon.
- Thuốc liệt đối giao cảm: Atropin, scopolamin.
- Thuốc giảm đau: Morphin, fentanyl.
- Thuốc dẫn cơ: succinylcholin.

2. CÁC THUỐC MÊ THÔNG DỤNG

2.1. THUỐC MÊ ĐƯỜNG HÔ HẤP

2.1.1. ETHER ETHYLIC

Diethyl ether, Ether mê

Tính chất

Chất lỏng trong suốt, linh động, không màu, mùi đặc trưng, vị ngọt nóng bay hơi nhanh, dễ bắt lửa. Hỗn hợp hơi với không khí dễ nổ khi ma sát. Bị oxy hoá dưới tác dụng của ánh sáng, không khí ẩm tạo ra peroxyde. Ether tan trong 12 phần nước, tan trong ethanol, benzen, cloroform, các dầu béo và tinh dầu. Ether là dung môi hoà tan được nhiều chất như tinh dầu, chất béo hắc ín.

Tỷ trọng $d_{25^{\circ}\text{C}} = 0,713 - 0,716$.

Nhiệt độ sôi = $34^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$

Tác dụng

Tác dụng gây mê tương đối chậm, tác dụng hồi phục kéo dài. Dùng ether gây mê có ưu điểm là giới hạn an toàn rộng, ít ảnh hưởng đến tim nhưng có nhược điểm dễ cháy nổ, nồng độ gây cháy nổ tương đương với nồng độ gây mê nên việc sử dụng ether bị hạn chế.

Tác dụng phụ

Tăng tiết dịch hô hấp, khó thở.

Buồn nôn, ói mửa, giảm nhu động ruột thời kỳ hậu phẫu.

Chỉ định

Dùng gây mê cho phẫu thuật nhỏ hay nắn xương gãy thường phối hợp với Thiopental Natri, N₂O.

Chống chỉ định

Phẫu thuật trên 90 phút.

Dùng dao điện để mổ.

Cách dùng – liều dùng

Dạng dùng: Chât lỏng đóng chai 100ml – 150 ml.

Cách dùng – liều dùng: Mỗi lần gây mê dùng 60 -150 ml, nếu dùng phối hợp với các thuốc mê khác thì lượng ether có thể giảm từ 1/3 đến 1/2.

Bảo quản

Nhiệt độ mát (< 15⁰C), tránh ánh sáng, theo dõi hạn dùng.

2.1.2. HALOTHAN

Fluothan, Narcotan.

Tính chất

Chât lỏng, bay hơi, không màu, mùi cloroform, vị ngọt để lại cảm giác nóng, không cháy, không nổ. Ít tan trong nước, tan trong ethanol, ether, cloroform, ra ánh sáng bị biến chât dần thành các acid bay hơi.

Tác dụng

Tác dụng gây mê mạnh hơn ether khoảng 4 lần, tác dụng giảm đau và an thần kém. So với thuốc mê khác Halothan có ưu điểm là không gây cháy nổ, không gây kích ứng, tác dụng êm dịu và tỉnh nhanh (< 1 giờ).

Tác dụng phụ

Loạn nhịp tim thoáng qua, hạ huyết áp.

Viêm gan hoại tử thường gặp ở người lớn tuổi hay sử dụng lặp lại.

Dẫn tử cung.

Giảm oxy huyết, suy hô hấp..

Chỉ định

Gây mê trong phẫu thuật, cần phối hợp với thuốc giảm đau, thuốc dẫn cơ. Nên phối hợp với thuốc tiền mê như atropin.

Chống chỉ định

Gây mê trong sản khoa (cần thiết giảm liều).

Tiền sử sốt hay vàng da không rõ nguyên nhân.

Suy tim, gan, thận.

Hạ huyết áp.

Lập lại Halothan dưới 3 tháng.

Cách dùng – Liều dùng

Dạng dùng: Chất lỏng đóng lọ 125 – 250 ml.

Cách dùng – Liều dùng:

Khởi mê:

Người lớn: dùng hỗn hợp với N₂O và Oxy, nồng độ 2 – 3%.

Trẻ em: dùng hỗn hợp với N₂O và Oxy, nồng độ 1,5 – 2%.

Duy trì: Gây mê cho người lớn và trẻ em liều 0,5 – 1%.

Bảo quản

Nhiệt độ dưới 25⁰C và tránh ánh sáng.

2.1.3. ENFLURAN

Ethrane

Tính chất

Chất lỏng bay hơi, linh động, không cháy nổ, khó tan trong nước, tan trong ethanol, eter.

Tác dụng

Gây mê mạnh, dẫn cơ tốt, ít gây loạn nhịp tim, buồn nôn, ói mửa

Tác dụng phụ

Liều cao gây suy tuần hoàn và hô hấp.

Động kinh (đặc biệt khi giảm CO₂ huyết).

Dẫn cơ trơn tử cung.

Chỉ định

Thay thế Halothan khi không muốn dùng lập lại thuốc này, hiện nay enfluran được sử dụng rất phổ biến.

Cách dùng – Liều dùng

Khởi mê: Dùng chung với O₂ hay hỗn hợp O₂ và N₂O, bắt đầu với nồng độ 0,5%.

Sau đó tăng dần lên mỗi lần 0,5% mỗi hai hay ba nhịp thở cho tới khi đạt nồng độ tối đa 4%.

Duy trì mê: 0,5 – 2%.

Tính giãc: Khi chấm dứt giải phẫu đưa về nồng độ 0,5%. Sau đó ngưng khi bắt đầu đóng da.

Bảo quản

Nơi mát và tránh ánh sáng.

2.1.4 NITROGEN OXYD (N₂O)

Nitrogen protoxyd

Tính chất

Chất khí, không màu, không mùi, không cháy nổ, tan nhiều trong lipid, ethanol, ether, ít tan trong nước, dễ bị phân huỷ ở nhiệt độ cao. N₂O được gọi là khí cười vì tạo cảm giác dễ chịu, nhẹ nhàng và hưng phấn trong giai đoạn kích thích.

Tác dụng

Tác dụng gây mê yếu, không gây dẫn cơ. Nồng độ gây mê hoàn toàn là 90% không khí hít vào, đưa đến tình trạng gây thiếu oxygen gây chứng thanh bì nên N₂O thích hợp cho phẫu thuật ngắn.

Tác dụng phụ

Buồn nôn, ói mửa hậu phẫu.

Thanh bì.

Chỉ định

Muốn gây mê hoàn toàn phải phối hợp với thuốc mê khác như Halothan, isofluran, ether, thiopental Na...

Dùng một mình để giảm đau và trong giai đoạn đầu của chuyển dạ.

Cách dùng – Liều dùng

Nồng độ gây mê 40% O₂ + 50% N₂O, N₂O được đào thải nhanh sau 1 – 2 phút khi ngưng sử dụng.

Bảo quản

Đựng trong bình thép sơn xanh, bảo quản nhiệt độ mát.

2.2. THUỐC Mê DÙNG ĐƯỜNG CHÍCH

2.2.1. THIOPENTAL NATRI

Pentotal, Thiopenton Natri, Nesdonal

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc màu vàng nhạt ánh xanh, hút nước mạnh, có mùi khó chịu. Thiopental Natri tan trong nước, ethanol, không tan trong dung môi hữu cơ.

Dung dịch trong nước có pH kiềm, để lâu bị phân huỷ và kết tủa. Khí CO₂ cũng làm kết tủa dung dịch, do vậy chỉ pha khi dùng.

Tác dụng

Tác dụng nhanh (1 phút), thời gian tác dụng ngắn, hồi tỉnh 20 – 30 phút sau một liều tiêm tĩnh mạch. Do làm giảm chuyển hoá và sử dụng oxygen ở não nên không làm tăng áp suất hộp sọ, hay dùng cho bệnh nhân phù não.

Tác dụng phụ

Suy hô hấp, co thắt thanh phế quản.

Suy tim, loạn nhịp tim, hạ huyết áp.

Buồn ngủ kéo dài.

Chỉ định

Dùng một mình trong phẫu thuật ngắn hạn.

Khởi mê hầu khởi phát tác dụng nhanh, sau đó mới dùng đến thuốc mê khác để kéo dài tác dụng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm

Rối loạn chuyển hoá porphyrin (mất myelin ở sợi thần kinh sọ và ngoại biên gây đe dọa tính mạng).

Hen phế quản.

Trẻ dưới 7 tuổi và người già > 60 tuổi.

Cách dùng – Liều dùng

Dạng dùng: Thuốc tiêm bột 0,5 g hoặc 1 g Thiopental natri với 30 mg natrihydrocarbonat khan kèm 1 ống nước cất pha tiêm.

Cách dùng – liều dùng:

Người lớn

Khởi mê: 3 – 5 mg/kg

Duy trì mê: tiêm liều tăng dần co đến tổng liều 0,75 mg – 1 g (gây mê 40 – 60 phút).

Trẻ em:

4 – 5 mg/kg, tổng liều 0,1 – 0,5 g.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

2.2.2. KETAMINE

Ketalar, Ketalest

Tính chất

Tinh thể kết tinh trong pentan – ether, tan trong nước.

Tác dụng

Tác dụng gây mê nhanh giảm đau mạnh (kéo dài 40 phút).

Tác dụng phụ

Mất định hướng, ảo giác, có giấc mơ mạnh mẽ, có thể khắc phục bằng thuốc tiền mê diazepam.

Tăng nhịp tim, tăng huyết áp (xảy ra ở giai đoạn đầu khởi mê).

Tăng lưu lượng não và tăng áp suất nội sọ (dùng chung diazepam, midazolam sẽ giảm tác dụng này)..

Ói mửa, đổ mồ hôi, ban đỏ da, run rẩy.

Suy hô hấp tạm thời nhất là khi chích tĩnh mạch nhanh và liều cao.

Chỉ định

Gây mê: Các phẫu thuật ngắn, các phẫu thuật sản khoa, bệnh nhân bị sốc (do làm tăng huyết áp và kích thích tim), các phẫu thuật cấp cứu.

Giảm đau: thay băng vết bỏng cho trẻ em.

Chống chỉ định

Mẫn cảm

Suy tim nặng, cao huyết áp.

Tiền sử tai biến mạch máu não.

Cách dùng – Liều dùng

Dạng dùng: đóng chai 500mg/100ml.

Liều dùng:

Khởi mê: tiêm tĩnh mạch 1 – 4,5 mg/kg/60' hoặc tiêm bắp 6,5 – 13 mg/kg.

Duy trì mê: ½ liều khởi mê và nhắc lại khi cần.

Nếu dùng đường tiêm truyền tĩnh mạch thì hoà tan 500 mg ketamin trong 500 ml dung dịch tiêm truyền NaCl hay glucose đẳng trương:

Khởi mê: Truyền 2 – 5 mg/kg hoặc 120 – 150 giọt/phút.

Duy trì mê: Tùy thuộc vào từng bệnh nhân.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

2.2.3. PROPOFOL

Diprivan

Tác dụng

Gây mê tương tự thiopental nhưng hồi tỉnh nhanh hơn, có cảm giác tốt hơn sau phẫu thuật so với các thuốc mê đường tĩnh mạch khác.

Tác dụng phụ

Suy hô hấp.

Giảm huyết áp (do giảm sức cản ngoại biên).

Chỉ định

Dùng một mình gây mê trong phẫu thuật ngắn thích hợp đối với bệnh nhân không cần nằm viện.

Phù hợp thuốc mê đường hô hấp trong phẫu thuật kéo dài.

Cách dùng – Liều dùng

Khởi mê 1,5 – 3 mg/kg tĩnh mạch.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

THUỐC TÊ

MỤC TIÊU

- ◆ Trình bày được cơ chế tác dụng, tiêu chuẩn, phân loại và độc tính của thuốc tê.
- ◆ Trình bày được tính chất, tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và bảo quản các thuốc tê thông dụng.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc tê là thuốc ức chế chuyên biệt và tạm thời luồng xung động thần kinh từ ngoại biên lên trung ương làm tạm mất cảm giác, đặc biệt là cảm giác đau ở nơi thuốc tiếp xúc.

1.2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Thuốc tê ức chế kênh Na^+ trên màng tế bào nên ngăn chặn sự khử cực, vì vậy luồng thần kinh không thể dẫn truyền.

1.3. TIÊU CHUẨN CỦA MỘT THUỐC TÊ LÝ TƯỞNG

- Ở liều điều trị độc tính hoàn toàn thấp.
- Khởi đầu tác dụng phải nhanh, thời gian tác dụng đủ dài.
- Tan trong nước và ổn định trong dung dịch.
- Không bị phân huỷ bởi nhiệt trong lúc tiệt trùng.
- Phải có hiệu lực khi tiêm chích hoặc khi đặt trên niêm mạc.
- Tác động gây tê phải hồi phục hoàn toàn.

1.4. PHÂN LOẠI THUỐC TÊ

Có nhiều cách phân loại, nhưng thường dựa vào cách dùng của thuốc tê để phân loại:

Gây tê bề mặt: Đặt thuốc tê trên niêm mạc, vết phỏng, vết thương để giảm đau, ngứa.

Gây tê tiêm thấm: Tiêm thuốc trực tiếp vào nơi cần gây tê.

Gây tê dẫn truyền: Là tiêm thuốc gần thân neuron, tạo thành một vùng tê xung quanh khu vực đau.

Gây tê tùy sống: Thuốc tê được tiêm vào ở điểm ngoài màng cứng hay vào khoang dưới màng nhện để phong bế các rễ thần kinh của tủy sống.

1.4.1. Thuốc gây tê theo đường tiêm: Procain, Tetracain, Lidocain, Mepivacain.

Thời gian tác động của thuốc tê phụ thuộc vào thời gian duy trì sự tiếp xúc của thuốc với thần kinh ở khu vực gây tê. Để kéo dài thời gian gây tê phải phối hợp với các thuốc co mạch (adrenalin, nor – adrenaline 1/200000 hoặc 5 microgam/ml máu). Không nên chích thuốc tê có chứa chất co mạch vào trong da, mô, đầu chi, đầu dương vật vì sự co mạch có thể gây hoại tử vùng đó.

1.4.2. Thuốc gây tê bề mặt: Cocain, benzocain, ethyl chloride.

Đặc điểm:

- Thuốc có độc tính cao, khó thâm nhập vào các tổ chức và phần lớn không tan trong nước. (Một số thuốc tê tan trong nước nhưng cũng được dùng để gây tê bề mặt như Lidocain, Tetracain).
- Tác dụng gây tê không sâu nhưng kéo dài.
- Kỹ thuật gây tê là phun hoặc bôi trên da, niêm mạc bằng các dạng bào chế thích hợp như thuốc mỡ, gel, thuốc phun (spray).

2. CÁC THUỐC GÂY TÊ THÔNG DỤNG

2.1. PROCAIN

Novocain, Synccain

Tính chất

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng sau gây cảm giác tê lưỡi. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol, khó tan trong cloroform, không tan trong ether.

Tác dụng

Tác dụng gây tê: Do hấp thụ chậm qua niêm mạc nên gây tê bề mặt rất yếu, hấp thụ dễ dàng khi dùng đường tiêm chích.

Tác dụng trên tim: Chống rung tim do làm ổn định màng tế bào, nhưng bị thủy phân rất nhanh trong cơ thể nên sử dụng dạng amid là procainamid để trị rung tim.

Tác dụng phụ

Dị ứng (đặc biệt là sốc phản vệ có thể tử vong nên hiện nay giới hạn sử dụng).

Kháng Sulfamide

Liều độc gây run rẩy, co giật, suy nhược hệ thần kinh trung ương.

Chỉ định

Gây tê: Giảm đau khi bị bong gân, sai khớp, chấn thương.

Chống lão suy: procain HCl 2% ngăn chặn quá trình lão hoá và tăng khả năng dinh dưỡng cơ thể người già.

Làm chậm hấp thu penicilline.

Chống chỉ định

Mẫn cảm.

Phối hợp với sulfamide kháng khuẩn.

Cách dùng – liều dùng

Gây tê tiêm thấm: dùng dung dịch 0,25 – 5%.

Gây tê dẫn truyền: dùng dung dịch 0,5 – 2%.

Gây tê tuỷ sống: dùng dung dịch 5 – 10%.

Không dùng gây tê bề mặt.

Liều dùng tuỳ từng trường hợp.

Bảo quản

Dung dịch procain \geq 4% bảo quản độ B, tránh ánh sáng, tránh ẩm.

Dung dịch procain $<$ 4% bảo quản giảm độ B.

2.2. LIDOCAIN

Solcain, Xylocain

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng nhẹ, nóng chảy ở 79⁰C, dễ tan trong nước, tan trong cloroform, ethanol, không tan trong ether.

Dược động học

Hấp thu: Lidocain hấp thu kém khi uống, hấp thu tốt khi bôi trên da, niêm mạc nên có tác dụng gây tê bề mặt. Mức độ hấp thu phụ thuộc vào liều lượng của thuốc và mức độ phân bố quanh mạch máu nơi tiêm.

Thuốc qua được hàng rào nhau thai và màng não. Hấp thu tương đối nhanh qua đường tiêm chích. Khi được phối hợp với adrenaline, hiệu lực tê kéo dài gấp 2 – 3 lần.

Tác dụng

Lidocain có tác dụng nhanh, mạnh và kéo dài hơn procain. Là thuốc tê bề mặt dẫn truyền tốt, rất thông dụng hiện nay. Thuốc còn có tác dụng chống loạn nhịp khi tiêm tĩnh mạch.

Tác dụng phụ

Liều cao gây chóng mặt, buồn ngủ, dị cảm, hôn mê, co giật.

Quá liều chất do rung tâm thất hoặc ngừng tim.

Chỉ định

Gây tê tiêm thâm, gây tê bề mặt, gây tê ngoài màng cứng.

Chống loạn nhịp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm

Cao huyết áp, block nhĩ thất.

Nhiễm khuẩn nặng, trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

Cách dùng – Liều dùng

Gây tê tiêm thâm: dung dịch 0,5 – 1%.

Gây tê vùng và ngoài màng cứng: dung dịch 1,5%.

Gây tê bề mặt: dạng xịt (spray) 1 – 1,5%.

Chống loạn nhịp: Tiêm tĩnh mạch 1 – 1,5 mg/kg, 5 phút sau dùng thêm liều thứ hai bằng ½ liều trên.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, chống ẩm.

2.3. ETHYLCLORIDE

Monochloroethane - kelene

Tính chất

Chất khí ở trên 12⁰C, dưới 12⁰C và áp suất nén thích hợp chế phẩm trở thành chất lỏng, không màu, linh động, có mùi giống ether, vị bỏng, dễ bay hơi. Nhiệt độ sôi 12 – 13⁰C, ít tan trong nước, tan nhiều trong ethanol, ether. Khi cháy chế phẩm cho ngọn lửa hơi xanh, tỏa khói. Thể hơi ethyl chloride dễ cháy, tạo hỗn hợp nổ với không khí.

Tác dụng

Có tác dụng gây mê nhưng không dùng vì dễ cháy nổ, thường dùng để gây tê bề mặt do bay hơi nhanh, khi bôi trên da sẽ làm bề mặt da giảm nhiệt độ nhanh nên mất cảm giác đau.

Chỉ định

Gây tê nơi bị chấn thương để giảm đau, gây tê trong tiểu phẫu (chích nhọt), giảm đau khi bị đau dây thần kinh hay đau thắt ngực.

Cách dùng – Liều dùng

Phun trực tiếp lên bề mặt da cần gây tê, dưới dạng lỏng đóng lọ 20 ml.

Bảo quản

Lọ 20 ml có khoá, bảo quản ở nhiệt độ mát, tránh ánh sáng.

Số lượng lớn bảo quản trong kho cháy nổ, có biển “cấm lửa”.

THUỐC CHỐNG DỊ ỨNG TỔNG HỢP (THUỐC KHÁNG HISTAMIN H1)

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Trình bày được khái niệm cơ bản về dị ứng.
- ◆ Trình bày được cơ chế tác dụng, cách phân loại các thuốc chống dị ứng tổng hợp.
- ◆ Trình bày được tính chất, tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, nguyên tắc sử dụng các thuốc chống dị ứng tổng hợp.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1 KHÁI NIỆM PHẢN ỨNG DỊ ỨNG

Dị ứng là trạng thái phản ứng khác thường của cơ thể khi tiếp xúc với một dị nguyên (kháng nguyên) lần thứ hai và các lần sau. Dị ứng diễn tiến theo 3 giai đoạn:

Giai đoạn 1: là giai đoạn mẫn cảm kể từ khi dị nguyên xâm nhập vào cơ thể. Dị nguyên sẽ kích thích cơ thể tổng hợp kháng thể IgE, các kháng thể IgE đến gắn trên tế bào mastocyte nhờ các receptor đặc hiệu.

Giai đoạn 2: là giai đoạn sinh hoá bệnh, khi dị nguyên lần thứ hai xâm nhập vào cơ thể, dị nguyên này sẽ kết hợp với kháng thể IgE đã gắn sẵn trên màng tế bào mastocyte. Sự kết hợp này làm tế bào mastocyte vỡ ra và giải phóng các chất trung gian hoá học như: histamin, serotonin, leucotrien, bradykinin, chất phản ứng chậm của phản vệ SRSA (Slow reacting substance of anaphylaxis).

Giai đoạn 3: Giai đoạn sinh lý bệnh, các chất trung gian hoá học trên đến các cơ quan đích như phế quản, da, tim mạch, mũi họng...gây nên bệnh cảnh lâm sàng của dị ứng: hen suyễn, sổ mũi, ngứa, mề đay, phù quincke, sốc phản vệ.

Chất trung gian hoá học quan trọng của phản ứng dị ứng là **Histamin**.

Dị nguyên có thể là thức ăn, cây cỏ, mỹ phẩm, hóa chất, thuốc...Dị ứng có thể xảy ra nhẹ, nhanh khỏi nên dễ bị bỏ qua, nhưng cũng có khi dữ dội dẫn đến tử vong.

1.2 HISTAMIN VÀ VAI TRÒ SINH BỆNH

Histamin là một trong những chất sinh học trung gian giữ vai trò quan trọng trong sốc phản vệ và phản ứng dị ứng. Nơi tích trữ chính histamin trong các mô là tế bào mastocyte, trong máu là bạch cầu ưa kiềm. Như vậy histamin có nhiều trong các mô chứa nhiều mastocyte như: da, niêm mạc phế quản, niêm mạc ruột.

Khi bị dị ứng hoặc có tác động của các yếu tố khác như: lạnh, tổn thương tế bào, hoá chất... thì các tế bào chứa histamin bị kích thích giải phóng ra histamin dạng tự do. Chính histamin dạng tự do gắn vào thụ thể histamin (H1) gây triệu chứng dị ứng.

Thụ thể phản ứng với histamin gồm hai loại: thụ thể H2 nằm ở thành dạ dày, thụ thể H1 nằm ở thành mạch máu (nhất là các mạch máu nhỏ) và ở cơ trơn khí phế quản, ruột, tử cung... Trên thụ thể H1, histamin gây dẫn cơ trơn mạch máu nhất là các mạch máu nhỏ, làm tăng tính thấm mao mạch gây thoát dịch, phù nề, sung huyết; gây co thắt cơ trơn của khí phế quản, của ống tiêu hóa, cơ trơn đường tiết niệu. Ngoài ra histamin còn có tác dụng trên các tuyến làm tăng tiết nước bọt, nước mắt, dịch vị, dịch tụy...

1.3 THUỐC KHÁNG HISTAMIN H₁ (THUỐC CHỐNG DỊ ỨNG TỔNG HỢP)

1.3.1. Định nghĩa:

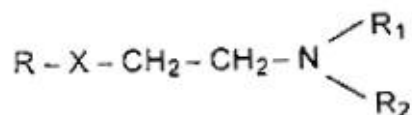
Các thuốc có tác dụng chống lại tác động của histamin trên thụ thể H1 gọi là thuốc kháng histamin H1 hoặc thuốc chống dị ứng tổng hợp, các thuốc này đều có tác dụng chống lại những biểu hiện lâm sàng do dị ứng gây ra.

1.3.2. Cơ chế:

Thuốc kháng histamin H1 đối kháng cạnh tranh với histamin tại thụ thể H1 đẩy histamin ra khỏi thụ thể và phát huy tác dụng chống lại tác động gây dị ứng của histamin. Trường hợp lượng histamin sinh ra quá nhiều so với thuốc, thì thuốc sẽ bị đẩy ra khỏi thụ thể, khi đó thuốc sẽ không phát huy được tác dụng. Như vậy các thuốc chống dị ứng tổng hợp chỉ có tác dụng chữa triệu chứng, không chữa được nguyên nhân gây bệnh. Vì vậy muốn chữa dị ứng có hiệu quả phải dùng thuốc kháng histamin sớm và duy trì tương đối dài ngày phối hợp với loại bỏ nguyên nhân gây dị ứng.

1.3.3. Cấu trúc:

Đa số các thuốc chống dị ứng đều có công thức tương tự nhau, gần giống dạng cấu tạo của Histamin. Công thức chung được biểu diễn như sau:



Trong công thức trên phần ethylamino là rất quan trọng, tất cả các thuốc chống dị ứng đều có chứa phần này.

X = C, O, liên kết – C – O – hoặc không có.

R là gốc hydrocarbon thơm hay dị vòng. R1 và R2 là các gốc thế alkyl.

1.3.4. Chỉ định chung của thuốc kháng histamin tổng hợp

Chống dị ứng (chỉ thuần túy chữa triệu chứng): viêm mũi dị ứng, dị ứng da, ngứa do côn trùng cắn....

Chống nôn, chống say tàu xe (cinnarizine, dimehydrinat, promethazine, diphenhydramin).

Chống ho, phối hợp với thuốc ho để làm tăng tác dụng chống ho (promethazine, alimemazine, oxomemazine)

Hội chứng đau nửa đầu (cinnarizine).

Làm thuốc tiền mê (promethazine, cyclizin).

Phối hợp với thuốc giảm đau, thuốc ngủ, thuốc gây tê (vì chúng làm tăng tác dụng của những thuốc này).

1.3.5. Tác dụng không mong muốn

Chủ yếu gặp ở nhóm thuốc kháng H1 cổ điển.

Ức chế thần kinh: an thần, gây ngủ, giảm phản xạ, mệt.

Tác dụng kháng tiết cholinergic: khô miệng, táo bón, rối loạn điều tiết mắt, khó tiểu tiện.

Làm tăng tác dụng của rượu và các thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Gây hạ huyết áp thể đứng. Mẫn cảm với thuốc.

1.3.6. Chống chỉ định

Người mang thai, thời kì cho con bú.

U xơ tiền liệt tuyến.

Nhược cơ, tăng nhãn áp.

1.3.7. Nguyên tắc sử dụng thuốc chống dị ứng

Để đảm bảo hiệu quả trong điều trị và tránh các tai biến khi dùng thuốc chống dị ứng cần tuân thủ theo các nguyên tắc sau:

Dùng thuốc sớm.

Không được nhai.

Không tiêm dưới da, hạn chế tiêm tĩnh mạch, nếu cần tiêm bắp sâu.

Thuốc kèm theo tác dụng hạ huyết áp nên cần nằm nghỉ sau khi uống (promethazine).

Một số thuốc gây buồn ngủ không nên dùng khi cần sự tập trung và chú ý (vận hành máy, lái tàu xe...).

Trong điều trị cần phối hợp với loại bỏ nguyên nhân gây ra dị ứng, không nên dựa hoàn toàn vào thuốc.

2. CÁC THUỐC CHỐNG DỊ ỨNG THÔNG DỤNG

Theo thời gian thuốc ra đời và lợi điểm, thuốc được chia làm ba thế hệ:

❖ **Thế hệ 1:** Clorpheniramin, Alimemazin, Oxomemazin, Dexclorpheniramin, Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Hydroxyzin, Promethazin, Doxylamin, Cyclyzin, Cinnarizin...(còn gọi là các thuốc kháng histamin cổ điển). Thuốc thuộc thế hệ 1 có hai bất lợi là thời gian tác dụng ngắn và có tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương (gây an thần, buồn ngủ...)

Promethazin (Pipolphen[®], Diprazin[®], Phenergan[®])

Tác dụng: Chống dị ứng mạnh, giảm đau, gây ngủ.

Chỉ định: Chữa dị ứng do mọi nguyên nhân với các biểu hiện như: nổi mề đay, mẫn ngứa, phù nề, ho, phản ứng do dùng thuốc...Thuốc còn được dùng cho trường hợp: tâm thần rối loạn, mất ngủ và làm thuốc tiền mê trong ngoại khoa.

Chống chỉ định: Người đang điều khiển máy móc, phương tiện giao thông, đang dùng IMAO.

Thân trọng: Không dùng thuốc qua đường tiêm dưới da.

Khi dùng thuốc nên nằm nghỉ (nhất là sau khi tiêm) vì làm hạ huyết áp.

Tác dụng phụ: Khô miệng, táo bón, chóng mặt, nôn nao, buồn ngủ, ngủ gà ban ngày, khi tiêm gây hạ huyết áp thể đứng.

Cách dùng, liều lượng:

Uống, tiêm bắp sâu, tiêm tĩnh mạch chậm.

Người lớn:

Uống 0.025 g/lần; 1-3 lần/24h.

Tiêm bắp 0.025 – 0.05 g/lần; 1 – 2 lần/24h.

Tiêm tĩnh mạch (chỉ áp dụng trong ngoại khoa): 0.025g

Trẻ em: tùy theo lứa tuổi có thể dùng từ 0.025 g – 0.05 g/24h.

Dạng thuốc: Viên bao 0.015g; 0.025g, ống tiêm: 0.05g/2ml, siro 1%o.

Diphenhydramin (Nautamine[®], Benadryl[®], Allergan[®])

Tác dụng: chống dị ứng (kém promethazine), chống co thắt, an thần và gây ngủ.

Chỉ định: dị ứng do mọi nguyên nhân, say tàu xe, say sóng, nôn mửa khi có thai, mất ngủ, hội chứng Parkinson.

Chống chỉ định: Tiêm dưới da, người đang điều khiển máy móc, phương tiện giao thông, đang dùng IMAO.

Tác dụng không mong muốn: khô miệng, chóng mặt, buồn ngủ, ngủ gà ban ngày, hạ huyết áp thể đứng nhưng khi ngừng thuốc sẽ hết.

Cách dùng, liều lượng:

Uống, tiêm bắp, tiêm truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Liều lượng:

Uống 25 – 50mg/lần; 1 – 3 lần/ngày.

Tiêm bắp: 0.01 – 0.02g/lần; 1-2 lần/24h.

Tiêm truyền nhỏ giọt tĩnh mạch: 20mg – 50mg (hòa tan trong dung dịch NaCl 9‰)

Dạng thuốc: viên nén, nang 10mg, 25mg; ống tiêm 10mg/ml; cồn nhỏ giọt 12,5mg/5ml.

