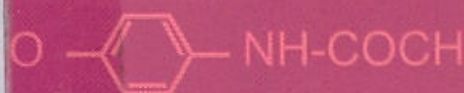


YH1.18

GS.TS. ĐÀO VĂN PHAN

CÁC THUỐC GIẢM ĐAU - CHỐNG VIÊM



THƯ VIỆN Y HỌC
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

GS. TS. ĐÀO VĂN PHAN

CÁC THUỐC

GIẢM ĐAU - CHỐNG VIÊM

(Tái bản lần thứ hai có sửa chữa và bổ sung)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2012



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LỜI NÓI ĐẦU

Các thuốc giảm đau - chống viêm là những thuốc rất thường được dùng trong điều trị. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn và độc tính lại hay gặp, và nhiều khi là rất nặng như xuất huyết tiêu hóa, loãng xương, gãy xương tự phát, teo cơ, suy tủy... Trong các thuốc này có nhóm thuốc loại thuốc phiện được xếp vào "Thuốc bảng A, gây nghiện".

Thị trường thuốc hiện nay có rất nhiều loại thuốc giảm đau - chống viêm, do chưa được quản lý tốt nên đã có nhiều tai biến đáng tiếc xảy ra.

Chúng tôi viết quyển sách này nhằm giới thiệu một cách hệ thống các tác dụng dược lý và độc tính của loại thuốc trên, mong cung cấp cho các bác sỹ điều trị và những người dùng thuốc các thông tin cần thiết để sử dụng thuốc được an toàn - hợp lý.

Tuy đã cố gắng rất nhiều, nhưng chắc chắn rằng cuốn sách còn có những thiếu sót. Tác giả rất mong nhận được các ý kiến bổ khuyết của người đọc để sửa chữa cho những lần in sau.

Hà Nội, tháng 6, năm 2003

Tác giả

GS.TS. Đào Văn Phan

Nguyên chủ nhiệm Bộ môn Dược lý

Trường Đại học Y Hà Nội



TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

- 1 Bandarage U.K., Janero D.R. (2001) - Nitric oxyd releasing nonsteroidal anti - inflammatory drugs: novel gastro intestinal sparing drugs - Mini Rev. Med. Chem., May 1 (1), 57 - 70.
- 2 Baunwarth B. (2001) - Anti - inflammatoires non steroïdiens - Rev. Prat., 51, 775 - 781.
- 3 Berenbaum F., (2000) - Inhibiteurs spécifiques de la cyclo - oxygenase 2 - Conc. Med., 122- 20, 1336- 1340.
- 4 Bergeaud P. (1996) – Revue du rhumatisme - Numéro spécial, N° 2 bis, 29 février 1996.
- 5 Bertram G. Katzung (1998) - Basic and clinical pharmacology - 7th edition - Appleton & Lange USA.
- 6 Coucours medical - Supplément au N° 34 (1996) - La prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire.
- 7 Dubray C, Ardid D., Cloarec A., Eschalier A (1997) - Douleur: quoi de nouveau? La lettre du pharmacologue, vol. 11, N° 1, 3- 10.
- 8 Eschalie A., Picard P., Dubray C. (2000) - Analgésiques- Rev. Prat., 50, 907- 915.
- 9 Goodman & Gilman's-(2001)-(2006) and (2011). The pharmacological basis of therapeutics - 10th - 11th and 12th edition - McGraw - Hill.
- 10 Lassalle - Fontaine (2000) - La douleur - Rev. Prat., 50, 539- 547.
- 11 MIMS annual VIETNAM - 1999/2000, 2001/ 2002, 2010.
- 12 Stanski D.R., Roizen M.F. (1992) - Analgesia and Anesthesia - In Melmon & Morrelli's, clinical pharmacology - 3th edition McGraw - Hill, 721 - 735.

MỤC LỤC

Trang

Lời nói đầu

Đau và các peptid opioid nội sinh	7
Thuốc giảm đau loại morphin.....	20
Thuốc giảm đau không phải morphin (Thuốc chống viêm không phải steroid).....	45
Thuốc giảm đau hỗ trợ	78
Sử dụng thuốc giảm đau	81
Thuốc chống viêm steroid (glucocorticoid)	89
Các prostaglandin	117
Các chế phẩm thuốc	131
Tài liệu tham khảo.....	154



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ĐAU VÀ CÁC PEPTID OPIOID NỘI SINH

ĐAU

1. Định nghĩa

Đau là một cảm giác đặc biệt rất khó định nghĩa. Hội nghiên cứu đau quốc tế định nghĩa *"đau là một cảm giác hoặc xúc cảm khó chịu kết hợp với tổn thương mô học hiện diện hoặc tiềm ẩn, hoặc được mô tả như có tổn thương"* (Merskey, 1986).

Không có nghiệm pháp thần kinh hoặc sinh hóa để đo lường, lượng giá được đau. Thầy thuốc thường nghe người bệnh tự mô tả về đau của mình vì là cảm giác chủ quan phụ thuộc vào từng người.

2. Phân loại đau

Có nhiều cách phân loại đau

2.1. Theo sợi thần kinh dẫn truyền, đau được chia làm hai loại:

- Đau "nhanh" ("fast" pain): đau nhói, mạnh, khu trú, được dẫn truyền theo các sợi cảm giác A_{δ} (là sợi thần kinh có đường kính từ 2- 5 μm , có vỏ myelin, tốc độ truyền 12- 30 m/sec).
- Đau "chậm" ("slow" pain): đau âm ỉ, lan tỏa, gây cảm giác khó chịu, được truyền theo sợi C (có đường kính 0,4- 1,2 μm , không có vỏ myelin, tốc độ truyền 0,5- 2m/sec).

2.2. Theo thời gian xuất hiện và duy trì, có đau cấp tính và đau mạn tính.

Đau cấp tính thường xảy ra với hệ thần kinh còn nguyên vẹn. Nguyên nhân do chấn thương, phẫu thuật, bệnh lý cấp.

Đau cấp tính thường gây các dấu hiệu của hệ thần kinh thực vật như tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, co mạch, vã mồ hôi, thở gấp, co thắt cơ, tăng bài tiết dịch tiêu hóa, giảm nhu động ruột, bí đại. Khi lành vết thương hoặc khỏi bệnh thì đau cũng hết.

Nếu đau cấp tính nặng, tồn tại trong một thời gian dài thì trở thành *đau mạn tính*. Được coi là mạn tính khi đau vượt quá thời gian khỏi bệnh hoặc kéo dài trên 3 tháng (Merskey, 1986).

Đau cấp tính và đau mạn tính có thể cùng tồn tại, nghĩa là trên nền đau mạn tính, có những đợt, những cơn đau cấp tính. Trong trạng thái đau mạn tính, cũng thường xuất hiện những rối loạn của hệ thần kinh thực vật như mất ngủ, mất khẩu vị, dễ bị kích thích, giảm vận động, trầm cảm...

Đau do ung thư có thể là đau cấp, đau mạn, hoặc trạng thái trung gian.

2.3. Theo mức độ khu trú, còn phân biệt đau nông và đau sâu.

Khác với đau nông chỉ tồn tại trên bề mặt, đau sâu khu trú không rõ ràng và thường kèm theo buồn nôn, vã mồ hôi, thay đổi huyết áp.

2.4. Về bệnh lý, có thể chia hai loại: đau do viêm, sau mổ và đau do thần kinh.

- *Đau do viêm*: rất nhiều chất trung gian hóa học được sinh ra, hiện đã xác định tới 20 chất và chính nó lại duy trì quá trình viêm:
- + Tế bào máu và các mô bị tổn thương giải phóng histamin, serotonin, ion H^+ , các prostaglandin, bradykinin, các cytokin, yếu tố phát triển thần kinh (Nerve Growth Factor - NGF).

+ Các sợi thần kinh hướng tâm tiết chất P, neurokin A, CGRP (calcitonin gene related peptide).

+ Các sợi thần kinh giao cảm giải phóng noradrenalin.

Đau có tính chất thường xuyên, ngay tại nơi tổn thương. Loại đau này thường nhạy cảm với các thuốc chống viêm không steroid.

- *Đau do bệnh lý thần kinh*: gồm nhiều cơ chế khác nhau. Tổn thương một dây thần kinh ngoại biên do chấn thương, nhiễm khuẩn, rối loạn chuyển hóa, thiếu máu dẫn đến nhiều rối loạn trong việc giải phóng các chất dẫn truyền, trong hệ thống kiểm tra các thông tin đau ở trung ương thần kinh: giảm hệ thống ức chế và tăng hệ thống hoạt hóa của các tế bào thần kinh tại tuỷ sống, tại đồi thị hoặc vỏ não với các kích thích đau. Đau liên tục hoặc từng cơn và được mô tả theo nhiều cách: đau lâm râm, đau như gai đâm, đau rát, đau nhói, đau thắt... Loại đau này thường ít nhạy cảm với các thuốc giảm đau thông thường kể cả morphin. Tuy nhiên, thuốc chống trầm cảm, chống động kinh lại có hiệu quả.

Ở ngoại biên, các tác dụng giảm đau có thể là do làm tăng ngưỡng nhận cảm đau, ức chế trước sinap làm giảm tiết các trung gian hóa học của đau, hoặc tác dụng ở sau sinap gây ưu cực hóa.

Trên thần kinh trung ương, các chất dẫn truyền thần kinh có khuynh hướng giảm đau là adrenalin, noradrenalin, dopamin và đặc biệt là enkephalin. Các chất có khuynh hướng tăng đau là acetylcholin, serotonin và chất P (Substance P - SP).

3. Đường dẫn truyền và kiểm tra cảm giác đau

Có 2 đường dẫn truyền cảm giác

3.1. Cảm giác thân (somatic sensory)

Từ các thụ thể (receptor) hay bộ phận nhận cảm đau ở bề mặt da, cảm giác sẽ được dẫn truyền theo sợi thần kinh A_δ và C → sừng sau tủy sống → cầu tạo lưới → đồi thị → vỏ não.

3.2. Cảm giác tạng (visceral sensory)

Trong các tạng (dạ dày, ruột, gan, thận, bàng quang ...) có nhiều loại receptor nhận cảm với áp lực, áp lực thẩm thấu, tác nhân hóa học... do những thay đổi của nội môi gây nên sẽ được dẫn truyền theo sợi hướng tâm (các dây thần kinh thực vật hoặc dây sọ não thứ V, VII, IX, X) → đồi thị → vỏ não.

Đau tạng thường gây phản xạ buồn nôn, nôn, co cơ bụng và lan toả theo vùng tham chiếu ra ngoài da: đau do co thắt mạch vành thường lan ra mặt trong cánh tay trái tới ngón tay út; đau dạ dày thường lan ra vùng lưng, giữa hai xương bả vai...

Trên đường đó, cả hai đường dẫn truyền cảm giác đau còn tiếp nối với hệ viền, vùng dưới đồi của thần kinh trung ương nên có thể gây ra các rối loạn cảm xúc, nội tiết và phản ứng của hệ thần kinh thực vật.

Tất cả các tổn thương ở receptor nhận cảm giác đau sẽ dẫn đến sự tạo thành các chất gây đau như các prostaglandin, các cytokin, bradykinin, histamin, ion K^+ , các chất này có khả năng hoạt hoá trực tiếp receptor đau, hoặc làm giảm ngưỡng nhận cảm giác đau, gây đau.

Từ các receptor nhận cảm giác đau ở ngoại biên, “thông tin đau” sẽ truyền đến các nơron nhận cảm giác đau ở sừng sau tủy sống và giải phóng ra các chất dẫn truyền thần kinh, chủ yếu là chất P và glutamat. Prostaglandin của tủy sống tạo thuận lợi cho sự giải phóng các chất dẫn truyền này.

Dọc theo đường dẫn truyền, các “thông tin đau” còn bị một loạt sự kiểm tra hoá học bởi các chất ức chế và các chất tạo thuận lợi (facilitators).

Từ thân não lại có các quá trình điều biến *ức chế đau* theo đường dẫn truyền xuống bằng giải phóng các morphin nội sinh, GABA, noradrenalin và serotonin (5HT). Prostaglandin trên tủy sống làm giảm tổng hợp 5HT.

4. Cơ sở của điều trị giảm đau

4.1. Cần chẩn đoán trước khi điều trị

Theo thống kê cho thấy trên 3/4 số người bệnh đến khám bệnh là do đau. Đau cấp tính là một dấu hiệu quan trọng báo hiệu cho một tổn thương đang tồn tại hoặc đang tiềm ẩn. Vì vậy, trước khi điều trị đau, thầy thuốc cần tìm nguyên nhân gây ra đau, nếu không, có thể bỏ qua những bệnh lý nguy hiểm cho người bệnh. Thí dụ: đau do sai khớp, gãy xương (người cao tuổi thường gãy xương tự phát do loãng xương), đau do viêm tụy, viêm ruột thừa, đau do ung thư (ung thư gây đau ở 40- 90% trường hợp tùy theo vị trí và giai đoạn).

4.2. Trước khi chỉ định thuốc giảm đau, nên sử dụng các phương pháp giảm đau không dùng thuốc nếu thấy là thích hợp hơn.

- Chườm hoặc xoa bóp: làm giảm được kích thích đau ở các thụ thể đau tại bề mặt. Nhưng khi đau do viêm cấp (đụng giập, bong gân), xoa bóp hoặc chườm nóng có thể làm giãn mạch tại chỗ, làm tăng quá trình viêm.
- Châm cứu: châm cứu có thể kích thích làm tăng giải phóng morphin nội sinh trong nhiều vùng của hệ thần kinh trung ương, có tác dụng ức chế sự dẫn truyền và sự tiếp nhận cảm giác đau tại tủy sống, não giữa và vỏ não.

CÁC PEPTID OPIOID NỘI SINH

Trong cơ thể có rất nhiều chất trung gian hóa học tham gia vào dẫn truyền cảm giác đau hoặc làm mất đau. Để hiểu rõ tác dụng của thuốc giảm đau, chúng ta cần biết đến hai chất nội

sinh trong cơ thể: một chất có tác dụng giảm đau là các opioid nội sinh (sẽ trình bày sau đây) và một chất gây viêm đau mạnh là các prostaglandin (sẽ trình bày ở chương cuối).

Từ 2000 năm trước công nguyên, người Trung Quốc đã biết dùng thuốc phiện. Từ nhựa quả thuốc phiện, đã tách chiết được hơn 20 alcaloid, trong đó, morphin (do Sertürner phân lập được và đặt tên từ 1906, lấy theo tên Thần giấc mơ Morpheus của thần thoại Hy Lạp) chiếm 10%. Mãi tới năm 1973, Pert và Snyder; Simon và Terenius mới chứng minh được là trong não có các loại thụ thể (receptor) riêng của morphin. Năm 1975, Hughes và cộng sự đã phân lập được một peptid ở trong não có tác dụng giống morphin gọi là *enkephalin*. Sau đó, hai loại peptid nội sinh khác lần lượt được phân lập là *dynorphin* và *endorphin*. Cho tới nay, các peptid nội sinh có tác dụng giống morphin đều được xếp vào một trong ba họ trên và được gọi chung là các peptid opioid nội sinh (endogenous opioid peptides) thay cho từ morphin nội sinh (endorphin), từ này hiện nay chỉ dùng để nói đến β endorphin và các peptid opioid có chung một chất tiền thân là pro-opiomelanocortin (POMC).

1. Các loại peptid opioid nội sinh

Các loại này được chia làm ba họ lớn, mỗi họ được tạo ra từ chất tiền thân khác nhau và phân bố khác nhau trên thần kinh trung ương.

- *Các enkephalin*: gồm met- enkephalin và leu- enkephalin. Cả hai đều là peptid có chứa 5 acid amin (pentapeptid), trong đó 4 acid amin đầu đều giống nhau là Tyr- Gly- Gly- Phe; khác nhau là acid amin thứ 5 (Met hoặc Leu).
- *Các endorphin*: gồm alpha, beta, gamma và delta endorphin. Các chất này đều được "cắt ra" từ POMC. Ngoài ra, POMC còn là chất tiền thân của vài hormon khác như ACTH, melanocyte- stimulating hormone (α -MSH) và β lipotropin (β - LPH).

- *Các dynorphin*: dynorphin A, dynorphin B và neoendorphin, tất cả đều chứa leu- enkephalin.

Về cấu trúc, chúng là các chuỗi acid amin "nằm" trong nhau:

số thứ tự các acid amin

1.....	61.....91	β lipotropin
	61.....91	β endorphin
	61.....87	δ endorphin
	61.....77	γ endorphin
	61.....76	α endorphin
	61.....65	enkephalin

Như vậy, các peptid opioid có tác dụng sinh lý không được trực tiếp tổng hợp mà chúng được các enzym "cắt" ra từ các chất tiền thân.

2. Các receptor opioid

Có ba loại receptor đã trở thành kinh điển là mu (μ), delta (δ) và kappa (κ). Gần đây (1998- 2000) mới phát hiện ra một loại receptor mới do phát hiện được các peptid opioid mới được gọi là N/ OFQ receptor, do có hai nhóm tác giả riêng biệt tìm ra, một nhóm gọi peptid mới là nociceptin (N) còn nhóm khác gọi là orphanin FQ (OFQ) vì peptid này lại làm giảm ngưỡng đau (lúc đầu còn được gọi là receptor opioid "mồ côi"- "orphan" opioid receptor).