Chlorpheniramin (Clortrimeton[®], Clorphenamin[®], Allergy[®])

Tác dụng: chống dị ứng mạnh hơn promethazin, gây ngủ.

Chỉ định: Dị ứng do mọi nguyên nhân: sổ mũi, ngạt mũi do co thắt, phù Quincke, viêm kết mạc do dị ứng, mề đay.

Chống chỉ định: Người đang điều khiển máy móc, phương tiện giao thông, đang dùng IMAO.

Tác dụng phụ: Buồn ngủ, nặng đầu, ngủ gà, khô miệng, chóng mặt, táo bón.

Cách dùng, liều lượng:

Người lớn:

Uống 4 – 16 mg/ngày; chia làm 3 – 4 lần..

Tiêm bắp 10 – 20mg/lần, tiêm 1- 2 lần trong ngày.

Trẻ em:

Uống 0.3mg/kg thể trọng/ngày chia làm 3 – 4 lần.

Dạng thuốc: Viên nén 2mg, 4mg, 6mg; siro 0.5mg/5ml. Ống tiêm 1ml có chứa 5mg, 10mg.

❖ **Thế hệ 2:** Loratadin, Certirizin, Acrivastin.

Astemizol và Terfenadin gây loạn nhịp nên hiện nay không sử dụng.

Thế hệ mới này khắc phục được 2 bất lợi của thế hệ 1. Nhờ có cấu trúc thân nước nên không xâm nhập qua được hệ thần kinh trung ương và thời gian tác dụng dài nên chỉ cần dùng một lần trong ngày.

Certirizine (Zyrtec®)

Chỉ định: Viêm mũi dị ứng theo mùa, viêm mũi dị ứng quanh năm & mề đay tự phát mạn tính như hắt hơi, sổ mũi, xuất tiết vùng mũi sau, đỏ mắt & chảy nước mắt, ngứa & phát ban.

Tác dụng phụ: Nhức đầu, buồn ngủ, mệt mỏi, khô miệng, chóng mặt, buồn nôn.

Chống chỉ định: Mẫn cảm

Dạng thuốc:

Viên nén dễ bẻ 10 mg.

Dung dịch uống 1 mg/1 ml : lọ 75 ml.

Dung dịch uống 10 mg/1 ml : lọ 10 ml.

Liều dùng:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 10 mg/ngày uống một lần duy nhất.

Dạng dung dịch uống:

< 6 tuổi : 5 mg mỗi ngày.

6-12 tuổi : 10 mg mỗi ngày.

Loratadine (Claritin®)

Chỉ định:

Viêm mũi dị ứng như : Hắt hơi, sổ mũi và ngứa.

Viêm kết mạc dị ứng như : Ngứa mắt và nóng mắt.

Triệu chứng của mề đay và các rối loạn dị ứng da.

Tác dụng phụ: mệt mỏi, nhức đầu, buồn ngủ, khô miệng, rối loạn tiêu hóa.

Chống chỉ định: Quá mẫn với thành phần thuốc. Trẻ < 6 tuổi.

Dạng thuốc - Liều dùng:

Viên nén 10mg.

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi: 10mg/lần/24h.

❖ **Thế hệ 3:** Fexofenadine, Desloratadin, Levocetirizin, Tecasmizol.

Thế hệ này gồm những thuốc là đồng dạng hoặc là chất chuyển hoá của các thuốc thuộc thế hệ 2. Các thuốc này không gây tác dụng phụ trên hệ thần kinh (so với thế hệ 1), trên tim mạch (so với thế hệ 2), thời gian tác dụng kéo dài, có tính kháng viêm nhẹ nên trị viêm mũi dị ứng khá tốt.

Fexofenadine (Telfast®)

Chỉ định: Chữa triệu chứng do viêm mũi dị ứng, dị ứng ngoài da, mề đay.

Dạng thuốc - Liều dùng:

Viên nén 60, 120mg.

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi: 60mg x 2 lần/ngày. Không dùng ở trẻ em < 12 tuổi.

Tác dụng phụ: Dung nạp tốt có thể gặp nhức đầu, buồn nôn, lờ đờ, khó tiêu, mệt mỏi.

Thận trọng: Có thai và cho con bú, trẻ dưới 12 tuổi.

Levocetirizine (Xyzal®)

Chỉ định:

Điều trị các trường hợp dị ứng: viêm mũi dị ứng theo mùa, viêm mũi dị ứng mạn tính, hắt hơi, chảy nước mũi, ngứa mũi, chảy nước mắt, mắt đỏ, mề đay mạn tính.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với thành phần thuốc hoặc dẫn xuất piperazine, Suy thận nặng có ClCr < 10 mL/phút.

Tác dụng phụ:

Khô miệng, đau đầu, viêm mũi, viêm hầu họng, mất ngủ, đau bụng, nhức nửa đầu.

Dạng thuốc - Liều dùng:

Viên nén 5mg. Người lớn & trẻ > 6 tuổi: 5 mg/ngày.

THUỐC CHỮA HO VÀ HEN PHẾ QUẢN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Trình bày sơ lược đặc điểm của các bệnh ho, hen.
- ◆ Phân loại được các thuốc điều trị ho, hen theo cơ chế tác dụng.
- ◆ Trình bày được tính chất, tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, cách dùng các thuốc chữa ho, hen thông dụng.

NỘI DUNG BÀI HỌC

1. THUỐC TRỊ HO – LONG ĐÀM

1.1. ĐẠI CƯƠNG

Ho là phản xạ tự vệ sinh lý quan trọng của cơ thể nhằm tống ra ngoài dị vật, các chất nhầy, đàm dãi do niêm mạc đường hô hấp tiết ra.

Ho là một trong những triệu chứng của một số bệnh viêm nhiễm đường hô hấp như nhiễm lạnh, viêm họng, viêm phế quản, viêm phổi; một số trường hợp là do hồi lưu dạ dày – thực quản hoặc do thuốc trị liệu...

Ho nhiều sẽ gây tổn thương các mao quản, mất ngủ, mệt mỏi và có thể gây khó thở. Trong trường hợp đó cần dùng thuốc làm giảm các cơn ho hay các thuốc giúp tống xuất đàm dãi ra ngoài một cách dễ dàng. Các thuốc chữa ho chỉ có tác dụng chữa triệu chứng như giảm ho, long đàm, sát trùng đường hô hấp nên cần phải phối hợp với thuốc chữa nguyên nhân.

Cơ chế của một phản xạ ho bao gồm 3 thành phần:

- ◆ Dây thần kinh dẫn truyền kích thích ho với các thụ thể ho phân bố từ thanh quản cho đến phế quản, mang dẫn truyền đến trung tâm ho.
- ◆ Trung tâm ho.
- ◆ Dây thần kinh vận động đi đến các cơ liên sườn và cơ hoành.

Có hai dạng ho: Ho khan và ho có đàm.

1.2. PHÂN LOẠI CÁC THUỐC TRỊ HO – LONG ĐÀM

1.2.1. Thuốc giảm ho ngoại biên

Thuốc làm giảm sự nhạy cảm của các “thụ thể ho” ở ngoại biên.

EUCALYPTUS (*Eucalyptin*: viên nang mềm, siro)

- ♦ Tính chất: Thành phần chính là eucalyptol (cineol) có tính giảm ho nhẹ và sát trùng, thường phối hợp với codein để tăng hiệu quả trị ho (Eucalyptin).

- ♦ Chỉ định: Ho do kích ứng, ho khan.

- ♦ Chống chỉ định: Suy hô hấp, hen suyễn.

- ♦ Liều dùng:

Trên 15 tuổi dùng 2 – 3 viên nang mềm/ngày với dạng siro dùng 3 – 4 muỗng, 5ml/muỗng, 4 lần mỗi ngày.

Trẻ em từ 5 tuổi trở lên chỉ uống từ 1/2 muỗng cho đến 1 muỗng, 3 – 4 lần/ngày.

Một số thuốc khác: Benzonatát, bạc hà (menthol), lidocain, bupivacain... gây tê các thần kinh gây phản xạ ho.

1.2.2. Thuốc giảm ho trung ương

Thuốc ức chế trực tiếp trung tâm ho ở hành tủy.

CODEIN (*Neo – codion, Terpin Gonnon, Acopin*)

- ♦ Tính chất: Tinh thể không màu, hoặc bột kết tinh màu trắng, không mùi, dễ tan trong cloroform và ethanol 96%. Khó tan trong nước. Tan trong nước sôi và ether.

- ♦ Tác dụng: Làm giảm ho do ức chế trung tâm ho, làm đờm đặc khó tống xuất đờm.

- ♦ Chỉ định: Ho khan gây mất ngủ, các chứng đau nhẹ và vừa.

- ♦ Tác dụng không mong muốn: táo bón, buồn ngủ, hoa mắt, làm đờm đặc khó tống ra ngoài, dùng lâu dài có thể gây dung nạp và lệ thuộc thuốc.

- ♦ Chống chỉ định: Mẫn cảm, hen suyễn, suy hô hấp, bệnh gan, trẻ em dưới 5 tuổi, phụ nữ có thai và cho con bú.

- ♦ Liều dùng:

Người lớn : 10 – 50 mg chia 3 lần/ngày.

Trẻ em từ 5 tuổi: 5 – 15 mg/ngày.

DEXTROMETHORPHAN (*Thorphan, Atussin, Decolsin*)

- ♦ Tính chất: Bột kết tinh gần như trắng, dễ tan trong ethanol 96%, hơi tan trong nước, không tan trong ether.

- ♦ Tác dụng: Ức chế trung tâm ho tương tự codein, ít phản ứng phụ và ít trầm trọng như codein, gây buồn ngủ nhẹ, không gây nghiện thuốc, ít gây táo bón so với codein.

- ♦ Chỉ định: Ho khan do cảm cúm, cảm lạnh, viêm phế quản.

- ♦ Liều dùng:

Người lớn: 10 – 30 mg/ngày. Tối đa 120mg/ngày.

Trẻ em 6 – 12 tuổi : 5 – 15 mg/ngày. Tối đa 60mg/ngày.

PHOLCODIN (*Biocalyptol, Hexapneumin*)

- ♦ Tác dụng: Như codein nhưng ít gây suy hô hấp hơn, không có tác dụng giảm đau, không gây nghiện.
- ♦ Chỉ định: Các cơn ho do kích ứng, ho khan.
- ♦ Liều dùng:
Người lớn: 60 – 120 mg/ngày.
Trẻ em từ 5 – 45 mg/ngày tùy độ tuổi.

CÁC THUỐC KHÁNG HISTAMIN H1 CHỐNG HO

Alimemazin (*Theralene, Allerlene*), Oxomemazin (*Toplexil*), Promethazine (*Rhinathiol Promethazine, Pilpolphen*), Diphenhydramin (*Benadryl, Nautamin*)...

1.2.3. Thuốc long đàm – tiêu đàm

a) Thuốc long đàm

Là những thuốc làm tăng độ lỏng (tăng thành phần nước) của dịch tiết niêm mạc đường hô hấp do đó giúp cho việc loại trừ đàm dễ dàng hơn và giảm các kích thích ho.

Các thuốc có tác dụng long đàm: Guaicol, guaifenesin, natri benzoat, terpin hydrate, amoni acetat... Thường dùng dạng uống và phối hợp với các thuốc ho. Tuy nhiên hiệu quả của thuốc này không cao.

b) Thuốc tiêu đàm

Là thuốc làm giảm độ sánh của dịch tiết đường hô hấp bằng cách cắt đứt các liên kết giữa các phân tử glycoprotein (thành phần chính của đàm) làm cho dịch nhầy loãng ra.

Thuốc được sử dụng trong các trường hợp viêm phế quản – phổi, viêm khí phế quản cấp và mãn tính.

Thận trọng tác dụng phụ: Bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày tá tràng, tiền sử hen, phụ nữ có thai, cho con bú. Sử dụng liều cao có thể gây đau dạ dày, buồn nôn, tiêu chảy, dị ứng trên da.

Chế phẩm – liều dùng:

Ambroxol (*Muxol, Mucosolvan*): Người lớn: 60 – 90 mg/ngày. Trẻ em: 15 – 45 mg/ngày.

Bromhexin (*Bisolvon*): Người lớn: 8mg x 3 lần/ngày. Trẻ em: 4 – 8 mg/ngày.

Acetylcystein (*Mucomyst, Acemuc, Exomuc*): dạng uống 200 mg x 3 lần/ngày. Còn dùng làm thuốc giải độc khi quá liều paracetamol.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN

2.1. ĐẠI CƯƠNG

Hen phế quản về mặt lâm sàng được định nghĩa là hội chứng tắt nghẽn đường hô hấp có tính thuận nghịch và tái diễn. Con hen được đặc trưng bởi các triệu chứng như khó thở, khò khè, mệt nhọc kèm theo rối loạn xuất tiết đàm dãi. Các triệu chứng này có thể kéo dài từ 5 – 10 phút, có khi hàng giờ hay cả ngày không dứt. Sau đó các cơn khó thở sẽ giảm dần và hết hẳn, bệnh nhân có thể trở lại trạng thái bình thường.

Về mặt sinh lí bệnh có thể xem hen suyễn là một bệnh viêm mạn tính ở đường hô hấp có sự hoạt hóa các tế bào bạch cầu, đại thực bào, dưỡng bào, lympho bào... làm giải phóng ra các chất trung gian hóa học (histamin, leucotrien, prostaglandin, protease, cytokin, PAF...) tham gia vào phản ứng viêm và co thắt phế quản, trong đó có vai trò quan trọng của leucotrien trong bệnh chứng hen.

Cơn hen 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 kháng viêm NSAID...).

2.2. THUỐC TRỊ LIỆU HEN PHẾ QUẢN

2.2.1. Nguyên tắc

Dựa vào hai nguyên tắc chính

- ♦ Trị liệu kháng viêm
- ♦ Trị liệu bằng các thuốc làm dẫn phế quản

2.2.2. Thuốc dẫn phế quản

SALBUTAMOL (*Sultamol, Volmax, Ventoline*)

♦ Tính chất: Salbutamol sulfat là chất bột kết tinh màu trắng, vị hơi đắng, tan ít trong nước, tan trong ethanol, khó tan trong ether.

♦ Tác dụng:

Làm dẫn phế quản, tác dụng nhanh (sau 3 – 5 phút), ngắn hạn (thời gian tác dụng 4 – 6 giờ).

Dạng khí dung ức chế giải phóng histamin và leucotrien khỏi dưỡng bào ở phổi, tăng khả năng chống viêm của corticoid khí dung.

♦ Chỉ định:

Cắt cơn hen cấp tính, tắt nghẽn đường hô hấp, viêm phế quản.

♦ Tác dụng phụ:

Dạng uống và tiêm có thể gây tim đập nhanh, run rẩy, đau đầu, hồi hộp, giảm kali huyết, tăng glucose huyết, loạn nhịp tim.

Dùng nhiều lần sẽ có hiện tượng quen thuốc, bệnh nhân có xu hướng phải tăng liều.

♦ Chống chỉ định:

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

♦ Liều dùng:

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

Con hen cấp nghiêm trọng: Dung dịch khí dung 2,5 – 5 mg, tối đa 4 lần/ ngày hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 250 μg , dùng nhắc lại nếu cần.

Đề phòng con hen do gắng sức: hít 100 - 200 μg (1- 2 xịt) trước khi vận động 15 – 30 phút, hoặc uống 2 - 4 mg trước khi vận động 2 giờ.

Salmeterol, formoterol tác dụng chậm, kéo dài có hiệu quả làm dẫn phế quản sau 30 phút và kéo dài 12 giờ, được dùng trong điều trị dự phòng con hen đêm.

THEOPHYLINE (*Theostat, Nuelin SA*).

♦ Chủ yếu dùng theophylin giải phóng chậm để điều trị dự phòng và kiểm soát hen về đêm. Trong con hen nặng, theophylin được dùng phối hợp với các thuốc cường β_2 hoặc corticoid để làm tăng tác dụng giãn phế quản.

♦ Tác dụng phụ: nhịp tim nhanh, loạn nhịp, bồn chồn, buồn nôn, nôn, đau đầu, mất ngủ, run; co giật là dấu hiệu xác định trạng thái quá liều.

♦ Chống chỉ định: Loét dạ dày - tá tràng tiến triển, rối loạn chuyển hóa porphyrin, động kinh không kiểm soát được.

♦ Liều dùng:

Hen mạn tính: Viên theophylin giải phóng chậm (*Theostat, Nuelin SA*): mỗi lần uống 200 – 400 mg, cách 12 giờ uống 1 lần.

Hen ban đêm: Aminophylin: Uống 100 – 300 mg, ngày 3 – 4 lần, sau bữa ăn. Tiêm tĩnh mạch chậm với liều khởi đầu 5 mg/kg trong 20 phút, sau đó tiếp tục với liều 500 – 700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{giờ}$.

IPRATROPIUM (*Atrovent*)

- ♦ Thường chỉ được phối hợp sử dụng khi các thuốc SABA (cường β_2 tác dụng ngắn) không đủ mạnh hoặc có tác dụng phụ nặng để giảm liều SABA. Ipratropium cũng có tác dụng tốt trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phế quản mạn tính.
- ♦ Tác dụng phụ: khô miệng, buồn nôn, táo bón, đau đầu, tăng nhãn áp.
- ♦ 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.

- ♦ Liều dùng:

Hít định liều: mỗi lần 20 - 40 μg (1 - 2 xịt), 3-4 lần/ ngày.

Berodual (ipratropium bromid + fenoterol): mỗi lần xịt có 20 μg ipratropium và 50 μg fenoterol. Liều thông thường 1 - 2 xịt/ lần, ngày 3 lần.

2.2.3. Thuốc kháng viêm glucocorticoide

- ♦ Tác dụng chống viêm, giảm phù nề, giảm bài tiết dịch nhầy vào lòng phế quản và làm giảm các phản ứng dị ứng, ngăn phản ứng miễn dịch.

- ♦ Chế phẩm:

Dùng dạng xông hít: Beclometason dipropionat, Budesonid và Fluticason propionat.

Dạng hít có tác dụng tốt để điều trị dự phòng hen khi người bệnh phải dùng cường β_2 nhiều hơn 3 lần/tuần. Tác dụng không mong muốn tại chỗ thường gặp khi dùng dạng hít là nhiễm nấm *Candida* miệng họng, khản tiếng và ho.

▲ Beclometason dipropionat (*Becotide*): khí dung định liều mỗi lần 100 - 400 μg , 2 lần/ ngày, sau đó điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

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

▲ Formoterol và Budesonid (*Symbicort*) với 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 nhát xịt, ngày 2 lần. Điều trị duy trì: 1 lần xịt/ ngày.

▲ Fluticason propionat (*Flixonase*): hít định liều mỗi lần 100 - 250 μg , 2 lần/ ngày. Trẻ em 4 - 16 tuổi: mỗi lần 50 - 100 μg , 2 lần/ ngày.

▲ Salmeterol và Fluticason propionat (*Seretide*) với các hàm lượng salmeterol/fluticason propionat mỗi lần xịt là 25 μg / 50 μg ; 25 μg / 125 μg ; 25 μg / 250 μg . Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: mỗi lần 2 nhát xịt, ngày 2 lần.

Dùng toàn thân: Trị cơn hen cấp nặng hoặc để kiểm soát hen mạn tính nặng.

▲ Hen nặng cấp tính: người lớn uống prednisolon 40 - 50 mg/ ngày, ít nhất trong 5 ngày. Trẻ em 1- 2 mg/ kg/ ngày, trong 3 ngày, sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh, hoặc tiêm tĩnh mạch hydrocortison 400 mg/ ngày, chia làm 4 lần.

▲ Hen mạn tính nặng không đáp ứng đầy đủ với các thuốc chống hen khác, hít GC liều cao phối hợp với uống GC mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Tìm liều thấp nhất đủ kiểm soát được triệu chứng.

THUỐC ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẢY

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Trình bày được nguyên nhân và cơ chế gây tiêu chảy.
- ◆ Phân loại được các nhóm thuốc dùng trong điều trị tiêu chảy.
- ◆ Trình bày được tính chất, tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, liều lượng cách dùng của từng thuốc.

NỘI DUNG

1. BỆNH TIÊU CHẢY

Tiêu chảy thường được định nghĩa là đi cầu phân lỏng hoặc tóe nước trên 3 lần trong 24 giờ. Trên lâm sàng thường chia ra hai loại tiêu chảy cấp và mãn tính.

- ◆ Tiêu chảy cấp thường do:
 - Nhiễm vi khuẩn: *Enterotoxigenic, Escherichia coli, Shigella, Campilobacter jejuni, Vibrio cholerae 01, Salmonella (non-typhoid), Enteropathogenic, Escherichiae coli, Cryptosporidium.*
 - Virus: *Rotavirus*
 - Kí sinh trùng đường ruột: Amip (*Entamoeba histolytica*), *Giardia Lamblia.*
 - Nhiễm độc: các kim loại nặng (Hg, As, Ag...), các loại nấm độc, các thuốc bảo vệ thực vật lẫn vào thức ăn hoặc các chất độc sinh ra từ thực phẩm bảo quản kém.
 - Dị ứng dạ dày – ruột.
 - Lạm dụng thuốc nhuận tràng.
 - Dùng kháng sinh kéo dài.
- ◆ Tiêu chảy mạn tính thường do:
 - Tổn thương thực thể đặc hiệu ở thành ruột: khối u đại tràng, khối u lympho ở ruột non, viêm ruột, lao ruột, viêm loét đại trực tràng chảy máu.
 - Tổn thương ở ruột gây rối loạn quá trình tiêu hóa và hấp thu: bị cắt đoạn dạ dày, viêm tụy, tắt mật, thiếu men tiêu hóa một loại thức ăn nào đó phổ biến nhất là thiếu men tiêu hóa sữa (lactase).

- Bệnh ở các cơ quan khác: suy dinh dưỡng, nhiễm độc giáp, suy thượng thận, toan máu, rối loạn hoạt động thần kinh...
- Loạn khuẩn ruột: dùng kháng sinh đường uống kéo dài.

◆ Sinh lý hấp thu ở ruột

Bình thường nước và điện giải được hấp thu ở nhung mao và được bài tiết ở các hẽm tuyến của liên bào ruột, điều đó tạo ra luồng trao đổi hai chiều của nước và điện giải giữa lòng ruột và máu. Bất kỳ sự thay đổi nào của luồng trao đổi này đều gây ra giảm hấp thu hoặc tăng bài tiết làm tăng khối lượng dịch xuống ruột già. Nếu lượng dịch này vượt quá khả năng hấp thu của ruột già thì tiêu chảy sẽ xảy ra dẫn đến mất dịch và các chất điện giải.

◆ Có 4 cơ chế chính dẫn đến tiêu chảy:

- Tiêu chảy do tăng áp suất thẩm thấu trong lòng ruột.
- Tiêu chảy do tăng tiết dịch.
- Tiêu chảy do rối loạn nhu động ruột.
- Tiêu chảy do tổn thương niêm mạc ruột.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẢY

2.1. THUỐC KHÁNG NHU ĐỘNG RUỘT

LOPERAMID (*IMODIUM*)

Tác dụng

Làm chậm nhu động ruột nên làm chậm các chất di chuyển trong ruột vì vậy kéo dài thời gian để hấp thu nước và các chất điện giải nên tăng độ đặc của khối phân. Ức chế nhu động ruột nhanh chóng (1 giờ) và kéo dài.

Chỉ định

Tiêu chảy cấp không chuyên biệt, tiêu chảy mãn tính ở người lớn.

Tác dụng phụ

Đau bụng, chóng mặt, buồn ngủ, khô miệng, buồn nôn, ói mửa, tắc ruột do liệt.

Chống chỉ định

Mẫn cảm, trẻ em dưới 2 tuổi, tiêu chảy do nhiễm khuẩn, tổn thương gan, hội chứng ly, trướng bụng, viêm đại tràng nặng.

Liều dùng

Dạng thuốc: viên nén, viên nang 2mg, 4mg, dung dịch 1mg/5ml

Người lớn: khởi đầu 4mg, sau đó 2mg mỗi lần đi lỏng. Tối đa 16mg/ngày. Không dùng quá 5 ngày trong tiêu chảy cấp.

Trẻ em: không dùng thường qui trong tiêu chảy cấp. Chỉ dùng cho trẻ em trên 6 tuổi khi thật cần thiết. Mỗi lần uống 2 mg, ngày 2 - 3 lần tùy theo tuổi. Ngừng thuốc nếu thấy không có kết quả sau 48 giờ.

2.2. THUỐC HẤP PHỤ

Hấp phụ độc tố, vi khuẩn, thuốc, dịch tiêu hóa, khí. Thuốc hấp phụ chỉ chữa triệu chứng với liều lớn dùng ngay sau khi tiêu chảy, không tác dụng với loại tiêu chảy cấp nặng. Thuốc này không độc vì không hấp thu qua tuần hoàn nhưng hiệu quả chưa được chứng minh.

2.2.1. Kaolin, Pectin

Tác dụng

Kaolin và pectin đóng vai trò chất hấp phụ vi khuẩn, độc tố và các chất kích thích khác trên lớp niêm mạc ruột, pectin làm giảm pH trong lòng ruột và làm giảm đau trên niêm mạc kích thích.

Được dùng làm giảm các cơn tiêu chảy cấp tính ít khi dùng điều trị tiêu chảy mạn tuy nhiên có thể sử dụng để làm giảm tạm thời các cơn tiêu chảy mãn tính cho đến khi nguyên nhân gây bệnh đã được xác định và việc điều trị dứt khoát đã bắt đầu.

Tác dụng phụ: táo bón.

Liều dùng

Dạng phối hợp kaolin với pectin: *Kaopectate*

Người lớn: 1,2 – 1,5 g sau mỗi lần đi lỏng (tối đa 9g/ngày).

2.2.2. Dioctahedral smectite (*Smecta*)

Tác dụng

Bao phủ niêm mạc dạ dày – ruột, làm tăng khả năng đề kháng của lớp dịch nhầy đối với các tác nhân kích thích niêm mạc ruột.

Chỉ định: tiêu chảy cấp và mạn ở người lớn và trẻ em.

Tác dụng phụ: táo bón (hiếm gặp).

Liều dùng

Dạng thuốc: gói chứa 3g hoạt chất dạng bột pha thành dung dịch uống.

Trẻ em: Dưới một tuổi 1 gói mỗi ngày.

Từ 1 đến 2 tuổi: 1 đến 2 gói mỗi ngày.

Trên 2 tuổi: 2 đến 3 gói mỗi ngày.

Thuốc có thể hoà trong bình nước 50 ml, chia ra uống trong ngày hay trộn đều vào thức ăn sệt: bột, thức ăn nghiền.

Người lớn: Trung bình 3 gói mỗi ngày, hoà trong nửa ly nước.

Trong tiêu chảy cấp tính, thông thường liều dùng hàng ngày có thể tăng gấp đôi khi khởi đầu điều trị.

2.2.3. Attapulgite

Tác dụng

Tạo màng bảo vệ niêm mạc ruột, hấp phụ các độc tố của vi khuẩn, các khí trong ruột, có tác dụng cầm máu tại chỗ, làm giảm mất nước.

Chỉ định

Tiêu chảy trong trường hợp bệnh đại tràng cấp và mạn có kèm tăng nhu động ruột.

Chống chỉ định: Không nên sử dụng thuốc cho những bệnh nhân có thương tổn hẹp ở đường tiêu hóa, trẻ em tiêu chảy cấp.

Thận trọng

Không nên sử dụng thuốc nếu có sốt hoặc ở trẻ dưới 3 tuổi.

Nên thận trọng với bệnh nhân trên 60 tuổi vì hay gặp tình trạng mất nước và táo bón ở nhóm tuổi này.

Ngưng sử dụng thuốc khi xuất hiện táo bón, chướng bụng hoặc tắc ruột.

Liều lượng và cách dùng

Dạng viên nén 650 mg attapulgite và 50 mg pectin (*NEO ENTROSTOP*)

> 12 tuổi: 2 viên sau mỗi lần đi tiêu. Không quá 12 viên/ngày.

6 - 12 tuổi: 1 viên sau mỗi lần đi tiêu. Không quá 6 viên/ngày.

Dạng bột pha hỗn dịch uống và đường trực tràng: hộp 30 gói, hộp 60 gói, gói 3g.

Người lớn: 2 đến 3 gói/ngày (pha trong nửa ly nước, thường trước bữa ăn).

Trẻ em: liều lượng tùy thuộc vào trọng lượng của trẻ, trung bình trẻ:

dưới 10 kg: 1 gói/ngày.

trên 10 kg: 2 gói/ngày.

2.3. VI KHUẨN VÀ NẤM

2.3.1. *Lactobacillus acidophilus*

Bình thường, các vi khuẩn cộng sinh trong lòng ruột có sự cân bằng giữa vi khuẩn huỷ saccharose và các vi khuẩn huỷ protein. Một số chất tấn công vào vi khuẩn huỷ

saccharose như rượu, stress, nhiễm khuẩn, kháng sinh đã gây ra sự mất cân bằng, làm tăng vi khuẩn huỷ protein, dẫn đến rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, táo bón, trướng bụng). *Lactobacillus acidophilus* có tác dụng lập lại thăng bằng vi khuẩn cộng sinh trong ruột, kích thích vi khuẩn huỷ saccharose phát triển, kích thích miễn dịch không đặc hiệu của niêm mạc ruột (tăng tổng hợp IgA) và diệt khuẩn.

Chỉ định: các tiêu chảy do loạn khuẩn ở ruột.

Chế phẩm: *Antibio* gói bột 1g chứa 100 triệu vi khuẩn sống.

Người lớn uống mỗi lần 1 gói, ngày 3 lần. Trẻ em uống mỗi ngày 1- 2 gói.

2.3.2. *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 nấm men là các tế bào sống nên không được trộn vào nước hay thức ăn nóng quá lạnh hoặc có rượu. Không dùng cùng với các thuốc chống nấm.

Chế phẩm: *Ultra - levure*, viên nang chứa *Saccharomyces boulardii* đông khô 56,5mg.

Mỗi lần uống 1 viên, ngày 4 lần.

2.4. THUỐC UỐNG BÙ NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI (ORS, ORESOL)

2.4.1. Thành phần dung dịch ORS

Thành phần	g/l	Nồng độ	mmol/l
Natri clorua	3,5	Na ⁺	90
		Cl ⁻	80
Trisodiumcitrate, dihydrate	2,9*	Citrate	10**
Kali clorua	1,5	K ⁺	20
Glucose (anhydros)	20,0g	Glucose	111

* Hoặc Natri bicarbonate 2,5g.

** Hoặc bicarbonate 30 mmol.

Nước để hòa tan: 1 gói/ 1 lít.

2.4.2. Tác dụng

Thành phần của ORS thích hợp với bệnh nhân bị tiêu chảy do tả hay các loại tiêu chảy khác. Công thức ORS phù hợp để bù dịch hiệu quả trong trường hợp mất nước ưu trương hay nhược trương. Tuy nhiên dung dịch ORS không làm giảm khối lượng

phân, số lần đi tiêu chảy hay thời gian tiêu chảy. ORS đơn thuần bằng đường uống có thể phục hồi được 95% các trường hợp tiêu chảy mất nước trung bình.

2.4.3. Chỉ định

Phòng và điều trị mất nước và điện giải mức độ nhẹ và vừa.

2.4.4. Chống chỉ định

Giảm niệu hoặc vô niệu do giảm chức năng thận. Mất nước nặng (phải truyền tĩnh mạch dung dịch Ringer lactat). Nôn nhiều và kéo dài, tắc ruột, liệt ruột.

2.4.5. Tác dụng không mong muốn

Nôn nhẹ, tăng natri máu, suy tim do bù nước quá mức.

2.4.6. 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 trắng giữa các lần uống ORS để tránh tăng natri máu. Lượng ORS cho trẻ uống sau mỗi lần đi ngoài:

> 24 tháng : 50 - 100 ml.

2 - 10 tuổi : 100 - 200 ml.

> 10 tuổi : Uống tùy thích.

Tiếp tục cho uống cho đến khi hết tiêu chảy.

Khi không có sẵn oresol thì có thể dùng 1 trong các dung dịch sau:

Nước muối đường: 1 muỗng cà phê muối, 8 muỗng đường trong 1 lít nước. Có thể vắt thêm ½ quả chanh.

Nước cháo muối: Gạo 50g, muối ăn 1 muỗng, nước 1 lít. Đun nhừ thành cháo.

Nước dừa – muối: Muối ăn 1 muỗng cho 1 lít nước dừa non dùng bù nước như oresol.

2.5. BÙ NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI QUA ĐƯỜNG TRUYỀN TĨNH MẠCH

Cần thiết đối với các trường hợp mất nước nặng (khi lượng nước mất > 10% trọng lượng cơ thể), bù lại khối lượng tuần hoàn một cách nhanh chóng và điều trị shock. Tổng số dịch truyền trong 24 giờ sẽ bao gồm trọng lượng cơ thể bị hao hụt và nhu cầu nước bình thường mỗi ngày.

Dung dịch tốt nhất: Ringer lactat.

Các loại dịch dùng được: Dung dịch muối sinh lý, dung dịch Darrow pha loãng ½.

Điều trị bệnh nhân mất nước nặng:

Người lớn truyền tối thiểu 2 lít/ngày.

Trẻ em 80 – 120 ml/kg: truyền tĩnh mạch dung dịch Ringer lactat 100 ml/kg, chia số lượng và thời gian như sau:

Tuổi	Lúc đầu cho 30 ml/kg trong	Sau đó truyền 70ml/kg trong
Trẻ nhỏ < 12 tháng	1 giờ	5 giờ
Trẻ lớn hơn	30 phút	2 giờ 30 phút

Ngay khi bệnh nhân có thể uống được, cho uống 5 ml/kg/giờ dung dịch ORS.

2.6. THUỐC KHÁNG TIẾT

ACETORPHAN (*RACECADOTRIL*)

Tác dụng

Racecadotril chống xuất tiết ở ruột làm giảm mất nước và chất điện giải, được chỉ định trong bệnh điều trị bệnh tiêu chảy cấp.

Không làm giảm nhu động ruột, do đó không gây táo bón sau điều trị.

Dùng kết hợp với ORS (Oresol) sẽ giảm nhanh triệu chứng tiêu chảy và rút ngắn thời gian điều trị.

Chỉ định

Điều trị bệnh tiêu chảy cấp.

Tác dụng phụ

Thường gặp: sốt, buồn ngủ, nôn, buồn nôn.

Rất hiếm: ban đỏ, da nổi mụn, mề đay.

Chống chỉ định

Bệnh nhân nhạy cảm với racecadotril hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Dạng thuốc: Viên nén 100mg, gói cho trẻ em 10mg, 30mg.

Người lớn và trẻ > 15 tuổi: mỗi lần uống 1 viên 100mg x 3 lần/ngày, tốt nhất uống trước bữa ăn.

Trẻ em: 1 – 9 tháng tuổi (dưới 9 kg): 1 gói 10mg/liều; 9 – 30 tháng tuổi (9 – 13 kg): 2 gói 10mg/liều. 30 tháng – 9 tuổi (13 – 27 kg): 1 gói 30mg/liều; trên 9 tuổi (> 27 kg): 2 gói 30mg/liều. Ngày đầu tiên khởi đầu 1 liều x 4 lần/ngày. Những ngày sau: 3 liều/ngày, tối đa 7 ngày.

THUỐC NHUẬN TRÀNG

MỤC TIÊU

- ◆ Trình bày được cách phân loại, cơ chế tác dụng của các thuốc nhuận tràng.
- ◆ Nêu được tính chất, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ và cách dùng các thuốc nhuận tràng.

NỘI DUNG BÀI HỌC

1. TÁO BÓN

Táo bón là tình trạng giảm số lần đại tiện (dưới 3 lần/tuần), phân cứng, giảm số lượng phân hay cảm giác tổng phân không hoàn toàn.

Nguyên nhân: là hậu quả của một số bệnh lý, chế độ sinh hoạt, ăn uống hay do thuốc. Hầu hết trường hợp táo bón (90%) xảy ra do chế độ ăn uống và sinh hoạt, phần còn lại do tác động của một số thuốc và chỉ có một tỉ lệ rất nhỏ do nguyên nhân bệnh lý.

- ✓ Do chế độ sinh hoạt, ăn uống: Uống ít nước, ít vận động, lờ nhu cầu đi đại tiện.
- ✓ Do thuốc: Antacid có chứa Al^{3+} , kháng cholin, thuốc liệt hạch, sắt, resin, thuốc opioid, thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, thuốc ức chế Ca, thuốc chủ vận α – adrenergic, lạm dụng thuốc nhuận tràng...
- ✓ Do bệnh ở hệ thần kinh như: Parkinson, tổn thương cột sống, xơ cứng rải rác, trầm cảm, rối loạn ăn uống...bệnh ở hệ tiêu hoá như: tắt nghẽn, tít – nứt hậu môn... do rối loạn chuyển hoá như: thiếu năng giáp, canxi máu cao, rối loạn hormon sinh dục nữ...

2. THUỐC NHUẬN TRÀNG

Thuốc nhuận tràng được dùng để điều trị táo bón do làm gia tăng và làm dễ dàng sự bài xuất phân bằng cách gia tăng nhu động ruột và/hoặc làm mềm chất chứa trong ruột.

Phân loại:

- ✓ Thuốc nhuận tràng cơ học.
- ✓ Thuốc nhuận tràng thẩm thấu.
- ✓ Thuốc nhuận tràng kích thích.

- ✓ Thuốc nhuận tràng làm mềm phân.
- ✓ Thuốc nhuận tràng làm trơn.

2.1. Thuốc nhuận tràng cơ học (nhuận tràng tạo khối)

◆ **Tính chất**

Là dẫn chất của cellulose hay các polysaccharide.

Không bị thủy phân bởi men tiêu hoá và không được hấp thu toàn thân.

◆ **Cơ chế tác dụng**

Các thuốc này trương nở trong nước tạo một khối gel làm mềm phân, làm tăng thể tích các chất không hấp thu → khối lượng phân tăng lên → kích thích nhu động ruột.

Các thuốc này khởi đầu tác dụng chậm (1 – 3 ngày).

◆ **Chỉ định**

Trị các trường hợp đơn giản của táo bón, đặc biệt là táo bón do chế độ ăn nghèo chất xơ hoặc chất lỏng.

◆ **Tác dụng phụ**

Thuốc tương đối an toàn, ít có tác dụng phụ, có thể gặp: đầy hơi, trung tiện, trướng bụng, tắt nghẽn ruột và thực quản có thể xảy ra nếu như không uống đủ nước. Phải uống với nhiều nước để tránh táo bón ngược lại (ít nhất là 240 ml nước cho 1 liều thuốc).

◆ **Chống chỉ định**

Hẹp ruột, dính ruột

◆ **Chế phẩm, liều lượng**

Methylcellulose (*Citrucel*)

Người lớn: 1 – 2g x 1 – 3/ngày.

Trẻ em: 0,5g x 1 – 3/ngày.

Polycarbophil (*Mitrolan, fibrall, fibercon,...*)

Người lớn: 1g x 1 - 4/ngày.

Trẻ em: 0,5g x 1 – 3/ngày.

Psyllium (*Metamucil, konsyl, fiberal*)

Người lớn 3,5 – 7g x 1 – 3/ngày. Trẻ em ½ liều người lớn x 1 – 3 lần/ngày.

2.2. Thuốc nhuận tràng thẩm thấu

◆ **Tính chất**

Là các polyalcohol, glycerin, lactulose hay các muối hoà tan (muối magie, natri...).

♦ **Cơ chế tác dụng**

Các thuốc này làm tăng áp suất thẩm thấu trong lòng ruột nên kéo nước vào lòng ruột làm trơn, mềm phân và làm tăng sự căng phồng → tăng nhu động ruột.

Tác dụng nhuận tràng rất nhanh (ngoại trừ lactulose) chế phẩm trực tràng như thuốc đạn, dạng thụt khởi phát tác dụng trong 15 – 30 phút, dạng uống khoảng 4 giờ.

♦ **Chế phẩm**

MUỐI NHUẬN TRÀNG

Muối magie: magie sulfat, magie citrat (muối Epson).

Muối natri: natri sulfat (Celloid, Fynon salt), natri tartrat (Meral).

Chỉ định:

Thụt tháo ruột nhanh để khám chẩn đoán bệnh đường ruột, giải độc, loại trừ giun sán qua hậu môn.

Trị táo bón.

Chống chỉ định:

Tiền sử suy thận

Người tăng huyết áp, suy tim sung huyết.

Liều lượng:

	Đường dùng	Người lớn	Trẻ em
Magie sulfat	uống	10 - 30g	2 - 5 tuổi: 2,5 - 5g; 6 - 11 tuổi: 5 - 10g
Magie citrat	uống	10 - 25g	2 - 5 tuổi: 3 - 6g; 6 - 11 tuổi: 6 - 12g

GLYCERIN

Cách dùng:

Được đặt trực tiếp vào trong kết tràng bằng cách bơm thụt hoặc viên đặt và không hấp thu toàn thân. Sử dụng thuốc đạn 3g, khởi đầu tác dụng dưới 30 phút. Thuốc này rất an toàn (đôi khi gây kích ứng hậu môn), được dùng theo cách ngắt quãng, phù hợp cho trẻ em.

Liều lượng:

Trên 12 tuổi: 3g; dưới 6 tuổi: 1 – 2g; 6 – 12 tuổi: 2 – 3g.

LACTULOSE

(DUPHALAC, CEPHALAC)

Tính chất, tác dụng:

Không hấp thu, bị vi khuẩn trong kết tràng phân giải thành các acid mạch ngắn. Các acid này có tác dụng thẩm thấu làm tăng khối lượng phân và kích thích nhu động ruột.

Tác dụng phụ:

Đầy bụng, chuột rút vùng bụng, nôn, tiêu chảy, giảm K huyết.

Cách dùng, liều lượng:

Táo bón: Người lớn: 15 – 30 ml, 1 lần/ngày, có thể tăng đến 60 ml. Trẻ em 5 – 10 tuổi: 10ml x 2 lần/ngày.

Bệnh não gan: 30 – 45 ml x 3 – 4 lần/ngày.

Có thể sử dụng cho phụ nữ mang thai, cho con bú, trẻ sơ sinh.

MACROGOL

(FORLAX)

Tính chất, tác dụng:

Làm mềm phân và kích thích nhu động ruột. Phát huy tác dụng nhuận tràng từ 24 – 48 giờ.

Dễ dung nạp vì không gây trướng bụng, đầy hơi, không ảnh hưởng chức năng tim, gan, thận và không làm thay đổi hấp thu ở ruột.

Chống chỉ định:

Viêm ruột, nghẽn ruột, đau bụng chưa rõ nguyên nhân, không sử dụng lâu dài.

Tương tác:

Cản trở hấp thu các thuốc khác.

Liều dùng:

Macrogol (Forlax): bột uống 10g/gói, uống 2 gói/ngày.

SORBITOL

Tác dụng

Tăng tiết dịch mật, dịch tụy và nhuận mật; kích thích nhu động ruột.

Chỉ định

Chứng chậm tiêu, đầy bụng, táo bón.

Chống chỉ định

Các bệnh thực thể viêm ruột non, viêm loét đại - trực tràng, bệnh Crohn và hội chứng tắc hay bán tắc, đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Thân trong

Không dùng trong những trường hợp tắc đường dẫn mật.

Ở người bệnh “đại tràng kích thích” tránh dùng sorbitol khi đói và nên giảm liều.

Không nên dùng lâu dài thuốc nhuận tràng.

Tránh tiêm thuốc nếu có tắc ruột do nguyên nhân cơ học.

Tác dụng phụ

Có thể bị tiêu chảy hay đau bụng.

Cách dùng, liều lượng

Điều trị triệu chứng khó tiêu, dùng thuốc trước bữa ăn:

Người lớn 1- 3 gói (5g)/ngày.

Điều trị táo bón:

Người lớn dùng 1 gói vào lúc đói, trong buổi sáng.

Trẻ em dùng 1/2 liều người lớn.

Uống trước bữa ăn 10 phút.

2.3. Thuốc nhuận tràng kích thích

Cơ chế:

Kích thích đầu mút thần kinh của niêm mạc kết tràng làm tăng nhu động ruột.

Tác dụng:

Uống hiệu quả nhuận tràng xảy ra sau 6 – 12 giờ, dùng đường trực tràng hiệu quả nhanh sau 15 phút – 2 giờ.

Tác dụng phụ:

Cơ cứng cơ bụng, buồn nôn, rối loạn cân bằng nước điện giải.

Dùng đường trực tràng gây kích ứng và có cảm giác nóng rát.

Nước tiểu màu hồng (phenoltalein).

Chống chỉ định:

Viêm kết tràng, đau bụng không rõ nguyên nhân.

Phụ nữ có thai, cho con bú.

Không dùng liên tục 1 tuần.

Chế phẩm, liều lượng:

	Đường dùng	Người lớn	Trẻ em
Bisacodyl	Uống	5 - 15mg	> 3 tuổi: 0,3 mg/kg
Bisacodyl	Trực tràng	10 mg	< 2 tuổi: 5mg; 2 - 11 tuổi: 5 - 10mg
Phenolphtalein	Uống	30 - 270mg	6 - 11 tuổi: 30 - 60 mg; 2 - 5 tuổi: 15 - 30mg

2.4. Thuốc nhuận tràng làm trơn

Dầu khoáng là thuốc nhuận tràng làm trơn chính hiện nay đang sử dụng.

Tác dụng:

Làm trơn phân và niêm mạc ruột, ngăn cản tái hấp thu nước từ niêm mạc ruột. Lượng chất lỏng trong phân tăng làm tăng nhu động ruột.

Khởi đầu tác dụng từ 1 – 3 ngày.

Chỉ định:

Trị táo bón và làm cho phân mềm trên những người bệnh cần hạn chế sự căng thẳng do đại tiện như: bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não.

Trị chứng phân đóng chặt.

Ngăn tổn thương mô trĩ hoặc ngăn kích ứng chỗ nứt hậu môn.

Tác dụng phụ:

Viêm phổi lipid.

Gây rỉ hậu môn, ngứa và khó chịu quanh hậu môn.

Tương tác thuốc:

Giảm hấp thu các vitamin tan trong dầu, thuốc tránh thai, các coumarin.

Cản trở hoạt tính kháng khuẩn của sulfamide.

Liều lượng:

Uống: > 12 tuổi: 15 – 45 ml; 6 – 11 tuổi: 5 – 15 ml.

Trực tràng: > 12 tuổi: 120 ml; 6 – 11 tuổi: 30 – 60 ml.

2.5. Thuốc nhuận tràng làm mềm

Tác dụng:

Làm tăng khả năng tương tác giữa nước, chất béo và các chất xơ của phân cho phép nước và chất béo thấm qua phân do đó thuốc có tác dụng làm ẩm và làm mềm phân → dễ đào thải hơn.

Chỉ định:

Làm mềm phân trên những bệnh nhân cần tránh bị căng thẳng trong quá trình chuyển động của ruột (vừa mới nhồi máu cơ tim hay vừa mới phẫu thuật).

Thụt tháo ruột để làm sạch trước khi chụp X – quang vùng bụng.

Tác dụng phụ:

Cảm giác đắng, tiêu chảy, buồn nôn, đau thắt vùng bụng nhẹ thoáng qua.

Chế phẩm, liều lượng:

Docusat natri (Colace, Doxinate), docusat canxi (Surfak), docusat kali (Dialose).

Phòng ngừa táo bón: Người lớn: 360mg/ngày. Trẻ em: 150 mg/ngày.

Liều dùng thụt tháo trực tràng: 50 – 120mg.

Mỗi liều uống ít nhất 240ml nước.

THUỐC CHỮA VIÊM LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Trình bày được nguyên nhân bệnh sinh và các yếu tố thúc đẩy đưa đến loét dạ dày tá tràng.
- ◆ Trình bày được cách phân loại các thuốc dựa trên cơ chế tác dụng.
- ◆ Trình bày được tính chất, tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ, cách dùng và liều lượng thuốc thường dùng trong điều trị.
- ◆ Trình bày được những điểm cần lưu ý khi sử dụng thuốc.

NỘI DUNG

1. NGUYÊN NHÂN BỆNH SINH VIÊM LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

Dạ dày hoạt động được bình thường nhờ sự cân bằng giữa hai quá trình: Quá trình hủy hoại niêm mạc và quá trình bảo vệ niêm mạc. Khi có sự mất cân bằng giữa hai quá trình này mà trong đó quá trình hủy hoại chiếm ưu thế hơn dẫn đến làm tổn hại hoặc làm mất chất liệu niêm mạc dạ dày gây viêm loét dạ dày tá tràng (VLDDTT)

Quá trình hủy hoại niêm mạc: là quá trình tạo bởi các yếu tố có khả năng ăn mòn, hủy hoại niêm mạc dạ dày tá tràng:

- Đó là acid hydrochloric (HCl) và pepsin trong dịch vị. Để tiêu hóa thức ăn, dạ dày tiết dịch vị gồm các men tiêu hóa (chủ yếu là pepsin); các chất vơ cơ (HCl, các ion Na^+ , Mg^{2+} , K^+ , SO_4^{2-} ...); chất nhầy và yếu tố nội tại. Song chính HCl và pepsin lại là yếu tố ăn mòn niêm mạc dạ dày.

- Đó là sự nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* (Hp).
- Đó là những chất từ ngoài đưa vào như: rượu, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), các steroid, sự căng thẳng (stress), cường phó giao cảm...cũng làm tăng tiết dịch vị.

Quá trình bảo vệ niêm mạc: là quá trình tạo bởi các yếu tố có khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày tá tràng:

- Đó là chất nhầy và Natri bicarbonat (NaHCO_3) được tế bào tiết nhầy nằm rải rác trên khắp niêm mạc dạ dày tiết ra.

- Đó là prostaglandin do cơ thể tiết ra có tính bảo vệ niêm mạc bằng cách kích thích tế bào nhầy sản sinh ra chất nhầy và NaHCO_3 .

2. CÁC THUỐC DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

Có thể chia thuốc dùng trong điều trị VLDDTT thành hai nhóm lớn:

- o Nhóm tác động vào quá trình hủy hoại tác dụng theo cơ chế làm hạn chế quá trình bài tiết dịch vị.

- o Nhóm tác động vào quá trình bảo vệ tác dụng theo cơ chế tăng cường yếu tố bảo vệ.

2.1 Nhóm tác động vào sự bài tiết acid dịch vị

2.1.1. Thuốc kháng acid (Antacid)

Thường là các hợp chất vô cơ có tính base yếu có khả năng trung hòa acid dịch vị nâng pH dạ dày lên xấp xỉ 4. Thuốc hiện nay đang được dùng là nhôm hydroxyde ($\text{Al}(\text{OH})_3$), magesi hydroxyde ($\text{Mg}(\text{OH})_2$) hoặc các muối nhôm, magesi dạng phosphat, carbonat, trisilicat.

♦ *Dược động học*

Các antacid chứa Al^{3+} , Mg^{2+} được hấp thu rất ít nên có tác dụng tại chỗ.

♦ *Cơ chế tác dụng*

Trung hòa acid dịch vị, ức chế hoạt tính pepsin, làm săn se và chống loét niêm mạc dạ dày tá tràng.

Tác dụng cắt cơn đau và giảm triệu chứng nhanh nhưng ngắn (15-30 phút), nên phải dùng nhiều lần trong ngày.

♦ *Chỉ định*

Viêm loét dạ dày tá tràng.

Hội chứng trào ngược dạ dày thực quản.

Giảm các triệu chứng như: ợ chua, đau rát dạ dày, chứng khó tiêu, đầy bụng.

♦ *Tác dụng phụ*

Chế phẩm chứa Al^{3+} gây táo bón, giảm phosphat huyết gây nhuyễn xương.

Chế phẩm chứa Mg^{2+} dùng lâu có thể gây tiêu chảy, tăng Mg^{2+} huyết.

♦ *Chống chỉ định – thận trọng*

Đối tượng có nguy cơ mất nước, nghẽn ruột, người lớn tuổi, suy thận nặng.

♦ *Chế phẩm*

Trong thực tế thường dùng chế phẩm kết hợp

MAALOX

Viên nén chứa 0.4g Al(OH)₃ + 0.4g Mg(OH)₂. Ngậm hoặc nhai 1-2 viên, 1h sau bữa ăn hoặc khi khó chịu, lúc đau.

GASTROPULGITE

Gói bột uống có 2.5g attapulgit + 0.5g gel khô nhôm hydroxyde và magnesi carbonat. Liều dùng 2-4g/ngày.

PHOSPHALUGEL

Gói 100g có chứa 13g nhôm phosphat dạng keo. Uống 1-2 gói/lần x 2-3 lần/ngày.

♦ **Một số điều lưu ý khi sử dụng antacid**

Nên uống các antacid 1- 2 giờ sau khi ăn thì tác dụng kéo dài hơn (3- 4 giờ) và một lần trước khi ngủ. Sử dụng lúc bụng đói chỉ có tác dụng trung hòa ngắn ngủi (15-30 phút).

Al(OH)₃ dùng lâu gây táo bón, còn Mg(OH)₂ có tác dụng nhuận tràng nên thường dùng phối hợp (Maalox, Stomafar). Nhiều antacid còn phối hợp thêm simethicon có tác dụng chống đầy hơi (Maalox plus, Simelox).

Các antacid làm giảm hấp thu các thuốc khác khi dùng chung vì vậy cần uống cách xa các thuốc khác ít nhất là 2 giờ.

Dùng các thuốc có chứa Al³⁺ lâu dài (trừ nhôm phosphat) làm giảm lượng phosphat trong máu dễ gây nhuyễn xương. Cần ăn chế độ nhiều protid và phosphat và không dùng chung với sucralfat.

2.1.2 Thuốc kháng thụ thể H₂

Gồm: cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin. Cấu tạo có một dị vòng 5 cạnh và 1 mạch nhánh (– CH₂ – S – CH₂ – CH₂ – R).

♦ **Dược động học**

Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

Chuyển hóa qua gan. Thải trừ qua thận.

Qua được dịch não tủy, nhau thai và sữa mẹ.

♦ **Cơ chế tác dụng**

Ức chế không cho Histamin gắn vào thụ thể H₂ trên màng tế bào viền do đó ức chế tế bào viền ở dạ dày tiết ra HCl, làm giảm tiết cả số lượng và nồng độ HCl của dịch vị. Khả năng giảm tiết dịch vị tăng dần: cimetidin < ranitidin # nizatidin < famotidin.

♦ **Chỉ định**

Viêm loét dạ dày tá tràng.

Hội chứng tăng tiết acid do các khối u gây tăng tiết gastrin ở tuyến tụy.

Hội chứng trào ngược dạ dày thực quản.

♦ **Tác dụng không mong muốn**

Thuốc dùng tương đối an toàn, ít có biến chứng. Có thể gặp các triệu chứng như ban đỏ ngoài da, tiêu chảy, táo bón, chóng mặt, đau đầu, đau cơ.

Các tác dụng phụ thường gặp với cimetidin, các thuốc khác ít gây tác dụng phụ, ít thấy nhất là với nizatidin. Ranitidin có thể gây viêm gan nhưng thuộc loại hiếm còn famotidin đôi lúc gây nhức đầu.

Với cimetidin có thể gặp các tác dụng phụ sau:

Trên TKTW: Mê sảng, lẫn đặc biệt với người cao tuổi.

Trên nội tiết: kháng androgen và tăng tiết prolactin.

Loạn thể tạng máu: giảm nhiều loại tế bào máu, thiếu máu bất sản.

Trên gan: Ứ mật có hồi phục, viêm gan.

♦ **Tương tác thuốc**

Tương tác với các thuốc chuyển hóa qua enzym Cyt P450 ở gan do cimetidin ức chế rõ rệt enzym này. Ranitidin rất ít ức chế Cyt P450. Famotidin và nizatidin gần như không ức chế enzym này.

♦ **Chống chỉ định**

Phụ nữ có thai, cho con bú.

Người suy gan, suy thận.

♦ **Chế phẩm**

Cimetidin (Tagamet) 400mg x 2/ngày.

Ranitidin (Zantac) 150mg x 2/ngày, mạnh gấp 5-10 lần cimetidin.

Famotidin (Pepcid, Quamatel) 20mg x 2/ngày, mạnh gấp 20-30 lần cimetidin.

Nizatidin (Nizaxid, Axid) 150mg x 2/ngày, tương đương ranitidin.

♦ **Một số lưu ý khi sử dụng**

Hiện nay có xu hướng dùng liều duy nhất một lần vào ban đêm.

Tránh dùng chung với các antacid nên cách nhau ít nhất 2 giờ.

Do ức chế tiết acid nên làm giảm hấp thu một số thuốc cần môi trường acid để tan rã, hầu hết thuốc kháng H₂ (trừ famotidin) ức chế alcol dehydrogenase cần thận trọng cho người nghiện rượu.

2.1.3 Thuốc ức chế bơm proton

Gồm: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol. Các chất này là dẫn xuất benzimidazol, sử dụng dạng tiền dược không có hoạt tính và trở thành dạng có hoạt tính tại pH = 5.

♦ Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, bị phân hủy ở môi trường acid nên được bao tan ở ruột. Chuyển hóa qua gan, thải trừ qua thận khoảng 80%.

♦ Cơ chế tác dụng

Ức chế bơm proton bằng cách kết dính làm bất hoạt enzyme nên ức chế bài tiết HCl từ bên trong tế bào viền ra dạ dày.

Thuốc ức chế đặc hiệu và không hồi phục bơm proton nên cho tác dụng nhanh và hiệu quả hơn các thuốc khác.

♦ Chỉ định

Viêm loét dạ dày tá tràng tiến triển hay các trường hợp loét mà dùng kháng H₂ không hiệu quả.

Hội chứng tăng tiết acid do các khối u gây tăng tiết gastrin ở tuyến tụy.

Hội chứng trào ngược dạ dày thực quản.

Trị loét do Hp (phối hợp với kháng sinh).

♦ Tác dụng phụ

Nhìn chung thuốc dung nạp tốt. Có thể gây:

Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, táo bón hay tiêu chảy.

Chóng mặt, nhức đầu, ngủ gà (ít gặp).

♦ Tương tác thuốc

Omeprazol ức chế cyt P450 nên có thể ảnh hưởng đến các thuốc khác chuyển hóa qua enzyme này.

♦ Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Loét dạ dày ác tính.

Thận trọng: phụ nữ có thai, cho con bú.

♦ **Chế Phẩm**

Omeprazol (Losec, Mopral) 20 - 40mg/ngày.

Lansoprazol (Lanzor) 15 - 30mg/ngày.

Pantoprazol (Pantoloc) 40 - 80mg/ngày.

Rabeprazol (Pariet) 10 - 20mg/ngày.

Esomeprazol (Nexium) 20 - 40mg/ngày.

Uống trước ăn 30 phút.

♦ **Phác đồ điều trị nhiễm *Helicobacter pylori***

Helicobacter pylori là xoắn khuẩn gram (-) cư trú ở ổ loét dạ dày tá tràng, làm tổn thương các tế bào niêm mạc và thoái hóa lớp dịch nhầy bảo vệ niêm mạc. Chế độ 3 thuốc gồm ức chế tiết acid (hay dùng ức chế bơm proton) phối hợp với Clarithromycin và amoxicillin (hoặc metronidazol) sử dụng 7 - 14 ngày dung nạp tốt và đạt tỉ lệ loại trừ Hp cao.

Chế độ loại trừ HP	Liều dùng	Thời gian (ngày)	Ghi chú
Clarithromycin Amoxicillin Ức chế bơm proton	500mg x 2/ngày 1g x 2/ngày 2/ngày	7-14 ngày	Sau thời gian tiệt trừ HP phải điều trị duy trì kháng tiết acid với liều phân nửa trong thời gian 3 tuần đối với loét tá tràng hoặc 5-7 tuần đối với loét dạ dày.
Clarithromycin Metronidazol Ức chế bơm proton	500mg x 2/ngày 500mg x 2/ngày 2/ngày	7-14 ngày	

Liều dùng ức chế bơm proton: omeprazol 20mg, esomeprazol 20mg, lansoprazol 30mg, rabeprazol 20mg, pantoprazol 40mg.

2.2 Nhóm tác động vào quá trình bảo vệ niêm mạc dạ dày

2.2.1 Sucralfat (*Aluminium sucrose sulfat*)

Biệt dược: Ulear, Sucrafar.

Công thức $C_{12}H_{60}O_{11} [SO_3Al(OH)_5^+]_8.H_2O$

♦ **Tính chất**

Là một phức hợp của đường sucrose với sulfat và nhôm, rất ít được hấp thu qua đường tiêu hóa.

♦ **Cơ chế tác dụng**

Tạo hàng rào che chở, bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Kích thích sản sinh prostaglandin có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Ức chế trực tiếp pepsin.

♦ **Chỉ định**

Loét dạ dày tá tràng.

Làm giảm hoặc ngăn ngừa loét do thuốc chống viêm không steroid.

Trào ngược dạ dày thực quản.

♦ **Tác dụng không mong muốn**

Táo bón, khô miệng.

♦ **Tương tác thuốc**

Làm giảm sinh khả dụng của các thuốc dùng đường uống, gắn với phosphat và protein thức ăn nên uống lúc bụng đói.

Tránh uống chung với các thuốc kháng acid.

♦ **Chế phẩm**

Ulcars, Carafate, Sucrafar dạng uống viên nén 1g x 4/ngày (uống 1h trước mỗi bữa ăn và trước khi đi ngủ) trong 4-8 tuần. Do có nhiều thuốc làm lành vết loét hiệu quả hơn nên ngày nay ít dùng thuốc này.