Mỗi loại receptor có sự phân bố giải phẫu riêng tại não, tuỷ sống và mô ngoại biên, vì vậy đã gợi ý cho việc nghiên cứu chức năng của chúng. Các nghiên cứu về dược lý và hành vi đã đề xuất việc phân loại nhỏ hơn, như với receptor μ, δ, κ lại có μ₁, μ₂, δ₁, δ₂, κ₁, κ₂, κ₃, nhưng nghiên cứu về gen còn chưa thấy rõ, đang cần được khẳng định thêm.

Bảng 1 dưới đây phân loại giải phẫu và chức năng các receptor.

Bảng 1. Phân loại các receptor opioid và tác dụng

Chức năng	Receptor	Tác dụng
Giảm đau		
Trên tuỷ sống	μ , κ , δ	Giảm đau
Tuỷ sống	μ , κ , δ	Giảm đau
Hô hấp	μ	Giảm
Tiêu hóa	μ , κ	Giảm nhu động
Giống loạn tâm thần	κ	Tăng
An thần	μ , κ	Tăng
Điều hòa hormon		
Prolactin	μ	Tăng giải phóng
Hormon tăng trưởng	μ và/ hoặc δ	Tăng giải phóng
Chất dẫn truyền thần kinh		
Acetylcholin	μ	Ức chế giải phóng
Dopamin	μ , δ	Ức chế giải phóng

Phần lớn các opioid dùng ở lâm sàng đều có tác dụng chọn lọc tương đối trên receptor μ , nghĩa là có tác dụng gần giống với morphin (vì thế mang tên receptor μ).

– *Receptor mu* (μ)

Lúc đầu thấy có ái lực gắn mạnh với morphin nên đặt tên là mu (μ) (chữ đầu của morphin). Nhiều opioid nội sinh có ái lực cao với receptor μ như β endorphin, dynorphin A, enkephalin.

Tác dụng: giảm đau (ở tuỷ sống là μ_2 , trên tuỷ sống là μ_1), ức chế hô hấp (μ_2), táo bón do làm giảm nhu động ruột (μ_2), co đồng tử và sảng khoái.

– *Receptor kappa* (κ)

Dynorphin A là opioid nội sinh của κ_1 .

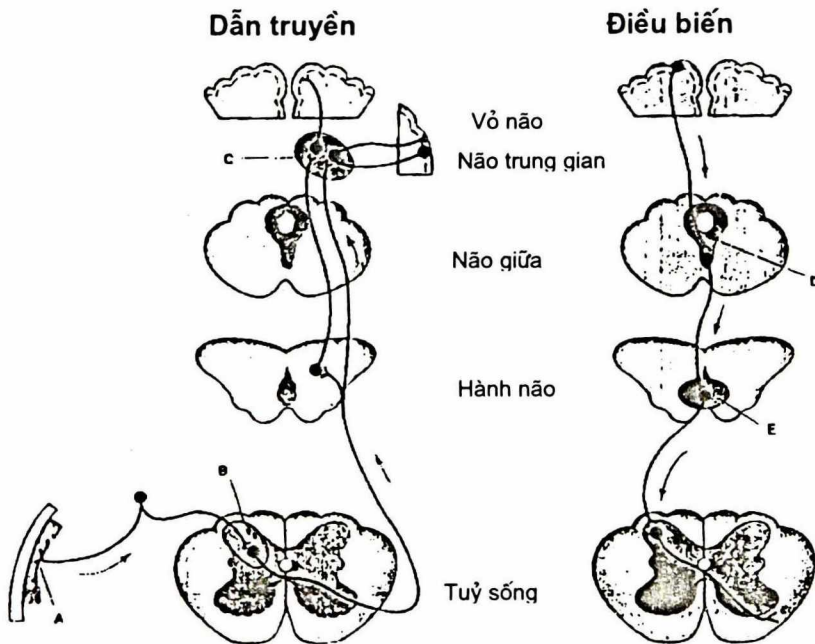
Tác dụng: giảm đau (ở tuỷ sống là κ_1 , trên tuỷ sống là κ_2). Vai trò của κ_2 còn chưa rõ. Về tâm lý, không gây sảng khoái như μ mà gây hiệu quả bồn chồn, giống loạn tâm thần, mất định hướng, mất nhân cách.

– *Receptor delta (δ)*

Opioid nội sinh của receptor δ là endorphin.

Tác dụng: giảm đau (ở tuỷ sống là δ_2 , mạnh hơn δ_1 trên tuỷ sống). Các tác dụng khác còn chưa được rõ.

Các thuốc tác dụng trên một loại receptor opioid khi dùng liều cao đều tác dụng sang cả receptor khác.



Hình 1. Các vị trí được coi là nơi tác dụng của thuốc giảm đau loại morphin (màu sẫm)

Bên trái: Đường dẫn truyền đau từ ngoại biên lên trung ương:

A: Tác dụng của opioid trực tiếp lên mô viêm

B: Ức chế tại tuỷ sống (sừng sau)

C: Ức chế tại đồi thị

Bên phải: Tác dụng của opioid lên các nơron điều biến đau:

D: Não giữa (chất xám quanh cầu não)

E: Tuỷ sống (vùng mỏ và vùng bụng)

Cả ba loại receptor đều có rất nhiều ở sừng sau tủy sống (vị trí B trong hình 1). Vì vậy, khi tiêm các opioid vào tủy sống sẽ có tác dụng gây tê vùng với liều thấp và tránh được tác dụng buồn nôn, nôn, ức chế hô hấp và an thần khi dùng theo đường toàn thân.

Nhiều vùng trong thần kinh trung ương, trên đường dẫn truyền cảm giác đau có nhiều receptor opioid là: đồi thị, chất xám quanh cầu não, não giữa (hình 1).

Người ta còn tìm thấy các receptor này trong vùng chi phối hành vi (hạnh nhân, hồi hải mã, nhân lục, vỏ não), vùng điều hòa hệ thần kinh thực vật (hành não) và chức phận nội tiết (lồi giữa).

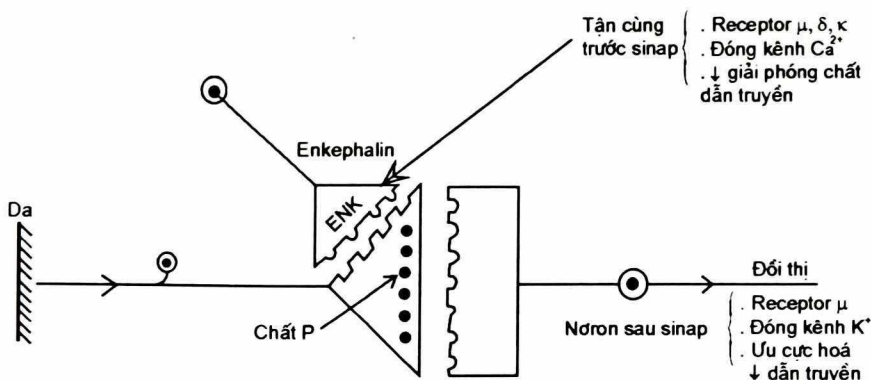
Ngoài ra, ở ngoại biên còn thấy ở tủy thượng thận, đám rối thần kinh tạng, tuyến ngoại tiết dạ dày- ruột.

3. Cơ chế tác dụng sinh lý của các peptid opioid

Các receptor opioid gắn với protein G, vì vậy có tác động trên các kênh ion của tế bào thần kinh.

- Đóng kênh calci hoạt động bằng điện thế tại đầu tận cùng thần kinh trước sinap, do đó làm giảm giải phóng chất dẫn truyền thần kinh.
- Hoạt hóa kênh K^+ , làm mở kênh K^+ vào tế bào và gây ưu cực hóa, vì vậy, ức chế dẫn truyền sau sinap (hình 2).
- Rất nhiều chất dẫn truyền thần kinh tham gia vào hệ thống nhận và truyền cảm giác đau:
 - + Dây thần kinh sống: chất P, enkephalin, serotonin.
 - + Tủy sống, hành tủy, não giữa, hệ thống lưới hoạt hóa có các hệ phản ứng với serotonin, adrenalin, acetylcholin và dopamin.

Thuốc loại adrenergic như adrenalin, amphetamin, dopamin có tác dụng giảm đau; còn acetylcholin, serotonin lại làm tăng đau.



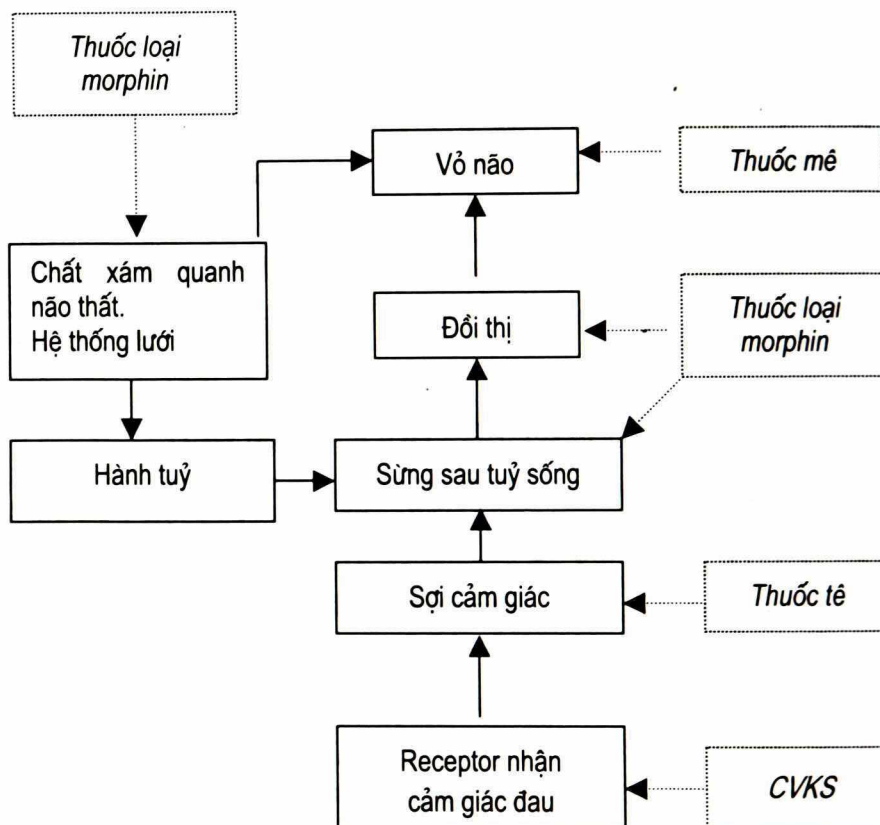
Hình 2. Đường dẫn truyền đau và vị trí tác động của opioid tại tủy sống

PHÂN LOẠI CÁC THUỐC GIẢM ĐAU

Các thuốc giảm đau được chỉ định trong các trường hợp đau cấp tính (đau sau mổ, đau do chấn thương, do viêm cấp...) và đau mạn tính (đau do viêm xương khớp, do ung thư...). Các thuốc được chia thành 3 nhóm lớn.

- Thuốc giảm đau loại morphin.
- Thuốc giảm đau không phải loại morphin như paracetamol và thuốc chống viêm không phải steroid (CVKS).
- Thuốc giảm đau hỗ trợ: là những thuốc không được xếp loại theo truyền thống là giảm đau, nhưng hiện thấy có tác dụng làm tăng hiệu quả giảm đau của thuốc loại morphin và thuốc CVKS, hoặc làm giảm nhẹ các tác dụng không mong muốn của các thuốc trên. Đó là một số thuốc hướng thần như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống động kinh.

Trên đường dẫn truyền cảm giác đau, từ các receptor ngoại biên đến vỏ não, có thể dùng các thuốc tác dụng vào các khâu khác nhau để cắt đứt dẫn truyền làm mất đau (hình 3).



Hình 3. Sơ đồ đường dẫn truyền cảm giác đau và vị trí tác dụng chính của thuốc giảm đau

Ngoại trừ thuốc tê, thuốc mê, các thuốc giảm đau còn có thể được phân loại theo vị trí tác dụng:

- Thuốc giảm đau trung ương (tác dụng ở tuỷ sống, thân não, não): morphin, các opioid.
- Thuốc giảm đau ngoại biên (tác dụng ở các receptor và dây thần kinh ngoại biên): aspirin, paracetamol và các thuốc CVKS.
- Thuốc giảm đau vừa trung ương, vừa ngoại biên: morphin dùng tại chỗ, paracetamol, ketoprofen.

Một nhóm thuốc khác cũng thường được dùng ở lâm sàng để giảm các cơn đau cấp tính do co thắt cơ, gọi là thuốc giãn cơ, đó là:

- Thuốc giãn cơ trơn: atropin, hyosciamin, phloroglucinol.
- Thuốc giãn cơ vân: eperison (Myonal), tolperison (Mydocalm), baclofen (Baclosal).

Cuốn sách này chỉ trình bày về 2 nhóm thuốc chủ yếu là thuốc loại morphin và thuốc chống viêm không steroid (CVKS).

THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI MORPHIN

Thuốc giảm đau loại morphin đều có chung một đặc tính là gây nghiện, vì vậy đều được xếp vào "bảng A, gây nghiện".

1. Phân loại

Về thuật ngữ, theo Howard B và cộng sự (trong Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Tenth edition, 2001), cần phân biệt:

- Các opioid: Bao gồm tất cả các hợp chất có liên quan về tác dụng với opium. Opium bắt nguồn từ chữ opos của Hy Lạp là nhựa quả thuốc phiện opium poppy - Papaver somniferum.
- Các opiat là các thuốc dẫn xuất từ opium (thuốc phiện), bao gồm sản phẩm thiên nhiên morphin, codein, thebain, và nhiều chất bán tổng hợp cùng loại dẫn xuất từ các chất trên.
- Các peptid opioid nội sinh (endogenous opioid peptides) là các peptid tự nhiên trong cơ thể gắn được vào các receptor opioid (xem phần trên).
- Endorphin được dùng đồng nghĩa với peptid opioid nội sinh nhưng để chỉ riêng cho β -endorphin.

Các opioid có tác dụng giảm đau lại được chia làm ba loại tùy thuộc vào sự liên kết và tác dụng của chúng lên các receptor μ và kappa (κ) của morphin nội sinh:

- (1) Các chất đồng vận giống morphin: gắn đồng thời trên cả receptor μ và κ , gây hoạt hóa cả hai loại receptor đó nên có tác dụng giảm đau mạnh. Thí dụ: morphin, methadon, fentanyl.
- (2) Các chất có tác dụng hỗn hợp đồng vận- đối kháng với morphin: có thể gắn cả trên receptor μ và κ , nhưng *trên*

κ thì có tác dụng đồng vận kích thích nên làm giảm đau, còn trên μ thì lại đối kháng, thúc đẩy quá trình cai nghiện thuốc loại morphin do tranh chấp, đẩy các thuốc này ra khỏi receptor μ . Các thuốc có tác dụng hỗn hợp loại này, như pentazocin, đều có hiệu quả trên với tác dụng giảm đau và ức chế hô hấp, nghĩa là đến một liều nhất định (liều trần) sẽ có tác dụng giảm đau tối đa, tăng thêm liều cũng không tăng thêm hiệu quả.

- (3) Các chất có tác dụng đồng vận một phần như buprenorphin chỉ hoạt hóa một phần receptor μ , không có tác dụng trên receptor κ . Vì thế thuốc loại này cũng có tác dụng thúc đẩy nhanh quá trình cai nghiện morphin do đã thay thế một phần morphin trên receptor μ .

Nhóm (2) và (3) ít được dùng do tác dụng giảm đau không mạnh và có nhiều tác dụng không mong muốn.

Hiện nay đã thấy rõ ràng có ba receptor của thuốc loại morphin trên thần kinh trung ương là μ , κ và δ . Có thể còn có receptor sigma (σ) đang xác minh. Mỗi receptor lại còn có hai hoặc ba phân loại μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 ... và có chức phận được tóm tắt trong bảng 2:

2. Các tác dụng dược lý của opioid

Tác dụng giảm đau

Morphin và các opioid ức chế tất cả các "điểm chốt" trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương: tuỷ sống, hành tuỷ, đồi thị và vỏ não vì ở đó có những receptor của opioid. Như vậy, vị trí tác dụng của opioid chủ yếu nằm trong hệ thần kinh trung ương. Tuy vậy, từ 1988 đã có nhiều công trình cho thấy có các receptor của morphin ở cả mô ngoại biên, ở ổ khớp, bạch cầu và đại thực bào. Mật độ của các receptor này tăng rất nhiều tại các mô viêm hoặc bị chấn thương.

Bảng 2. Tác dụng của các receptor

Tác dụng	Loại receptor	Tác dụng của chất đồng vận	Tác dụng của chất đối kháng
Giảm đau			
Trên tuỷ sống	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$	Giảm đau	Không có tác dụng
Tuỷ sống	$\mu_2, \kappa_2, \delta_2$	Giảm đau	Không có tác dụng
Hô hấp	μ_2	Giảm	Không có tác dụng
Nhu động ruột	μ_2, κ	Giảm	Không có tác dụng
Tâm thần	κ	Tăng hoạt động	Không có tác dụng

Morphin là thuốc giảm đau mạnh, đồng thời làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau, làm mất mọi lo lắng, bồn chồn căng thẳng, người dùng cảm thấy thanh thản, thư giãn, sảng khoái, thậm chí có những giấc mơ đẹp. Vì vậy, thuốc dễ gây nghiện.

Tác dụng giảm đau tăng theo liều, dẫn tới mất linh cảm và hôn mê. Nhiều khi người dùng bị ức chế hô hấp trước khi mất linh cảm.

Các tác dụng khác của opioid

- Ức chế hô hấp: các opioid tác dụng trên receptor μ_2 ở hành tủy, làm trung tâm này giảm nhạy cảm với tác dụng kích thích của CO_2 nên cả tần số và biên độ hô hấp đều giảm. Khi nhiễm độc, nếu chỉ cho thở O_2 ở nồng độ cao có thể gây ngừng thở.
- Ức chế trung tâm ho.
- Kích thích trung tâm nôn ở sán não thất thứ tư. Những người không thấy có tác dụng này, khi dùng morphin dễ bị nghiện hơn.

- Gây co đồng tử: do kích thích các receptor μ và κ trên trung tâm dây thần kinh III. Liều độ, gây co rất mạnh, đồng tử chỉ còn nhỏ như đầu đinh ghim. Đây là dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán phân biệt với các nhiễm độc thuốc ức chế thần kinh khác. Nhưng khi morphin ức chế trung tâm hô hấp, gây ngạt thở thì đồng tử giãn. Trong cơn nghiện, đồng tử giãn là dấu hiệu "thiếu" morphin.
- Trên ruột: opioid làm giảm nhu động ruột, làm giảm tiết dịch ruột (giảm tiết cả dịch tụy và mật), làm tăng hấp thu nước và điện giải qua thành ruột, vì vậy có tác dụng gây táo bón.
- Trên các cơ trơn và cơ trơn khác: opioid làm tăng trương lực, tăng co bóp nên có thể làm xuất hiện cơn hen trên người có hen (do co khí quản), bí đái (co thắt cơ trơn bàng quang).
- Gây giãn mạch da (mặt, cổ, nửa thân trên trở nên đỏ) và ngứa. Một phần cơ chế của tác dụng này là do opioid làm giải phóng histamin.
- Các tác dụng trung ương khác:
 - Opioid và các morphin nội sinh *gây động tác cứng đờ* (catalepsia) do tác dụng giao thoa với các receptor ở các nhân xám trung ương của hệ dopaminergic và hệ GABA-ergic (hệ có chất dẫn truyền là gamma amino butyric acid). Có thể do kích thích receptor κ làm giải phóng dopamin.
 - Vùng nhân lục (locus coeruleus) chứa các nơron noradrenalin và rất nhiều receptor với opioid. Vùng này có vai trò trong các *phản ứng "báo động"* sợ hãi, lo âu, bồn chồn. Opioid nội sinh và ngoại sinh ức chế hoạt động của vùng này.

- Trên vùng dưới đồi, opioid làm *mất thăng bằng cơ chế điều nhiệt* làm thân nhiệt giảm nhẹ. Tuy nhiên, dùng liều cao kéo dài gây tăng nhiệt.
- Tác dụng nội tiết: ngay tại vùng dưới đồi, opioid *ức chế giải phóng GnRH* (Gonadotropin - releasing hormone) và CRF (corticotropin - releasing factor). Vì vậy, làm giảm LH, FSH, ACTH và β endorphin.

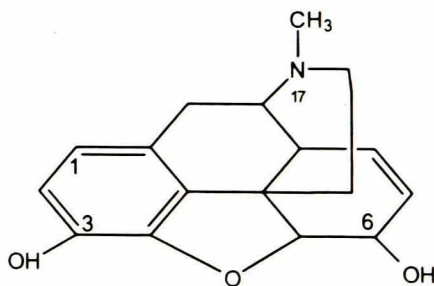
Kích thích receptor μ làm tăng tiết ADH, trong khi chất chủ vận của receptor κ lại làm giảm tiết ADH, gây lợi niệu.

3. Các opioid thường dùng để giảm đau

3.1. Morphin và các dẫn chất

Ngoài các tác dụng chung như đã nêu trên, mỗi thuốc do cấu trúc khác nhau nên có những đặc điểm khác nhau về mức độ tác dụng, về dược động học và cách dùng.

Bảng 3 nêu đặc điểm cấu trúc hóa học của các opioid và thuốc kháng opioid liên quan đến morphin.



Công thức hoá học của morphin

Bảng 3. Cấu trúc hoá học của các opioid
và thuốc đối kháng opioid

Tên thuốc	Gốc hóa học ở vị trí		
	3	6	17
Morphin	– OH	– OH	– CH ₃
Heroin	–OCOCH ₃	–OCOCH ₃	– CH ₃
Hydromorphon	– OH	= O	– CH ₃
Codein	– OCH ₃	– OH	– CH ₃
Levorphanol	– OH	– H	– CH ₃
Nalorphin*	– OH	– OH	– CH ₂ CH = CH ₂
Naloxon*	– OH	= O	– CH ₂ CH = CH ₂
Naltrexon*	– OH	= O	– CH ₂ – ◁
Buprenorphin*	– OH	– OCH ₃	– CH ₂ – ◁

* Các thuốc kháng opioid

Nhận xét:

- Vị trí 3: morphin mang nhóm phenol. Nếu bị acetyl hóa thì tác dụng giảm đau, gây nghiện giảm: methyl morphin (codein), ethyl morphin (dionin).
- Vị trí 6: morphin mang nhóm rượu. Nếu bị khử H thì tác dụng giảm đau và độc tính tăng, nhưng thời gian tác dụng giảm: hydromorphon.
- Nếu cả 2 nhóm phenol và rượu đều bị acetyl hóa, tác dụng giảm đau và gây nghiện sẽ tăng mạnh: diacetyl morphin (heroin).

- Vị trí 17: morphin mang nhóm methyl (CH_3), là một trong những vị trí gắn vào receptor μ gây tác dụng giảm đau. Nếu thay bằng nhóm allyl hoặc nhóm methyl cyclopropyl sẽ tranh chấp và có tác dụng đối kháng tại receptor μ (và có tác dụng đồng vận tại receptor κ): nalorphen, naloxon, naltrexon đều là các thuốc đối kháng với morphin, dùng chữa ngộ độc morphin.

3.1.1. Morphin

Morphin có nguồn gốc duy nhất từ nhựa quả cây thuốc phiện *Papaver somniferum*. Các alkaloid của nhựa thuốc phiện được chia thành hai nhóm: nhóm mang nhân phenantren như morphin (10%), codein (0,5%) có tác dụng trên thần kinh trung ương và nhóm mang nhân benzyl isoquinolin như papaverin (1%) có tác dụng làm giãn cơ trơn.

- **Đặc điểm các tác dụng giảm đau**

Morphin và các opioid liên quan tác dụng chủ yếu trên thần kinh trung ương và ruột thông qua receptor μ . Liều cao có thể tác dụng lên cả các receptor khác. Morphin được coi là thuốc chuẩn để so sánh với thuốc giảm đau khác.

Tác dụng đối với đau do viêm, do tổn thương mạnh hơn đau do thần kinh và còn tùy thuộc vào từng cá thể. Ngoài tác dụng trung ương, morphin còn làm tăng ngưỡng cảm giác đau ngoại biên. Morphin gắn chủ yếu lên các receptor μ và gắn yếu hơn vào receptor δ và κ ở sừng sau tủy sống. Các receptor μ có ở các sợi hướng tâm nguyên phát được morphin hoạt hóa sẽ giảm giải phóng các trung gian hóa học gây đau (như chất P), còn ở màng sau sinap sẽ gây ức chế hóa, ngăn cản dẫn truyền.

- **Dược động học**

Morphin *hấp thu* được qua đường uống, nhưng bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần thứ nhất nên sinh khả dụng chỉ

là 25%. Liều uống phải gấp 6 lần liều tiêm dưới da mới có tác dụng tương đương. Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, thời gian khởi phát nhanh, nhưng đỉnh tác dụng cũng phải sau 30- 40 phút do thuốc tan kém trong lipid, lâu thấm được vào não. Vì vậy, dù tiêm tĩnh mạch, đỉnh giảm đau vẫn là 30- 40 phút.

Phân phối: khoảng 30% morphin gắn vào protein huyết tương. Thuốc không giữ được lâu trong mô. Sau liều dùng 24 giờ, nồng độ thuốc ở mô rất thấp. Lượng thuốc vào được thần kinh trung ương ít hơn so với các thuốc tan nhiều trong lipid như codein, heroin, methadon.

Một lượng nhỏ morphin tiêm ngoài màng cứng hoặc tiêm tuỷ sống có thể gây giảm đau mạnh trong 12- 24 giờ. Tuy nhiên thuốc khuếch tán trong dịch não tuỷ có thể gây ức chế hô hấp mạnh. Với các thuốc tan nhanh hơn trong lipid như hydromorphon (Dilaudid), fentanyl sẽ dễ thấm vào tế bào thần kinh nên tác dụng giảm đau dễ khu trú hơn (gây tê vùng).

Chuyển hóa: con đường chính của chuyển hóa morphin là phản ứng liên hợp với acid glucuronic ở cả vị trí 3 và 6. Morphin - 6 - glucuronid mạnh gấp 2 lần morphin nhưng vào não rất ít vì khó tan trong lipid. Trong thực nghiệm, tiêm thẳng morphin - 6 - glucuronid vào não thất, tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 100 lần (Paul, 1989).

Thời gian bán thải của morphin là 2 giờ, của morphin - 6 - glucuronid thì dài hơn. Tác dụng kéo dài khoảng 4 giờ.

Thải trừ: morphin được thải trừ qua thận chủ yếu dưới dạng morphin - 3 - glucuronid không hoạt tính, rất ít morphin dưới dạng không đổi, 90% tổng liều thải qua thận trong 24 giờ đầu. Một phần nhỏ morphin và chất chuyển hóa qua ruột được tái hấp thu (chu kỳ gan- ruột). Một lượng rất nhỏ còn thấy trong nước tiểu và phân sau 3- 4 ngày.

Do đã thấy các receptor ngoại biên của morphin trong giảm đau nên đã có nhiều chế phẩm và phương pháp định liều tối thiểu morphin để dùng cho đau mạn tính (thuốc uống giải phóng chậm, cao dán) hoặc giảm đau sau mổ (truyền tĩnh mạch định liều do bệnh nhân tự kiểm tra).

- *Dược lý cảnh giác, tác dụng không mong muốn*
 - Táo bón: gặp trong 100% trường hợp, do giảm nhu động và giảm bài tiết dịch ruột.
 - Buồn nôn và nôn ngay từ liều đầu: 30- 60%. Có thể dự phòng bằng thuốc an thần kinh liều thấp như haloperidol uống 0,5- 1 mg.
 - An thần: khoảng 50% trường hợp.
 - Các rối loạn khác: ngứa (do làm giải phóng histamin), toát mồ hôi, lú lẫn, ác mộng, ảo giác, bí đái.
 - Ức chế hô hấp. Đôi khi phải dùng naloxon, chất đối kháng với morphin tại receptor để chống lại: tiêm tĩnh mạch liều đầu 0,4 mg theo dõi sự phục hồi hô hấp.
 - Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với morphin:
 - + Trẻ em dưới 5 tuổi, hàng rào máu-não chưa trưởng thành, người có tổn thương hàng rào máu-não, người cao tuổi: morphin dễ thấm vào thần kinh trung ương, ức chế mạnh trung tâm hô hấp.
 - + Morphin và các opioid đều bị chuyển hoá ở gan. Những người có suy gan, suy thận sẽ dễ bị tích lũy thuốc.
 - + Những người có tổn thương chức phận hô hấp (khí thũng phổi, tật gù vẹo, béo bệu, các bệnh phổi) cần thận trọng khi dùng opioid vì thuốc ức chế trung tâm hô hấp sẽ làm mất cơ chế bù trừ sinh lý.

- + Người hen không được dùng morphin vì morphin làm giải phóng histamin sẽ làm nặng thêm cơn hen. Nhưng các thuốc cường receptor μ khác như các dẫn xuất của fentanyl không làm giải phóng histamin nên vẫn dùng được.
- + Thận trọng với những người có huyết áp thấp hoặc thể tích tuần hoàn giảm vì morphin và các thuốc tương tự đều gây giãn mạch.

- *Dạng thuốc: morphin sulfat*

Viên nén: 10, 15, 30 mg.

Dung dịch uống: 10, 20, 100 mg/ 5 ml.

Viên giải phóng chậm: 30, 60 mg.

Viên thuốc đạn: 5, 10, 20, 30 mg.

Ống tiêm: 10 mg/ml.

Morphin dùng theo đường uống là đường được chọn lựa cho điều trị giảm đau. Ở người lớn, liều đầu tiên thường là 60mg/ngày, cách 12 giờ uống 1 viên 30 mg loại giải phóng chậm; hoặc cách 4 giờ uống 10 mg dạng viên nén hoặc dung dịch. Khi chưa đạt hiệu quả giảm đau, có thể tăng liều dần. Không có giới hạn trên cho morphin khi chưa có tác dụng không mong muốn (táo bón, buồn nôn, mơ màng). Táo bón rất thường gặp, nên cho kèm thuốc nhuận tràng.

Khi dùng đường uống không còn hiệu quả hoặc không thể uống được thì dùng cách truyền morphin liên tục vào dưới da hoặc tĩnh mạch. Liều truyền dưới da đầu tiên bằng nửa liều uống. Có thể thay bằng tiêm dưới da cách 4 giờ/ lần. Liều truyền tĩnh mạch đầu tiên bằng 1/3 liều uống.

- Không nên dùng đường tiêm bắp vì bắt buộc phải vận động cho bệnh nhân đang bị đau và suy nhược. Hơn nữa vị trí tiêm thường là vùng dễ bị loét.

3.1.2. Codein

Khác với morphin, tác dụng giảm đau và ức chế hô hấp của codein theo đường uống bằng khoảng 60% đường tiêm do ít bị chuyển hóa qua gan lần đầu. Khoảng 10% liều dùng của codein bị khử methyl ở gan để chuyển thành morphin, có tác dụng giảm đau, vì vậy liều phải gấp 10- 12 lần morphin mới có tác dụng giảm đau tương đương. Thời gian tác dụng kéo dài 4- 6 tiếng.

Codein có ái lực rất yếu với receptor opioid, nhưng có tác dụng giảm ho mạnh, vì vậy trung tâm ho được coi là có receptor riêng với codein.

Codein được dùng làm thuốc giảm đau theo đường uống cho các đau nhẹ và trung bình. Thường phối hợp với thuốc giảm đau không phải steroid. Tác dụng giảm đau hiệp đồng với paracetamol bằng dạng kết hợp paracetamol 300 mg và codein 30 mg có tác dụng giảm đau tương tự 600 mg paracetamol.

Thời gian bán thải là 2- 4 giờ.

Viên nén: 15, 30, 60 mg.

Ống tiêm: 30, 60 mg/ml.

Liều thường dùng cho người lớn là 15-60mg một lần, cách nhau 4-6 giờ.

3.1.3. Heroin (diacetylmorphin)

Trong cơ thể, heroin nhanh chóng bị thủy phân thành 6 - monoacetylmorphin (6- MAM), rồi chất này lại bị thủy phân để tạo ra morphin. Heroin và 6-MAM tan trong lipid mạnh hơn morphin nhiều, vì thế thấm rất nhanh vào thần kinh trung ương. Tác dụng của heroin chính là tác dụng của 6-MAM và của morphin.

Thải trừ qua thận dưới dạng morphin tự do và liên hợp. Không dùng trong điều trị vì gây nghiện nhanh.

3.1.4. Tramadol

Thuốc tổng hợp tương tự codein. Chất đồng vận với receptor mu nhưng yếu, ái lực gắn vào receptor mu chỉ bằng 1/6000 morphin, nhưng chất chuyển hóa O- khử methyl (O -

desmethyiltramadol) lại có tác dụng giảm đau mạnh hơn chất mẹ 2- 4 lần. Ngoài ra tramadol còn ức chế tái thu hồi noradrenalin và làm giải phóng serotonin ở ngọn dây thần kinh.

Trên đau nhẹ và trung bình, hiệu quả tương tự morphin hoặc meperidin. Tác dụng tốt với đau do thần kinh.

Sinh khả dụng theo đường uống là 70%, đường tiêm bắp là 100%. Thời gian bán thải là 6 giờ với tramadol và 7,5 giờ với chất chuyển hóa có hoạt tính.

Tác dụng giảm đau sau uống 1 giờ, mạnh nhất sau 2- 3 giờ và kéo dài được 6 giờ.

Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, nôn, chóng mặt, khô miệng, an thần, nhức đầu. Ít gây ức chế hô hấp hơn morphin. Dùng lâu gây nghiện.

Liều tối đa là 400 mg/ngày.

Tramadol: viên nén 50 mg; ống tiêm 50mg.