2.2.2 Các Prostaglandin

♦ **Cơ chế tác dụng**

Kích thích tế bào nhầy tiết chất nhầy và bicarbonat.

Duy trì lưu lượng máu đến niêm mạc dạ dày.

Kích thích tăng sinh tế bào niêm mạc dạ dày.

Giảm sản xuất histamin nên giảm tiết acid.

♦ **Chỉ định**

Viêm loét đường tiêu hóa.

Phòng ngừa loét do phải dùng NSAID dài hạn.

♦ **Tác dụng phụ**

Đau bụng, tiêu chảy, chuột rút, co thắt tử cung.

♦ **Chống chỉ định**

Phụ nữ có thai.

♦ **Chế phẩm**

Misoprostol (cytotec) 200µg/lần x 4 lần/ngày, uống lúc no để tránh tiêu chảy.

Do misoprostol có một số độc tính lại thêm dùng nhiều lần nên hiện nay trị VLDDTT do NSAID thì dùng ức chế bơm proton hiệu quả và dễ dung nạp hơn.

2.3 Thuốc dùng hỗ trợ

Trong điều trị VLDDTT, ngoài các thuốc kể trên người bệnh còn có thể được chỉ định dùng thêm:

Thuốc chống co thắt: Drotaverin (*No-spa*), Buscopan để giúp giảm đau nhanh.

Thuốc an thần: để chống stress là yếu tố làm mất sự cân bằng giữa quá trình hủy hoại và quá trình bảo vệ (stress làm tăng tiết acid dịch vị). Thuốc được dùng: Sulpiride (*Dogmatil*), diazepam (*Seduxen*).

THUỐC PHA DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN VÀ CÁC CHẾ PHẨM THAY THẾ HUYẾT TƯƠNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Nêu được vai trò của nước trong cơ thể; định nghĩa, phân loại dung dịch tiêm truyền và các chế phẩm thay thế huyết tương.
- ◆ Trình bày được tính chất, tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, bảo quản dung dịch tiêm truyền và các chế phẩm thay thế huyết tương.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1 VAI TRÒ CỦA NƯỚC TRONG CƠ THỂ

Nước chiếm 70% trọng lượng cơ thể, được phân bố 50% trong các tế bào và 20% ngoài tế bào (5% ở huyết tương, 15% ở khoảng gian bào). Nước là môi trường cho các hợp chất hóa học có trong cơ thể tồn tại và thực hiện vai trò của chúng, tham gia đào thải các chất cặn bã của các quá trình chuyển hóa trong cơ thể.

Khi cơ thể bị tiêu chảy, mất máu sẽ làm mất nhiều nước, gây ra những rối loạn sinh lý. Khi đó, cần phải sử dụng các dịch truyền để bù nước, cung cấp dinh dưỡng, bổ sung chất điện giải. Đó là một trong những biện pháp hữu hiệu trước tiên để lập lại thăng bằng cho cơ thể.

1.2 DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN

1.2.1 Định nghĩa

Dung dịch tiêm truyền là những dung dịch thuốc vô khuẩn, không có chí nhiệt tố, dùng để tiêm với khối lượng lớn vào cơ thể, phần lớn được truyền nhỏ giọt vào tĩnh mạch.

1.2.2 Phân loại

Căn cứ vào mục đích điều trị, có thể chia các thuốc tiêm truyền thành 4 loại sau:

- Dung dịch bù nước, chất điện giải: dung dịch Natri clorid (0.9%, 3%, 10%, 30%), Kali clorid 2%, Ringer lactat...
- Dung dịch chống toan huyết: dung dịch Natri hydrocarbonat 1.4%...
- Dung dịch cung cấp chất dinh dưỡng cho cơ thể: dung dịch Glucose 5%, Glucose ưu trương (20%, 30%, 40%), Moriamin, Alvesin, Nutrisol, Evasol, Cavaplasma, Intralipid...

- Dung dịch thay thế huyết tương để duy trì huyết áp, chống trụy tim mạch: Dextran, Subtosan, Plasma.

1.2.3 Những lưu ý khi sử dụng dung dịch tiêm truyền

Khi dùng dung dịch tiêm truyền, bệnh nhân có thể bị shock.

Nguyên nhân: có thể do

- Chất lượng thuốc
- Dây truyền dịch
- Tốc độ truyền
- Cơ địa mẫn cảm...

Để hạn chế tai biến này, khi sử dụng cần lưu ý:

- Kiểm tra thuốc, nhãn, hạn dùng và chất lượng thuốc
- Chai có nút đã châm kim thì không được dùng
- Loại ưu trương chỉ tiêm tĩnh mạch
- Khi sử dụng cần cách thủy chai thuốc đến 37-38°C (Plasma, Subtosan)
- Theo dõi bệnh nhân suốt thời gian truyền dịch để phát hiện và xử lý kịp thời nếu bị shock.

2. MỘT SỐ THUỐC VÀ CHẾ PHẨM THƯỜNG DÙNG

2.1 NATRI CLORID - NaCl

2.1.1 Tính chất

Tinh thể hình lập phương không màu hoặc bột kết tinh trắng, không mùi, vị mặn, dễ hút ẩm chảy nước, rất dễ tan trong nước và glycerin, hơi tan trong ethanol.

2.1.2 Tác dụng

Là thành phần cơ bản trong các chất điện giải của cơ thể, đặc biệt là trong máu; có vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh quá trình thẩm thấu và khuếch tán các chất trong cơ thể. Ngoài ra, dùng ngoài có tác dụng sát khuẩn.

2.1.3 Chỉ định

- Pha dung dịch tiêm truyền để bù nước và chất điện giải khi cơ thể bị mất máu, mất nước nhiều do chấn thương, phẫu thuật, tiêu chảy, nôn, tắc ruột, liệt ruột cấp.
- Pha dung dịch để lau rửa vết thương, vết loét, súc miệng khi bị viêm họng,...

2.1.4 Chống chỉ định

- Người bị phù nề, cao huyết áp.

- Dung dịch ưu trương không tiêm bắp và dưới da.

2.1.5 Liều dùng

Tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền nhỏ giọt tĩnh mạch, uống, dùng ngoài tùy theo mục đích điều trị.

- Trường hợp mất máu, mất nước: 200-500ml dung dịch 0.9%, tiêm dưới da hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

- Trường hợp giảm Natri huyết, tắc ruột cấp, liệt ruột sau phẫu thuật: 10-20ml dung dịch 10%, tiêm tĩnh mạch chậm, sau vài giờ thì lặp lại liều như trên.

- Dùng ngoài để súc miệng, rửa vết thương: dung dịch 2-4%.

2.1.6 Bảo quản

Trong chai lọ hoặc túi PE được hàn kín, để nơi khô ráo, chống ẩm.

2.2 KALI CLORID - KCl

2.2.1 Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể không màu, không mùi, vị mặn chát, dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol.

2.2.2 Tác dụng

Cung cấp K^+ cần cho hiện tượng co cơ và chức năng ở màng tế bào, tăng thải trừ NaCl và giúp lợi tiểu.

Ngoài ra, còn có tác dụng đối kháng với Ca^{2+} và các glycoside tim.

2.2.3 Chỉ định

- Phòng và điều trị các trường hợp cơ thể bị thiếu hụt Kali (thích hợp nếu có kèm giảm Clo huyết) như: nhược cơ, hạ huyết áp, rối loạn cơ tim, tiêu chảy, mệt mỏi, chuột rút.

- Thay thế muối ăn trong chế độ ăn nhạt để làm giảm lượng Natri.

2.2.4 Chống chỉ định

Suy thận cấp mạn kèm tiểu ít, bệnh Addison (suy vỏ thượng thận mạn), toan huyết do đái tháo đường.

2.2.5 Liều dùng

Người lớn: uống 2-12g/ngày, chia làm 3-4 lần, vào các bữa ăn.

Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong trường hợp cấp cứu do hạ Kali huyết, liều lượng theo chỉ định của bác sĩ điều trị.

2.2.6 Thận trọng

- Theo dõi kiểm tra hệ tim mạch, định lượng Kali huyết trong khi dùng thuốc.
- Phải dùng rất thận trọng đối với bệnh nhân có tổn thương cơ tim.

2.2.7 Bảo quản

Đựng trong chai lọ nút kín, để nơi khô ráo, chống ẩm.

2.3 DUNG DỊCH RINGER LACTAT

2.3.1 Thành phần

Là dung dịch đa chất điện giải. Trong 1000ml dung dịch có:

Natri clorid	6g
Calci clorid	0.4g
Kali clorid	0.4g
Natri lactat	3.1g
Nước vã	1000ml

2.3.2 Tác dụng

- Đảm bảo sự tái cân bằng nước và các chất điện giải.
- Góp phần điều hòa sự cân bằng acid-base trong huyết tương do ion lactat ($\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-$) chuyển hóa nhanh thành HCO_3^- .

2.3.3 Chỉ định

Bù nước và các chất điện giải trong các trường hợp: tiêu chảy, bỏng nặng..., nhất là trong và sau phẫu thuật.

2.3.4 Liều dùng

- Người lớn: 500-1000ml, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.
- Trẻ sơ sinh nặng từ 2-10kg: khoảng 125ml, truyền tĩnh mạch.
- Trẻ em nặng 11-40kg: 350ml, truyền tĩnh mạch.

2.3.5 Bảo quản

Để nơi mát, kiểm tra chất lượng và theo dõi hạn dùng.

2.4 NATRI HYDROCARBONAT - NaHCO_3

Tên khác: Natribicarbonat

2.4.1 Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị mặn hơi nồng, tan trong nước, không tan trong ethanol 96°, dung dịch có phản ứng kiềm nhẹ.

2.4.2 Tác dụng

Dung dịch 1.4% là một chất kiềm hóa cung cấp các ion Na^+ và HCO_3^- , góp phần điều hòa cân bằng acid-base của huyết tương.

- Liều > 2g, uống sau bữa ăn: giúp trung hòa acid dịch vị.
- Liều < 2g, uống trước bữa ăn: làm tăng tiết dịch vị.

2.4.3 Chỉ định và liều dùng

- Chống toan huyết trong đái tháo đường hoặc do ngộ độc thuốc, thức ăn: 500-1000ml dung dịch 1.4%, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm.
- Điều trị chứng khó tiêu do thiếu acid dịch vị: 0,5-1,5g/lần, 1 - 2 lần/ngày, uống trước bữa ăn.

2.4.4 Chống chỉ định

Các trường hợp nhiễm kiềm chuyển hóa, nhiễm kiềm hô hấp, tăng Natri huyết, suy tim, phù, cao huyết áp, tổn thương thận và đang dùng thuốc lợi tiểu gây nhiễm kiềm (Spironolacton)

2.4.5 Tác dụng phụ

- Uống: gây đầy bụng do giải phóng CO_2 .
- Tiêm truyền tĩnh mạch: gây nhiễm kiềm hóa (nếu dùng kéo dài).

2.4.6 Thận trọng

Cần đặc biệt chú ý đến khả năng giảm Kali huyết. Có nguy cơ tăng Natri huyết dễ dẫn đến nguy cơ phù phổi.

2.4.7 Bảo quản

Đựng trong chai lọ nút kín, để nơi mát, tránh ánh sáng, tương kỵ với acid. Hạn dùng thường là 2 năm.

2.5 GLUCOSE

Tên khác: D-glucose, Dextrose

2.5.1 Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi, vị ngọt mát, dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol, không tan trong ether.

Cấu trúc phân tử có chứa nhóm aldehyd nên có tính khử, khi bị đốt cháy có mùi thơm của đường cháy.

2.5.2 Tác dụng

- Cung cấp năng lượng cho cơ thể để duy trì sự sống: 1g glucose cho 4kcal.
- Tăng khả năng chống độc ở gan khi cơ thể bị nhiễm độc, nhiễm khuẩn.
- Có tác dụng lợi tiểu nhẹ.

2.5.3 Chỉ định

- Trợ lực cơ thể khi bị mất máu, mất nước, trụy tim mạch, nhiễm độc, nhiễm khuẩn.
- Bệnh về đường tiêu hóa không ăn uống được.
- Phối hợp với xanh methylen để giải độc Cyanid.

2.5.4 Chống chỉ định

Không tiêm bắp và dưới da các dung dịch glucose 10%, 20%, 30%.

2.5.5 Liều dùng

Uống, tiêm, tiêm truyền. Liều lượng tùy theo từng trường hợp.

- Mất máu, mất nước nhiều, trụy tim mạch, nhiễm khuẩn, ngộ độc Cyanid: 200-500ml dung dịch glucose 5%, truyền tĩnh mạch.
- Ngộ độc thuốc (thuốc mê, thuốc ngủ, arsen, insulin,...), nhiễm khuẩn cấp, viêm gan, xơ gan: 20-100ml dung dịch glucose 20%, 30%/lần, tiêm tĩnh mạch chậm.

2.5.6 Bảo quản

Đựng trong chai lọ nút kín hoặc túi PE, để nơi khô ráo, thoáng mát.

2.6 ALVESIN

2.6.1 Thành phần

Alvesin được đóng chai 500ml. Thành phần có đủ 8 amino acid thiết yếu (Alanin, Leucin, Iso- Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan) và các amino acid khác (Glycin, Arginin, Histidin, Acid Aspatic, Acid Glutamic), Sorbitol và một số muối khoáng (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , CH_3COO^- , Cl^-),...

2.6.2 Tác dụng

Cung cấp acid amin và một số ion cần thiết cho cơ thể.

2.6.3 Chỉ định

Cơ thể thiếu hụt protein do rối loạn hấp thu hoặc nhu cầu cao, trẻ em suy dinh dưỡng.

2.6.4 Chống chỉ định

Kali huyết tăng, suy thận nặng.

2.6.5 Liều dùng

- Người lớn: 500ml/ngày, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm.

- Trẻ em: 25-50ml/kg/ngày.
- Trẻ sơ sinh: 100ml/ngày.

2.6.6 Bảo quản

Đề nơi mát, tránh ánh sáng, theo dõi hạn dùng.

2.7 DEXTRAN

Tên khác: Rheomacrodex, Plasmodex, Dextraven

2.7.1 Nguồn gốc

Dextran là một polysaccharid có phân tử lượng lớn từ 40.000-70.000 đơn vị carbon, được điều chế từ đường saccarose nhờ hoạt động của một số loài vi khuẩn như *Leuconostoc mesenteroides* hoặc *Leuconostoc dextraniticum*.

Dextran dùng trong y học gồm 2 loại:

- Dextran có phân tử lượng 70.000 đơn vị carbon.
- Dextran có phân tử lượng 40.000 đơn vị carbon.

2.7.2 Tính chất

Bột trắng, xốp nhẹ, không mùi, không vị; tan được trong nước, nhất là nước nóng (70 - 80⁰) tạo thành dung dịch trong suốt hoặc hơi đục, có độ nhớt cao, không tan trong ethanol.

2.7.3 Tác dụng

Do có độ nhớt cao nên có tác dụng duy trì áp lực động mạch, đảm bảo cho sự lưu thông tuần hoàn, không có tác dụng dinh dưỡng.

2.7.4 Chỉ định

Thay thế huyết tương trong các trường hợp mất máu nhiều do: sinh đẻ, phẫu thuật, tai nạn, xuất huyết nặng, bỏng nặng,...

2.7.5 Chống chỉ định

Cao huyết áp do thận, xuất huyết não, suy tim, viêm thận.

2.7.6 Liều dùng

- Người lớn: 500-1500ml dung dịch 6% hoặc 10%, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm (không quá 60 giọt/phút).
- Trẻ em: 10-20ml/kg/ngày.

2.7.7 Thận trọng

Nếu thấy dung dịch Dextran bị đục thì có thể đun nóng, thấy dung dịch trong thì vẫn dùng được.

2.7.8 Bảo quản

Đựng trong chai lọ nút kín, để nơi mát (10-20°C).

2.8 HUYẾT TƯƠNG KHÔ

Tên khác: Normal Human Plasma, Plasma sec.

2.8.1 Nguồn gốc

Plasma sec được chế tạo từ huyết tương người bằng cách sấy chân không hay cô lạnh trong điều kiện tuyệt đối vô khuẩn với dung dịch glucose (nhằm tránh phân hủy protein và tăng độ tan). Có thành phần tương tự thành phần của máu người trừ huyết cầu.

2.8.2 Tính chất

Kết tinh dạng mảnh màu trắng ngà hoặc vàng nhạt, tan trong nước, dung dịch không trong.

2.8.3 Tác dụng

Thay thế huyết tương của cơ thể.

2.8.4 Chỉ định

Cấp cứu khi mất máu nhiều do phẫu thuật, tai nạn, shock do chấn thương, bỏng, bệnh nhân bị giảm protein huyết.

2.8.5 Chống chỉ định

Viêm màng trong tim, viêm nghẽn tĩnh mạch, viêm thận cấp, xuất huyết não.

2.8.6 Liều dùng

Tiêm tĩnh mạch, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch. Liều lượng theo chỉ định của bác sĩ.

Dạng thuốc: bột đông khô, đóng chai 500ml, có kèm theo một chai nước cất để hòa tan khi dùng.

2.8.7 Tác dụng phụ

Gây dị ứng nhẹ, mẫn cảm.

2.8.8 Bảo quản

Đựng trong chai lọ nút kín, để nơi mát (không quá 25°C), chống ẩm, tránh ánh sáng.

THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ, CHỐNG CO GIẬT

MỤC TIÊU

- ◆ Trình bày được khái niệm và cách phân loại thuốc an thần, gây ngủ, chống co giật.
- ◆ Nêu được cách sử dụng một số thuốc an thần, gây ngủ, chống co giật thường dùng.

NỘI DUNG

1. KHÁI NIỆM

Thuốc ngủ là thuốc ức chế thần kinh trung ương, tạo ra trạng thái buồn ngủ và đưa dần đến giấc ngủ tương tự giấc ngủ sinh lý.

Thuốc an thần là thuốc làm giảm kích thích thần kinh trung ương, làm giảm quá trình hưng phấn ở vỏ não. Dựa vào mức độ và phạm vi tác dụng có thể chia thuốc an thần ra làm hai nhóm:

Thuốc an thần chủ yếu (thuốc liệt thần, thuốc an thần mạnh) có tác dụng làm giảm kích thích xúc cảm, làm mất cảm giác lo âu, căng thẳng, làm giảm ý thức hoang tưởng, ảo giác và các hội chứng thần kinh khác được dùng để điều trị các chứng loạn tâm thần, các cơn hưng cảm.

Thuốc an thần thứ yếu (thuốc an thần nhẹ) có tác dụng làm giảm sự xúc cảm và hội họp, làm giảm cảm giác lo âu, bồn chồn và căng thẳng thần kinh.

Trên thực tế, tác dụng của thuốc an thần và thuốc ngủ rất khó phân định rõ ràng vì phần lớn các thuốc ngủ khi dùng ở liều nhỏ có tác dụng an thần và ngược lại một số thuốc an thần khi dùng ở liều cao lại có tác dụng gây ngủ.

Thuốc chống co giật là thuốc có tác dụng ngăn ngừa các trạng thái co giật trong cơn động kinh hoặc cơn co cứng ở bệnh uốn ván. Đa số các thuốc chống co giật đều có tác dụng gây ngủ.

Nói chung các thuốc an thần, gây ngủ, chống co giật đều là những thuốc chữa triệu chứng khi sử dụng phải phối hợp với thuốc chữa nguyên nhân và không dùng thuốc trong thời gian dài để tránh hiện tượng quen thuốc, lạm dụng thuốc. Phải quản lý thuốc chặt chẽ để tránh sử dụng vào những mục đích phi y học.

Lưu ý: Nếu như giấc ngủ tự nhiên là quá trình bù đắp, hồi phục và đổi mới thì giấc ngủ do thuốc là quá trình kệt kiệt do cơ thể phải tiến hành chống độc. Giấc ngủ tự

nhiên bảo tồn năng lượng, còn giấc ngủ do thuốc tiêu phí năng lượng. Sau giấc ngủ tự nhiên, các cơ bắp khỏe hơn, ý chí được tăng cường; còn sau giấc ngủ do thuốc, các cơ yếu và run, ý chí bị cùn mòn đi.

2. CÁC NHÓM THUỐC

2.1. Thuốc thuộc dẫn xuất Barbituric

Thuốc nhóm này có tác dụng an thần, gây ngủ và chống co giật. Tùy theo cấu trúc mà có sự khác nhau về cường độ tác dụng, thời gian tác dụng và thậm chí cả tác dụng. Một số thuốc còn có tác dụng gây mê.

Dựa vào thời gian tác dụng chia các barbiturat thành 4 nhóm

Nhóm thuốc	Thời gian tác dụng	Thuốc điển hình
Tác dụng dài	8 - 12 giờ	Phenobarbital, barbital, butabarbital
Tác dụng trung bình	4 - 8 giờ	Amobarbital, pentobarbital, heptabarbital
Tác dụng ngắn	1 - 3 giờ	Hexobarbital, secobarbital
Tác dụng rất ngắn	1/2 - 1 giờ	Thiopental, thiobarbital

2.2. Thuốc thuộc dẫn xuất Benzodiazepin

Các dẫn xuất Benzodiazepin đều có tác dụng an thần, gây ngủ nhưng do cường độ tác động của chúng khác nhau nên để tiện sử dụng có thể chia thành:

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

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

2.3. Nhóm khác:

Sulpiride (Dogmatil), Clopromazin (Largactil), Meprobamat (Andaxin), thuốc từ thảo mộc như: bình vôi (rotundin), lạc tiên (viên an thần lạc tiên), vông nem (mimosa), sen vông (sevona), tâm sen, táo nhân...

3. MỘT SỐ THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ, CHỐNG CO GIẬT THÔNG DỤNG

3.1. PHENOBARBITAL (*Gardenal, Luminal*)

Tác dụng

Trên thần kinh: ức chế thần kinh trung ương nên có tác dụng an thần, gây ngủ hoặc gây mê (tùy theo loại barbiturat, liều lượng, cách dùng).

Làm dẫn cơ, chống co giật (đôi kháng với tác dụng co giật của strychnin, pentetrazon...), chống động kinh cơn lớn.

Trên hô hấp: ức chế trung tâm hô hấp ở hành não nên làm giảm biên độ và tần số các nhịp thở.

Trên tuần hoàn: liều gây mê làm giảm lưu lượng tim, hạ huyết áp. Liều độc: ức chế tim.

Tác dụng phụ

Dùng lâu gây quen thuốc hoặc nghiện thuốc, uể oải, nhức đầu, mất điều hòa động tác, huyết áp giảm, nổi mẩn.

Với liều gắp 5 – 10 lần liều gây ngủ sẽ gây ngộ độc: mất dần phản xạ, đồng tử giãn, dẫn mạch da, thân nhiệt hạ, giảm huyết áp động mạch, nhịp thở chậm và nông, tím xanh sau đó hôn mê rồi chết do liệt hô hấp, trụy tim mạch, vô niệu, phù não.

Chỉ định

Các trạng thái mất ngủ nặng.

Bệnh động kinh (cơn lớn) hoặc các chứng co giật (do uốn ván, ngộ độc strychnin,...)

Dùng trong tiền mê.

Cơn đau thắt ngực, nhức nửa đầu, rối loạn thần kinh thực vật.

Chống chỉ định

Suy hô hấp, suy gan nặng.

Mẫn cảm với thuốc.

Dạng thuốc

Viên 10mg, 50mg, 100mg. Ống tiêm 40mg, 200mg.

Liều dùng

Điều trị mất ngủ: uống 100 – 200 mg/lần vào buổi tối (30 phút trước khi ngủ).

Làm thuốc an thần: 10 – 30 mg/lần x 2 – 3 lần/24 giờ.

Điều trị động kinh: bắt đầu 50 mg/lần x 2 – 3 lần/ngày, sau tăng dần liều cho đến khi cắt cơn. (nhưng không quá 0,6g/ngày). Sau đó giảm liều dần.

Liều tối đa người lớn: 300 mg/lần; 600mg/24 giờ.

Chú ý

Trong thời gian dùng thuốc không lái xe uống rượu.

Trong điều trị động kinh không ngừng thuốc đột ngột.

Cần nhắc kỹ khi dùng cho người có thai.

Là thuốc độc dùng để tự sát, không được kê quá 3 ngày cho người mất ngủ.

3.2. DIAZEPAM (*Seduxen, Valium, Faustan*)

Tác dụng

Chủ yếu là an thần, chống lo âu, làm dễ ngủ.

Chống co giật và làm dẫn cơ.

Tăng cường tác dụng của rượu, thuốc ngủ.

Tác dụng phụ

Khi nồng độ trong máu cao hơn liều an thần, đạt tới liều gây ngủ có thể gặp uể oải, động tác không chính xác, lú lẫn, miệng khô đắng, giảm trí nhớ. Có thể gây dị ứng ngoài da, rối loạn kinh nguyệt.

Chỉ định

Các trường hợp lo âu, hồi hộp, khó ngủ do căng thẳng.

Động kinh thể nhẹ, sản giật, uốn ván.

Các bệnh về tim mạch (tăng huyết áp, rối loạn mạch vành).

Gây mê hồi sức (lo âu trước khi mổ, kích động sau mổ).

Chống chỉ định

Nhược cơ (do tác dụng ức chế thần kinh và dẫn cơ).

Suy hô hấp, suy gan.

Phụ nữ có thai trong ba tháng đầu, đang cho con bú.

Dị ứng với các dẫn chất benzodiazepin.

Dạng thuốc

Thuốc uống: viên nén: 2 mg, 5 mg, 10 mg; viên nang: 2 mg, 5 mg, 10 mg.

Thuốc tiêm: Ống tiêm 5mg/1ml, 10 mg/2 ml, lọ 50 mg/10 ml.

Thuốc trực tràng: Viên đạn 5 mg, 10 mg; dạng ống thụt hậu môn 5 mg, 10 mg.

Cách dùng, liều lượng

Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, đặt hậu môn.

Khi lo lắng, khó ngủ: 5 – 20 mg/ngày chia 3 – 4 lần.

Động kinh: tiêm tĩnh mạch 10mg/lần chia 1 – 2 lần/ngày.

Bệnh uốn ván: tiêm tĩnh mạch 20 – 30 mg/24 giờ chia 2 – 8 lần/ngày.

Chú ý

Dùng đúng chỉ định (chỉ dùng khi thật cần thiết).

Kiêng rượu trong thời gian dùng thuốc.

Tránh dùng cho người lái xe hoặc đang vận hành máy móc.

3.3. MEPROBAMAT (*Andaxin*)

Tác dụng

Ức chế thần kinh trung ương: an thần mạnh như barbiturat nhưng tác dụng ngắn hơn.

Kéo dài tác dụng của thuốc mê, thuốc ngủ.

Chống co giật, làm mềm cơ (dẫn cơ trung ương).

Tác dụng phụ

Ít độc nhưng đôi khi cũng gây tai biến

Viêm da đỏ do dị ứng, rối loạn tiêu hóa, giảm bạch cầu đa nhân.

Dùng liều cao có thể chóng mặt, chảy máu mao mạch dưới da.

Nhiễm độc với liều 4 - 5 g, hôn mê, trụy tim mạch, trụy hô hấp.

Chỉ định

An thần chống các trạng thái căng thẳng thần kinh, bồn chồn, lo âu, mất ngủ.

Động kinh cơn nhỏ.

Dùng chuẩn bị trước khi mổ làm cho người bệnh bớt lo lắng, sợ hãi.

Điều trị suy nhược thần kinh.

Làm dẫn cơ trong các chứng co thắt.

Chống chỉ định

Dị ứng với thuốc, thiếu năng phổi, suy hô hấp, phụ nữ cho con bú.

Dạng thuốc

Viên 200 mg, 400 mg.

Cách dùng và liều lượng

Người lớn uống 400 mg/ngày x 2 – 4 lần/ngày.

3.4. CLOPROMAZINE (*Aminazin, Largactil*)

Tác dụng

Trên thần kinh trung ương: có tác dụng ức chế làm giảm cảm xúc, giảm sáng kiến, giảm ảo giác, thao cuồng, vật vã, chậm phản ứng với các kích thích bên ngoài và gây buồn ngủ.

Trên thần kinh thực vật: ức chế do làm liệt hạch và giảm hoạt động thần kinh giao cảm, phó giao cảm (dẫn đồng tử, giảm tiết dịch vị, giảm tiết nước bọt, mồ hôi...), làm hạ thân nhiệt.

Kháng histamin và kháng serotonin.

Trên tuần hoàn: gây giãn mạch, hạ huyết áp (do hủy giao cảm).

Chống nôn do ức chế trung tâm nôn

Tăng cường tác dụng của thuốc ngủ, thuốc tê, thuốc mê, thuốc giảm đau loại morphin.

Chỉ định

Do có nhiều tác dụng đa dạng, clopromazin được dùng ở nhiều khoa:

Khoa tâm thần: loạn thần kinh, tâm thần phân liệt, các trạng thái kích động, thao cuồng, hoang tưởng, ảo giác, cơn co giật.

Khoa sản: sản giật (chú ý thuốc qua được rau thai).

Khoa gây mê: tiền mê, gây mê hạ thể nhiệt, hạ huyết áp.

Khoa nội: chống nôn, chống đau, an thần, chống rung tim.

Khoa da liễu: chống ngứa.

Chống chỉ định

Viêm gan vàng da, hạ huyết áp, bệnh cơ quan tạo máu, bệnh tăng nhãn áp, xơ cứng động mạch, hôn mê do rượu, thuốc ngủ...

Tác dụng không mong muốn

Gây buồn ngủ, mệt mỏi, kèm theo có các động tác không chủ động của lưỡi, mặt hàm, bàn tay.

Trầm cảm, khô miệng, táo bón, rối loạn kinh nguyệt, suy giảm tình dục, mẩn đỏ ngoài da, giảm bạch cầu, hạ huyết áp thể đứng.

Dạng thuốc

Viên 0,025; 0,05; 0,1g, ống tiêm 0,025 – 0,05 g/2ml.

Cách dùng, liều lượng

Uống 0,025 – 0,05g/ lần x 2 – 4 lần/ ngày.

Tiêm bắp 0,025 – 0,05g/ lần x 2 – 3 lần/ ngày.

Tiêm tĩnh mạch ít dùng chỉ dùng trong ngoại khoa và cơn động kinh cấp: 0,025g pha trong 10 – 25 ml dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch Natri chloride 0,9%.

Liều tối đa:

Uống, tiêm bắp: 0,15 g/lần; 0,5 g/24 giờ.

Tiêm tĩnh mạch 0,05 g/lần; 0,2 g/24 giờ.

3.5. SULPIRIDE (*Dogmatil*)

Tác dụng

Thuốc có tác dụng an thần kinh, giải ức chế, chống trầm cảm.

Chỉ định

Người loạn tâm thần, thần kinh phân liệt ở trạng thái ức chế, ảo giác, hoang tưởng, trầm uất, lãnh cảm.