3.1.5. Hydromorphon (*Dilaudid*, *Sophidone*)

Tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 5- 7,5 lần, dùng cho giảm đau do ung thư đã kháng hoặc không dung nạp với morphin.

Viên nén uống: 1, 2, 3, 4 mg. Uống 1-4mg/lần, cách nhau 4 giờ.

Ống tiêm: 1, 2, 3, 4, 10 mg/ml.

Thuốc đạn 3 mg.

3.1.6. Buprenorphin (*Temgesic*)

Dẫn xuất bán tổng hợp từ thebain, tan nhiều trong lipid, mạnh hơn morphin 30- 50 lần, thời gian tác dụng cũng dài hơn do gắn vào receptor muy lâu hơn.

Buprenorphin được hấp thu dễ dàng theo mọi đường: nồng độ đỉnh trong máu đạt được 5 phút sau khi tiêm bắp và 1- 2 giờ sau khi uống hoặc đặt dưới lưỡi. Thời gian bán thải là 3 giờ nhưng tác dụng lại kéo dài do thuốc gắn mạnh vào receptor; gây co đồng tử mạnh nhất vào 6 giờ sau tiêm bắp, còn ức chế hô hấp mạnh nhất là sau 3 giờ.

Chỉ định: dùng làm thuốc giảm đau. Có thể dùng như methadon trong cai nghiện.

Liều dùng: Buprenorphin (Buprenex) ống tiêm 0,3 mg/ml. Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, cách 6 giờ một ống.

Liều đặt dưới lưỡi 0,4- 0,8 mg.

Trong cai nghiện, 6- 8 mg buprenorphin có tác dụng tương đương 60 mg methadon.

3.2. Các chất tổng hợp mang nhân phenylpiperidin



Công thức hoá học của nhân phenylpiperidin

3.2.1. Meperidin (Pethidin)

Tác dụng kích thích receptor μ trên thần kinh trung ương và ruột.

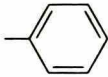
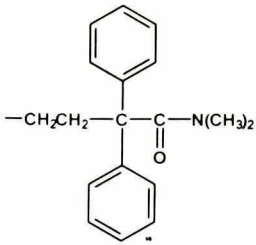
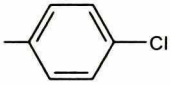
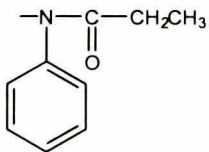
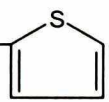
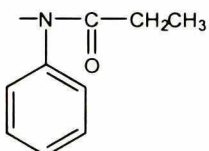
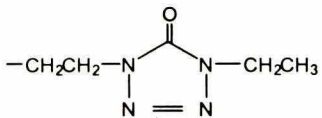
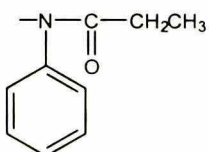
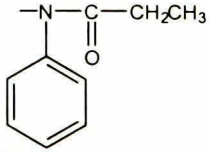
– Đặc điểm tác dụng:

Tác dụng giảm đau khởi phát sau uống 15 phút và đạt đỉnh sau 2 giờ. Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, các thời gian trên rút ngắn được một nửa. Tác dụng giảm đau duy trì được 3- 5 giờ.

Nói chung, meperidin hydroclorid 75- 100 mg cho theo đường tiêm có tác dụng giảm đau tương đương 10 mg morphin. Và với liều giảm đau tương đương, meperidin có tác dụng an thần, ức chế hô hấp và sảng khoái mạnh hơn morphin. Tác dụng giảm đau theo đường uống bằng một nửa đường tiêm.

Khác với morphin, liều độc meperidin gây rung giật cơ và cơn co giật do tác dụng của chất chuyển hóa normeperidin.

Bảng 4. Cấu trúc hóa học các dẫn chất nhân phenylpiperidin

Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃
Meperidin	$-\text{CH}_3$		$-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 
Loperamid			$-\text{OH}$
Fentanyl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	$-\text{H}$	
Sufentanil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	
Alfentanil		$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	
Remifentanyl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 	$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 	

Giống morphin, tác dụng ức chế hô hấp sẽ làm tích lũy CO_2 trong máu, và chính CO_2 sẽ gây giãn mạch não, làm tăng áp lực dịch não tủy.

Trên tử cung, với liều điều trị, meperidin không làm chậm chuyển dạ, đôi khi còn làm tăng nhẹ tần số, biên độ và thời lượng của cơn co. Meperidin qua được hàng rào rau thai cho nên ngay chỉ với liều giảm đau cũng đã có thể có tác dụng ức chế hô hấp thai nhi. Tuy nhiên, tác dụng yếu hơn morphin và methadon. Naloxon đối kháng được tác dụng này.

– Dược động học:

Hấp thu qua tiêu hóa 50%, nồng độ tối đa trong máu sau 1-2 giờ. Tiêm bắp, thời gian này chỉ là 45 phút.

Chuyển hóa chủ yếu ở gan với thời gian bán thải khoảng 3 giờ. Gắn vào protein huyết tương 60%. Một chất chuyển hóa quan trọng là normeperidin có thời gian bán thải là 15- 20 giờ nên có thể tích lũy, gây độc như đã nói trên.

Do meperidin có tác dụng kháng muscarinic nên không dùng cho người có nhịp tim nhanh. Do có chất chuyển hóa độc nên hiện nay không dùng cho đau mạn tính, không dùng quá 48 giờ hoặc liều cao hơn 600 mg/ 24 giờ.

3.2.2. Fentanyl, alfentanil, sufentanil và remifentanil

- *Fentanyl*: tác dụng giảm đau nhanh, nhưng ngắn hơn morphin. Giảm đau mạnh hơn morphin 80- 100 lần (100 μg fentanyl có tác dụng giảm đau tương tự 10 mg morphin hay 75mg meperidin). Vì tác dụng ngắn nên không còn dùng để giảm đau *sau* mổ, trái lại rất thường dùng để giảm đau *trong khi* mổ, trong gây mê và để an thần. Tuy nhiên, do có tác dụng gây cứng cơ (do tác dụng trên hệ dopaminergic ở thể vân) nên đôi khi làm cản trở việc đặt ống nội khí quản. Thời gian tác dụng của thuốc ngắn là

do thuốc được phân phối lại từ thần kinh trung ương ra cơ và mô mỡ. Không thể tăng liều để kéo dài thời gian giảm đau vì thuốc sẽ ức chế trung tâm hô hấp. Tác dụng ức chế hô hấp còn dài hơn tác dụng giảm đau vì thế đòi hỏi người dùng các thuốc này phải có kinh nghiệm.

- *Sufentanil*: mạnh hơn fentanyl 10 lần, thời gian bán thải là 2- 3 giờ. Thuốc gây cứng cơ nhưng có thể dùng cura chống lại.
- *Alfentanil*: tác dụng yếu hơn fentanyl, nhưng khởi phát nhanh hơn (1- 2 phút) và thời gian giảm đau ngắn hơn, thời gian bán thải là 2 giờ. Thường dùng để khởi mê và giảm đau, duy trì gây mê với thuốc mê loại barbituric, nitơ oxyd.
- *Remifentanyl*: cường độ giảm đau tương đương fentanyl, mạnh hơn alfentanil 20- 30 lần. Là chất duy nhất bị chuyển hóa bởi esterase huyết tương, thời gian bán thải là 8- 20 phút. Thời gian hết tác dụng khoảng 15 phút sau truyền .
- Fentanyl và sufentanil tan nhiều trong mỡ nên vào thần kinh trung ương nhanh, đạt mức thăng bằng với huyết tương chỉ sau 5 phút, nhưng sau đó cũng giảm nhanh do sự phân phối lại vào các mô khác. Thuốc này đang ngày càng được dùng phổ biến để giảm đau sau mổ và trong chuyển dạ theo đường tiêm ngoài màng cứng hay tiêm trong khoang dưới nhện. Kết hợp một thuốc loại opioid và một thuốc tê (như lidocain) để tiêm ngoài màng cứng đã cho phép giảm được liều lượng của cả hai thuốc, giảm được tác dụng phụ của cả thuốc tê (như phong bế sợi thần kinh vận động) và cả thuốc loại opioid (bí tiểu, ngứa, ức chế hô hấp).
- Dùng fentanyl và sufentanil riêng hoặc phối hợp với thuốc tê trong điều trị đau mạn tính do ung thư cũng đang được dùng rộng rãi.

Nếu morphin hết tác dụng sau 2 giờ thì fentanyl là 1 giờ và sufentanil, alfentanil là 20 phút hoặc ngắn hơn.

Theo một số tác giả khác như Clotz và Nahata (1991), Glass và CS (1993), xếp theo thứ tự về cường độ giảm đau so với morphin thì: sufentanyl (1000 x) > remifentanyl (300 x) > fentanyl (100 x) > alfentanil (15 x) > morphin (1 x) > meperidin (0,1 x).

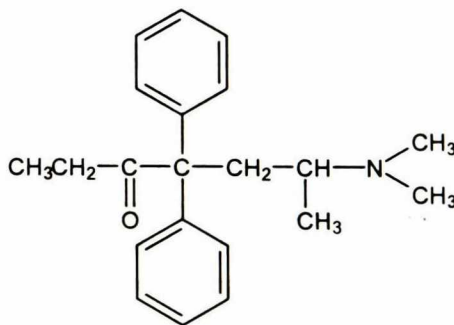
3.2.3. Loperamid (Imodium)

Rất ít được hấp thu qua đường tiêu hóa và khó thấm qua hàng rào máu não nên không có tác dụng giảm đau trung ương và không gây nghiện.

Khi uống, gây tác dụng trên các receptor opioid ở ruột, làm giảm nhu động, giảm tiết dịch ruột. Dùng chữa tiêu chảy. Thời gian bán thải khoảng 7- 14 giờ. Liều chống tiêu chảy 4- 8 mg/ngày, không vượt quá 16 mg/ngày.

3.3. Methadon và các chất cùng loại

3.3.1. Methadon



Methadon có tác dụng trên receptor μ nên tính chất được lý tương tự morphin.

– Tác dụng dược lý:

Methadon có nhiều đặc điểm nổi trội như: tác dụng giảm đau tương tự morphin nhưng dài hơn, dùng được theo đường uống, sự quen thuốc và nghiện thuốc phát triển rất chậm so với morphin, khi cai thuốc các triệu chứng nhẹ hơn nhưng kéo dài hơn.

– Dược động học:

Methadon dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 4 giờ, gắn vào protein huyết tương khoảng 90%. Trong não, nồng độ tối đa đạt được sau tiêm dưới da hoặc tiêm bắp là 1- 2 giờ. Methadon cũng gắn mạnh vào protein của mô và não. Thời gian bán thải dài tới 15- 40 giờ. Methadon bị chuyển hóa mạnh ở gan, chỉ một lượng nhỏ bị thải qua thận và ruột dưới dạng tự do chưa chuyển hóa.

Tác dụng giảm đau sau tiêm là 10- 20 phút và sau uống là 30- 60 phút. Liều dùng cũng tùy thuộc từng cá thể và tính chất của đau, thường uống từ 2,5- 15 mg và tiêm từ 2,5- 10 mg. Nồng độ tối thiểu có tác dụng giảm đau trong máu là 30 ng/ml. Nên nhớ là thuốc có tích lũy và thời gian bán thải dài nên liều càng thấp, khoảng cách giữa các liều càng dài càng tốt. Nói chung, tác dụng giảm đau của liều uống bằng khoảng nửa liều tiêm.

Levomethadyl acetat (L- α - acetylmethadon- LAAM) có cấu trúc hóa học tương tự methadon, vào cơ thể được chuyển hóa thành những chất có hoạt tính noracetyl methadon, dinoracetyl methadon và normethadon. Vì thế, khởi phát tác dụng chậm, nhưng thời gian tác dụng lại rất dài. Đang thử dùng trong cai nghiện heroin, thay cho methadon vì 2- 3 ngày mới cần uống 1 lần.

Bảng 5. Các thuốc giảm đau loại morphin

Tên gốc	Tên thương mại	Dạng thuốc	Đường dùng (1)	Liều dùng (mg) (2)	Thời gian tác dụng (giờ)	Thời gian bán thải (giờ)
Morphin	Morphin	Ống 10 mg	tb, dd	10	4 - 5	3 - 4
		Viên 10-30-60-100 mg	u	60	4 - 7	
Meperidin (Pethidin)	Demerol	Ống 25-50-75-100 mg	tb, dd	75	4 - 5	4 - 6
		Viên 50-100 mg	u	300	4 - 6	
	Dolargan	Ống 10 mg	tb, dd			
Methadon	Dolophin	Viên 25 mg	u			
		Ống 50 mg	tb	10	4 - 5	12 - 24
		Viên 2,5 - 5 - 10 mg	u	20	4 - 7	
Fentanyl	Sublimaze (Durogesic)	Ống 50 µg	tb	0,1	1 - 2	3 - 4
Levorphanol	Levodro- meran	Ống 2mg	tb	2	4 - 5	2 - 16
		Viên 2mg	u	4	4 - 7	
Codein	Codein	Ống 30 - 60 mg	tb	130	4 - 5	3 - 6
		Viên 15 - 30 - 60 mg	u	200		
Propoxyphen	Darvon	Viên 32 - 65 mg	u	65*	4 - 6	6 - 12
Pentazocin	Taiwin	Ống 30 mg	tb	60	4 - 5	2 - 3
		Viên 50 mg	u	180	4 - 7	
Nalbuphin	Nubain	Ống 10 - 20 mg	tb	10	4 - 6	5 - 6
Butorphanol	Stado	Ống 1 - 2 mg	tb	2	4 - 6	3 - 6
Buprenorphin	Buprenexl	Ống 0,3 mg	tb	0,4	4 - 6	3 - 4

(1) tb: tiêm bắp; dd: tiêm dưới da; u: uống

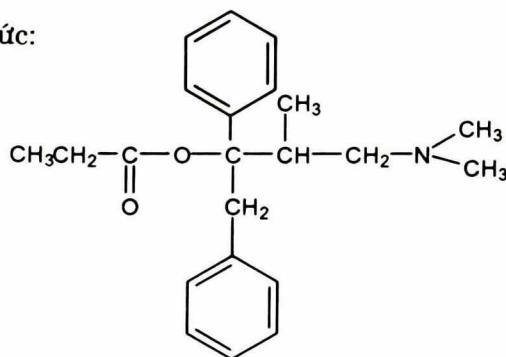
(2) liều giảm đau tương đương 10 mg morphin tb, dd

* Liều dùng cho đau trung bình, không tương đương với 10 mg morphin.

3.3.2. Propoxyphen

Chỉ có đồng phân dextropropoxyphen (d- propoxyphen) là có tác dụng giảm đau do gắn được vào receptor μ .

Công thức:



Tác dụng giảm đau theo đường uống bằng khoảng 1/2- 2/3 codein: 90- 120 mg propoxyphen hydroclorid tương đương 60 mg codein hoặc 600 mg aspirin. Tác dụng giảm đau tăng khi dùng phối hợp với aspirin hoặc paracetamol.

Nồng độ tối đa trong máu sau uống 1- 2 giờ, thời gian bán thải là 6- 12 giờ.

Bị chuyển hóa ở gan tạo thành norpropoxyphen, chất này gây run cơ và co giật. Bản thân dextropropoxyphen có thể gây hạ đường huyết và độc với tim. Đã bị rút khỏi thị trường Pháp, Anh,... vào tháng 3 năm 2011.

4. Nhiễm độc cấp opioid

Nhiễm độc cấp thường do tự tử hoặc dùng quá liều. Không có liều độc chung vì mức độ cảm thụ rất khác nhau theo từng cá thể: với methadon là 40- 60 mg theo đường uống, với morphin là trên 120 mg (uống) hoặc trên 30 mg (tiêm) mới xuất hiện triệu chứng nghiêm trọng dẫn đến tử vong.

Ba dấu hiệu đặc hiệu của ngộ độc opioid là hôn mê, đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim và ức chế hô hấp mạnh (nhịp thở rất chậm, xen kẽ ngừng thở, tím tái).

Huyết áp lúc đầu bình thường, sau giảm dần, thân nhiệt hạ, da lạnh, cơ nhẽo (có thể làm trệ hàm, tụt lưỡi). Trẻ em có thể có co giật.

Chết do suy hô hấp (đồng tử sẽ giãn dần).

Điều trị

- Hồi sức hô hấp.
- Dùng thuốc đối kháng với opioid.

Naloxon: có tác dụng rất đặc hiệu, nhưng cần cẩn thận khi dùng cho người nghiện vì làm hội chứng cai xuất hiện nhanh, mạnh, gây tai biến tim mạch. Nên bắt đầu từ liều thấp: 0,4 mg truyền chậm vào tĩnh mạch. Sau 1-2 phút nhịp thở tăng, nếu huyết áp thấp sẽ trở về bình thường, bệnh nhân tỉnh dần. Nếu không thấy tác dụng, dùng liều bổ sung. Thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều dùng, thường là từ 1 đến 4 giờ.

Tác dụng đối kháng của naloxon nhiều khi lại "quá mức": hô hấp nhanh hơn bình thường, thượng thận giải phóng catecholamin gây tăng huyết áp, tăng nhịp tim, loạn nhịp tim, phù phổi.

Dạng thuốc: Naloxon (Narcan) ống tiêm 0,4- 1,0 mg/ml.

5. Quen thuốc (tolerance)

Khi dùng morphin hoặc opioid nhiều lần *với liều điều trị* thì hiệu quả sẽ giảm dần, đòi hỏi phải dùng tăng liều mới giữ được hiệu quả như ban đầu. Hiện tượng này gọi là quen thuốc. Nếu dùng liều cao, với khoảng cách ngắn, quen thuốc sẽ xuất hiện nhanh. Để làm giảm thiểu sự quen thuốc, phải dùng liều thấp và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc dài hơn. Sự quen thuốc thường xảy ra nhanh với tác dụng giảm đau, sáng khoái và ức

chế hô hấp. Với người không quen thuốc, liều 60 mg morphin có thể làm ngừng hô hấp; nhưng với người quen thuốc, liều 2000 mg dùng trong khoảng 2- 3 giờ vẫn chưa gây dấu hiệu ức chế hô hấp có ý nghĩa.

Bảng 6 cho thấy mức độ quen thuốc xảy ra không giống nhau giữa các triệu chứng.

Bảng 6. Mức độ quen thuốc opioid của các triệu chứng

Rất dễ quen thuốc	Trung bình	Không hoặc khó quen
Giảm đau	Nhịp tim chậm	Co đồng tử
Sảng khoái		Táo bón
An thần		Co giật
Ức chế hô hấp		
Nôn, buồn nôn		

Tác dụng sảng khoái và ức chế hô hấp sẽ trở lại vài ngày sau khi ngừng thuốc, nhưng tác dụng gây nôn thì phải nhiều tháng sau. Tốc độ xuất hiện và mất đi cũng như mức độ quen thuốc có khác nhau giữa các thuốc trong nhóm opioid: methadon lâu quen và mức độ cũng thấp hơn so với morphin. Tuy nhiên, có hiện tượng quen chéo giữa các thuốc opioid.

6. Nghiện thuốc

Nghiện thuốc hay phụ thuộc vào thuốc còn phân làm hai loại: phụ thuộc sinh lý (physiologic dependence) và phụ thuộc tâm lý (psychologic dependence).

Phụ thuộc sinh lý : Luôn đi theo sự quen thuốc do dùng nhắc lại thuốc nhóm opioid loại tác dụng trên receptor μ . Khi ngừng thuốc đột ngột sẽ xảy ra hội chứng cai thuốc, phản ánh các triệu chứng ngược lại quá mức của các tác dụng của morphin (hội chứng thiếu thuốc), gồm: chảy nước mắt, nước mũi, ngáp, ớn

lạnh, nổi da gà, thở nhanh, sốt, giãn đồng tử, dị cảm, đau cơ, đau xương (cảm giác dòi bò), nôn, tiêu chảy, vật vã, hành vi thù địch. Khi dùng thuốc, mọi triệu chứng đều ngừng ngay.

Thời gian khởi phát, cường độ và độ dài của hội chứng cai phụ thuộc vào loại thuốc dùng, có thể là vào thời gian bán thải ($t/2$) của thuốc. Với morphin ($t/2 = 2$ giờ) hoặc heroin ($t/2 = 0,5$ giờ), triệu chứng cai thường bắt đầu xuất hiện vào 6- 10 giờ sau liều thuốc cuối cùng; mạnh nhất sau 36- 48 giờ rồi giảm dần. Sau 5 ngày, phần lớn các dấu hiệu đều mất, nhưng một số triệu chứng có thể tồn tại tới hàng tháng tùy theo từng người (ngáp, đau cơ, mất ngủ). Với meperidin ($t/2 = 3- 4$ giờ), triệu chứng cai mạnh nhất chỉ trong vòng 24 giờ, trong khi với methadon ($t/2 = 27$ giờ) là vài ngày và kéo dài tới 2 tuần, cường độ các triệu chứng cũng nhẹ hơn. Vì vậy, methadon được dùng làm thuốc cai nghiện thay thế heroin.

Phụ thuộc tâm lý: Thường là do các thuốc opioid có tác dụng giảm đau gây ra tình trạng sảng khoái, thờ ơ lãnh đạm, an thần, nhất là khi dùng theo đường tiêm tĩnh mạch.

Cơ chế của hiện tượng quen thuốc và nghiện thuốc còn chưa thật sáng tỏ, tuy nhiên đã có những giả thuyết sau:

- Giả thuyết đầu cho là khi dùng nhiều lần opioid sẽ làm giảm số lượng, hoặc giảm ái lực của các receptor với opioid.
- Giả thuyết về sự tách cặp (découplage) hay là sự rối loạn chức phận giữa receptor với đáp ứng của tế bào: opioid ức chế adenylat cyclase ở màng tế bào thần kinh nên làm giảm tổng hợp AMP vòng (AMP_c) là "người truyền tin thứ hai" trong tế bào. Mặt khác lại kích thích guanylat cyclase nên làm tăng tổng hợp GMP_c . Khi dùng nhiều lần, tỷ lệ GMP_c / AMP_c bị đảo ngược, cơ thể phải phản ứng bằng tăng tổng hợp AMP_c để chống lại (kể cả *giảm tổng hợp opioid nội sinh*), dẫn đến tình trạng quen

thuốc (phải tăng liều), gây ra tình trạng "chạy đua" giữa morphin ngoại sinh (làm giảm AMP_a) và sự phản ứng của cơ thể (cố gắng làm tăng AMP_a). Khi ngừng thuốc đột ngột (mất morphin ngoại sinh) sẽ gây ra sự mất cân bằng mới, sinh ra hội chứng cai (thiếu morphin). Đây là cơ sở của cai nghiện bằng châm cứu, kích thích tiết lại opioid nội sinh.

- Giả thuyết mới hơn (Auriacombe và cộng sự, 1990) cho thấy có sự rối loạn trong chính cơ chế tổng hợp các peptid opioid nội sinh: β endorphin là một peptid có 31 acid amin, khi dùng morphin nhiều lần dẫn đến sản xuất những đoạn peptid bất thường, không hoạt tính 1-26 và 1-27 của β endorphin. Những đoạn này vẫn có khả năng gắn được vào receptor nên sẽ trở thành chất đối kháng với chính opioid nội sinh, vì thế làm giảm dần tác dụng của opioid (quen thuốc).

Tóm lại, cơ chế bệnh sinh của nghiện đang được làm sáng tỏ, cung cấp cơ sở khoa học cho cai nghiện. Trên thần kinh trung ương của người nghiện, hiện đã thấy:

- Tăng chất dẫn truyền thần kinh ở một số vùng: noradrenalin tăng cao ở vùng nhân lục (locus coeruleus) gây dấu hiệu cường giao cảm (nôn, chuột rút, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp); dopamin tăng ở vùng nhân accumbens gây sảng khoái. Đây là cơ sở của việc dùng clonidin, chất cường α_2 adrenergic để cai nghiện vì clonidin làm giảm noradrenalin ở chính nhân lục nên làm giảm được nhiều triệu chứng cai (nôn, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp...).
- Có sự mất thăng bằng của một số enzym nội bào (như trên).
- Có sự tạo ra một số peptid mới có tác dụng đối kháng với peptid opioid nội sinh tại receptor: cholecystikinin và neuropeptid FF (NPFF) (Rothman 1992, Oberling 1993). Khi tiêm neuropeptid FF vào trong não động vật thí

nghiệm, người ta đã gây ra được nhiều triệu chứng của hội chứng cai. Vì vậy để điều trị các hội chứng cai cần phải dùng thuốc đối kháng với các peptid này, đó chính là cơ sở của "liệu pháp thay thế" bằng methadon.

7. Một số nguyên tắc dùng opioid

Để tránh gây quen thuốc và nghiện thuốc, cần tuân thủ một số nguyên tắc sau:

- Xác định mục đích điều trị trước khi bắt đầu dùng opioid, chỉ dùng thuốc khi đã có chẩn đoán xác định.
- Giới hạn dùng liều tối thiểu.
- Khi điều trị đau, nhất là đau mạn tính, nên chọn các thuốc chỉ gây triệu chứng cai nghiện nhẹ mỗi lần ngừng thuốc.
- Thường xuyên đánh giá sự cần thiết của việc tiếp tục dùng thuốc.

Trước khi dùng opioid, thầy thuốc nên cố gắng suy nghĩ và trả lời các câu hỏi sau: Dùng cho ai? Vì sao? Khi nào cần? Dùng theo đường nào? Liều bao nhiêu?

Hiện đã có máy truyền tĩnh mạch định liều do bệnh nhân tự điều khiển theo nhu cầu (patient- controlled analgesia- PCA) để giảm đau sau mổ, do ung thư. Vì vậy, hạn chế được liều dùng và sự giao động lớn về nồng độ thuốc trong máu khi phải uống hay tiêm.

Cần rất thận trọng khi phải sử dụng opioid cho:

- Bệnh nhân suy giảm chức năng gan.
- Bệnh nhân tăng áp lực nội sọ.
- Bệnh nhân suy giảm chức năng hô hấp.
- Bệnh nhân huyết áp thấp.
- Bệnh nhân suy giảm chức năng thận.
- Bệnh nhân có phì đại tuyến tiền liệt.

THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG PHẢI MORPHIN

(Thuốc chống viêm không steroid)

Viêm

Viêm là phản ứng tự vệ của cơ thể nhằm phá huỷ hoặc loại trừ các "vật lạ" khi chúng xâm nhập vào cơ thể. Tuy nhiên, quá trình viêm được ví như ném que diêm vào hộp pháo hoa: một khi nó đã bắt lửa thì khó có thể dập tắt!

Trong phản ứng viêm, nhiều loại tế bào được hoạt hóa, tập trung đến ổ viêm như đại thực bào, bạch cầu đa nhân, bạch cầu đơn nhân, tế bào lympho, dưỡng bào, tiểu cầu, tế bào nội mạc... giải phóng ra nhiều chất hóa học có hoạt tính sinh học cao, gọi là các chất trung gian hóa học (TGHH) của viêm như prostaglandin, leucotrien, histamin, serotonin... Các chất TGHH này lại hoạt hóa các tế bào khác làm giải phóng các enzym tiêu protein (các proteinase), các interleukin 1, 2, 3, TNF, các superoxyd, các ion hydroxyl, hydroperoxyd... Những chất này lại tiếp tục gây thương tổn mô, khép kín "vòng luẩn quẩn" của quá trình viêm mạn tính. Hiện tượng này càng rõ rệt khi ổ viêm bị "giám giữ" trong một khoang của cơ thể (như ổ khớp), các chất TGHH không bị cuốn vào tuần hoàn chung.

Thuốc chống viêm

Mục tiêu của điều trị là phải kiểm tra được các quá trình viêm. Sự hiểu biết về các chất TGHH có vai trò quan trọng trong viêm sẽ đưa đến sự phát triển hợp lý các thuốc mới có hiệu quả điều trị tốt hơn.

Vì viêm sinh ra sốt và đau cho nên các thuốc trước đây được gọi là thuốc giảm đau- hạ sốt và chống viêm, nay còn được gọi là **thuốc chống viêm không steroid để phân biệt với một nhóm thuốc chống viêm khác có nguồn gốc từ vỏ thượng thận, mang nhân steroid là thuốc chống viêm steroid** (Xem phần “Thuốc chống viêm steroid”).

Các thuốc chống viêm không steroid (CVKS) gồm nhiều nhóm thuốc có cấu trúc hóa học rất khác nhau (phần lớn đều là acid hữu cơ), nhưng đều có các tác dụng dược lý chung là giảm đau, hạ sốt, chống viêm và ức chế đông vón tiểu cầu với mức độ khác nhau. Đại diện chung là acid acetylsalicylic (Aspirin).

CÁC TÁC DỤNG CHÍNH VÀ CƠ CHẾ CỦA THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

1. Tác dụng chống viêm

Các CVKS có tác dụng trên hầu hết các loại viêm không kể đến nguyên nhân, theo các cơ chế sau:

- Ức chế sinh tổng hợp prostaglandin (PG) do ức chế có hồi phục cyclooxygenase (COX), làm giảm PGE_2 và $\text{PGF}_{1\alpha}$ là những trung gian hóa học của phản ứng viêm (Vane và cộng sự 1971).
- 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. Nhờ khả năng làm vững bền màng lysosom, các thuốc CVKS có thể 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, ức chế phản ứng kháng nguyên- kháng thể.

Tuy các thuốc CVKS đều có tác dụng giảm đau - chống viêm, song lại khác nhau giữa tỷ lệ liều chống viêm/ liều giảm đau. Tỷ lệ ấy lớn hơn hoặc bằng 2 với hầu hết các thuốc CVKS, kể cả aspirin (nghĩa là liều có tác dụng chống viêm cần phải gấp đôi liều có tác dụng giảm đau) nhưng lại chỉ gần bằng 1 với indometacin, phenylbutazon và piroxicam.

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 morphin, các thuốc này không có tác dụng với đau nội tạng, không gây ngủ, không gây khoan khoái và không gây nghiện. Theo Moncada và Vane (1978), do làm giảm tổng hợp $\text{PGF}_{2\alpha}$ nên các thuốc CVKS làm giảm tính cảm thụ của các ngọn dây cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin.

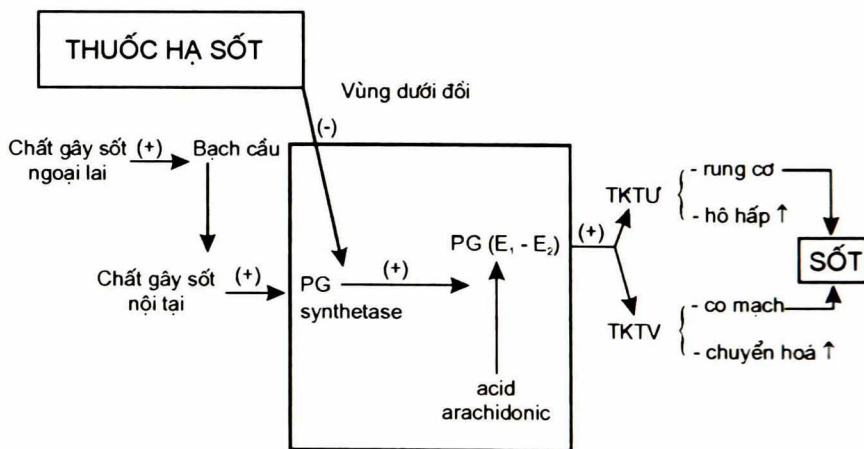
Đối với một số chứng đau sau mổ, CVKS có thể có tác dụng giảm đau mạnh hơn cả morphin vì mổ đã gây ra viêm.

Trong đau do chèn ép cơ học hoặc tác dụng trực tiếp của các tác nhân hóa học, kể cả tiêm trực tiếp prostaglandin, các thuốc CVKS có tác dụng giảm đau kém hơn, càng chứng tỏ cơ chế quan trọng của giảm đau do thuốc CVKS là do ức chế tổng hợp PG. Ngoài ra có thể còn những cơ chế khác.

3. Tác dụng hạ sốt

Với liều điều trị, CVKS chỉ làm hạ nhiệt trên những người sốt do bất kỳ nguyên nhân gì, không có tác dụng hạ nhiệt trên

người thường. Khi vi khuẩn, độc tố, nấm... (gọi chung là các chất gây sốt ngoại lai) xâm nhập vào cơ thể sẽ kích thích bạch cầu sản xuất các chất gây sốt nội tại (các cytokin, interferon, TNF_{α} ...). Chất này hoạt hóa prostaglandin synthetase, làm tăng tổng hợp PG (đặc biệt là PGE_1 , E_2) từ acid arachidonic của vùng dưới đồi, gây sốt do làm tăng quá trình tạo nhiệt (rung cơ, tăng hô hấp, tăng chuyển hóa) và giảm quá trình mất nhiệt (co mạch da). Thuốc CVKS do ức chế prostaglandin synthetase, làm giảm tổng hợp PG, có tác dụng hạ sốt do làm tăng quá trình thải nhiệt (giãn mạch ngoại biên, ra mồ hôi), lập lại thăng bằng cho trung tâm điều nhiệt ở vùng dưới đồi. Các thuốc CVKS không ức chế được sốt do tiêm trực tiếp PG vào vùng dưới đồi. Vì không có tác dụng đến nguyên nhân gây sốt nên thuốc hạ sốt chỉ có tác dụng chữa triệu chứng, sau khi thuốc bị thải trừ, sốt sẽ trở lại (hình 4).