Chống nôn (mạnh hơn clopromazin).

Phối hợp chữa viêm loét dạ dày tá tràng (cải thiện lưu lượng máu ở niêm mạc dạ dày, tăng trương lực cơ ở hang vị).

Thận trọng

Bệnh nhân đã biết hay nghi ngờ bị u tủy thượng thận (gây cơn tăng huyết áp).

Dùng cùng với rượu gây tụt huyết áp.

Người có động kinh (vì làm giảm ngưỡng động kinh).

Nếu có sốt cao, phải ngưng điều trị, vì dấu hiệu này có thể là một trong những yếu tố của "hội chứng ác tính của thuốc loạn thần kinh".

Tác dụng phụ

Tiết sữa, tăng cân, nữ hóa tuyến vú, bất lực hay lãnh cảm, vô kinh, phản ứng ngoại tháp, hạ huyết áp tư thế; chứng loạn vận động muộn, an thần, ngủ gật.

Dạng thuốc

Viên nén 50 mg, 200 mg.

Dung dịch uống 25mg/ml lọ 200ml.

Ống tiêm 100mg/ml.

Cách dùng, liều lượng

Đường uống.

Loạn thần, tâm thần phân liệt: 0,3 – 0,6 g/24 giờ.

Chống ảo giác, hoang tưởng: 0,6 – 1,2 g/24 giờ.

Trẻ em: dung dịch uống 5 – 10 mg/kg/ngày.

Loét dạ dày – tá tràng: 150 mg/ngày x 4 – 6 tuần.

Tiêm bắp: bệnh tâm thần cấp 0,2 – 0,6g/ngày x 2 lần.

3.6. ROTUNDIN (*Stilux, Rotunda*)

Chỉ định

An thần gây ngủ ở liều thấp.

Giảm đau, hạ sốt ở liều cao hơn.

Hỗ trợ cắt cơn nghiện ma túy.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thành phần của thuốc

Liều lượng

Người lớn

Các trường hợp lo âu, căng thẳng, mất ngủ: uống 1 - 2 viên trước khi đi ngủ.

Đau trong các bệnh đường tiêu hoá, đau khi có kinh, đau vùng kín sau khi sinh, đau đầu, sốt: uống 2 - 4 viên chia 2 lần mỗi ngày, có thể dùng tới 8 viên mỗi ngày.

Trẻ em trên 1 tuổi: 1/2 - 1 viên mỗi ngày.

THUỐC TÁC DỤNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

MỤC TIÊU

- ◆ Trình bày được khái niệm về thuốc cầm máu, sự đông máu, cơ chế đông máu.
- ◆ Nêu được tính chất, tác dụng, công dụng, chống chỉ định, liều dùng, bảo quản một số thuốc cầm máu và chống đông máu thông dụng

NỘI DUNG

A. THUỐC CẦM MÁU

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. THUỐC CẦM MÁU

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

1.2. KHÁI NIỆM VỀ SỰ 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.

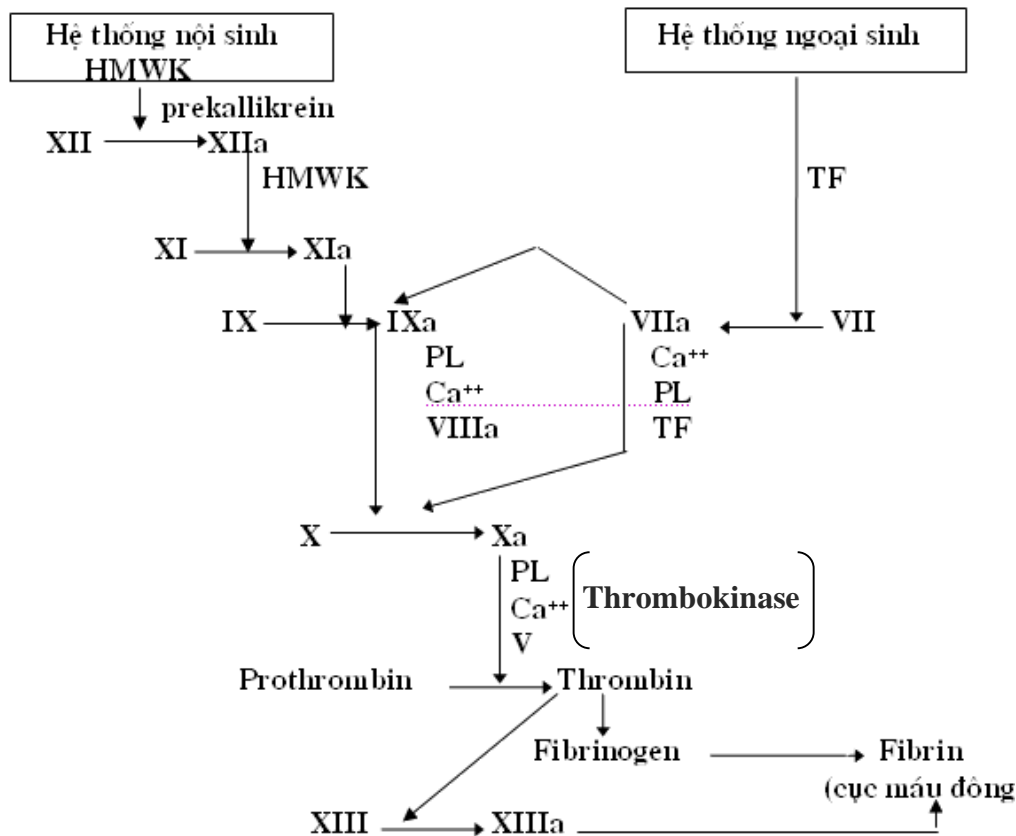
Bình thường máu chảy trong lòng mạch không đông là do trong máu có những chất chống đông, mặt khác do thành mạch nhẵn tim co bóp đẩy máu chảy đồng đều liên tục. Khi máu chảy ra khỏi cơ thể hoặc chạm vào vật thô ráp sẽ đông lại sau 2 – 4 phút. Đông máu là hiện tượng tự bảo vệ của cơ thể khi có chảy máu. Khi cơ chế đông máu bị rối loạn thì xảy ra hội chứng chảy máu nhẹ hoặc nặng.

1.3. CƠ CHẾ ĐÔNG MÁU

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 xảy ra các phản ứng sinh học liên tiếp làm hoạt hóa các yếu tố đông máu theo kiểu dây chuyền 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). Fibrin không tan kìm huyết cầu trong mạng lưới dày đặc, dần dần co thắt lại, làm cho máu đông.



Sơ đồ tóm tắt quá trình đông máu

2. CÁC THUỐC CẦM MÁU

2.1. CALCI CLORID

Tính chất

Tinh thể không màu, không mùi, vị chát, hơi đắng, dễ hút ẩm, dễ tan trong nước, khi tan làm dung dịch mát lạnh, dễ tan trong cồn 95⁰.

Tác dụng

Ca²⁺ cần để hoạt hóa các yếu tố VIII, IX và X để chuyển prothrombin sang thrombin.

Cung cấp calci cho cơ thể.

Chỉ định

Cầm máu: chảy máu cam, ho ra máu, xuất huyết dưới da, chảy máu dạ dày...

Chống co giật do hạ calci huyết.

Trẻ em chậm mọc răng, chậm lớn, người có thai, cho con bú.

Chống chỉ định

Tiêm dưới da, tiêm bắp (gây hoại tử), tăng calci huyết, tăng calci niệu, sỏi mật, sỏi thận, bệnh nhân đang dùng Digitalis.

Liều dùng

Uống 2 - 4g mỗi ngày, dùng cách quãng từng thời kỳ 3 - 4 ngày, rồi nghỉ. Tiêm tĩnh mạch cho những trường hợp chảy máu: 20ml dung dịch 5%. Thuốc tiêm ra ngoài tĩnh mạch sẽ gây loét chỗ tiêm.

Chú ý

Tránh dùng liều cao cho người suy thận, thường xuyên kiểm tra calci huyết, calci niệu để dùng liều thích hợp.

Bảo quản

Nơi khô mát, chống ẩm, chống nóng.

2.2 VITAMIN K (K: KOAGULATION - ĐÔNG MÁU).

Nguồn cung cấp

Có 3 nguồn cung cấp vitamin K:

- Vitamin K1 (phytonadion, phulloquinon) có nguồn gốc thực vật.
- Vitamin K2 (menaquinon) do vi khuẩn gram âm đường ruột tổng hợp.
- Vitamin K3 (menadion) và K4 (Menadion natri diphosphat) nguồn gốc tổng hợp.

Tính chất

Vitamin K1 dạng lỏng sánh, trong suốt, màu vàng tươi, gần như không mùi. Không tan trong nước, tan trong dầu và các dung môi hữu cơ như cồn, ether, benzen, cloroform. Bị phân hủy bởi ánh sáng và các chất kiềm. Riêng vitamin K3 ở dạng muối natribisulfit hoặc muối tetra natri tan trong nước vào cơ thể bị chuyển hóa thành vitamin K2 có hoạt tính nên K3 có tác dụng chậm.

Dược động học

Vitamin K tan trong dầu, khi hấp thu cần có mặt của acid mật. Loại tan trong dầu thông qua hệ bạch huyết vào máu, còn dạng tan trong nước hấp thu đi trực tiếp vào máu. Sau hấp thu vitamin K1 tập trung nhiều ở gan và bị chuyển hóa nhanh thành chất có cực thải ra ngoài theo phân và nước tiểu.

Tác dụng

Vitamin K giúp cho gan tổng hợp các yếu tố đông máu như prothrombin (II), VII, IX và X.

Cơ chế

Bình thường, các yếu tố II, VII, IX và X ở dạng tiền chất. Khi có mặt vitamin K với vai trò cofactor cần thiết cho enzym ở microsom gan xúc tác chuyển các tiền chất thành các chất có hoạt tính.

Dấu hiệu của sự thiếu hụt

Nhu cầu hàng ngày khoảng 1 µg/kg. Khi thiếu hụt sẽ xuất hiện bầm máu dưới da, chảy máu đường tiêu hóa, răng miệng, đái ra máu, chảy máu trong sọ, kéo dài thời gian đông máu.

Chỉ định

- Thiếu vitamin K do nhiều 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
- Giải độc khi dùng quá liều các thuốc chống đông máu (coumarin, warfarin, heparin...).

Độc tính

- Mặc dù có phạm vi điều trị rộng, nhưng có thể gặp thiếu máu tan máu và chết do vàng da tan máu ở trẻ dưới 30 tháng tuổi dùng vitamin K3
- Vitamin K3 còn gây kích ứng da, đường hô hấp, gây đái albumin, gây nôn và có thể gây tan máu ở người thiếu G6PD.

Chế phẩm - Liều dùng

Vitamin K1 (Phytonadion, Phylloquinon, Phytomenadion): viên nén 5mg, ống tiêm 2mg/ml, 10mg/ml. Tùy theo chỉ định mà sử dụng với liều khác nhau. Trung bình 10 – 20 mg/ngày.

Menadion (Vitamin K3): viên nén 5mg, ống tiêm 2mg/ml. Menadion natri diphosphat (Vitamin K4).Viên nén 5mg, ống tiêm 2mg/ml. Uống tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch. Liều trung bình 15 – 20mg/ngày.

Điều trị giảm prothrombin huyết nặng: tiêm bắp 50 – 100mg/ngày.

2.3. ERGOMETRIN MALEAT

Tác dụng

Có tác dụng trực tiếp lên cơ trơn tử cung, làm co bóp tử cung, co mạch.

Chỉ định

Phòng và điều trị chảy máu sau đẻ do đờ tử cung.

Phòng băng huyết trong và sau nạo thai.

Tác dụng phụ

Tăng huyết áp, nếu tiêm nhiều lần và liên tiếp vào cơ tử cung có thể gây hoại tử.

Chống chỉ định

Cao huyết áp, suy gan thận nặng.

Liều dùng

Biệt dược: Ergonovin, Ergobazin

Tiêm tĩnh mạch 1 ống (1ml: 0,2mg)/ngày.

Tiêm bắp 1 – 3 ống/ngày. Hạn hữu có thể tiêm 1 ống vào thành hoặc cổ tử cung.

Liều tối đa: 0,5 mg/lần, 1 mg/ngày.

Chú ý

Phải chắc chắn rau thai đã ra hết mới được tiêm thuốc.

Bảo quản

Thuốc hướng thần, tránh ánh sáng, chống ẩm.

2.4. ERGOTAMIN TARTRAT

Tác dụng

Cơ tử cung như ergometrin nhưng kéo dài hơn, co thắt mạch máu não.

Chỉ định

Cầm máu trong sản khoa như ergometrin.

Điều trị đau nửa đầu (do sự dẫn các mạch máu não gây ra cơn đau).

Chống chỉ định

Như ergometrin, suy tuần hoàn ngoại vi, bệnh mạch vành, xơ vữa mạch, có thai.

Liều dùng

Biệt dược: Ergotartrat, Rigetamin.

Uống 1 – 6mg/ngày, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 1 – 2 ống (0,2 – 0,5mg), không quá 7 ngày.

Bảo quản

Thuốc hướng thần, chống ẩm, tránh ánh sáng.

2.5 OXYTOCIN

Nguồn gốc

Là hormon do thùy sau tuyến yên tiết ra hoặc tổng hợp.

Tác dụng

Gây co bóp tử cung giúp thai ra nhanh, rửa thia bong nhanh, tử cung co hồi lại nhanh và cầm máu.

Chỉ định

Gây chuyển dạ trong trường hợp cần lấy thai ra mà chưa có chuyển dạ (vỡ ối sớm, thai chết lưu, phá thai).

Hỗ trợ chuyển dạ trong trường hợp cơn co tử cung yếu và thưa.

Phòng và điều trị băng huyết sau đẻ do đờ tử cung, tử cung co hồi không tốt sau đẻ, sau mổ lấy thai.

Tai biến

Dùng quá liều gây cơn co mạnh thai thiếu oxy bị ngạt, vỡ tử cung, ngộ độc thuốc.

Chống chỉ định

Chuyển dạ tử cung dọa vỡ, thai ngang, hẹp khung chậu.

Thận trọng

Người cao huyết áp, đẻ nhiều lần, sinh đôi hay sinh ba, ngôi thế thất thường, đã mổ tử cung để lấy thai.

Liều dùng

Biệt dược: Pitocin, Syntocinon

Cầm máu: tiêm bắp 5 – 10 UI hoặc tiêm vào cơ tử cung 2 – 5UI.

Thúc đẻ: Truyền tĩnh mạch chậm 5UI/500 ml glucose 5%. Có thể dùng 30 UI/ngày.

2.6. CÁC THUỐC KHÁC

2.6.1. COAGULEN

Là tinh chất máu toàn phần, đặc biệt có tinh chất của tiểu cầu. Dùng trong ngoại khoa ở người bệnh ưa chảy máu và trong những trạng thái chảy máu (ban chảy máu, đi ngoài ra máu v.v...).

Uống 1 - 5 ống mỗi ngày (ống 20ml). Hemocoagulen: ống tiêm 5ml. Trường hợp nặng, có thể tiêm tới 4 ống mỗi ngày.

2.6.2. 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.

2.6.3. 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.

2.6.7. VITAMIN P (FLAVONOID, RUTOSID RUTIN VÀ DẪN XUẤT)

Rutosid và dẫn xuất nguồn gốc thực vật có hoạt tính vitamin P đều giảm tính thấm thành mạch và làm tăng sức kháng mao mạch... Uống 20 - 40mg mỗi ngày, chữa giòn mao mạch và tăng tính đàn hồi mạch máu.

B. THUỐC CHỐNG ĐÔNG MÁU

Trên lâm sàng hay dùng ba nhóm thuốc sau:

- ◆ Thuốc ức chế sự tổng hợp của các yếu tố đông máu ở gan (yếu tố II, VII, IX, X): dẫn xuất coumarin.
- ◆ Thuốc ức chế tác dụng của các yếu tố đông máu: heparin.
- ◆ Thuốc chống kết tập tiểu cầu: aspirin, dipyridamol, ticlopidin, clopidogel.

1. DẪN XUẤT CỦA COUMARIN

Warfarin, Acenocoumarol, Dicoumarol.

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thuốc có thể đi qua rau thai, qua sữa.

Tác dụng

Thuốc kháng vitamin K.

Chỉ định

Phòng hoặc chữa bệnh tắc nghẽn mạch như: viêm tĩnh mạch, tắc mạch phổi, nhồi máu cơ tim.

Độc tính

- ◆ Dùng liều cao, kéo dài gây rối loạn thẩm phân mao mạch, xuất huyết, rất nguy hiểm ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng, chấn thương, cao huyết áp.
- ◆ Dị ứng, rụng tóc, viêm gan, thận, tăng bạch cầu ưa acid, nhưng lại giảm hoặc mất bạch cầu hạt, nước tiểu đỏ màu da cam.
- ◆ Nồng độ thuốc trong rau thai và trẻ em bú mẹ cao có thể gây xuất huyết cho thai nhi và trẻ bú mẹ. Nếu uống thuốc vào 3 tháng đầu thai kỳ có thể gây cho trẻ sơ sinh một số dị thường ở mũi, mắt, xương.
- ◆ Khi quá liều hoặc ngộ độc dẫn xuất coumarin dùng vitamin K để điều trị.

Chống chỉ định

Phụ nữ có thai, cho con bú; cao huyết áp, viêm tụy cấp; loét dạ dày - tá tràng tiến triển; tai biến mạch máu não và tọng chảy máu.

Tương tác thuốc

Thuốc làm giảm hấp thu coumarin qua ống tiêu hóa

Thuốc làm tăng pH dạ dày, thuốc nhuận tràng, thuốc kháng cholinergic, dầu parafin, than hoạt, cholestyramin (tạo phức với coumarin).

Thuốc đẩy coumarin ra khỏi protein - huyết tương

Clofibrat, phenylbutazon, sulfa mid, tolbutamid, salicylat, acid ethacrynic

Thuốc ức chế chuyển hóa coumarin ở microsom gan

Allopurinol, chloramphenicol, cimetidin, diazepam, metronidazol, phenylbutazon, sulfipyrazon, thuốc chống trầm cảm loại ba vòng.

Thuốc cảm ứng enzym ở microsom gan làm tăng chuyển hóa coumarin

Barbiturat, rifampicin

Liều lượng - cách dùng

Tác dụng chống đông phụ thuộc vào từng cá thể. Trong quá trình điều trị bằng dẫn xuất coumarin phải giảm liều dần và cần theo dõi thời gian Quick, thời gian Howell để chỉnh liều nhằm duy trì tỷ lệ prothrombin khoảng 20% so với bình thường. Sau khi dùng 36 - 48 giờ làm xét nghiệm để đánh giá tác dụng, chọn liều duy trì phù hợp. Giai đoạn điều trị duy trì cứ sau 2 tuần cho xét nghiệm 1 lần.

Dicoumarol: liều cho người lớn: 2 - 3 ngày đầu 0,05 - 0,1g/lần x (2 - 3) lần/ngày. Những ngày sau: 0,15 - 0,2g/lần/ngày. Sau đó duy trì 0,05 - 0,1g/ngày. Tối đa 0,1g/lần; 0,3/ngày.

Acenocoumarol (Sintrom): viên nén 4mg. Uống 2 - 12mg/ngày.

Warfarin natri (Coumadin): viên nén 2mg; 2,5mg; 5mg; 7,5mg; 10mg. Uống 2 - 6mg/ngày, dùng 5 - 6 ngày. Tùy theo tỉ lệ prothrombin giữ liều duy trì 2 - 5 mg/ngày.

2. HEPARIN

Dược động học

Uống không hấp thu và bị phân huỷ ở đường tiêu hóa. Do vậy, phải tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, không tiêm bắp, không đi qua rau thai. Thời gian bán thải phụ thuộc vào liều lượng. Liều cao và ở người suy gan, thậm chí thời gian bán thải của thuốc dài.

Tác dụng

- ◆ Chống đông máu.
- ◆ Chống kết tập tiểu cầu.
- ◆ Hạ lipoprotein máu đặc biệt là triglycerid. Tác dụng này xuất hiện ở những liều thấp hơn liều có tác dụng chống đông máu. Có hiện tượng tăng lipoprotein hội ứng (rebound) khi ngừng heparin.

Cơ chế chống đông máu

Bình thường antithrombin III trong huyết tương phản ứng chậm chạp với thrombin và các yếu tố đông máu IX, X, XI, XII đã hoạt hóa làm mất tác dụng của các yếu tố này. Khi có mặt heparin, heparin tạo phức với antithrombin III. Phức hợp heparin - antithrombin III thúc đẩy nhanh phản ứng giữa antithrombin và thrombin; antithrombin với các yếu tố IX, X, XI và XII. Hậu quả các yếu tố chống đông đã đạt hoạt hóa mất hiệu lực nhanh, mất khả năng chuyển fibrinogen thành fibrin.

Chỉ định

Phòng và chữa các bệnh tắc nghẽn mạch do huyết khối, như viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc mạch phổi, nghẽn mạch sau mổ, nhồi máu (heparin được dùng trong 1 – 2 tuần sau nhồi máu cơ tim). Do tác dụng nhanh nên heparin được dùng ngay sau khi bắt đầu điều trị khi có tắc mạch.

Thuốc dùng được cho người mang thai và phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

Chảy máu, giảm tiểu cầu, triệu chứng này thường xuất hiện sau khi tiêm heparin 7 – 14 ngày và hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Dị ứng, nhức đầu, nôn, gây nốt đau, hoại tử gân nếu tiêm dưới da dài ngày. Dùng kéo dài với liều trên 15000 đơn vị/ngày gây loãng xương.

Tăng AST, ALT.

Chống chỉ định

Tạng ưa chảy máu; loét dạ dày - tá tràng tiến triển; vết thương.

Giảm chức năng gan, thận; cơ thể suy nhược, viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng, lao tiến triển.

Chế phẩm và liều dùng

Heparin trọng lượng phân tử thấp (1000 – 10000 DA).

Enoxaparin (Lovenox): ống 20mg/0,2ml, ống 40mg/0,2ml. Phòng bệnh: tiêm dưới da 1mg/kg/lần x 2 lần/ngày. Điều trị: tiêm dưới da 1mg/kg/lần x 2 lần/ngày.

Dalteparin (Fragmin): ống 2500 IU/0,2ml; 5000 IU/0,2ml; 10000IU/ml. Phòng bệnh: tiêm dưới da 100UI/kg x 2 lần/ngày, hoặc truyền tĩnh mạch 15 000 IU/24 giờ. Điều trị: tiêm dưới da 100UI/kg x 2 lần/ngày, hoặc truyền tĩnh mạch 15000 IU/24 giờ.

Nadroparin (Fraxiparin): ống 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8; 1 ml (1ml chứa 25000IU). Phòng bệnh: tiêm dưới da 5000 – 7500 IU/lần/ngày. Điều trị: Tiêm dưới da 225 IU/lần x 2 lần/ngày, hoặc truyền tĩnh mạch 1000 IU/24 giờ.

Heparin phân tử lượng cao (10000 – 30000 DA)

Natri heparin: lọ 5ml chứa 25000IU

Calci heparin: ống 1ml chứa 1000; 5000; 10000; 20000; 25000 IU.

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

Khi quá liều phải ngừng heparin ngay và tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat để trung hòa với tốc độ 50 đơn vị/phút. 1 mg protamin sulfat trung hòa được 100 đơn vị heparin.

3. 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.

Hiện có một số thuốc chống kết dính tiểu cầu được sử dụng trên lâm sàng để phòng và điều trị huyết khối như: thuốc chống viêm phi steroid (aspirin), dipyridamol, ticlopidin, clopidogrel.

3.1. ASPIRIN (ACID ACETYLSALICYLIC)

Ngoài tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm, aspirin còn có tác dụng chống đông vón tiểu cầu (do ức chế 90% cyclooxygenase của tiểu cầu), làm ổn định màng tiểu cầu hạn chế sự giải phóng ADP và phospholipid nên giảm sự kết dính tiểu cầu và tăng thời gian chảy máu.

Chỉ định: dùng aspirin trong dự phòng và điều trị huyết khối động - tĩnh mạch với liều thấp từ 75 - 160mg/ngày.

Chống chỉ định và tác dụng không mong muốn (xem bài thuốc hạ sốt, giảm đau và chống viêm).

3.2. DIPYRIDAMOL (PERSANTIN, PERIDAMOL, CURANTYL)

Vừa có tác dụng giãn mạch vành, vừa có tác dụng chống đông vón tiểu cầu.

Chỉ định: thuốc được phối hợp với warfarin trong phòng huyết khối ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo.

Liều dùng: viên 25; 75 mg. Uống 75 – 150 mg/ngày chia 2 lần.

3.3. TICLOPIDIN (TICLID)

Tác dụng ngăn cản sự kết dính tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu.

Thuốc được dùng để phòng huyết khối ở bệnh nhân bị bệnh tổn thương mạch não hoặc mạch vành với liều 250 - 500mg/ngày. Khi dùng có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: chảy máu, buồn nôn, ỉa chảy, giảm bạch cầu trung tính. Không dùng thuốc cho trẻ em.

3.4. CLOPIDOGREL (PLAVIX)

Thuốc có tác dụng chống kết tập tiểu cầu với liều thường dùng uống 75mg/ngày.

C. THUỐC TIÊU FIBRIN

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

Được chỉ định cho các trường hợp tắc động mạch cấp ở chân, tay; huyết khối mạch vành cấp; nhồi máu cơ tim; nghẽn mạch phổi thể nặng; huyết khối tĩnh mạch sâu; viêm mũ, đong máu màng phổi hoặc ở các khớp xương hay các hạch (dùng streptokinase tại chỗ); bơm vào ống dẫn lưu mũ để tránh tắc (streptokinase).

Chống chỉ định: Sau khi phẫu thuật chưa quá 8 ngày; mới đẻ hoặc sảy thai chưa quá 4 ngày; cao huyết áp nghiêm trọng, quá trình cầm máu bất thường; cơ địa dị ứng; mới dùng streptokinase chưa quá 6 tháng; mới bị bệnh do liên cầu; có thai (thuốc không qua rau thai, nhưng đề phòng bong rau sớm); chảy máu đường tiêu hóa nặng trong vòng 3 tháng; tiền sử tai biến mạch máu não; viêm màng ngoài tim cấp; phẫu thuật động mạch chủ; viêm tụy cấp; bệnh gan nặng.

1. UROKINASE (ABBOKINASE)

Thuốc chỉ được tiêm tĩnh mạch, khởi đầu 1.000 - 4.500 đơn vị/kg thể trọng, sau đó duy trì 4.400 đơn vị/giờ. Thuốc hầu như không có tính kháng nguyên, không bị trung hòa bởi kháng thể, nhưng có thể gây sốt.

2. STREPTOKINASE (SK, STREPTASE)

Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 500.000 đơn vị trong 30 phút, sau đó mỗi giờ tiêm 100.000 – 150.000 đơn vị và dùng trong 24 - 48 giờ liền. Trong nhồi máu cơ tim có thể truyền tĩnh mạch 1500000 đơn vị trong 60 phút.

Có thể hòa tan 20.000 - 100.000 đơn vị vào 5 - 20ml nước muối sinh lý để tiêm thẳng vào túi mủ sau 6 - 24 giờ hút ra.

Trong quá trình dùng thuốc có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: chảy máu, dị ứng hay gặp vào ngày thứ 8, nên sau khi dùng thuốc 8 ngày, cần phải chuyển sang dùng thuốc khác.

3. ALTEPLASE

Trong nhồi máu cơ tim cấp tiêm tĩnh mạch 15 mg sau đó truyền tĩnh mạch 50 mg trong 30 phút và trong 60 phút tiếp theo truyền 35 mg (tổng liều truyền trong 90 phút không vượt quá 100 mg).

THUỐC CHỐNG THIẾU MÁU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Trình bày được khái niệm, nguyên nhân thiếu máu.
- ◆ Nêu được tính chất, tác dụng, chỉ định, cách dùng, liều lượng, bảo quản các thuốc chống thiếu máu.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm:

Thiếu máu là tình trạng giảm số lượng hồng cầu hoặc huyết sắc tố hoặc hematocrit dưới mức bình thường so với người cùng tuổi, cùng giới khoẻ mạnh.

Đối với nam giới được coi là thiếu máu khi số lượng hồng cầu dưới 4 triệu hoặc hemoglobin dưới 12g/100 ml hoặc hematocrit dưới 36%.

Đối với nữ giới được coi là thiếu máu khi: số lượng hồng cầu dưới 3,5 triệu hoặc hemoglobin dưới 10g/100 ml hoặc hematocrit dưới 30%.

1.2. Nguyên nhân gây thiếu máu:

a. Do giảm sinh hồng cầu: Thiếu sắt, thiếu B12, suy tủy, thiếu erythropoietin.

b. Do tan máu: Bất thường về màng hồng cầu (hồng cầu hình tròn, hình bầu dục); rối loạn cấu tạo Hb (Thalasemia, thiếu máu hồng cầu hình liềm); rối loạn men hồng cầu (thiếu máu tan máu do thiếu G6PD); truyền nhầm nhóm máu, thiếu máu tan máu tự miễn, bệnh sốt rét, nhiễm các chất độc gây vỡ hồng cầu (phenol, benzen, quinin, sulfamide...)

c. Do chảy máu: Chảy máu cấp trong chấn thương, phẫu thuật, xuất huyết nội tạng nặng. Chảy máu mạn tính trong các trường hợp loét dạ dày – tá tràng, trĩ, nhiễm giun móc, giun tóc, rong kinh...

1.3. Phân loại thiếu máu:

Dựa trên thể tích trung bình hồng cầu:

a. Thiếu máu hồng cầu to: thường do thiếu vitamin B12 hay axit folic. Gặp ở những bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa làm cơ thể không hấp thu được vitamin B12 hoặc do bị cắt đoạn dạ dày dẫn đến thiếu yếu tố nội tại cần để hấp thu vitamin B12.

b. Thiếu máu hồng cầu nhỏ: đa số loại này là do thiếu chất sắt. Gặp ở bệnh nhân bị mất máu kinh diễn (mỗi ngày mất một ít máu nhưng rỉ rả nhiều năm như trong bệnh trĩ, ung thư dạ dày, ung thư trực tràng, u xơ tử cung, loét dạ dày tá tràng), bị bệnh về dạ dày, ruột làm giảm khả năng hấp thu sắt ở ruột.

c. Thiếu máu hồng cầu bình thường, chia làm ba nhóm:

- Thiếu máu do thiếu năng cơ quan tạo huyết trung ương: suy tuỷ, xơ tuỷ.

- Thiếu máu do huỷ hoại quá mức hồng cầu ở ngoại biên: các bệnh thiếu máu tan máu có thể do: sốt rét, sốt vàng da có đái ra huyết sắc tố, nhiễm khuẩn, nhiễm độc (H_2S và chì), huyết sắc tố bất thường trong máu.

- Thiếu máu do mất nhiều máu trong chấn thương...

2. CÁC THUỐC CHỮA THIẾU MÁU THÔNG DỤNG

2.1. SẮT

Vai trò và nhu cầu sắt của cơ thể

Cơ thể người lớn chứa khoảng 3 - 5 gam sắt, trong đó phần lớn có trong hồng cầu (1,5 - 3 gam), phần còn lại có trong sắc tố cơ (myoglobin), một số enzym (xanthinoxidase, α - glycerophosphatoxidase) và dự trữ trong một số mô như gan, lách, tủy xương. Thành phần cơ bản chiếm 1/3 trọng lượng hồng cầu là huyết sắc tố (hemoglobin). Huyết sắc tố mang oxy đi khắp cơ thể để nuôi sống các tế bào và vận chuyển khí cacbonic thải ra ngoài nhằm đáp ứng đời sống của con người. Sắt là một thành phần cấu thành nhân Heme của huyết sắc tố trực tiếp gắn kết với oxy giúp vận chuyển oxy đến các cơ quan.

Ở người bình thường, nhu cầu sắt hàng ngày khoảng 0,5 - 1 mg trong 24 giờ. Phụ nữ giai đoạn có kinh nguyệt nhu cầu sắt cao hơn khoảng 1 - 2 mg, khi có thai, cho con bú nhu cầu sắt khoảng 5 - 6 mg trong 24 giờ.

Động học của sắt trong cơ thể

Nguồn cung cấp: chủ yếu từ thức ăn có nguồn gốc động vật và thực vật: gan, tim, trứng, thịt nạc, giá đậu, hoa quả.

Sắt trong thức ăn (dạng Fe^{2+} hoặc Fe^{3+}) vào cơ thể chuyển thành dạng sắt hấp thu được là dạng Fe^{2+} nhờ tác dụng của acid dịch vị. Một số chất như: phosphat, acid nucleic, acid phytic, tanin, tetracyclin cản trở hấp thu sắt. Vitamin C và protein chứa nhóm - SH làm dễ hấp thu sắt.

Trong máu: sắt kết hợp với transferin (là protein vận chuyển sắt trong máu) và được đưa đến các mô như tuỷ xương, có một phần ở dạng dự trữ còn một phần để tạo ra hồng cầu và các enzym.

Sắt được thải trừ qua phân, mồ hôi và nước tiểu.

Chỉ định

Thiếu máu nhược sắc do thiếu sắt: do chảy máu, rong kinh, bệnh nhân bị sốt rét, nhiễm giun móc, trĩ...

Người mang thai, thời kì cho con bú khi thiếu máu do thiếu sắt.

Tác dụng phụ:

Đường uống: kích ứng đường tiêu hóa, lợm giọng, buồn nôn, nôn, táo bón.

Đường tiêm: đau tại chỗ tiêm, đau đầu, buồn nôn, nôn, sốt, shock kiểu phản vệ.

Chống chỉ định:

Loét dạ dày- ruột, chứng khó tiêu, tạng dễ chảy máu.

Cách dùng, liều lượng:

Chế phẩm uống: sắt (II) sulfat (*Ferrosi sulfat, Feospan*), sắt (II) oxalat (*Feroxalat*), sắt fumarat, sắt gluconat (*Cerrovon, Fergon, Gluconat ferreux*). Dạng kết hợp sắt với acid folic, vitamin C, hỗn hợp vitamin B (*Iberet*).

Chế phẩm dạng tiêm: sắt dextran (*Imferon*) và sắt sucrose (*Venofer*) dùng tiêm chậm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Khi dùng cần phải thử với liều thấp trước để đề phòng phản ứng phản vệ.

Người lớn liều trung bình 2 - 3 mg/kg cân nặng tương đương 200 mg/ngày.

Trẻ nhỏ liều trung bình 5 mg/kg cân nặng/ ngày.

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú liều trung bình 4 - 6 mg/ kg cân nặng/ ngày.

2. VITAMIN B12

Vai trò và nhu cầu:

Vitamin B12 cần thiết cho sự cấu tạo và phát triển của hồng cầu, giúp cho sự phân chia và tái tạo tế bào của tổ chức (đặc biệt là tế bào thần kinh). Tham gia tổng hợp protid, chuyển hóa lipid, giúp cơ thể trưởng thành và bảo vệ cơ thể, chống nhiễm độc, nhiễm khuẩn.

Nhu cầu hàng ngày đối với người lớn khoảng 2 μ g.

Dược Động học

Nguồn cung cấp vitamin B12 nhiều nhất là gan, thịt, cá, trứng. Trong thực vật không có vitamin B12. Trong cơ thể một số vi khuẩn ruột tổng hợp một lượng nhỏ vitamin B12 nhưng không đủ cung cấp cho cơ thể.

Trong thức ăn vitamin B12 được dịch vị và protease giải phóng ra khỏi các liên kết với protein và được gắn với yếu tố nội tại do tế bào niêm mạc dạ dày bài tiết ra. Phức hợp vitamin B12 - yếu tố nội tại được hấp thu tại niêm mạc hồng tràng và được chuyển vào máu. Vitamin B12 tích trữ nhiều ở gan (90%), phần còn lại ở thần kinh trung ương, tim và nhau thai. Vitamin B12 được thải trừ qua phân, nước tiểu. Vì có chu kỳ gan ruột, cho nên có trường hợp sau cắt dạ dày 3 - 4 năm mới có biểu hiện thiếu vitamin B12.

Chỉ định

Thiếu máu ưu sắc hồng cầu to, thiếu máu sau khi mổ, sinh đẻ, cắt bỏ dạ dày.

Viêm, đau dây thần kinh.

Phối hợp với các vitamin khác khi cơ thể suy nhược, suy dinh dưỡng, trẻ em chậm lớn, nhiễm khuẩn, nhiễm độc.

Tác dụng không mong muốn

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

Chống chỉ định

Thiếu máu chưa rõ nguyên nhân.

Ung thư đang tiến triển.

Mẫn cảm với thuốc.

Cách dùng – liều lượng

Cyanocobalamin (*Residol*) ống dung dịch tiêm: 30,100, 500 và 1000 microgam.

Hydroxocobalamin (*Codroxomin*) ống tiêm hàm lượng từ 50 – 5000 microgam, dạng viên 200, 500, 1000 microgam.

Ngoài ra có nhiều chế phẩm dạng phối hợp với vitamin B1, B6 (*Neuramin, H 5000*) hoặc acid folic, sắt, calci gluconat.

Cách dùng, liều lượng:

- Thiếu máu ác tính: tiêm bắp 200 microgam/lần, cách 1 ngày tiêm 1 lần, đợt tiêm 10 - 20 ngày.

- Viêm, đau dây thần kinh: tiêm bắp 500 - 1000 micro gam/1lần/1 tuần, thường dùng phối hợp với vitamin B1, B6.

- Hydroxo 5000: cách 2 - 3 ngày tiêm bắp 1 ống 250 microgam (khi thiếu máu), tiêm bắp 1 ống 5000 microgam, đợt tiêm 6 - 12 ngày (đau dây thần kinh).

* **Lưu ý:** Tránh dùng Vitamin B12 đường IV vì bị đào thải nhanh và có thể gây sốc phản vệ, tốt nhất là IM, đối với trường hợp nhẹ, ưu tiên đường uống.

3. ACID FOLIC (VITAMIN B9)

Vai trò và nhu cầu

Tham gia vào quá trình tổng hợp acid nucleic ở những nguyên hồng cầu và quá trình tổng hợp các amino acid. Acid folic là chất không thể thiếu cho việc tạo hồng cầu bình thường, khi thiếu acid folic gây thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ.

Nhu cầu hàng ngày với người lớn 180 – 200 microgam, với phụ nữ có thai cần khoảng 400 microgam.

Nguồn gốc

Acid folic không chỉ có nhiều trong thịt, cá, trứng, gan, men bia mà còn có trong rau xanh, hoa quả nhưng rất dễ bị phân hủy trong quá trình chế biến. Khi nấu chín thức ăn, đặc biệt là rau xanh 90% acid folic bị phân hủy.

Chỉ định

Chứng thiếu máu nguyên hồng cầu to không có dấu hiệu tổn thương thần kinh, thiếu máu tan máu.

Phòng và điều trị thiếu hụt acid folic khi mang thai, cho con bú, do một số thuốc kháng acid folic (methotrexat, trimethoprim, pyrimethamin), thuốc chống động kinh

hydantoin, thuốc làm hạn chế hấp thu và dự trữ acid folic ở trong mô và trong máu (thuốc uống tránh thai).

Giảm bạch cầu, chứng mất bạch cầu hạt.

Tác dụng không mong muốn

Dung nạp tốt, có thể gặp ngứa, nổi ban, mày đay hoặc rối loạn tiêu hóa.

Chống chỉ định

Dùng đơn thuần cho các trường hợp thiếu máu ác tính.

Dạng thuốc - hàm lượng

Biệt dược: Foldine viên 0,4mg, 0,8mg, 1 mg, 5 mg.

Ống tiêm 2,5 và 5 mg/ml, tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Cách dùng, liều lượng

Thiếu máu hồng cầu to:

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

Trẻ em dưới 1 tuổi: 500 microgam/kg/24h.

Bổ sung cho phụ nữ mang thai: 200 – 400 microgam/24h.

VITAMIN

MỤC TIÊU

- Nêu được định nghĩa, phân loại, vai trò sinh học, bệnh lý do thừa thiếu vitamin và ảnh hưởng của vitamin đến các thuốc dùng chung.
- Nguồn gốc, tính chất, tác dụng, dược động học, triệu chứng thừa - thiếu, chỉ định, cách dùng, liều dùng và bảo quản các vitamin thông dụng.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. ĐỊNH NGHĨA

- ◆ Vitamin là những chất hữu cơ mà phần lớn cơ thể không tổng hợp được. Vitamin tác động với một lượng nhỏ để đảm bảo sự sinh trưởng và hoạt động bình thường của cơ thể.
- ◆ Phân biệt vitamin với:
 - Chất khoáng: chất dinh dưỡng tác dụng nhỏ nhưng là chất vô cơ.
 - Lipid, glucid, protid: chất hữu cơ nhưng tác dụng với lượng lớn.

1.2. PHÂN LOẠI

Căn cứ vào tính tan, người ta phân vitamin ra thành hai nhóm:

- Vitamin tan trong nước: vitamin nhóm B và C.
- Vitamin tan trong dầu: A, D, E, K.

1.3. VAI TRÒ SINH HỌC

- ◆ Vitamin tác dụng như một coenzym (vitamin nhóm B) góp phần vào nhiều phản ứng của enzym để chuyển hóa các chất glucid, lipid, protid thành năng lượng cần thiết cho hoạt động tế bào.

Ví dụ:

- Vitamin B1 tham gia chuyển hóa hydrocarbon.
- Vitamin B2 tham gia chuyển hóa protid, lipid.
- ◆ Vitamin tác động chống oxy hóa: vitamin A, C, E.
- ◆ Vitamin tác động như một hormon: vitamin A, D.

1.4. NGUYÊN NHÂN VÀ HẬU QUẢ THIẾU VITAMIN

1.4.1. Nguyên nhân

◆ Dinh dưỡng

Thực phẩm kém chất lượng.

Bảo quản không đúng, chế biến.

Ăn kiêng.

◆ Rối loạn hấp thu

Loét, cắt dạ dày.

Bệnh gan, tụy, mật.

Nghiện rượu.

◆ Cung cấp không đủ nhu cầu

Phụ nữ có thai, nuôi con bú.

Tuổi dậy thì.

Bệnh nhân sau ốm dậy.

◆ Nguyên nhân khác

Dùng kháng sinh, sulfamid dài ngày.

Trẻ sơ sinh: thiếu vitamin K.

Thuốc nhuận tràng, dầu khoáng, antacid cản trở hấp thu vitamin A.

1.4.2. Hậu quả

Một số bệnh gây ra do thiếu vitamin

- Thiếu vitamin A: trẻ chậm lớn, quáng gà, khô mắt.
- Thiếu vitamin B1: tê phù.
- Thiếu vitamin C: chảy máu chân răng.
- Thiếu vitamin D: còi xương.

1.5. NGUYÊN NHÂN VÀ HẬU QUẢ THỪA VITAMIN

1.5.1. Nguyên nhân

Lạm dụng vitamin dưới dạng thuốc.

Ăn uống: ít gặp vì cơ thể có cơ chế tự điều chỉnh trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa.

1.5.2. Hậu quả

Nói chung thừa vitamin tan trong nước thường không gây hậu quả vì chúng thải nhanh qua thận, nhưng một vitamin tan trong dầu (A, D) khi dùng thừa có thể gây bệnh lý nguy hiểm:

- Thừa vitamin A: độc gan, tăng áp lực nội sọ, da khô, rụng tóc.
- Thừa vitamin D: tăng huyết áp, tăng calci huyết, sỏi thận.

1.6. ẢNH HƯỞNG CỦA VITAMIN ĐẾN TÁC DỤNG CỦA THUỐC KHÁC

- ◆ Vitamin B3 dùng chung thuốc hạ huyết áp (ức chế adrenergic): gây hạ huyết áp thể đứng.
- ◆ Vitamin B6 dùng chung levodopa: mất hoạt tính levodopa.
- ◆ Vitamin C dùng chung penicillin, ampicillin, erythromycin: giảm hoạt tính; dùng chung alcaloid: tăng thải trừ.
- ◆ Vitamin D dùng chung digitalis: loạn nhịp tim.
- ◆ Vitamin K dùng chung chống đông máu (dicoumarol): giảm tác dụng.

2. CÁC VITAMIN TAN TRONG DẦU

2.1. VITAMIN A (RETINOL)

Arovit, Avibon

2.1.1. Nguồn gốc

- ◆ Động vật (retinol): dầu gan cá thu, bơ, sữa, lòng đỏ trứng.
- ◆ Thực vật (tiền vitamin A – carotene): cà rốt, cà chua, gấc, bầu, bí...

2.1.2. Tính chất

Tinh thể màu hơi vàng, dễ bị oxy hóa, bền với acid, kiềm và nhiệt.

2.1.3. Tác dụng

- ◆ Tạo sắc tố thị giác để nhìn trong tối.
- ◆ Biệt hóa và duy trì biểu mô.
- ◆ Giúp phát triển xương, phát triển phôi thai, tăng trưởng trẻ em.
- ◆ Tăng cường chức năng miễn dịch và giảm nhiễm khuẩn.

2.1.4. Dược động học

- ◆ Hấp thu: tốt qua đường uống cùng với dầu mỡ trong thức ăn nhờ muối mật.
- ◆ Phân bố: tích lũy phần lớn ở gan (90%), 5% vào máu.
- ◆ Thải trừ: thận mật.

2.1.5. Triệu chứng thiếu

Quáng gà, khô kết mạc, vệt bitot trên củng mạc, tăng sừng hóa nang lông.

2.1.6. Triệu chứng thừa

- ◆ *Ngộ độc cấp*

Xảy ra khi dùng vitamin A theo liều sau:

Người lớn: liều duy nhất 1.500.000 IU.

Trẻ em: Liều duy nhất 300.000 IU.

Triệu chứng: chóng mặt, buồn nôn, ban đỏ, da tróc vảy.

◆ *Ngộ độc mạn*

Xảy ra khi dùng liều:

Người lớn: 25.000 – 100.000 IU trong thời gian dài.

Triệu chứng: đau xương, rụng tóc, tăng áp lực nội sọ, gan lách to.

2.1.7. Chỉ định

- ◆ Thiếu vitamin A: quáng gà, khô mắt.
- ◆ Bệnh về da: trứng cá, vẩy nến.
- ◆ Ung thư và các bệnh nhiễm trùng.

2.1.8. Cách dùng – liều dùng

◆ **Dạng dùng**

Viên nang, bao 5.000 IU, 50.000 IU.

Hỗn dịch uống 150.000 IU/ml.

Ống tiêm 100.000 IU/ml.

Kem bôi xoa.

◆ **Cách dùng – liều dùng**

Tùy theo bệnh, cường độ thiếu vitamin A và theo tuổi.

Uống, tiêm bắp: người lớn và trẻ em > 8 tuổi: 5.000 – 10.000 IU/ngày x vài tuần

Trẻ < 8 tuổi: 2.000 – 5.000 IU/ngày x vài tuần.

2.2. VITAMIN D (CALCIFEROL)

Aldevit, Vitasterol, Vigantol.

2.2.1. Nguồn gốc

- ◆ Nội sinh: 7-dehydrocholesterol (tiền vitamin D/da) $UV \rightarrow$ cholecalciferol (D3).
- ◆ Tự nhiên: dầu gan cá thu, mỡ động vật, bơ, sữa, lòng đỏ trứng (D3).
- ◆ Tổng hợp: từ ergosterol có trong nấm, men bia.
- ◆ Ergosterol $UV \rightarrow$ Ergocalciferol (D2).
- ◆ Về hoạt tính không có sự khác biệt giữa D2 và D3.

2.2.2. Tính chất

Tinh thể hình kim, không màu, không mùi, không vị, không tan trong nước, tan trong dung môi hữu cơ, dầu, chất béo. Bị phân hủy bởi ánh sáng, acid.

2.2.3. Tác dụng

Vitamin D₂, D₃ được hydroxyl hóa tại gan, thận thành Calcitriol là dạng có hoạt tính:

- ◆ Tăng Ca²⁺ huyết (tăng calci ở ruột, huy động Calci từ xương vào máu, tái hấp thu calci và phosphat).
- ◆ Tác động trên xương, biểu bì và tế bào biệt hóa (tăng thành lập xương, biệt hóa biểu bì, ức chế tăng sinh và cảm ứng biệt hóa tế bào ác tính).

2.2.4. Dược động học

- ◆ Hấp thu: tốt qua màng ruột.
- ◆ Phân bố: Tích trữ chủ yếu ở mô mỡ và cơ.
- ◆ Thải trừ: chủ yếu qua phân.

2.2.5. Triệu chứng thiếu

- ◆ Trẻ em: còi xương (xương biến dạng), cơ kém phát triển.
- ◆ Người lớn: nhuyễn xương.

2.2.6. Triệu chứng thừa

- ◆ Liều gây thừa: 50000 IU/ngày trong vài tháng.
- ◆ Triệu chứng: Calci huyết cao, tiểu nhiều, mất nước, lo âu, nôn mửa, nếu kéo dài calci lắng đọng mô mềm gây sỏi thận, tăng huyết áp.
- ◆ Xử trí:
 - Ngưng vitamin D và Calci.
 - Uống nhiều nước.
 - Dùng thêm furosemide, corticoid.

2.2.7. Chỉ định

- ◆ Phòng và trị bệnh còi xương ở trẻ em.
- ◆ Trị nhuyễn xương ở người lớn.
- ◆ Nhược năng tuyến cận giáp.
- ◆ Hạ calci huyết.

2.2.8. Chống chỉ định

- ◆ Tăng Ca²⁺ huyết.
- ◆ Mẫn cảm.
- ◆ Bệnh cấp ở gan, thận.

2.2.9. Cách dùng – liều dùng

1 IU = 0,025 µg D3 hay

1 µg D3 = 40 IU.

◆ Dạng dùng

Viên bao 500 IU, viên nang 500 – 1000 IU.

Dung dịch dầu 10000 IU/ml, 500000IU/ml.

◆ Cách dùng – liều dùng

Dự phòng còi xương

Dùng hàng ngày: 1200 IU/trẻ em, 400 – 2000 IU/người lớn.

400 – 600 IU/phụ nữ có thai, nuôi con bú.

Dùng định kì 6 tháng: 200000 IU là xu hướng chọn lựa.

Điều trị còi xương, loãng xương:

4000 – 8000 IU/trẻ em trong ba tuần.

4000 – 20000 IU/người lớn đến khi khỏi bệnh.

Điều trị co giật:

Dùng liều phòng còi xương và cần kết hợp thêm muối calci.

2.3. VITAMIN E (TOCOFEROL)

Ephynal, Tocomin, Aquasol E.

2.3.1. Nguồn gốc

◆ Có nhiều trong dầu hạt thực vật (mè, lạc, đậu nành, hướng dương...)

◆ Ngoài ra còn có trong gan bò, lòng đỏ trứng, cây xanh.

2.3.2. Tính chất

Chất lỏng sánh như dầu, màu hơi vàng, không mùi vị, không tan trong nước, tan trong dầu và các dung môi hữu cơ. Bị hủy hoại nhanh chóng bởi tia cực tím, dễ bị oxy hóa. Bền với acid, kiềm, chịu nhiệt đến 40°C.

2.3.3. Tác dụng

Chống oxy hóa, bảo vệ màng tế bào khỏi sự tấn công của gốc tự do nhằm tránh thành lập sản phẩm độc của sự oxy hóa.

2.3.4. Dược động học

◆ Hấp thu: tốt qua ruột.

◆ Phân bố: Khắp các mô, khó qua nhau thai, tích trữ chủ yếu ở gan và mô mỡ.

◆ Thải trừ: qua phân.

2.3.5. Triệu chứng thiếu

- ◆ Thần kinh và cơ: yếu cơ, thất điều, rung giật nhãn cầu, mất cảm giác đau và xúc giác.
- ◆ Trẻ đẻ non: Thiếu máu tiêu huyết, chảy máu tâm thất.

2.3.6. Triệu chứng thừa

- ◆ Vitamin E ít độc nhất trong các vitamin tan trong dầu.
- ◆ Liều 300 – 3200 mg/ngày: rối loạn tiêu hóa, suy nhược, mệt mỏi.
- ◆ Liều 200 – 270 mg/ngày x thời gian dài: cạnh dự trữ vitamin A, ức chế hấp thu và tác dụng của vitamin K.
- ◆ Liều rất cao 1,3 – 1,8 g/ngày: rối loạn tiêu hóa, giảm chức năng sinh dục, giảm creatinin.

2.3.7. Chỉ định

- ◆ Điều trị và dự phòng thiếu vitamin E.
- ◆ Dùng tại chỗ để làm ẩm da và ngăn tác dụng của tia UV.
- ◆ Phòng sảy thai, vô sinh, thiếu năng tạo tinh trùng.
- ◆ Rối loạn kinh nguyệt, tiền mãn kinh.
- ◆ Cận thị.
- ◆ Trị thiếu máu tiêu huyết và chảy máu tâm thất ở trẻ đẻ non.

2.3.8. Chống chỉ định

Tiêm tĩnh mạch gây độc gan, thận, phổi, hệ tạo máu.

2.3.9. Cách dùng – liều dùng

- ◆ Dạng dùng

Viên bao, nang: 100, 200, 400, 500 mg.

Ống tiêm 500 mg/ml.

- ◆ Cách dùng – liều dùng

Uống 100 – 500 mg/ngày

Tiêm bắp: 1 – 2 mg/kg.

2.4. VITAMIN K (Xem bài thuốc cầm máu).

3. CÁC VITAMIN TAN TRONG NƯỚC

3.1. VITAMIN B1 (Thiamin)

Bevitin, Benerva

3.1.1. Nguồn gốc

- ◆ Thiên nhiên: Động vật: thịt heo, gan, thận, lòng đỏ trứng.
- ◆ Thực vật: mầm lúa, men bia, cám gạo.
- ◆ Nội sinh: Vi sinh vật trong ruột tổng hợp
- ◆ Tổng hợp: từ năm 1936.

3.1.2. Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, mùi thơm men, vị hơi đắng. Dễ tan trong nước và dễ mất tác dụng bởi nhiệt.

3.1.3. Tác dụng

- ◆ Tham gia chuyển hóa carbohydrate.
- ◆ Tăng tổng hợp acetylcholin cần cho dẫn truyền thần kinh.

3.1.4. Dược động học

- ◆ Hấp thu: tốt qua đường tiêu hóa.
- ◆ Phân bố: mô cơ và mô thần kinh.
- ◆ Thải trừ: Thận.

3.1.5. Triệu chứng thiếu

- ◆ Nhẹ: chán ăn, vọp bẻ, dị cảm, dễ bị kích thích.
- ◆ Nặng: ảnh hưởng đến tim mạch (beri – beri ướt) hoặc thần kinh (beri – beri khô).
- ◆ Beri – Beri ướt: suy tim cung lượng cao và phù (phù phổi, phù ngoại biên) xảy ra ở đối tượng hoạt động thể lực nặng và ăn nhiều glucid.
- ◆ Beri – Beri khô: đau, mất phản xạ, viêm thần kinh, liệt, teo cơ, mê sảng xảy ra ở đối tượng ít hoạt động và ăn ít glucid.

3.1.6. Chỉ định

- ◆ Chữa bệnh Beri – Beri
- ◆ Phòng thiếu vitamin B1.
- ◆ Đau nhức, đau lưng, đau thần kinh hông, đau thần kinh sinh ba.

3.1.7. Chống chỉ định

Tiêm IV (sốc → ngừng hô hấp và ngừng tim).

3.1.8. Cách dùng – liều dùng

- ◆ Dạng dùng

Viên nén, bao: 50, 100, 250mg.

Ống tiêm 100, 200mg/ml.

◆ Cách dùng – liều dùng

Phòng bệnh: 50 – 100mg/ngày.

Trị bệnh:

Uống: 250 – 500 mg/ngày.

Tiêm bắp 100mg/ngày.

Đau nhiều dùng liều cao: 500 – 1000 mg/ngày.

3.2. VITAMIN B2 (RIBOFLAVIN, VACTOFLAVIN)

Beflavin

3.2.1. Nguồn gốc

- ◆ Thiên nhiên: cám, sữa, sản phẩm từ sữa, men bia, thịt, lòng trắng trứng.
- ◆ Nội sinh: vi sinh vật ruột tổng hợp nhiều hơn thức ăn đưa vào.
- ◆ Tổng hợp: 1935.

Vitamin B2 dự trữ ở gan, tim, thận nên cơ thể ít thiếu B2.

3.2.2. Tính chất

Bột tinh thể màu vàng cam, vị đắng, khó tan trong nước và dung môi hữu cơ, không bị phân hủy bởi nhiệt và oxygen nhưng dễ hỏng ngoài ánh sáng và môi trường kiềm.

3.2.3. Tác dụng

- ◆ Tham gia chuyển hóa glucid, lipid và protid.
- ◆ Dinh dưỡng da và niêm mạc.

3.2.4. Dược động học

- ◆ Hấp thu: tốt qua ruột.
- ◆ Phân bố: tích trữ tim, gan, thận.
- ◆ Thải trừ: nước tiểu và phân.

3.2.5. Triệu chứng thiếu

- ◆ Rối loạn tiêu hóa.
- ◆ Cương tụ kết mạc, viêm giác mạc.
- ◆ Viêm lưỡi, loét môi, viêm da tăng tiết bã nhờn.
- ◆ Thiếu máu.

3.2.6. Chỉ định

- ◆ Dùng trong tổn thương mắt, da, niêm mạc.
- ◆ Thường phối hợp với vitamin B1, B3.

3.2.7. Liều dùng

- ◆ Dạng dùng

Viên nén 1mg, 5mg, 10mg.

Ống tiêm 10mg.

Thuốc nhỏ mắt 0,01 – 0,1%.

- ◆ Cách dùng – liều dùng

Uống: 5 – 30 mg/ngày.

Tiêm bắp: 3 – 5 mg/ngày.

Nhỏ mắt: 1 giọt/lần x 2 – 3 lần/ngày.

3.3. VITAMIN B3 (NIACIN, VITAMIN PP)

Nicobion

- ◆ Niacin là tên chung để gọi acid nicotinic và dẫn xuất của acid nicotinic (nicotinamid).
- ◆ Acid nicotinic: có nhiều trong dầu thực vật.
- ◆ Nicotinamid: có nhiều trong động vật.

3.3.1. Nguồn gốc

- ◆ Thiên nhiên: Gan, thận, thịt, cá, ngũ cốc, men bia, rau xanh, hạt đậu.
- ◆ Nội sinh:
- ◆ Vi sinh vật trong ruột.
- ◆ Trong mô: Tryptophan ^{B6} → Niacin

3.3.2. Tính chất

Tinh thể hình kim, không màu, vị đắng, mùi đặc trưng, tan trong nước và ethanol, không bị phân hủy khi đun nấu.

3.3.3. Tác dụng

- ◆ Là coenzym xúc tác phản ứng oxy hóa khử trong hô hấp tế bào.
- ◆ Tham gia chuyển hóa glucid, lipid, protid.
- ◆ Acid nicotinic làm giảm LDL và tăng HDL, làm dẫn mạch ngoại biên.

3.3.4. Dược động học

- ◆ Hấp thu: dễ dàng qua đường uống.
- ◆ Phân bố: Trong tất cả các mô, dự trữ ở gan.
- ◆ Thải trừ: thận.

3.3.5. Triệu chứng thiếu

- ◆ Nhẹ: chán ăn, suy nhược, đau họng, viêm lưỡi, viêm họng.
- ◆ Nặng: bệnh Pellagra với 3 dấu hiệu đặc trưng:
- ◆ Viêm da: kiểu đối xứng sậm da, da khô, tróc vảy.
- ◆ Tiêu chảy: Có thể nặng làm teo nhung mao ruột.
- ◆ Sa sút trí tuệ: Lẫn, nhớ kém, ảo giác, tâm thần.

3.3.6. Chỉ định

- ◆ Trị bệnh pellagra.
- ◆ Phòng thiếu niacin.
- ◆ Rối loạn tiêu hóa, rối loạn thần kinh.
- ◆ Acid nicotinic liều cao (500mg/lần x 3 – 4 lần/ngày) trị chứng tăng lipid huyết, tăng cholesterol huyết, xơ động mạch.

3.3.7. Chú ý

- ◆ Acid nicotinic liều cao gây giãn mạch ngoại biên làm da đỏ bừng, kích thích dạ dày, ngứa.
- ◆ Khắc phục: Bắt đầu liều thấp, tăng liều từ từ, uống sau bữa ăn, uống 325 mg aspirin 30 phút trước khi uống niacin (giảm prostagladin).

3.3.8. Cách dùng – liều dùng

Niacin được tính bản đơn vị NE, 1 NE = 1mg Niacin.

- ◆ Dạng dùng
 - Viên nén, nang: 50mg, 500mg.
 - Ống tiêm 100mg/ml.
 - Cồn ngọt 50mg/5ml.
- ◆ Cách dùng – liều dùng
 - Phòng bệnh uống: 50 – 200 mg/ngày.
 - Trị bệnh: Uống 200 – 500 mg/ngày.
 - Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm: 500 mg chia liều nhỏ.
 - Trẻ em: 1/3 – 1/2 liều dùng người lớn.

3.4. VITAMIN B5 (ACID PANTHOTHENIC)

Bepanthene

3.4.1. Nguồn gốc

Có nhiều trong lòng đỏ trứng, thận, gan, thịt bò, men bia, bắp cải.

3.4.2. Tính chất

Chất lỏng, nhớt, màu vàng, hút ẩm. Sử dụng chủ yếu dạng muối calci là tinh thể có vị ngọt tan trong nước.