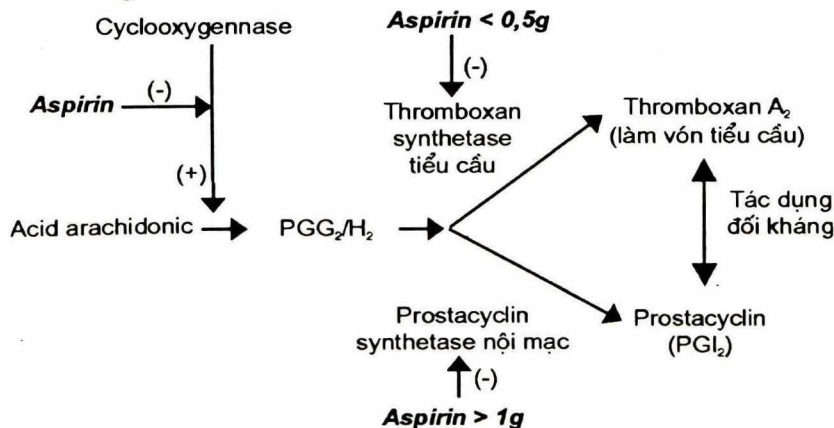
Hình 4. Sơ đồ cơ chế gây sốt và tác dụng của thuốc hạ sốt

4. Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu

Trong màng tiểu cầu có chứa nhiều thromboxan synthetase (COX-1) là enzym chuyển endoperoxyd của PGG₂/H thành thromboxan A₂ (chỉ tồn tại 1 phút) có tác dụng làm đông vón tiểu cầu. Nhưng nội mạc mạch cũng rất giàu prostacyclin synthetase, là enzym tổng hợp PGI₂ có tác dụng đối lập với thromboxan A₂. Vì vậy tiểu cầu chảy trong mạch bình thường không bị đông vón. Khi nội mạch bị tổn thương, PGI₂ giảm; mặt khác, khi tiểu cầu tiếp xúc với thành mạch bị tổn thương, ngoài việc giải phóng ra thromboxan A₂ còn phóng ra các "giả túc" làm dính các tiểu cầu với nhau và với thành mạch, dẫn tới hiện tượng ngưng kết tiểu cầu. Các thuốc CVKS ức chế thromboxan synthetase, làm giảm tổng hợp thromboxan A₂ của tiểu cầu nên có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu (hình 5).

Tiểu cầu không có khả năng tổng hợp protein nên không tái tạo được cyclooxygenase. Vì thế, một liều nhỏ của aspirin (50-320mg/ngày) đã có thể ức chế *không hồi phục* cyclooxygenase-1 suốt cuộc sống của tiểu cầu (8- 11 ngày).

Aspirin là thuốc duy nhất trong nhóm CVKS có tác dụng này nên được dùng để điều trị dự phòng nhồi máu. Các thuốc khác trong nhóm chỉ ức chế không hồi phục COX-1.

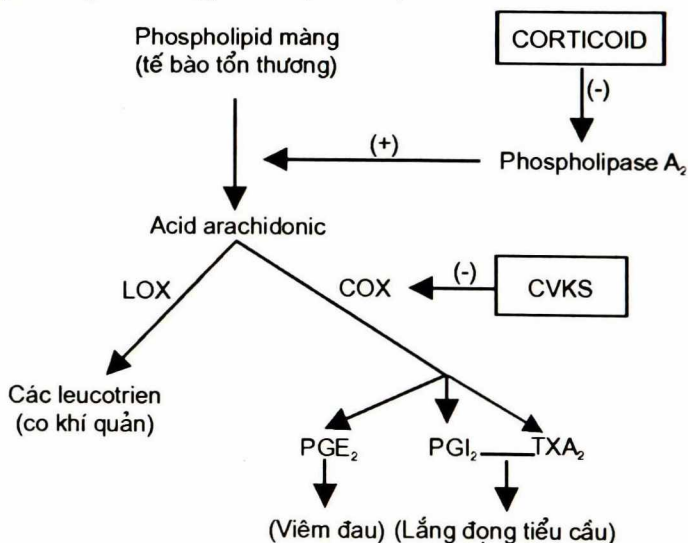


Hình 5. Sơ đồ cơ chế ức chế đông vón tiểu cầu

Cơ chế chung của thuốc CVKS: ức chế sinh tổng hợp prostaglandin

Vane (1971) cho rằng cơ chế tác dụng chính của các thuốc CVKS là ức chế enzym cyclooxygenase (COX), làm giảm tổng hợp các prostaglandin (Xem phần “Các prostaglandin”) là những chất TGHH có vai trò quan trọng trong việc làm tăng và kéo dài đáp ứng viêm ở mô sau tổn thương.

Khi tổn thương, màng tế bào giải phóng phospholipid màng. Dưới tác dụng của phospholipase A₂ (là enzym bị corticoid ức chế), chất này chuyển thành acid arachidonic. Sau đó, một mặt, dưới tác dụng của lipooxygenase (LOX), acid arachidonic tạo thành các leucotrien có tác dụng co khí quản; mặt khác, dưới tác dụng của cyclooxygenase, acid arachidonic tạo ra PGE₂ (gây viêm, đau), prostacyclin (PGI₂) và thromboxan A₂ (TXA₂) tác động đến sự lắng đọng tiểu cầu. Các CVKS ức chế COX nên ức chế được các phản ứng viêm (hình 6).



Hình 6. Sơ đồ so sánh vị trí tác dụng của CVKS và corticoid trong tổng hợp PG

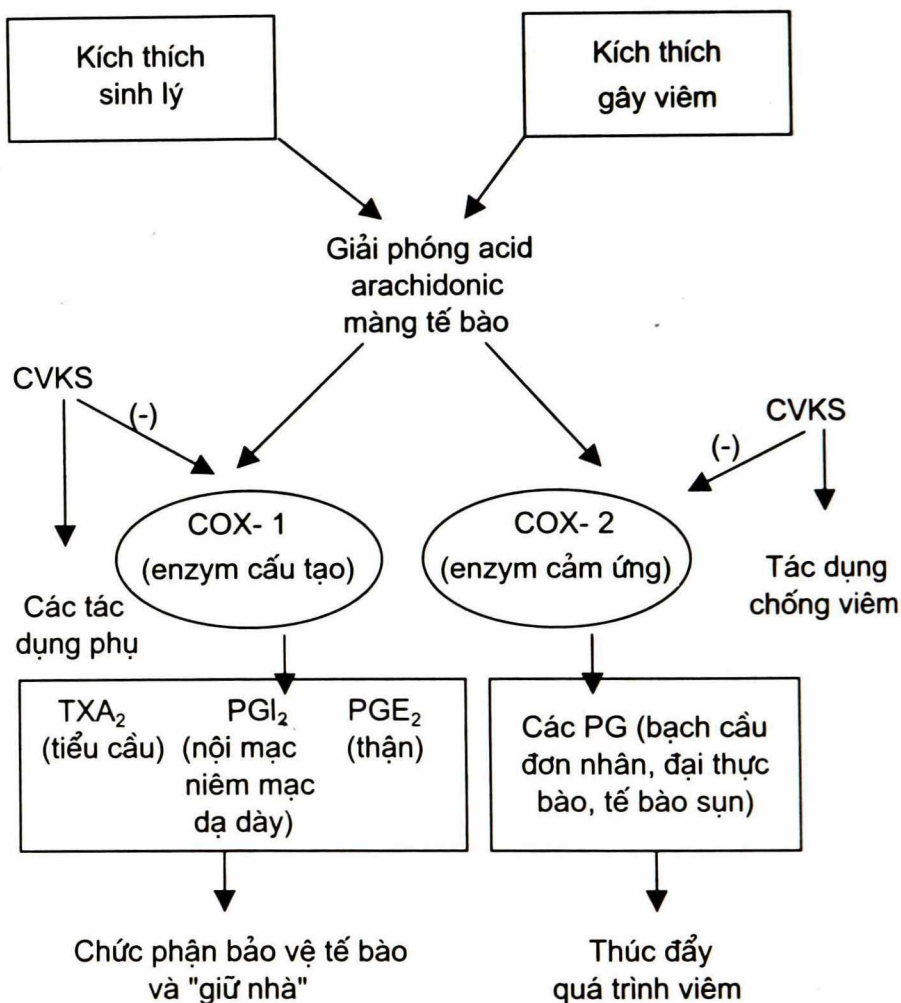
Tuy nhiên, cơ chế trên chưa giải thích được đầy đủ những nhận xét lâm sàng trong quá trình sử dụng thuốc CVKS như:

- Hiệu quả và tính an toàn của các thuốc CVKS không giống nhau.
- Hiệu quả ức chế tổng hợp PG và TX của các thuốc rất thay đổi. Nhiều thuốc ức chế mạnh tổng hợp PG hơn TX và ngược lại. Aspirin ức chế mạnh và không hồi phục sự kết tập tiểu cầu với liều thấp, nhưng phải liều rất cao mới có tác dụng chống viêm.

Gần đây, các nghiên cứu đã cho thấy có hai loại COX, được gọi là COX- 1 và COX- 2 có chức phận khác nhau và các thuốc chống viêm tác dụng với mức độ khác nhau trên COX- 1 và COX-2 (hình 7).

- COX-1 hay PGG/ H synthetase- 1 có tác dụng duy trì các hoạt động sinh lý bình thường của tế bào, là một "*enzym cấu tạo*". Enzym có mặt ở hầu hết các mô, thận, dạ dày, nội mạc mạch, tiểu cầu, tử cung, tinh hoàn ... Tham gia trong quá trình sản xuất các PG có tác dụng điều hoà các chức phận sinh lý, ổn định nội môi, bảo vệ tế bào, do đó còn gọi là "*enzym giữ nhà*" ("*house keeping enzyme*") :
 - + Thromboxan A₂ của tiểu cầu.
 - + Prostacyclin trong nội mạc mạch, niêm mạc dạ dày.
 - + Prostaglandin E₂ tại dạ dày bảo vệ niêm mạc.
 - + Prostaglandin E₂ tại thận, đảm bảo chức phận sinh lý.
- COX- 2 hay PGG/ H synthetase - 2 có chức phận thúc đẩy quá trình viêm. Thấy ở hầu hết các mô với nồng độ rất thấp, ở các tế bào tham gia vào phản ứng viêm (bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, bào hoạt dịch khớp, tế bào sụn). Trong các mô viêm, nồng độ COX- 2 có thể tăng cao tới 80 lần do các kích thích viêm gây cảm ứng và hoạt hóa mạnh COX- 2. Vì vậy COX- 2 còn được gọi là "*enzym cảm ứng*".

Như vậy, thuốc ức chế COX- 1 nhiều sẽ gây nhiều tác dụng không mong muốn, thuốc ức chế COX- 2 mạnh sẽ có tác dụng chống viêm mạnh mà ít gây tác dụng phụ.



Hình 7. Vai trò sinh lý của COX- 1 và COX- 2

Ngoài tác dụng ức chế tổng hợp PG, các thuốc CVKS còn có thể có nhiều cơ chế khác. Các thuốc CVKS là các phân tử ưa mỡ, dễ thâm nhập vào màng tế bào hoặc màng ty thể, nhất là vào các bạch cầu đa nhân, nên có thể:

- Ức chế tiết các enzym của các thể tiêu bào.
- Ức chế sản xuất các gốc tự do.
- Ức chế lắng đọng và kết dính các bạch cầu đa nhân trung tính.
- Ức chế các chức phận màng của đại thực bào như ức chế NADPH oxydase, phospholipase C, protein G, sự vận chuyển các anion qua màng.

CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID VÀ ĐẶC ĐIỂM

Vì phần lớn là acid hữu cơ nên các thuốc CVKS dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, gắn nhiều vào protein huyết tương và thải trừ qua thận bằng lọc qua cầu thận hoặc bài xuất qua ống thận.

1. Thuốc chống viêm không steroid loại ức chế COX không chọn lọc

1.1. Nhóm acid salicyllic

Thường dùng là acid acetylsalicylic (Aspirin).

Cho đến nay, tuy đã có nhiều thuốc mới, song aspirin vẫn là thuốc được dùng nhiều nhất (ở Mỹ là 10.000 - 20.000 tấn/ năm) và được coi là thuốc chuẩn để đánh giá, so sánh với thuốc khác.

Bảng 7. Phân loại hoá học các thuốc hạ sốt giảm đau – chống viêm

Loại ức chế COX không chọn lọc

Nhóm acid salicylic

- Aspirin

Nhóm indol

- Indometacin, sulindac
- Etodolac (riêng thuốc này lại ức chế chọn lọc COX – 2)

Nhóm pirazon

- Phenylbutazon

Nhóm acid enolic

- Oxicam (piroxicam, meloxicam)

Nhóm acid propionic

- Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, fenoprofen

Nhóm dẫn xuất acid phenylacetic

- Diclofenac

Nhóm dẫn xuất acid heteroarylacetic

- Tolmetin, ketorolac
-

Loại ức chế chọn lọc COX – 2

Nhóm furanon có nhóm thế diaryl

- Rofecoxib

Nhóm pyrazol có nhóm thế diaryl

- Celecoxib

Nhóm acid indol acetic

- Etodolac

Nhóm sulfonanilid

- Nimesulid
-

- Tác dụng chống viêm chỉ xuất hiện với liều $\geq 3\text{g/ngày}$, vì thế dễ gặp tác dụng phụ nên thường thay bằng thuốc khác.
- Tác dụng giảm đau: nhức đầu, đau cơ, đau kinh, đau xương khớp. Liều như liều hạ sốt: $0,5\text{g} \times 4-6$ lần/ngày. Trẻ em $50-75\text{ mg/kg}$, chia làm 4-6 lần/ngày.
- Với liều 100 mg/ngày , aspirin ức chế lắng đọng tiểu cầu bằng cách phong toả không hồi phục cyclooxygenase của tiểu cầu, làm giảm TX A_2 cho nên tác dụng kéo dài suốt cuộc sống của tiểu cầu (8 – 12 ngày).
- Trên thải trừ acid uric: với liều thấp ($1-2\text{ g/ngày}$), aspirin làm giảm thải trừ acid uric qua nước tiểu do làm giảm bài xuất chất này ở ống lượn xa. Liều cao ($2-5\text{ g/ngày}$) làm tăng thải trừ do ức chế tái hấp thu acid uric ở ống lượn gần. Tuy nhiên, aspirin không được dùng để chống viêm trong các cơn gout, vì có thuốc khác đặc hiệu hơn.
- Tai biến tiêu hóa khoảng 50%.

Hiện nay do có nhiều thuốc mới tốt hơn, Aspirin thường chỉ còn được dùng để chống đông vón tiểu cầu.

1.2. Nhóm indol: indometacin và sulindac

Indometacin (1963)

Tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison 4 lần.

Tác dụng giảm đau liên quan mật thiết với tác dụng chống viêm. Tỷ lệ liều chống viêm/ liều giảm đau bằng 1.

Không dùng để hạ sốt đơn thuần vì nhiều độc tính. Hai độc tính thường gặp là loét tiêu hóa (dù dùng bằng đường tiêm vì có chu kỳ gan- ruột) và nhức đầu vùng trán (do công thức tương tự như serotonin). Ngoài ra còn gặp giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, phản ứng quá mẫn. Độc tính có thể gặp trên 35- 50% người dùng thuốc.

Liều dùng: *Indometacin* (Indocid, Indocin) viên nén hoặc viên nang, liều đầu 15 mg × 2 lần/ngày, tăng dần đến 100-150 mg/ngày. Uống vào lúc đi ngủ, chịu thuốc dễ hơn.

Sulindac

Sulindac là "tiền thuốc" ("prodrug"): bản thân nó không có hoạt tính, vào cơ thể được chuyển hóa thành dẫn chất sulfur có hoạt tính sinh học mạnh, ức chế cyclooxygenase mạnh 500 lần hơn sulindac. Về cấu trúc hóa học, sulindac là indometacin đã được thay methoxy bằng fluor và thay clor bằng gốc methylsulfinyl ($\text{CH}_3\text{SO}-$).

Trong thực nghiệm, tác dụng dược lý của sulindac bằng một nửa indometacin; trong thực tế lâm sàng, tác dụng chống viêm và giảm đau của sulindac tương tự aspirin.

Trong cơ thể, sulindac bị 2 phản ứng sinh chuyển hoá chính: oxy hoá thành sulfon và rồi khử thuận nghịch thành sulfid, là chất chuyển hoá có hoạt tính. Thời gian bán thải của sulindac là khoảng 7 giờ, nhưng thời gian bán thải của sulfid dài tới 18 giờ. Vì vậy, tuy thời gian bán thải ngắn nhưng hiệu quả giảm đau của sulindac vẫn dài. Thuốc được chỉ định chủ yếu cho viêm khớp dạng thấp, thoái hoá xương khớp và viêm cứng đốt sống. Một chỉ định mới của sulindac là polyp đại tràng di truyền, thuốc làm giảm được cả số lượng và cả kích cỡ của polyp.

Tỷ lệ và mức độ độc tính kém indometacin. Độc tính tiêu hóa khoảng 20%, thường nhẹ.

Chế phẩm: Arthrocin, Artribid, Clinoril viên 150 và 200 mg; mỗi ngày uống 1- 2 viên, liều tối đa 400 mg/ngày, là liều tương đương với 4 g aspirin, 125 mg indometacin.

Etodolac

Là thuốc có tác dụng ức chế ưu tiên trên COX- 2 (Warner và cộng sự 1999) nên tác dụng phụ trên tiêu hóa rất thấp.

Hấp thu nhanh qua tiêu hóa, 99% gắn vào protein huyết tương, có chu kỳ gan- ruột. Thời gian bán thải là 7 giờ.

Liều uống 200- 400 mg (Lodine) có tác dụng giảm đau sau mổ 6- 8 giờ.