3.4.3. Tác dụng

- ◆ Là thành phần cấu tạo của coenzym A giúp tân tạo glucid, phân hủy acid béo, tổng hợp steroid, hormon vỏ thượng thận.
- ◆ Sản sinh mô biểu bì, giúp lành sẹo
- ◆ Ổn định hoạt tính protein.

3.4.4. Dược động học

- ◆ Hấp thu: tốt qua tiêu hóa.
- ◆ Phân bố: Trong các mô, không bị phân hủy trong cơ thể.
- ◆ Thải trừ: thận.

3.4.5. Triệu chứng thiếu

Thoái hóa thần kinh cơ và thiếu năng vỏ thượng thận: mệt mỏi, nhức đầu, rối loạn giấc ngủ, buồn nôn, ói, đau bụng, đầy hơi, co thắt cơ.

3.4.6. Chỉ định

- ◆ Rối loạn dinh dưỡng móng chân, móng tay, rụng tóc.
- ◆ Co giật thời kì mang thai.

3.4.7. Cách dùng – liều dùng

Viên nén 25 – 545 mg (dạng penthothenat calci).

Ống tiêm 500 mg.

- ◆ Cách dùng – liều dùng

Uống

Người lớn: 100 – 400 mg/ngày.

Trẻ em 100 – 150 mg/ngày.

Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: 50 – 1000mg/ngày x 3 lần/tuần x 6 tuần.

3.5. VITAMIN B6 (PYRIDOXIN)

Besivit, Becilan

3.5.1. Nguồn gốc

Thịt gà, gan, thận, cá trứng, ngũ cốc, rau cải và trái cây.

3.5.2. Tính chất

Tinh thể trắng, vị đắng, tan trong nước và cồn. Bền với nhiệt, nhạy cảm với tia UV và sự oxy hóa, vì thể vitamin B6 cần bảo quản tránh ánh sáng (chai màu nâu).

3.5.3. Tác dụng

- ◆ Tham gia chuyển hóa protid.
- ◆ Tham gia chuyển hóa tryptophan $B_6 \rightarrow$ acid nicotinic.
- ◆ Tham gia tổng hợp heme.
- ◆ Tham gia quá trình chuyển hóa ở não, ảnh hưởng đến hoạt động của hệ thần kinh.

3.5.4. Dược động học

- ◆ Hấp thu: tốt qua đường uống.
- ◆ Phân bố: phân lớn khắp cơ thể.
- ◆ Thải trừ: thận.

3.5.5. Triệu chứng thiếu

Nhẹ

Da: viêm da tăng tiết bã nhờn, viêm lưỡi, khô nứt môi.

Thần kinh: suy nhược, dễ bị kích thích.

Nặng

Viêm thần kinh ngoại biên, thiếu máu, co giật.

3.5.6. Chỉ định

- ◆ Phòng và điều trị thiếu B6.
- ◆ Ngăn ngừa các rối loạn ở hệ thần kinh do một số thuốc gây ra như isoniazid...
- ◆ Co giật, thiếu máu, chóng nôn.

3.5.7. Chú ý

- ◆ Không nên phối hợp với levodopa.
- ◆ Quá liều (2 – 10g): bồn chồn về đêm, mất điều hòa, vụng về, tê cứng tay chân khi ngừng thuốc triệu chứng này hết.

3.5.8. Cách dùng – liều dùng

- ◆ Dạng dùng

Viên nén 10, 50, 100, 250mg.

Ống tiêm 100mg/ml, 250mg/ml.

- ◆ Cách dùng – liều dùng

Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: 50 – 250 mg/ngày, cũng có khi cần đến 600 mg/ngày.

3.6. VITAMIN B8 (BIOTIN – VITAMIN H)

3.6.1. Nguồn gốc

- ◆ Thiên nhiên: gan bò, sữa bò, cá, lòng đỏ trứng, khoai tây, chuối.
- ◆ Nội sinh: vi khuẩn ruột tổng hợp.
- ◆ Tổng hợp: năm 1994.

3.6.2. Tính chất

Chất kết tinh hòa tan nhiều trong nước, bền với oxy, H_2SO_4 và nhiệt nhưng bị phân giải bởi H_2O_2 , nước brom, HCl, NaOH.

3.6.3. Tác dụng

- ◆ Tham gia chuyển hóa lipid, glucid và acid amin.
- ◆ Dinh dưỡng da và niêm mạc.

3.6.4. Triệu chứng thiếu

- ◆ Da: viêm da, viêm lưỡi, đau cơ, tuyến mỡ ở da bài tiết nhiều mỡ.
- ◆ Tóc: rụng tóc.

3.6.5. Chỉ định

- ◆ Trị bệnh ngoài da: tăng tiết bã nhờn, khô bong da, mụn trứng cá.
- ◆ Viêm lưỡi, rối loạn tiêu hóa, rụng tóc.

3.6.6. Cách dùng – liều dùng

- ◆ Dạng dùng

Viên nén 5 mg.

Ống tiêm 5mg/ml.

- ◆ Cách dùng – liều dùng

Người lớn

Uống: 2 – 4 viên/ngày.

Tiêm bắp: 1 – 4 ống/ngày.

Trẻ em

Uống: 1 – 2 viên/ngày.

Tiêm bắp: 1 ống/ngày.

Dùng đến 40mg/ngày không thấy tác dụng phụ.

3.6.7. Chú ý

Ăn lòng trắng trứng trong thời gian dài gây thiếu biotin (avidin trong lòng trắng + biotin tạo thành phức hợp gây cản trở hấp thu B8).

3.7. VITAMIN B9 (Xem bài thuốc thiếu máu).

3.8. VITAMIN B12 (Xem bài thuốc thiếu máu).

3.9. VITAMIN C (AICD ASCORBIT)

Upsa C, Laroscorbin, C 1000

3.9.1. Nguồn gốc

- ◆ Có trong hầu hết rau cải tươi, trái cây xanh chua, có ít trong thịt.
- ◆ Tổng hợp hóa học năm 1993.

3.9.2. Tính chất

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng, vị chua, dễ tan trong nước. Dễ bị phân hủy ở nhiệt, ánh sáng, O₂, kim loại nặng và các chất oxy hóa.

3.9.3. Tác dụng

- ◆ Chất chống oxy hóa mạnh.
- ◆ Tổng hợp collagen, proteoglycan để tạo mô liên kết trong xương, răng và nội mô mạch máu.
- ◆ Chuyển hóa lipid, glucid và protid.
- ◆ Ngăn thành lập nitrosamin.
- ◆ Tham gia chuyển hóa Fe, acid folic và methemoglobin.
- ◆ Tổng hợp kháng thể.

3.9.4. Dược động học

- ◆ Hấp thu: tốt qua niêm mạc ruột.
- ◆ Phân bố: các mô, đặc biệt tuyến yên, thượng thận, gan, cơ bắp, não và bạch cầu.
- ◆ Thải trừ: thận.

3.9.5. Triệu chứng thiếu

- ◆ Giai đoạn đầu: bệnh scorbut (xuất huyết dưới da, khớp xương và chân răng, vết bầm thịt, sưng nướu răng, răng dễ rụng, vết thương chậm lên sẹo).
- ◆ Giai đoạn cuối: phù, giảm tiểu, chảy máu não rồi chết.

3.9.6. Triệu chứng thừa

- ◆ Liều < 1g/ngày: an toàn.
- ◆ Liều > 1g/ngày: gây các tác hại sau:
 - Kích thích dạ dày, đầy hơi, tiêu chảy (uống).

- Suy thận nặng, tích tụ oxalat ở thận, loạn nhịp tim (tiêm).
- Tan máu ở người thiếu men G6PD.

3.9.7. Chỉ định

- ◆ Trị bệnh scorbut
- ◆ Phòng thiếu vitamin C.
- ◆ Tăng sức đề kháng cho cơ thể.

3.9.8. Chống chỉ định

- ◆ Tiêm 1g/ngày.
- ◆ Thiếu men G6PD
- ◆ Sỏi thận.

3.9.9. Cách dùng – liều dùng

- ◆ Dạng dùng

Viên nén, nang, sủi bọt: 50mg đến 1000mg.

Ống tiêm 100, 500, 1000mg.

- ◆ Cách dùng – liều dùng

Phòng ngừa: uống, tiêm bắp: 100mg/ngày.

Điều trị: Uống, tiêm bắp: 500 – 1000mg/ngày.

THUỐC TIM MẠCH

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- ◆ Trình bày được cách phân loại, đặc điểm tác dụng của từng nhóm thuốc chữa bệnh tim mạch.
- ◆ Nêu được nguồn gốc, tính chất dược động học, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ, cách dùng, liều lượng và cách bảo quản các thuốc.

NỘI DUNG BÀI HỌC

Thuốc chữa bệnh tim mạch gồm có:

- ◆ Thuốc trị thiếu máu tim cục bộ.
- ◆ Thuốc trị tăng huyết áp.
- ◆ Thuốc lợi tiểu.
- ◆ Thuốc trị suy tim mạn.
- ◆ Thuốc trị tăng lipid huyết.

A. THUỐC TRỊ THIẾU MÁU TIM CỤC BỘ

Thiếu máu tim cục bộ khi cung cấp oxy của mạch vành không đáp ứng đủ nhu cầu oxy của cơ tim. Bệnh thiếu máu tim cục bộ từ nhẹ đến nặng theo thứ tự sau:

- ◆ **Đau thắt ngực:** Thể hiện bằng các cơn đau kéo dài vài giây đến vài phút, nếu cơn đau quá 15 – 20 phút phải nghi ngờ có nhồi máu cơ tim.
- ◆ **Nhồi máu cơ tim:** Là sự ngừng đột ngột cung cấp máu cho một vùng cơ tim do nghẽn hoàn toàn hay gần như hoàn toàn mạch vành. Sự nghẽn này kéo dài đến mức thiếu máu tim cục bộ, tổn thương và hoại tử mô tim có thể không hồi phục.

1. NHÓM NITRAT

Gồm *Nitroglycerin (Lenitral)*, *Isosorbid dinitrate (Risordan)*, *Isosorbid mononitrate (Imdur)*...

1.1. TÍNH CHẤT

Nitroglycerin là chất lỏng, sánh, không màu rất ít tan trong nước, tan trong ethanol, eter, cloroform, dễ nổ khi va chạm mạnh.

1.2. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

- ◆ Dẫn động mạch, tĩnh mạch toàn thân trong đó dẫn tĩnh mạch là chủ yếu. Mức độ dẫn mạch của nitrat theo thứ tự sau: dẫn tĩnh mạch > động mạch > mao mạch.
- ◆ Dẫn cơ trơn khí phế quản, đường tiêu hoá, niệu sinh dục, đường mật.

1.3. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Để hấp thu qua đường tiêu hoá, không bền trong dịch vị, có chuyển hoá qua gan lần đầu nên sinh khả dụng đường uống thấp, vì vậy thường bào chế dạng ngậm dưới lưỡi. Nitroglycerin đặt dưới lưỡi đạt C_{max} sau 4 phút, $t_{1/2}$ khoảng 3 phút. Isosorbit dinitrat đặt dưới lưỡi đạt C_{max} sau 6 phút, $t_{1/2}$ khoảng 45 phút; chất chuyển hoá là isosorbit mononitrat vẫn còn hoạt tính với $t_{1/2}$ khoảng 2 – 5 giờ. Isosorbit mononitrat hấp thu tương tự nhưng không chịu sự chuyển hoá qua gan lần đầu nên hiệu lực kéo dài hơn. Đào thải qua thận là chủ yếu.

1.4. CHỈ ĐỊNH

- ◆ Thuốc đầu bảng điều trị đau thắt ngực ở mọi thể, cắt cơn nhanh chóng.
- ◆ Phòng ngừa đau thắt ngực do stress hay gắng sức.
- ◆ Nhồi máu cơ tim.
- ◆ Suy tim ứ huyết mạn
- ◆ Phù phổi cấp.

1.5. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

- ◆ Nhức đầu (do dẫn mạch não), đỏ bừng mặt (do dẫn mạch ngoại vi).
- ◆ Hạ huyết áp tư thế, tăng nhãn áp.
- ◆ Nhịp tim nhanh phản xạ và tăng co bóp cơ tim có thể làm tăng nghịch lý nhu cầu oxy của cơ tim (hiềm gặp).
- ◆ Khi sử dụng liều cao và thời gian kéo dài gây: dung nạp thuốc (để hạn chế hiện tượng này thường dùng cách quãng 8 – 12 giờ) và lệ thuộc thuốc (do đó không ngừng nitrat đột ngột sau khi đã sử dụng một thời gian dài).
- ◆ Nồng độ cao trong máu có thể gây Met – Hb.

1.6. THẬN TRỌNG

- ◆ Trụy tim mạch, huyết áp tối đa dưới 90 mmHg.
- ◆ Tăng áp lực nội sọ, tăng nhãn áp.
- ◆ Bệnh cơ tim tắc nghẽn.
- ◆ Phải nhập viện nếu ngậm 3 viên nitrat cách nhau 5 phút mà vẫn không giảm đau thắt ngực vì đó là dấu hiệu nhồi máu cơ tim cấp.

1.7. CHẾ PHẨM – LIỀU DÙNG

Tên thuốc	Đường dùng	Liều	Số lần/ngày
Nitroglycerin (<i>Glycerin trinitrate</i> <i>Nitrobid, Nitrostat,</i> <i>Nitrodur, Natispray,</i> <i>Nitromit...</i>)	Viên ngậm dưới lưỡi	0,15-0,6 mg	Theo nhu cầu
	Dạng xịt	0,4 mg	Theo nhu cầu
	Viên giải phóng chậm	2,5 - 9,0 mg	Mỗi 6-12 giờ
	Mỡ bôi	1,25 – 5 cm	Mỗi 4-8 giờ
	Miếng dán	2,5 - 15 mg	Mỗi 24 giờ
	Dạng tiêm truyền TM	5-400mg/phút	Truyền liên tục
	Isosorbide dinitrate (<i>Isosorbid, Lenitral,</i> <i>Sorbitrate</i>)	Viên ngậm dưới lưỡi	2,5 - 10 mg
Viên nhai		5 - 10 mg	Mỗi 2 - 3 giờ
Viên uống		10 - 40 mg	Mỗi 6 giờ
Viên chậm		40 – 80 mg	Mỗi 8 - 12 giờ
Isosorbid mononitrate (<i>Imdur, Ismo</i>)	Viên ngậm dưới lưỡi	10 - 40 mg	Mỗi 12 giờ
	Viên chậm	60 mg	Mỗi 24 giờ
Erythryl tetranitrate (<i>Cardilate</i>)	Viên ngậm	5 - 10 mg	Theo nhu cầu
	Viên uống	10 mg	Mỗi 8 giờ

2. β – BLOCKER

Propranolol, Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol, Nebivolol, Nadolol.

2.1. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hầu hết các β - blockers hấp thu tốt qua đường uống (trừ atenolol, nadolol). Propranolol chịu tác dụng qua gan lần đầu nên sinh khả dụng thấp. Dược phân phối nhanh chóng vào cơ thể. Các thuốc đều qua được nhau thai và sữa mẹ.

2.2. TÁC DỤNG

Làm chậm nhịp tim, giảm sức co bóp cơ tim \rightarrow giảm công năng tim \rightarrow giảm sử dụng oxy của cơ tim.

Tăng cung cấp máu cho vùng cơ tim bị thiếu máu.

2.3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị đau thắt ngực do gắng sức.

Phòng ngừa cơn đau thắt ngực.

Thuốc quan trọng điều trị trong và sau nhồi máu cơ tim.

Tăng huyết áp.

Suy tim mạn với 4 thuốc chẹn β sau: metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol.

Loạn nhịp, cường giáp (propranolol)

2.4. TÁC DỤNG PHỤ

Mệt mỏi, mất ngủ, đau nửa đầu, trầm cảm hoặc kích thích.

Nhịp tim chậm, bloc nhĩ thất.

Che đậy phản ứng báo hiệu sự hạ đường huyết, dùng lâu dài có thể gây kháng insulin.

Chẹn β không chọn lọc gây co thắt phế quản gây cơn hen phế quản.

Rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

Có thể gây liệt dương.

Tăng LDL, triglyceride, giảm HDL.

Ngừng thuốc đột ngột gây hiện tượng “dội ngược”.

2.5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Đau thắt ngực Prinzmetal.

Suy tim với EF < 35%, tuy nhiên hiện nay một số thuốc chẹn β (metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol) sử dụng liều thấp điều trị suy tim mạn mức độ nhẹ và vừa cải thiện được tình trạng suy tim.

Nhịp chậm (dưới 60 lần/phút), block nhĩ thất độ 2, 3.

Huyết áp tối đa < 90 mmHg

Hen suyễn, COPD.

Hội chứng Raynaud, rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

Cơ địa dễ hạ glucose máu

Phụ nữ mang thai, cho con bú, người suy gan thận.

2.6. CHẾ PHÂM – LIỀU DÙNG

Propranolol (Inderal): 40 – 80 mg/ngày.

Nadolol (Corgard): 40 – 80 mg/ngày. Tối đa 320mg/ngày.

Metoprolol (Betaloc): 50 – 100 mg/ngày. Tối đa 200 mg/ngày.

Atenolol (Tenormin): 50 – 100 mg/ngày.

Bisoprolol (Concor): 2,5 – 5 mg/ngày. Tối đa 10 mg/ngày.

3. CHẸN KÊNH CALCI

Diltiazem (Cardiazem, Altiazem)

Verapamil (Calan, Isoptin)

Nifedipine (Adalat, Timol, Procardia)

Amlodipine (Amlor, Norvasc)

Felodipine (Plendil)

Lacidipine (Lacipil, caldine)

◆ **Tác dụng chống đau thắt ngực:**

Trên tim: Giảm nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim (tác dụng chính). Phân phối lại máu có lợi cho vùng nội tâm mạc.

Trên mạch: Dẫn mạch vành → tăng cung cấp oxy cho cơ tim.

(Xem thêm bài thuốc trị tăng huyết áp).

4. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN CHUYỂN HÓA NĂNG LƯỢNG TẾ BÀO TRIMETAZIDINE (VASTAREL)

◆ **Cơ chế tác dụng**

Ức chế hoạt tính men 3 – Ketoacyl CoA Thiolase (3 – KAT) → chuyển sản xuất ATP sang con đường oxy hóa glucose cần ít oxy hơn → sản xuất ATP có hiệu năng hơn trên 1 phân tử oxy thích hợp trong tình trạng oxy đang bị giảm cung cấp do thiếu máu cục bộ cơ tim.

Bảo vệ tế bào cơ tim khi bị thiếu máu, kéo thời gian chịu đựng thiếu oxy của cơ tim.

Làm giảm số cơn đau thắt ngực, giảm số lượng nitrat dùng hàng ngày để cắt cơn đau và tăng khả năng gắng sức.

◆ **Chỉ định**

Thuốc điều trị cơ bản chống cơn đau thắt ngực

◆ **Tác dụng phụ**

Gây rối loạn tiêu hóa nhẹ, an thần, buồn ngủ

◆ **Chống chỉ định**

Mẫn cảm

Phụ nữ có thai cho con bú

Người mắc hội chứng Parkinson, có các triệu chứng rối loạn vận động.

◆ **Chế phẩm – liều dùng**

Trimetazidine: Vastarel 20 mg: uống 1 viên x 3 lần/ngày;

Vastarel MR 35 mg: uống 1 viên x 2 lần/ngày.

B. THUỐC TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

1. PHÂN LOẠI TĂNG HUYẾT ÁP

Tăng huyết áp nguyên phát còn gọi là tăng huyết áp vô căn vì nguyên nhân tăng huyết áp không được biết. Loại tăng huyết áp này chiếm 90% dân số tăng huyết áp.

Tăng huyết áp thứ phát là hậu quả của một số bệnh như suy thận, suy tim... Loại tăng huyết áp này chiếm 10% dân số tăng huyết áp.

BẢNG PHÂN LOẠI TĂNG HUYẾT ÁP CỦA NGƯỜI LỚN

Phân Loại	HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
Bình thường	< 120	< 80
Huyết áp cao		
Tiền tăng HA	120 – 139	80 - 89
Giai đoạn 1	140 – 159	90 - 99
Giai đoạn 2	≥ 160	≥ 100

2. PHÂN LOẠI THUỐC TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

Dựa theo cơ chế tác dụng có các nhóm:

- ◆ **Thuốc lợi tiểu**: thải natri và nước nên làm giảm thể tích tuần hoàn.

Nhóm thiazide.

Thuốc lợi tiểu quai.

- ◆ **Thuốc huỷ giao cảm**

Tác dụng trung ương: methyl dopa, clonidine.

Thuốc liệt hạch: trimethaphan.

Thuốc phong toả noron: guanethidine, reserpin.

Thuốc chẹn β : propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol...

Thuốc huỷ α : prazosin, phenoxybenzamine.

- ◆ **Thuốc dẫn mạch trực tiếp**

Dẫn động mạch: hydralazine, minoxidil, diazoxide.

Dẫn động và tĩnh mạch: nitropruside.

◆ **Thuốc chẹn kênh Calci**

Nifedipine, amlodipine, felodipine, nicardipin, lacidipine, verapamil, diltiazem...

◆ **Thuốc ức chế men chuyển**

Captopril, enalapril, peridopril, ramipril, lisinopril...

◆ **Thuốc đối kháng tại thụ thể angiotensin**

Losartan, irbesartan, candesartan, valsartan, telmisartan...

3. MỘT SỐ THUỐC TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

3.1. THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

◆ **Tác dụng**

Trên mạch: Dẫn mạch ngoại vi, chủ yếu dẫn động mạch, làm giảm sức cản ngoại biên → giảm huyết áp. Dẫn mạch vành → làm tăng tưới máu, tăng cung cấp oxy cho vùng cơ tim bị thiếu. (Nifedipine, amlodipine, felodipine, nicardipin, lacidipine).

Trên tim: Giảm dẫn truyền, giảm nhịp tim và giảm co bóp cơ tim.

→ giảm nhu cầu oxy có lợi cho bệnh nhân tim thiếu máu cục bộ.

(Verapamil, Diltiazem).

◆ **Chỉ định**

Trị tăng huyết áp.

Điều trị cơn đau thắt ngực thể ổn định.

Verapamil, diltiazem được chỉ định trong nhịp tim nhanh.

◆ **Tác dụng phụ**

Tác dụng nhẹ, không cần ngừng điều trị: cơn nóng bừng, nhức đầu, chóng mặt, hồi hộp, phản xạ nhịp tim nhanh (do phản xạ giãn mạch nên dùng cùng với thuốc chẹn β giao cảm), khô miệng, buồn nôn, táo bón (rõ nhất với verapamil nhất là ở người già), phù chi dưới. (Gặp với các thuốc tác động ưu thế trên mạch máu).

Tác dụng nặng hơn, hiếm gặp liên quan đến tác dụng điều trị do ức chế quá mạnh kênh Ca: mệt mỏi, tim đập chậm, nghẽn nhĩ thất, suy tim nặng hơn. (Với các thuốc tác động ưu thế trên tim).

◆ **Chống chỉ định**

Hẹp động mạch chủ nặng, huyết áp thấp < 100 mmHg.

Nhịp chậm (< 50 nhịp/phút), suy tim mất bù, bloc nhĩ thất, bloc xoang nhĩ.

Thận trọng trong suy gan, người mang thai và thời kỳ cho con bú.

◆ **Chế phẩm**

Nifedipine (Adalat) viên nén 10, 20, 40 mg; tác dụng nhanh, ngắn. Dạng Adalat LA 30mg, Adalat LP 20mg tác dụng kéo dài. Uống 20 – 60 mg/ngày.

Amlodipine (Amlor) viên nang 5mg, uống 5 – 10 mg/ngày.

Felodipine (Plendil) viên nén 2,5; 5; 10 mg tác dụng kéo dài. Liều khởi đầu 2,5 mg. Thường dùng 5 – 10 mg/lần/ngày.

Lacidipine (Lacipil) viên nén 2;4 mg. Khởi đầu 2mg/ngày. Tối đa 6mg/ngày.

Diltiazem (Deltazen LP 300mg; Dilrene 300mg, tác dụng kéo dài) uống 120 – 360 mg/ngày. *Diltiazem (Tildizem)* viên nén 30mg, 60mg, tác dụng nhanh, ngắn.

Verapamil (Isoptine) viên nén 40 – 80 – 120 mg, tác dụng nhanh, ngắn; *Isoptine LP*, viên nén 240mg; *Arpamil LP*, viên nang 240mg, tác dụng kéo dài. Uống: 120 – 240 mg/ngày.

3.2. THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN

◆ **Cơ chế tác dụng**

Men chuyển xúc tác cho quá trình tạo angiotensin II là một chất gây co mạch và giữ muối và nước lại trong cơ thể (thông qua aldosteron). Ức chế men chuyển làm giảm sản sinh angiotensin II → dẫn mạch, thải muối nước → hạ huyết áp.

Trên mạch: Dẫn mạch, giảm phì đại, tăng tính đàn hồi và cải thiện chức năng mạch máu.

Trên tim: Giảm phì đại và xơ hoá tâm thất.

◆ **Chỉ định**

Tăng huyết áp. Thuốc được dùng trong nhiều trường hợp tăng huyết áp có tổn thương cơ quan đích (tổn thương thận, tiểu đường...).

Suy tim mạn.

Bệnh mạch vành.

◆ **Tác dụng không mong muốn**

Hạ huyết áp: thường gặp ở liều đầu tiên.

Ho khan.

Phù mạch.

Tăng K máu.

Dị ứng, phát ban, thay đổi vị giác (captopril).

◆ **Chống chỉ định**

Hẹp động mạch thận.

Hẹp động mạch chủ nặng.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Tiền sử phù quinke

Thận trọng: Trong suy thận (không dùng khi K máu > 5,5 mmol/l hoặc hệ số thanh thải creatinin < 30ml/phút hoặc creatinin máu > 265 μ mol/l); người tiểu đường bị mất nước và cung lượng tim thấp.

◆ **Chế phẩm – liều lượng**

Captopril (Lopril) 25 - 50 mg; uống 25 – 150 mg/ngày.

Enalapril (Renitec) 5 - 20 mg; uống 5 – 20 mg/ngày.

Perindopril (Coversyl 4, 8 mg); uống 4 – 8 mg/ngày.

(*Coversyl 5, 10 mg*); uống 5 – 10 mg/ngày.

Ramipril (Triatec) 2,5 – 5mg; uống 2,5 – 10 mg/ngày.

Lisinopril (Zestril) 5 – 20 mg; uống 10 – 40 mg/ngày.

3.3. CHẸN THỤ THỂ ANGIOTENSIN II (AT II)

◆ **Tác dụng:**

Các chất chặn thụ thể AT₁ ngăn cản Angiotensin II liên kết với các thụ thể làm mất hiệu lực của hormon này → giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi → hạ huyết áp.

◆ **Chỉ định**

Thay thế UCMC điều trị tăng huyết áp, suy tim mạn, bệnh mạch vành khi không dung nạp với UCMC.

◆ **Tác dụng phụ**

Giảm huyết áp lúc đầu (ít gặp)

Chóng mặt, rối loạn tiêu hóa nhẹ.

Tăng nhẹ K huyết và enzym gan.

◆ **Chống chỉ định**

Mẫn cảm.

Hẹp động mạch thận.

Suy gan, tắc đường mật.

Không dùng cho phụ nữ có thai, cho con bú.

◆ **Chế phẩm**

Losartan (*Cozaar*), Valsartan (*Diovan*), Candesartan (*Atacand*), Irbesartan (*Aprovel*), Telmisartan (*Micardis*)...

LIỀU DÙNG MỘT SỐ THUỐC NHÓM ỨNG CHẾ MEN CHUYỂN VÀ ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ AT II

Nhóm	Thuốc (tên thương mại)	Liều thường dùng (mg/ ngày)	Số lần uống/ngày*
Chất đối kháng angiotensin II	Candesartan (Atacand)	8-32	1
	Eprosartan (Tevelen)	400-800	1-2
	Irbesartan (Avapro, Aprovel)	150-300	1
	Losartan (Cozaar)	25-100	1-2
	Olmesartan (Benicar)	20-40	1
	Telmisartan (Micardis)	20-80	1
	Valsartan (Diovan)		
ƯCMC	Benazepril (Lotensin)	10-40	1
	Captopril (Capoten)	25-100	2
	Enalapril (Vasotec, Lopril)	5-40	1-2
	Fosinopril (Monopril)	10-40	1
	Lisinopril (Prinivil, Renitec, Ednyt, Zestril)	10-40	1
	Moexipril (Univasc)	7,5-30	1
	Perindopril (Aceon, Coversyl)	4-8	1
	Quinapril (Accupril)	10-80	1
	Ramipril (Altace)	2,5-20	1
	Trandolapril (Mavik)	1-4	1

3.4. CHẸN THỤ THỂ β - ADRENERGIC

Tác dụng làm giảm huyết áp do giảm cung lượng tim, giảm tiết renin.

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa.

Chế phẩm: propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol...

3.5. METHYLDOPA

◆ Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp. Thuốc không ảnh hưởng tới chức năng thận và tim, có tác dụng ngay cả với những người suy thận.

Dùng trị tăng huyết áp cho người đang mang thai, suy thận, suy tim trái.

◆ Thận trọng

Nên định kỳ kiểm tra hồng cầu, bạch cầu, chức năng gan.

Không nên lái xe hay đứng máy khi đang dùng thuốc.

Không nên dùng khi đang cho con bú vì thuốc bài tiết qua sữa mẹ.

◆ Tác dụng không mong muốn

Giữ muối, nước gây phù.

Hạ huyết áp tư thế đứng.

Trầm cảm, liệt dương.

Viêm gan, thiếu máu tan máu.

Hội chứng giả Parkinson, tăng prolactin huyết.

Gây nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, khô miệng, buồn nôn, tiêu chảy.

◆ **Chống chỉ định**

Bệnh gan: Viêm gan, xơ gan tiến triển.

Trạng thái trầm cảm rõ; Thiếu máu tan máu.

◆ **Cách dùng, liều lượng**

Dạng thuốc: viên nén 125mg, 250mg, 500mg.

Người lớn: từ 0,25 – 2 g/ngày; chia 2 – 4 lần, tối đa là 3g/ngày.

Người cao tuổi: tối đa 2g/ngày; chia 2 – 4 lần.

C. THUỐC LỢI TIỂU

Thuốc lợi tiểu gồm những hợp chất có tác dụng làm tăng bài tiết nước tiểu qua đường niệu. Những thuốc làm tăng sức lọc của cầu thận có tác dụng lợi tiểu yếu. Các thuốc làm giảm tái hấp thu ở ống thận có tác dụng lợi tiểu mạnh hơn.

1. NHẮC LẠI SINH LÝ THẬN

Mỗi thận gồm 1 triệu đơn vị thận (nephron). Mỗi đơn vị thận gồm có cầu thận và ống thận (ống uốn gần, quai Henle, ống uốn xa và ống thu). Quá trình tạo thành nước tiểu xảy ra tại đơn vị thận, gồm có:

- ◆ Quá trình lọc ở cầu thận.
- ◆ Quá trình tái hấp thu ở ống thận.

Dịch lọc đầu tiên qua cầu thận vào ống thận có thành phần gần tương tự huyết tương, khác là không có những thành phần phân tử lớn (protein, lipid, đường, tế bào máu).

Khi qua ống thận, nước và một số chất được tái hấp thu hoặc thải trừ nên thành phần của nước tiểu có thay đổi:

- ◆ Tại ống uốn gần: Na^+ được tái hấp thu kéo theo nước để cân bằng áp suất thẩm thấu.
- ◆ Tại quai Henle: Hệ thống vận chuyển Na^+ , K^+ , 2Cl^- từ lòng ống thận vào dịch kẽ gây tái hấp thu Na^+ . Mg^{2+} và Ca^{2+} cũng được tái hấp thu tại đây.
- ◆ Tại ống uốn xa: Tái hấp thu chủ động Na^+ và Cl^- nhờ chất vận chuyển Na^+ , Cl^- . Ca^{2+} được tái hấp thu dưới sự kiểm soát của PTH.

- ◆ Tại ống thu: Dưới sự kiểm soát của aldosteron, Na^+ và K^+ được trao đổi \rightarrow tái hấp thu Na^+ và thải trừ K^+/H^+ . Nước được tái hấp thu thụ động nhờ áp suất thẩm thấu của dịch kẽ dưới sự kiểm soát của ADH.

2. CÁC NHÓM THUỐC LỢI TIỂU

Theo mục đích điều trị có thể chia thuốc lợi tiểu thành ba nhóm lớn:

- ◆ Thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu.
- ◆ Thuốc lợi tiểu giữ K^+ máu.
- ◆ Thuốc lợi tiểu thẩm thấu

2.1. NHÓM LỢI TIỂU GIẢM K^+ MÁU

2.1.1. Thuốc ức chế enzyme carbonic anhydrase (CA)

ACETAZOLAMIDE (Diamox)

◆ Tính chất

- Bột kết tinh màu trắng, không mùi, không vị, rất ít tan trong nước và ethanol.
- Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, không bị chuyển hoá, phân phối cao đến những mô có nhiều CA như hồng cầu, vỏ thận. Đào thải hoàn toàn qua thận sau 24h.

◆ Cơ chế tác dụng

- Ở ống lượn gần, trong tế bào ống thận, CA có tác dụng làm giải phóng ion H^+ vào lòng ống thận theo phản ứng sau:
- $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
- H^+ sẽ bài xuất vào ống thận và trao đổi với Na^+ được tái hấp thu.
- Khi enzyme CA bị ức chế, sự bài tiết H^+ bị giảm, sự trao đổi giữa Na^+ và H^+ không xảy ra. Vì vậy Na^+ không được tái hấp thu nên thải trừ ra ngoài kéo theo nước gây lợi tiểu.
- Thận kính trung ương và mắt cũng có CA, phong toả CA làm giảm sản xuất dịch não tủy và giảm tiết thủy dịch.

◆ Chỉ định

- Điều trị tăng nhãn áp.
- Điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa.
- Kiểm hoá nước tiểu để giúp thải trừ một số chất: Acid uric, Aspirin...
- Điều trị động kinh.

◆ Tác dụng không mong muốn

- Gây toan hoá máu, giảm K máu.
- Sỏi thận do tăng phosphat niệu và canxi niệu.
- Rối loạn thần kinh trung ương (nhất là ở người bị xơ gan), có thể gây hội chứng não gan.
- Quá mẫn: sốt, phát ban, tổn thương thận giống sulfamide.

◆ **Chống chỉ định**

- Xơ gan và suy gan.
- Bệnh tim phổi mạn có suy hô hấp và tăng CO₂ máu.
- Người có sỏi tiết niệu
- Mẫn cảm với sulfamide, phụ nữ mang thai.

◆ **Chế phẩm - Liều dùng**

- Dạng thuốc: Thuốc tiêm 500 mg/5 ml; Viên nén 125 mg, 250 mg.
- Liều dùng:
Dạng uống: Liều lợi tiểu 250 – 500 mg/ngày dùng một lần.
Trị tăng nhãn áp mạn 250 – 1000mg/ngày, chia mỗi liều 250mg.
Dạng tiêm 500mg bột để pha tiêm.
- Thuốc cùng nhóm: Methazolamide (Neptazane), Dichlophenamide (Daranide).

2.1.2 Thuốc lợi tiểu quai

FUROSEMIDE (Lasilix, Lasix)

◆ **Tính chất**

- Bột kết tinh màu trắng, không mùi, không vị, gần như không tan trong nước, tan ít trong ethanol và eter, tan nhiều trong dung dịch hydroxyde kiềm.
- Hấp thu nhanh, xuất hiện tác dụng nhanh 3 – 5 phút sau khi IV, thời gian tác dụng 4 -6 h. Thải trừ qua thận, một phần qua mật.

◆ **Cơ chế tác dụng**

- Ức chế tái hấp thu Na⁺ ở nhánh lên quai Henle làm tăng thải trừ Na⁺ kéo theo nước gây lợi tiểu. Tác dụng lợi tiểu nhanh, mạnh, thời gian tác dụng ngắn.
- Giãn mạch thận, tăng lưu lượng máu qua thận.
- Giãn tĩnh mạch, giảm ứ máu ở phổi, giảm áp suất thất trái.

◆ **Chỉ định**

- Cấp cứu trong phù phổi cấp, con tăng huyết áp.
- Suy tim trái cấp tính và suy tim mạn tính có phù trợ với các thuốc lợi tiểu khác.

- Phù toàn thân trong các bệnh về gan, thận.
- Suy thận ure huyết cao, tăng canxi huyết cấp tính.

◆ **Tác dụng không mong muốn**

- Đào thải nhanh, mạnh nước và các chất điện giải nên gây mệt mỏi, chuột rút, tiền hôn mê gan, hạ huyết áp thể đứng.
- Rối loạn điện giải: giảm Kali, Natri, Canxi, Maggie, H⁺, nhiễm kiềm
- Rối loạn chuyển hoá: tăng acid uric huyết, đường huyết, cholesterol huyết.
- Dị ứng: nổi mẩn, đau cơ, khớp.
- Độc đối với dây thần kinh số VIII (chóng mặt, ù tai, có thể gây điếc)
- Rối loạn tạo máu, rối loạn tiêu hóa, rối loạn chức năng gan thận.

◆ **Chống chỉ định**

- Mẫn cảm, dị ứng với sulfamide.
- Xơ gan, bệnh não gan, bệnh gút
- Giảm kali máu, giảm thể tích máu.
- Phụ nữ mang thai.

◆ **Thận trọng**

Người phì đại tuyến tiền liệt, khó tiểu tiện, phụ nữ có thai 3 tháng cuối hay đang cho con bú, dùng đồng thời với aminoglycoside và các digitalis làm tăng độc tính của các thuốc này.

◆ **Chế phẩm – liều dùng**

- Furosemide (lasilix, trofurit, lasix) viên 20mg, 40mg, 80mg; ống 20mg/2ml.
- Uống 20 – 80mg/ngày; tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 1 – 2 ống/lần/ngày.

2.1.3 Lợi tiểu thiazide

HYDROCHLOROTHIAZIDE – HCTZ (Hypothiazide)

◆ **Tính chất**

- Bột kết tinh màu trắng, không mùi, không tan trong nước, khó tan trong ethanol, dễ tan trong aceton và dung dịch hydroxyde.
- Hấp thu tốt qua đường uống, tác dụng kéo dài 6 – 12h. Qua được nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ qua thận và cạnh tranh bài tiết với acid uric, làm giảm bài xuất acid uric.

◆ **Cơ chế tác dụng**

- Ức chế tái hấp thu Na^+ ở đoạn đầu ống lượn xa. Tác dụng lợi tiểu trung bình nhưng kéo dài hơn so với lợi tiểu quai.
- Thuốc còn có tác dụng dẫn mạch do ức chế tại chỗ tác dụng của các chất co mạch (vasopressin, nor - adrenalin).
- ◆ **Chỉ định**
 - Tăng huyết áp (thường phối hợp)
 - Dùng đơn thuần trong suy tim nhẹ và vừa, phối hợp với lợi tiểu quai trong suy tim nặng.
 - Phù do các bệnh tim, gan, thận và nhiễm độc thai nghén.
 - Tăng Ca niệu không rõ nguyên nhân.
- ◆ **Tác dụng không mong muốn**
 - Rối loạn điện giải: dùng lâu giảm Na, K, Mg huyết; tăng Ca huyết dẫn đến mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, chuột rút, nhiễm kiềm.
 - Rối loạn chuyển hoá: tăng acid uric huyết, glucose huyết, cholesterol huyết.
 - Có thể gây dị ứng ngoài da
- ◆ **Chống chỉ định**
 - Trạng thái giảm K máu
 - Bệnh nhân đang điều trị bằng các chế phẩm digitalis.
 - Bệnh gút.
 - Suy gan thận.
 - Dị ứng với sulfamide.
- ◆ **Chế phẩm - liều lượng**
 - Hydrochlorothiazide (HCTZ): viên nén 25 mg, 100 mg. Uống 50 - 100mg/ngày.
 - Clorothiazide (Diurilix): viên 500mg. Uống 0,5 – 1 g/ngày chia 2 lần.
 - Triclometiazide (Triazid, Trichlorex): 2 – 8 mg/lần/ngày.
 - Indapamide (NatriliX SR): viên nén 1,5mg. Uống 1 viên/ngày.
 - Chlorthalidon (Hygroton): viên 100mg. Uống 1 – 2 viên/ngày.

2.2 Nhóm lợi tiểu giữ K máu

SPIRONOLACTON (Aldacton, Verospiron)

- ◆ **Tính chất**

Hấp thu dễ dàng qua đường uống, tác dụng xuất hiện chậm (sau khi uống 2 – 4 h) và kéo dài 48 – 72 giờ. Qua được nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ qua thận, phân. Thời gian bán thải 12 – 24h.

◆ **Cơ chế tác dụng**

Có tác dụng đối kháng với aldosterone tại ống lượn xa, làm tăng đào thải natri và nước vừa phải. Tác dụng lợi tiểu yếu.

◆ **Chỉ định**

- Phối hợp với các thuốc lợi tiểu giảm K máu để điều trị suy tim mạn, xơ gan, tăng huyết áp, bệnh thận.
- Tăng Aldosteron nguyên phát hoặc thứ phát.

◆ **Tác dụng không mong muốn**

- Tăng K huyết, nhiễm acid chuyển hoá.
- Rối loạn tiêu hoá, mệt mỏi, ngứa gà, nổi mẩn da.
- Gây hiện tượng vú to ở nam giới, thiếu năng sinh dục, rối loạn kinh nguyệt.

◆ **Chống chỉ định**

Suy thận mạn, suy gan, loét dạ dày – tá tràng, tăng K huyết, nhiễm acid chuyển hoá, thận trọng với người mang thai, cho con bú.

◆ **Chế phẩm - liều lượng**

- Spironolacton (aldacton, verospiron): viên nén 25mg, 50mg, 100mg. Uống 50 – 100mg/ngày chia 2 lần.
- Amiloride (modamide): viên 2,5mg; 5mg. Uống 5 – 20 mg/ngày.
- Triamterene (dyazide, teriamteril): viên nang 50mg, 75mg, 100mg. Uống 50 – 200 mg/ngày.

2.3 Nhóm lợi tiểu thẩm thấu

MANITOL

◆ **Tác dụng**

- Manitol được lọc tự do qua cầu thận, ít hấp thu qua ống thận làm tăng áp lực thẩm thấu ở ống thận nên kéo nước vào lòng ống gây lợi niệu.
- Thuốc làm giảm áp lực nội sọ trong tăng áp lực nội sọ.

◆ **Chỉ định**

- Tăng lợi tiểu để thải độc.

- Duy trì chức năng tạo nước tiểu trong trường hợp suy thận cấp, hoại tử ống thận, thiếu niệu sau mổ, sau chấn thương
- Làm giảm phù não, trị tăng nhãn áp.
- ◆ **Chống chỉ định**
 - Suy tim sung huyết.
 - Xuất huyết não.
 - Mất nước trong tế bào.
- ◆ **Thận trọng**
 - Khi truyền cần theo dõi chặt chẽ cân bằng dịch và điện giải.
 - Thuốc có thể che lấp dấu hiệu giảm thể tích tuần hoàn.
 - Không được truyền manitol cùng với máu toàn phần.
 - Không được tiêm cách khác ngoài tiêm tĩnh mạch, gây tiêu chảy nếu dùng đường uống.
- ◆ **Tác dụng không mong muốn**
 - Hạ natri huyết gây: nhức đầu, buồn nôn, nôn.
 - Có thể gây phù phổi cấp ở người suy tim hoặc đang bị sung huyết phổi.
- ◆ **Cách dùng, liều lượng**
 - Phòng suy thận cấp: truyền dung dịch từ 50 – 100 g trong dung dịch 5 – 15%.
 - Giải độc: truyền tĩnh mạch 200 mg/kg thể trọng với dung dịch 15% hoặc 25%.
 - Giảm áp lực nội sọ: truyền tĩnh mạch từ 1 – 2 g/kg thể trọng với dung dịch 5% hoặc 20% và điều chỉnh cho phù hợp.
 - Với người cao tuổi phải làm test cân thận để chọn liều thích hợp.
 - Dạng thuốc: Chai dịch truyền 100 ml, 250 ml, 500 ml chứa dung dịch 5%, 10%, 20%, 25%.

D. THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM MẠN TÍNH

1. BỆNH SUY TIM

Suy tim là trạng thái bệnh lý trong đó cung lượng tim không đủ đáp ứng đối với nhu cầu của cơ thể về mặt oxy trong mọi tình huống sinh hoạt của bệnh nhân.

Suy tim là hậu quả của bất cứ rối loạn chức năng hay cấu trúc nào của tim làm suy giảm khả năng nhận (suy tim tâm trương) và tổng máu (suy tim tâm thu) của tâm thất để đáp ứng được những nhu cầu chuyển hóa của tổ chức.

Các nguyên nhân gây suy tim: Tăng huyết áp, bệnh mạch vành, bệnh cơ tim dẫn nỡ, bệnh van tim.

Các yếu tố làm nặng suy tim:

- Sự không tuân thủ điều trị (thuốc, dinh dưỡng)
- Các yếu tố huyết động
- Sử dụng thuốc không phù hợp (Thí dụ: Kháng viêm, ức chế calci...)
- Thiếu máu cục bộ cơ tim hay nhồi máu cơ tim
- Bệnh hệ thống (thiếu máu, tuyến giáp, nhiễm trùng)
- Thuyên tắc phổi

Bảng phân độ suy tim

Phân loại mức độ suy tim theo NYHA	
Độ	Biểu hiện
I	Bệnh nhân có bệnh tim nhưng không có triệu chứng cơ năng nào, vẫn sinh hoạt và hoạt động thể lực gần như bình thường
II	Các triệu chứng cơ năng chỉ xuất hiện khi gắng sức nhiều. Bệnh nhân bị giảm nhẹ các hoạt động về thể lực.
III	Các triệu chứng cơ năng xuất hiện kể cả khi gắng sức rất ít, làm hạn chế nhiều các hoạt động thể lực.
IV	Các triệu chứng cơ năng tồn tại một cách thường xuyên, kể cả lúc bệnh nhân nghỉ ngơi không làm gì cả

Phân loại mức độ suy tim trên lâm sàng	
Độ	Biểu hiện
I	Bệnh nhân có khó thở nhẹ nhưng gan chưa sờ thấy
II	Bệnh nhân có khó thở vừa, gan to dưới bờ sườn phải vài cm
III	Bệnh nhân có khó thở nhiều, gan to gần sát rốn, khi được điều trị có thể nhỏ lại
IV	Bệnh nhân khó thở thường xuyên, gan luôn to nhiều mặc dù đã được điều trị

2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM MẠN

2.1. MỤC TIÊU

- Giảm triệu chứng cơ năng và cải thiện khả năng vận động
- Ngăn chặn tiến triển
- Kéo dài đời sống

2.2. CÁC NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ

- Ức chế men chuyển: Captopril, Enalapril, Perindopril, Lisinopril, Ramipril, Quinapril.
- Chẹn thụ thể β : Bisoprolol, Metoprolol, Carvedilol, Nebivolol.

- Chẹn thụ thể angiotensin II: Irbesartan, Losartan, Candesartan, Telmisartan, Valsartan.
- Nitrat: Nitroglycerin, ISMN, ISDN.
- Lợi tiểu: Furosemide, Indapamide, HCTZ.
- Thuốc kháng aldosteron: Spironolacton
- Thuốc tăng co bóp cơ tim: Digitalis, Dopamin, Dobutamin, Amrinon, Milronen.
- Thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng đông.

2.3. CÁC GLYCOSIDE TIM (DIGITALIS)

Digitoxin, Digoxin, Ouabain.

Các thuốc này có 3 đặc điểm chung:

- Tất cả đều có nguồn gốc từ thực vật.
- Cấu trúc gần giống nhau: Phần đường gắn với phần genin qua liên kết glycoside.
- Có cùng cơ chế tác dụng.

2.3.1. Dược động học

- **Hấp thu:**

Uống: Digitoxin, Digoxin. Tiêm: Ouabain

- **Phân bố:**

Gắn nhiều vào mô, đặc biệt mô tim, gan, phổi, thận. Khi nồng độ K huyết cao, các glycoside ít gắn vào tim và ngược lại.

- **Chuyển hóa:**

Các glycosid tim được chuyển hóa ở gan trừ Ouabain không bị chuyển hóa.

- **Thải trừ:**

Digitoxin và digoxin thải trừ qua thận và gan. Ouabain không bị chuyển hoá, thải trừ qua thận dạng còn hoạt tính.

So sánh dược động học của một số glycosid tim

	Digitoxin	Digoxin	Ouabain
Hấp thu qua tiêu hóa	100%	80%	0
Gắn vào protein huyết tương	90%	50%	0
Phân hủy ở gan	+++	+	0
Thải trừ	Chậm	Nhanh	Rất nhanh
Thời gian tác dụng	48 - 60 giờ	12 - 24 giờ	12 giờ
Lưu lại trong cơ thể	14 - 28 ngày	7 ngày	1 - 2 giờ

2.3.2. Tác dụng

- Tăng sức co bóp cơ tim, tăng trương lực cơ tim.
- Giảm nhịp tim, giảm tính tự động và kích thích dẫn truyền, kéo dài thời kỳ tro.

2.3.3. Chỉ định

- Suy tim cung lượng thấp đặc biệt khi có rung nhĩ nhanh.
- Loạn nhịp: rung nhĩ, cuồng động nhĩ.

2.3.4. Tác dụng phụ

- Rối loạn nhịp tim: Ngoại tâm thu, nhịp nhanh nhĩ.
- Rối loạn dẫn truyền: Nhịp chậm, bloc nhĩ thất, bloc xoang nhĩ
- Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng...
- Rối loạn thần kinh: chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ, ảo giác, lẫn...
- Rối loạn thị giác: giảm thị lực, loạn sắc...

2.3.5. Chống chỉ định

- Nhịp chậm (dưới 60 lần/phút).
- Bloc nhĩ thất cấp II, cấp III.
- Nhịp nhanh tâm thất, rung thất.
- Ngoại tâm thu.
- Viêm cơ tim cấp.
- Bệnh cơ tim tắc nghẽn.
- Hội chứng Wolff - Parkinson – White.
- Thận trọng trong trường hợp Ca^{2+} máu cao, K^+ máu thấp.

2.3.6. Chế phẩm – liều dùng

Vì thuốc có tích lũy nên phải dùng liều giảm dần và ngắt quãng.

Digitoxin (Crysfodigin)

Viên 0,1mg; ống 0,1 mg. Mỗi lần uống 1 – 2 viên, 2 – 3 lần/ngày trong 3 ngày liền.

Digoxin (Lanoxin)

Viên nén 0,25mg; dung dịch uống 0,5mg/2ml.

Liều tấn công 0,5 – 1 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Liều duy trì 0,125 - 0,25 mg/ngày.

Ouabain

Tác dụng xuất hiện nhanh (5 – 10 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng tối đa sau khoảng 1h) và thải trừ nhanh, có thể dùng khi nhịp tim chậm.

Chỉ định thay thế các digitalis khi bệnh nhân không chịu thuốc hoặc kém hiệu quả, cấp cứu suy tim cấp vì tác dụng nhanh.

Trong khi dùng digitalis với liều điều trị, muốn chuyển sang dùng Ouabain, cần ngừng thuốc ít nhất 3 ngày.

Liều tiêm tĩnh mạch 0,25 – 1 mg/ngày. Vì thuốc thải nhanh nên có thể tiêm hàng ngày nếu dùng liều 0,25 mg.

2.4. THUỐC TRỢ TIM KHÔNG PHẢI DIGITALIS

2.4.1. Adrenalin

○ Tác dụng

Kích thích tim đập trở lại khi bị ngừng tim, làm co mạch ngoại vi nhanh.

Tăng nhịp tim làm dẫn và tăng lưu lượng mạch vành, mạch não, mạch phổi.

Co mạch ngoại vi nên có tác dụng nâng huyết áp.

Làm dẫn cơ trơn phế quản ở người bị hen (nhưng bị mất tác dụng rất nhanh ở những lần dùng sau).

Trên tiêu hóa: làm dẫn cơ trơn bộ máy tiêu hóa nhưng làm co các cơ vòng.

Trên chuyển hóa: tăng phân hủy glycogen gan làm tăng glucose máu, tăng chuyển hóa cơ bản.

○ Chỉ định

Cấp cứu shock phản vệ: choáng, ngất, trụy tim mạch, hạ huyết áp.

Cấp cứu ngừng tim đột ngột (trừ ngừng tim do rung thất).

Điều trị hen phế quản, dị ứng.

Phối hợp với thuốc tê để tăng tác dụng tê.

Đắp tại chỗ dung dịch 1% để cầm máu niêm mạc, trị viêm mũi.

○ Tác dụng phụ

Trạng thái lo âu, hồi hộp, chóng mặt, nhức đầu, khó ngủ, loạn nhịp ở người có bệnh tim.

○ Chống chỉ định

Tim ngừng đập ở người bị điện giật có triệu chứng rung tâm thất.

Cường chức năng tuyến giáp.

Cao huyết áp, xơ vữa động mạch, suy tim nặng.

Đái tháo đường ở người già và trẻ em.

○ **Dạng thuốc**

Ống 1mg/1ml adrenalin hydroclorid.

○ **Liều dùng**

Tiêm dưới da hay bắp thịt: 0,5 – 1 ml dung dịch 1% hoặc truyền tĩnh mạch 1 – 4 mg/24 giờ pha trong dung dịch NaCl 9‰ hay glucose 5%.

Liều tối đa 10mg/24 giờ.

Chú ý: không được tiêm thẳng adrenalin vào tĩnh mạch khi không pha loãng với huyết thanh (vì gây tăng huyết áp có thể ngưng tim).

2.4.2. Isoprenalin

○ **Chỉ định**

Sốc có hạ huyết áp.

Ngừng tim kết hợp với xoa bóp tim ngoài lồng ngực.

○ **Tác dụng không mong muốn và độc tính**

Hạ huyết áp, loạn nhịp, đau vùng trước tim, nhồi máu cơ tim.

Không dùng cùng các thuốc mê như cyclopropan, flouthan, làm tăng độc tính với tim.

○ **Chế phẩm**

Isoprenalin clohydrate (Isuprel)

Isoprenalin sulfat (Aleudrin)

Ống 1ml = 0,2 mg.

Truyền tĩnh mạch 2 – 6 ống trong 250 – 500 ml huyết thanh ngọt đẳng trương không có base. Khi ngừng tim tiêm 2 ống vào tim.

2.4.3. Dopamin

○ **Tác dụng**

Kích thích thần kinh giao cảm làm tăng tiết adrenalin.

Liều thấp có tác dụng dẫn mạch vành, mạch nội tạng đặc biệt là mạch thận, làm tăng tốc độ lọc của cầu thận.

Liều trung bình làm tăng nhịp tim và sức co bóp cơ tim.

Liều cao gây co mạch và tăng huyết áp.

○ **Tác dụng phụ**

Khi dùng liều cao có thể gây buồn nôn, đau đầu, tăng huyết áp, đánh trống ngực (do kích thích mạnh hệ giao cảm).

○ **Chỉ định**

Chống shock do nhồi máu cơ tim, chấn thương, nhiễm khuẩn huyết, đặc biệt là shock kèm theo giảm thể tích máu hoặc vô niệu.

○ **Dạng thuốc**

Ống tiêm 40, 80, 160 mg/ml dùng tiêm hoặc truyền tĩnh mạch (chú ý: phải bù đủ thể tích máu trước khi tiêm).

○ **Liều dùng**

Bắt đầu liều thấp 2 – 5 µg/kg/phút và tăng dần đến khi đạt được liều 10, 15 hay 20 µg/kg/phút. Cuối đợt điều trị cần giảm liều dần mỗi 30 phút/lần. Không pha loãng với dung dịch kiềm.

E. THUỐC TRỊ RỐI LOẠN LIPID HUYẾT

1. PHÂN LOẠI MỨC LIPID HUYẾT

Thành phần lipid	Mong muốn	Giới hạn	Nguy cơ cao
Cholesterol	< 5,2 mmol/l (200mg/dl)	5,2-6,2 mmol/l (200-239 mg/dl)	> 6,2 mmol/l (240mg/dl)
Triglycerid	< 2,3mmol/l (200mg/dl)	2,3-4,5mmol/l (200-400mg/dl)	4,5-11,3mmol/l (400-1.000mg/dl)
Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDLc)	< 3,4 mmol/l (130mg/dl)	3,4-4,1mmol/l (130-159mg/dl)	> 160mg/dl
Lipoprotein tỷ trọng cao (HDLc)	> 1,5mmol/l (60mg/dl)		< 0,9mmol/l (35mg/dl)

2. MỘT SỐ THUỐC TRỊ RỐI LOẠN LIPID HUYẾT

2.1. NHÓM ACID FIBRIC

Gemfibrozil, Fenofibrat.

◆ **Tác dụng**

Giảm lượng triglyceride từ 20 – 30%, giảm LDL khoảng 10 – 15% và làm tăng HDL khoảng 10%.

Có hiệu quả tốt trên bệnh nhân cao triglyceride kèm cao cholesterol.

◆ **Chỉ định**

Trị rối loạn lipid huyết chủ yếu do tăng triglycerid, VLDL huyết.

◆ **Tác dụng không mong muốn**

Thường gặp nhất là gây rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng. Các tác dụng phụ khác như: đau đầu, mệt mỏi, chóng mặt, rụng tóc, nổi mẩn, mề đay... thỉnh thoảng xảy ra.

Đau cơ, viêm cơ, teo cơ.

Tăng nhẹ men gan, giảm bạch cầu, thiếu năng tình dục.

◆ **Chống chỉ định**

Suy gan, suy thận nặng.

Người đang mang thai.

Sỏi mật, tiền sử bệnh túi mật.

Trẻ em dưới 10 tuổi.

◆ **Chế phẩm – liều dùng**

Gemfibrozil (Lopid) viên nang 300mg, viên nén 600mg. Liều thường dùng là 600mg, 2 lần/ngày, uống 30 phút trước bữa ăn sáng và tối.

Fenofibrat (Lipanthyl) viên nang 100mg, 300mg. Liều thường dùng là 300mg/ngày. Fenofirat còn có hiệu quả trên bệnh nhân cao lipid huyết kèm theo bệnh gout.

2.2. NHÓM STATIN

Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Lovastatin, Pravastatin.

◆ **Tác dụng**

Làm giảm lipid máu do ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan và tăng thu nhận LDL vào trong tế bào.

Tùy theo liều Statin làm giảm LDL từ 20 – 60%, giảm triglyceride từ 10 – 40%, tăng HDL từ 5 – 15%.

Chế độ trị liệu bằng statin cũng làm giảm tỉ lệ tử vong do bệnh mạch vành, giảm nguy cơ các biến cố tim mạch.

◆ **Chỉ định**

Rối loạn lipid huyết chủ yếu do tăng cholesterol, LDL huyết.

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

◆ **Tác dụng không mong muốn**

Hay gặp rối loạn tiêu hóa: đau bụng, đầy hơi, táo bón. Nhức đầu, chóng mặt, ngứa, nổi mẩn, tăng men gan thỉnh thoảng xảy ra.

Tăng men gan gấp 3 lần so với bình thường phải ngưng dùng thuốc. Nên kiểm tra khi bắt đầu điều trị và định kỳ mỗi 6 - 12 tuần vào năm đầu dùng thuốc và mỗi 3 - 6 tháng trong suốt thời kỳ trị liệu bằng statin.

Đau cơ, yếu cơ có thể dẫn đến viêm cơ/ly giải cơ vân; suy thận cấp tính hiếm xảy ra nhưng rất nguy hiểm đến tính mạng.

♦ **Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Phụ nữ mang thai và cho con bú, trẻ dưới 18 tuổi.

Suy gan, thận, tăng enzym gan.

♦ **Chế phẩm và liều dùng**

Atorvastatin (Lipitor) viên nén 10; 20mg.

Liều khởi đầu 10mg/ngày sau đó có thể tăng tối đa 80mg/ngày.

Simvastatin (Zocor) viên nén 5; 10; 20mg.

Liều khởi đầu 5 - 10 mg/ngày vào buổi tối. Tối đa 80mg/ngày.

Lovastatin (Mevacor) viên nén 10; 20mg.

Liều khởi đầu 10 - 20mg/ngày vào buổi ăn tối. Tối đa 80mg/ngày. Thay đổi liều mỗi 4 tuần.

Rosuvastatin (Crestor) viên nén 5;10;20;40 mg

Liều khởi đầu 5 - 10mg/ngày. Có thể tăng liều lên 20mg/ngày sau 4 tuần nếu chưa kiểm soát. Tối đa 40mg/ngày.

Pravastatin (Elisor) viên nén 10mg

Liều trung bình từ 10 - 20mg/ngày.

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

Liều trung bình từ 10 - 80mg/ngày

TÀI LIỆU THAM KHẢO



Giáo trình Dược trung học Hóa dược – Dược Lý, Trường Trung cấp Kinh tế - Kỹ thuật Quang Trung, 2006.

Mai Tất Tố, Vũ Thị Trâm (2007), *Dược lý học tập 1 & 2*, Nhà xuất bản Y học.

Đào Văn Phan (2010), *Dược lý học tập 1 & 2*, Nhà xuất bản Y học.

Trần Thị Thu Hằng (2006), *Dược lực học*, Nhà xuất bản Phương Đông.