1.3. Nhóm pyrazolon: phenylbutazon (1949)

Hiện chỉ còn dùng **phenylbutazon**. Các dẫn xuất khác như phenazon (Antipyrin), aminophenazon (Pyramidon), metazon (Analgin), oxy- phenbutazon không dùng nữa vì có nhiều độc tính và đã có nhiều thuốc khác thay thế.

Phenylbutazon có tác dụng chống viêm tốt, đặc biệt là với viêm dính khớp, thời gian bán thải dài, trên 3 ngày.

Với liều 600 mg, phenylbutazon (hoặc dẫn chất chuyển hóa ở gan là gammahydroxyphenylbutazon) có tác dụng thải trừ acid uric do làm giảm tái hấp thu acid này ở ống lượn gần. Tác dụng tương tự như sulfipirazon, làm giảm sốt và giảm viêm nhanh trong các cơn cấp tính của bệnh gout.

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

Chế phẩm và liều lượng: Phenylbutazon, Butazolidin, viên 50 và 100 mg. Uống từ liều thấp 100- 200 mg, tăng dần đến 400- 600 mg tùy theo tình trạng bệnh và sự chịu thuốc của người bệnh. Mỗi đợt không quá 15 ngày, nghỉ 1 tuần, uống lại. Vì nhiều độc tính nên chỉ dùng phenylbutazon khi các thuốc khác tỏ ra kém tác dụng, và phải cân nhắc kỹ các khả năng tai biến cho bệnh nhân.

1.4. Nhóm acid enolic- Dẫn xuất oxicam: piroxicam và tenoxicam

Là nhóm thuốc giảm 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.
- Thời gian bán thải dài (2- 3 ngày) cho phép dùng liều duy nhất trong 24 tiếng. Gắn vào protein huyết tương tới 99%. Tác dụng điều trị tối đa đạt được sau 2 tuần.
- Ít tan trong mỡ so với các thuốc CVKS khác cho nên dễ thấm vào mô bao khớp bị viêm, ít thấm vào các mô khác và vào thần kinh, giảm được nhiều tai biến.
- Các tai biến thường có tỷ lệ khoảng 20%.
- Thường chỉ định trong các viêm mạn tính vì thời gian bán thải dài.
- Chế phẩm và liều lượng:

Piroxicam (Felden): 10- 40 mg/ngày. Viên nang 10 mg, 20 mg; ống tiêm 20mg/ml. Ức chế sinh tổng hợp PG tương đương indometacin.

Mới đây do thấy tai biến trên tiêu hóa của piroxicam cao nên nhiều nước đã bỏ.

Tenoxicam (Tilcotil): 20 mg/ngày. Viên nén 20 mg; ống tiêm 20 mg/ 2 ml. Liều dùng 20mg × 1 lần/ngày.

Meloxicam (Mobic): viên nén 7,5 và 15 mg. Liều tối đa 15 mg/ngày. In vivo, ức chế COX- 2 mạnh hơn COX- 1 chỉ 10 lần, nên không còn được coi là thuốc ức chế ưu tiên COX- 2 nữa.

1.5. Nhóm dẫn xuất acid propionic

- Liều thấp có tác dụng giảm đau, liều cao hơn có tác dụng chống viêm.

- So với aspirin, indometacin và pirazolon các thuốc trong nhóm này có *ít tác dụng phụ hơn*, nhất là trên tiêu hóa, vì vậy được dùng nhiều trong các trường viêm khớp mạn tính. Các thuốc thường khác nhau về mức độ ức chế COX (ibuprofen, fenoprofen bằng aspirin, naproxen mạnh hơn 20 lần).

- Chế phẩm và liều lượng:

Ibuprofen: viên 200- 300- 400 mg. Uống 1200- 1600 mg/ngày.

Naproxen: viên 250 mg. Uống 250 mg x 2 lần /ngày.

Fenoprofen: viên nang 300- 600 mg. Uống 600 x 4 lần/ngày.

Ketoprofen: viên nang 50 mg. Uống 50 mg x 2- 4 lần/ngày.

Trong số các thuốc CVKS, ketoprofen là thuốc có cả 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 tuỷ sống và trên tuỷ sống. Tại các trung tâm này, thuốc cũng ức chế COX, làm giảm tổng hợp PG, do đó làm giảm giải phóng các chất trung gian gây đau (chất P, glutamat).

Do có cơ chế 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.

1.6. Nhóm dẫn xuất của acid phenylacetic

Đại diện duy nhất là diclofenac (Voltaren).

- Tác dụng ức chế COX mạnh hơn indometacin, naproxen và nhiều thuốc khác. Ngoài ra có thể còn làm giảm nồng độ acid arachidonic tự do trong bạch cầu do ngăn cản giải phóng hoặc thu hồi acid béo.

- Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nhưng chỉ 50% vào được tuần hoàn và bị chuyển hóa trong quá trình hấp thu, thời gian bán thải là 1- 2 giờ, nhưng tích lũy ở dịch bao khớp nên tác dụng vẫn giữ được lâu.
- Chỉ định trong viêm khớp mạn tính. Còn dùng giảm đau trong viêm cơ, đau sau mổ và đau do kinh nguyệt.
- Tác dụng phụ ít, chỉ khoảng 20%, có thể làm tăng aminotransferase gan gấp 3 lần nhưng hồi phục được.
- Chế phẩm và liều lượng: viên 50- 100 mg. Uống 100- 150 mg/ngày.

1.7. Nhóm dẫn xuất acid heteroarylacetic

Tolmetin

Tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt tương tự aspirin nhưng dễ dung nạp hơn.

Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 20 đến 60 phút, 99% gắn vào protein huyết tương, thời gian bán thải 5 giờ. Thuốc được giữ lại trong bao hoạt dịch tới 8 giờ sau 1 liều duy nhất.

Tác dụng phụ: 25- 40%, thường gặp đau thượng vị (15%), khó tiêu, buồn nôn, chóng mặt, mất ngủ.

Tác dụng chống viêm, giảm đau ở liều 0,8- 1,6 g/ngày, tương đương với aspirin 4- 4,5 g/ngày hoặc indometacin 100- 150 mg/ngày. Liều tối đa là 2 g/ngày chia làm 3- 4 lần.

Ketorolac

Là thuốc có tác dụng giảm đau mạnh hơn chống viêm. Khác opioid, tác dụng giảm đau của ketorolac không gây quen thuốc và dấu hiệu cai thuốc, không ức chế trung tâm hô hấp. Có tác dụng chống viêm tại chỗ, dùng nhỏ mắt.

Hấp thu nhanh qua đường uống, đạt nồng độ huyết tương tối đa sau 30- 50 phút, sinh khả dụng 80%, gắn hầu hết với protein huyết tương và thời gian bán thải là 4- 6 giờ. Là một trong số ít thuốc CVKS có thể dùng đường tiêm.

Tác dụng phụ gặp 2 lần placebo, thường là ngủ gà, chóng mặt, nhức đầu, khó tiêu, nôn, đau chỗ tiêm.

Chỉ định để giảm đau ngắn hạn, dưới 5 ngày như đau sau mổ: tiêm bắp 30- 60 mg; tiêm tĩnh mạch 15- 30 mg và uống 5- 30 mg.

Không dùng cho đau trong sản khoa. Không dùng cho đau nhẹ và đau mạn tính.

2. Thuốc chống viêm không steroid loại ức chế chọn lọc COX- 2

Các thuốc loại này có những đặc điểm sau:

- Ức chế chọn lọc trên COX -2 nên tác dụng chống viêm mạnh, vì ức chế COX- 1 yếu nên các tác dụng phụ về tiêu hóa, máu, thận, cơn hen... giảm đi rất rõ rệt, chỉ còn từ 0,1- 1%.
- 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.

Vì kết tập tiểu cầu phụ thuộc duy nhất vào COX- 1, nên các thuốc nhóm này không dùng để dự phòng được nhồi máu cơ tim. Vẫn cần dùng aspirin.

Qua thực tế sử dụng, vẫn thấy có tác dụng phụ do ức chế COX- 1 cho nên nhiều tác giả đề nghị không dùng từ ức chế "chọn lọc" mà nên thay bằng từ ức chế "ưu tiên" COX- 2 thì đúng hơn.

2.1. Nhóm coxib

Cho đến nay đã có một số coxib được đưa vào điều trị. Xếp theo thứ tự mức độ ức chế ưu tiên trên COX của 5 thuốc đầu tiên thì: lumiracoxib = etoricoxib > valdecoxib = rofecoxib >> celecoxib.

Ngoài những ưu điểm của thuốc ức chế ưu tiên COX - 2 như đã nêu trên, sau 5 năm sử dụng, các nghiên cứu đa trung tâm trên thế giới đã cho thấy:

- Các coxib làm giảm tạo thành PGI_2 của tế bào nội mạc mạch mạnh hơn làm giảm TXA_2 của tiểu cầu rất nhiều, do đó có thể làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch, gây tai biến đột quỵ.
- Bình thường, PGE_2 và PGI_2 gây giãn mạch thận. Khi bị giảm tổng hợp, mạch thận co, gây tiết renin, làm huyết áp tăng. Thuốc ức chế COX - 2 dễ gây tăng huyết áp hơn thuốc CVKS.

Từ những nhận xét đó, đã có 2 thuốc bị rút khỏi thị trường, đó là rofecoxib (Vioxx) rút từ tháng 9/2004 và valdecoxib (Bextra) rút từ tháng 5/2005. Parecoxib và etoricoxib đã được dùng ở châu Âu, còn ở Mỹ thì vẫn đang theo dõi thử nghiệm lâm sàng.

Vì thế, không nên dùng thuốc ức chế ưu tiên COX-2 cho người có nguy cơ tim mạch và cao huyết áp.

2.1.1. Celecoxib (Celebrex)

Thuốc ức chế COX-2 mạnh hơn COX-1 từ 100 đến 400 lần, được dùng ở Mỹ từ 1998.

- Hấp thu qua tiêu hoá, đạt nồng độ đỉnh huyết tương sau 2-4 giờ. Gắn mạnh vào protein huyết tương. Phần lớn bị chuyển hoá ở gan. Thời gian bán thải là 11 giờ.

- Liều thường dùng là 100 mg x 2 lần/ngày. Trong thấp khớp có thể tăng tới 200 mg x 2 lần/ngày. Thận trọng với người có bệnh mạch não, mạch vành.

2.1.2. Parecoxib (Dynastat)

Parecoxib là tiền thuốc, vào cơ thể bị khử oxy và methyl hoá thành valdecoxib có hoạt tính. Valdecoxib đã bị rút khỏi thị trường từ 2005 cho nên parecoxib hiện không được dùng ở Anh và Mỹ, nhưng vẫn còn được lưu hành ở Đức và Úc. Đây là thuốc duy nhất thuộc nhóm coxib được dùng dưới dạng tiêm, thuận tiện cho giảm đau sau mổ khi người bệnh chưa thể uống thuốc được. Thuốc còn cần được đánh giá lâm sàng thêm nữa.

Việt Nam chưa cho lưu hành.

2.1.3. Lumiracoxib

Thuốc được hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh huyết tương sau 1-3 giờ. Do có tính acid hơn các coxib khác nên dễ thấm vào ổ viêm. Thời gian bán thải trong dịch bao khớp dài hơn trong huyết tương, vì thế có thể uống một liều duy nhất trong ngày. Tác dụng chống viêm - giảm đau tương đương naproxen. Là thuốc ức chế ưu tiên trên COX-2 mạnh nhất trong nhóm coxib hiện nay.

Liều điều trị thông thường: uống 400 mg x 1 lần/ngày với đau cấp tính, và 100-400 mg/ngày với đau mạn tính.

Thuốc đã có mặt ở 50 nước tuy nhiên ngày 10/8/2007 do phát hiện có 8 người bị tổn thương gan (2 tử vong) nên cơ quan quản lý thuốc của Úc đã quyết định thu hồi.

Đến nay hầu hết cả nước đã thu hồi.

2.1.4. Etoricoxib (Arcoxia)

Etoricoxib không được hấp thu hoàn toàn (chỉ 83%), thời gian bán thải dài khoảng 20-26 giờ. Hiện đang được đánh giá lâm sàng.

Thuốc được phép dùng ở trên 70 nước (trừ Mỹ) để điều trị viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp cấp dạng gout (acute gouty arthritis), đau cơ, đau sau mổ, đau kinh nguyệt.

Liều thường dùng: uống 60-90 hoặc 120 mg/ngày/lần.

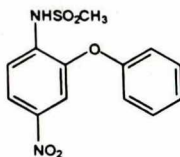
2.2. Nhóm acid indol acetic

Etodolac (Xem 1.2).

2.3. Nhóm sulfonanilid

Nimesulid

Là hợp chất của sulfonanilid có cấu trúc hoá học:



Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn: khởi phát tác dụng nhanh sau uống 15 phút.

Ngoài tác dụng ức chế COX – 2, còn ức chế hoạt hoá bạch cầu trung tính làm giảm sản xuất cytokin có tác dụng chống oxy hoá và ức chế các enzym huỷ protid.

Tác dụng không mong muốn: tiêu chảy, nôn, ngứa phát ban, chóng mặt, đầy bụng, suy gan.

Không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Liều dùng: viên nén 100mg, mỗi ngày uống 1 - 2 viên.

3. Dẫn xuất para- aminophenol: acetaminophen (Paracetamol)

Paracetamol (acetaminophen; N – acetyl – p – aminophenol)

Là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin.

- Tác dụng

Paracetamol có cường độ và thời gian tác dụng tương tự aspirin về giảm đau và hạ sốt. Không có tác dụng chống viêm nên không được xếp vào nhóm thuốc CVKS, tuy cơ chế tác dụng vẫn là ức chế COX - 1 và COX - 2.

Paracetamol không có tác dụng chống viêm do tại ổ viêm có nhiều peroxid, làm mất tác dụng ức chế COX, trong khi ở não nồng độ peroxid rất thấp (Marshall, 1987). Mặt khác acetaminophen không ức chế hoạt hóa bạch cầu trung tính như các CVKS khác (Abramson, 1989).

Cơ chế giảm đau của paracetamol chưa hoàn toàn biết rõ, nhưng đã thấy ngoài cơ chế ngoại biên, thuốc còn có tác dụng giảm đau trung ương do thẩm nhanh được vào dịch não tủy, ức chế COX-1, COX-2 và hoạt hoá hệ opioid nội sinh (Bjorkman, 1994) tại tủy sống và não.

- **Dược động học**

Paracetamol được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn qua đường uống, đạt đỉnh huyết tương sau 30- 90 phút, sinh khả dụng là 90 - 98%, hầu như không gắn vào protein huyết tương, chỉ với nồng độ độc cấp tính mới gắn khoảng 20- 50%. Chuyển hóa phần lớn ở gan và một phần nhỏ ở thận, cho các dẫn xuất glucuro- hợp 60% và sufo- hợp 35%, phản ứng liên hợp với cystein chỉ 3%, thải trừ qua thận. Thời gian bán thải khoảng 2 giờ.

- **Độc tính**

Với liều điều trị thông thường hầu như không có tác dụng phụ, không gây tổn thương đường tiêu hóa, không gây mất thăng bằng kiểm toan, không gây rối loạn đông máu, không gây tai biến tim mạch và hô hấp, rất ít gặp phản ứng quá mẫn.

Tuy nhiên, khi dùng liều cao (trên 10g), sau thời gian tiềm tàng 24 giờ, xuất hiện hoại tử tế bào gan, có thể tiến triển tới chết sau 5- 6 ngày. Vì là thuốc hạ sốt giảm đau rất thông dụng, nhưng khi nhiễm độc lại thường rất nặng nên chúng tôi trình bày kỹ phần này.

Paracetamol bị oxy hóa ở gan do cytochrom P₄₅₀ tạo ra N-acetyl parabenzoquinonimin sẽ là nguyên nhân gây độc cho chính tế bào gan. Chất này là một chất phản ứng mạnh, chỉ chiếm 1- 4% paracetamol bị chuyển hóa. Bình thường nó bị mất hoạt tính rất nhanh do kết hợp với glutathion của gan và bị thải qua thận. Khi dự trữ glutathion của gan bị cạn kiệt (chỉ còn 70- 80%) thì chất chuyển hóa này sẽ tăng lên, gắn vững bền với protein gan bằng đường nối cộng hóa trị, làm hoại tử tế bào gan. Tổn thương nặng nhất ở vùng trung tâm múi gan, quanh tĩnh mạch.

Như vậy, gan dễ bị nhiễm độc khi:

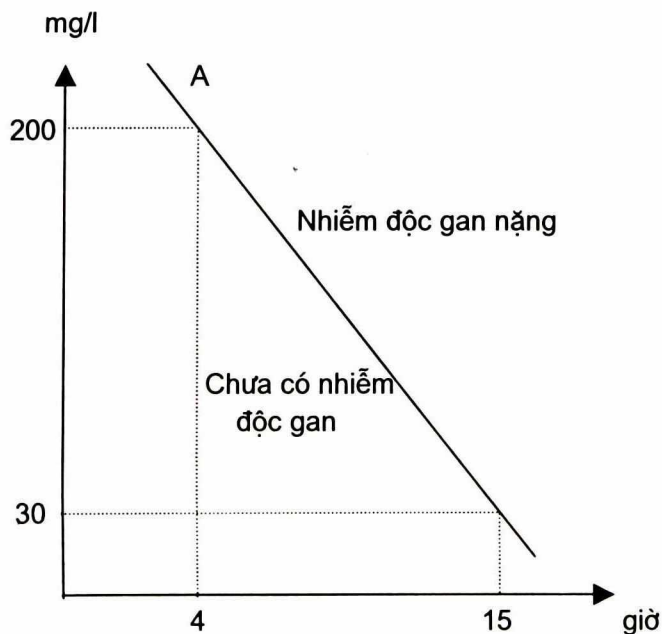
- Cơ thể có thiếu hụt glutathion như bị suy dinh dưỡng, nghiện rượu mạn tính, chế độ ăn không đủ chất, có thai.
- Đang dùng thuốc có tác dụng gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc (tăng hoạt lực của enzym), làm tốc độ chuyển hóa của paracetamol tăng, gan không kịp khử độc N- acetyl parabenzoquinonimin. Thí dụ như phenobarbital (Gardenal), rifampicin, carbamazepin, phenytoin... Trong trường hợp này tuy liều điều trị thấp hơn liều độc thông thường, vẫn có thể bị nhiễm độc.

Liều độc: người lớn uống một lần 5g; trẻ em uống một lần 100 mg/kg thể trọng.

Các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm: thường không có triệu chứng trong 12- 24 giờ đầu. Nếu liều cao, có thể gặp nôn, tiêu chảy, đau bụng, rối loạn tri giác và toan huyết do chuyển hóa. Ngày thứ hai đến thứ tư đau hạ sườn phải, gan to, vàng da thứ phát do hiện tượng tiêu hủy tế bào gan vùng trung tâm múi gan. Nặng hơn nữa là hôn mê gan do

tăng amoniác máu, có thể kèm theo hạ đường huyết, toan huyết và các dấu hiệu chảy máu (đông máu rải rác nội mạc mạch và giảm tiểu cầu), dẫn tới hôn mê và có thể chết vào ngày thứ bảy.

Tổn thương ống thận, thể hiện bằng viêm ống thận cấp trong vòng khoảng 24- 72 giờ. Cơ chế của tổn thương này là do tế bào thận có khả năng khử acetin của paracetamol để thành para aminophenol, độc với thận.



Đường A biểu diễn nồng độ "qui ước" của paracetamol trong máu:

Ở giờ thứ 4: 200 mg/L

Ở giờ thứ 15: 30 mg/L

Hình 8. Xác định mức nồng độ độc của paracetamol trong máu

Đôi khi amylase máu cũng tăng.

Nếu không nặng lắm, chức phận gan trở lại bình thường sau 5 ngày và cấu trúc của gan bình thường sau 3 tháng.

Hiện tượng tiêu bào thể hiện bằng tăng GPT, GOT, LDH (lacticodehydrogenase) bắt đầu vào giờ thứ 12- 36 và tối đa sau 3- 6 ngày.

Tiên lượng dựa vào thể trạng bệnh nhân, liều dùng (rất nặng nếu uống liều 1 lần $\geq 10g$); nồng độ paracetamol trong máu (nên đo vào giờ thứ 4 vì trước 4 giờ, do hấp thu chưa hoàn toàn sẽ đánh giá thấp. Lần đo thứ hai vào giờ thứ 15 để tính thời gian thải trừ so với đường "quy ước"). Khi paracetamol máu ở trên đường A là nặng, nếu ở dưới đường A thì viêm gan thường không có, hoặc rất nhẹ (H.8).

Điều trị: không có phương pháp điều trị đặc hiệu.

- Loại khỏi dạ dày lượng thuốc còn tồn đọng bằng rửa dạ dày trong 6 giờ đầu và uống than hoạt liều một lần cho người lớn là 50g và cho trẻ em là 1g/kg cân nặng.
- Trung hòa chất chuyển hóa có tác dụng gây hại để giải độc cho gan: Dùng các hợp chất có – SH để bổ sung dự trữ glutathion cho gan. Thí dụ: dùng N- acetyl- cystein (NAC) là chất tiền thân của glutathion có dưới 2 dạng: Mucomyst (uống) và Fluimucil (tiêm tĩnh mạch), dùng càng sớm càng tốt. Sau 36 giờ, gan đã bị tổn thương thì tác dụng sẽ kém.

Mucomyst dùng khi bệnh nhân còn tỉnh, không có rối loạn tiêu hóa. Viên 200 mg. Liều đầu 140 mg/kg, sau đó mỗi 4 giờ cho uống 70 mg/kg cho tới giờ thứ 72.

Fluimucil ống 5 g trong 25 ml, dùng tiêm tĩnh mạch khi bệnh nhân không dùng đường uống được. Liều đầu 150 mg/kg pha trong 200 ml huyết thanh ngọt 5% để truyền trong 15 phút. Sau đó dùng liều 50 mg/kg pha trong 500 ml huyết thanh ngọt 5% truyền trong 4 giờ. Cuối cùng là liều 100 mg/kg pha trong 1 lít huyết thanh ngọt 5% để truyền trong 16 giờ. Nếu paracetamol máu xuống dưới đường A thì ngừng điều trị. Truyền tiếp nếu còn trên đường A.

Tác dụng của NAC qua đường uống và đường tiêm tĩnh mạch đều như nhau. Đường tĩnh mạch đảm bảo được số lượng hấp thu, nhưng có nhiều tai biến dị ứng dưới dạng nổi mẩn, co thắt khí quản, phù Quinck, tụt huyết áp do giải phóng histamin.

- Liều lượng

Liều uống thông thường: 350- 1000 mg/lần.

Đặt hậu môn: 650 mg.

Không dùng quá 4000 mg/ngày.

Liều cho trẻ em: 40- 480 mg/lần (hoặc 10 mg/kg). Không dùng quá 5 lần mỗi ngày.

- Các chế phẩm

Hiện có rất nhiều biệt dược chứa paracetamol với tên gọi rất khác nhau, dưới các dạng thuốc sau:

- Viên nén, viên nang, viên sủi: 80-150-300 và 500 mg.
- Gói chứa bột pha uống: 80 mg/ gói và 120 mg/ gói.
- Dung dịch uống cho trẻ em: 150 mg/5 ml- Lọ 90 ml.
- Dạng tiêm:

- + Prodafalgan: lọ thuốc bột 1 g + dung môi. Pha ngay trước khi dùng, tiêm bắp sâu hoặc tiêm chậm tĩnh mạch trong vòng 2 phút. Liều dùng 1-2 g/ lần, cách 4-6 giờ. Không dùng quá 8 g/ ngày.
- + Perfalgan: là dung dịch paracetamol tan hoàn toàn, ổn định, không bị thủy phân hay oxy hoá, dùng được ngay. Perfalgan 1g có tương đương sinh học với 2g prodafalgan và có tác dụng giảm đau tương đương với ketorolac 30 mg, diclofenac 75 mg tiêm bắp, morphin 10 mg tiêm bắp.

Liều dùng: 1g x 2-4 lần/ ngày. Không dùng quá 4g/ ngày

Phối hợp perfalgan và morphin trong giảm đau sau mổ sẽ làm giảm được 40-50% liều morphin do thuốc có tác dụng giảm đau trung ương theo cơ chế khác nhau, đồng thời làm giảm được tác dụng ức chế thần kinh trung ương của morphin.

DƯỢC ĐỘNG HỌC CHUNG CỦA CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

Mọi thuốc CVKS đang dùng đều là các acid yếu, có pKa từ 2 đến 5.

Hấp thu dễ qua tiêu hóa do ít bị ion hóa ở dạ dày.

Gắn rất mạnh vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin, có thuốc tới 99,7% (nhóm oxicam, diclofenac), do đó dễ đẩy các thuốc khác ra dạng tự do, làm tăng độc tính của thuốc đó (sulfamid hạ đường huyết, thuốc kháng vitamin K...).

Các thuốc CVKS dễ dàng thâm nhập vào các mô viêm. Nồng độ thuốc trong bao hoạt dịch bằng khoảng 30- 80% nồng độ huyết tương. Khi dùng lâu sẽ vượt quá nồng độ huyết tương. Do đó tác dụng chống viêm khớp được duy trì.

Bị giáng hóa ở gan (trừ acid salicylic), thải qua thận dưới dạng còn hoạt tính khi dùng với liều chống viêm và liều độc.

Các thuốc khác nhau về độ thải trừ, t/2 huyết tương thay đổi từ 1- 2 giờ (aspirin, nhóm propionic) đến vài ngày (pyrazol, oxicam).

Nhóm salicylic dùng cho đau nhẹ (đau răng) hoặc các viêm cấp tính. Các CVKS có thời gian bán thải dài được dùng cho viêm mạn tính với liều 1 lần/ngày.

Dựa theo thời gian bán thải của thuốc, có thể chia các CVKS làm 3 nhóm (bảng 8):

Các thuốc có thời gian bán thải ngắn, dưới 10 giờ, cần uống 3 lần/ngày, bệnh nhân khó tuân thủ. Tuy nhiên, có lợi là khi ngừng thuốc, tác dụng sẽ hết nhanh, nhất là khi xảy ra tác dụng không mong muốn. An toàn hơn cho người cao tuổi và bệnh nhân suy thận.

Các thuốc có thời gian bán thải dài, trên 30 giờ, chỉ cần dùng 1 lần/ngày, người bệnh không quên. Tuy nhiên dễ gây tích lũy thuốc, nhất là với người có tuổi và suy thận, dễ gây tai biến nặng, khi ngừng thuốc tác dụng độc hại còn kéo dài. Phải 7 lần t/2 thì thuốc mới thải trừ hết, như vậy, với piroxicam có t/2 = 40 giờ, phải chờ 12 ngày.

Các thuốc có thời gian bán thải trung gian: tương đối dễ dùng và ít tác dụng phụ hơn.

Bảng 8. Phân loại thuốc theo thời gian bán thải ($t/2$)

Loại thuốc	Tên thuốc	$t/2$ (giờ)	Số lần dùng/ngày
$t/2$ ngắn	Aspirin	0,25	3- 4
	Diclofenac	1,1	2- 4
	Ketoprofen	1,8	2- 4
	Ibuprofen	2,1	3- 4
	Indomethacin	4,6	3- 4
$t/2$ trung bình	Naproxen	14	2
	Sulindac	14	2
	Meloxicam	20	1
	Nhóm coxib	20- 30	1
$t/2$ dài	Piroxicam	40- 45	1
	Tenoxicam	60- 75	1
	Phenylbutazon	68	1

CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

Tác dụng phụ của nhóm này thường liên quan đến tác dụng ức chế tổng hợp PG.

1. Loét dạ dày- ruột

Niêm mạc dạ dày ruột sản xuất PG, đặc biệt là PGE_2 và PGI_2 có tác dụng làm tăng tạo chất nhầy dày khoảng 5 mm để bao phủ bảo vệ lớp biểu mô dạ dày. Ngoài ra PG có thể còn kích thích phân bào để thường xuyên thay thế các tế bào niêm mạc bị phá hủy. Thuốc CVKS ức chế tổng hợp PG, tạo điều kiện cho HCl của dịch vị gây tổn thương cho niêm mạc sau khi "hàng rào" bảo vệ bị suy yếu.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy, gây chảy máu cao nhất là piroxicam, sau đó, theo thứ tự giảm dần là indometacin,

ibuprofen, diclofenac, naproxen. Các thuốc ức chế chọn lọc trên COX- 2 an toàn hơn.

Để dự phòng loét dạ dày, thường dùng misoprostol (xem mục *Nguyên tắc chung khi sử dụng CVKS ở dưới*), hoặc omeprazol (thuốc ức chế bơm proton). Không dùng thuốc kháng H_2 và sucralfat.

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

Là đặc điểm chỉ thấy ở aspirin dùng liều thấp 50-320mg/ngày.

3. Trên thận và huyết áp

Thuốc CVKS ít có ảnh hưởng đến chức năng thận và huyết áp của người bình thường. Trên bệnh nhân suy tim sung huyết, xơ gan, viêm thận, giảm thể tích máu và các trạng thái cường giao cảm, cường hệ renin-angiotensin thì vai trò của PG ở thận trở nên rất quan trọng. CVKS do làm giảm tổng hợp PGE_2 , PGI_2 ở thận nên làm giảm sự ức chế của PG trên cả quá trình tái hấp thu Cl^- và cả tác dụng của hormon chống bài niệu (ADH), dẫn đến ứ muối và nước (phù), làm giảm hiệu quả của thuốc chống tăng huyết áp, giảm hiệu quả của thuốc lợi niệu.

PG có vai trò trong tuần hoàn thận, làm giãn mạch thận. Ức chế tổng hợp PG tại thận dễ gây hoại tử gai và sau là viêm thận kẽ mạn tính, giảm chức năng cầu thận. Tỷ lệ tai biến khoảng 1%.

4. Với phụ nữ có thai

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

5. Mọi thuốc CVKS đều có khả năng gây cơn hen giả (pseudo- asthma) và tỷ lệ những người hen không chịu thuốc là cao vì có thể là thuốc CVKS ức chế cyclooxygenase nên làm tăng các chất chuyển hóa theo đường lipooxygenase (tăng leucotrien- xem hình 6).

6. Gây huyết khối tắc mạch.

Nhóm thuốc ức chế ưu tiên COX-2 (các coxib) do làm giảm tạo thành PGI₂ của tế bào nội mạc mạch mạnh hơn làm giảm TXA₂ của tiểu cầu rất nhiều nên làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch (xem mục 4 trang 49).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Nói chung, thuốc CVKS ít có tương tác trực tiếp với thuốc khác. Phần lớn là gián tiếp vì các thuốc CVKS gắn rất nhiều vào protein huyết tương nên có sự tranh chấp khi dùng nhiều thuốc phối hợp.

1. Tương tác giữa các thuốc chống viêm không steroid

Nguyên tắc chung là không dùng các thuốc CVKS với nhau vì sẽ làm tăng nguy cơ tác dụng phụ do chúng gắn tranh chấp vào protein huyết tương. Aspirin gắn mạnh nhất. Các thuốc bị đẩy khỏi protein huyết tương sẽ thải qua thận dưới dạng tự do, dễ gây tai biến.

2. Tương tác giữa thuốc chống viêm không steroid với thuốc khác

Thường là tương tác dược động học. Ít gặp tai biến nặng vì phạm vi an toàn của các CVKS tương đối rộng. Khi phải dùng với thuốc khác, cần hiệu chỉnh liều.

- Thuốc chống đông máu, nhất là loại kháng vitamin K, đều gắn nhiều vào protein huyết tương. Cần ngừng thuốc hoặc giảm liều.
- Thuốc chống đái tháo đường loại sulfonylure (như glibenclamid và tolbutamid): dùng cùng aspirin và pyrazol có thể bị hạ đường huyết. Nên dùng với thuốc CVKS khác.
- Thuốc chống tăng huyết áp: thuốc CVKS gây co mạch thận do ức chế tổng hợp PG, làm giảm tác dụng của thuốc giảm áp (như thuốc lợi niệu và chẹn β). Cần tăng liều thuốc giảm áp.
- Thuốc chống co giật sẽ tăng tác dụng, cần giảm liều.
- Methotrexat và các thuốc chống ung thư đều có phạm vi điều trị hẹp. Các thuốc CVKS làm tăng nồng độ dạng tự do của thuốc chống ung thư, tăng độc tính.
- Thuốc tránh thai uống làm tăng thải trừ thuốc CVKS, nhất là acid acetylsalicylic.

CHỈ ĐỊNH

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

2. Các bệnh thấp cấp và mạn tính

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

- Đáp ứng của từng người bệnh.
- Sự thuận tiện trong sử dụng.
- Tác dụng nhanh.
- Rẻ tiền.

- Tác dụng nhanh.
- Rẻ tiền.

Thí dụ:

- Viêm đa khớp dạng thấp: propionic, diclofenac (Voltaren).
- Viêm khớp mạn tính của người trẻ: aspirin.
- Viêm cứng khớp: indometacin.
- Thoái hoá khớp: loại có tác dụng giảm đau với liều thấp, và khi tăng liều sẽ đạt được tác dụng chống viêm: aspirin, propionic. Hoặc một thuốc giảm đau đơn thuần paracetamol.

NGUYÊN TẮC CHUNG KHI SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

- 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.

*Thuốc CVKS gây loét dạ dày do ức chế tổng hợp PGE_2 , PGI_2 ở niêm mạc dạ dày. Các PG này có vai trò ức chế bài tiết HCl, và kích thích bài tiết dịch nhầy cùng bicarbonat ở dạ dày, vì thế có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày. Hiện đã tổng hợp được một loại tương tự PGE_1 là **misoprostol** (Cytotec), tức 15- deoxy- 16 hydroxy- 16 methyl- PG E_1 có tác dụng chống loét dạ dày tương tự thuốc kháng H_2 . Đặc biệt được dùng cho những người phải điều trị kéo dài bằng thuốc CVKS.*

Tác dụng phụ: tiêu chảy (30%), đau quặn bụng, sảy thai.

Liều lượng: Viên 200 μ g x 4 lần /ngày.

Đang nghiên cứu tổng hợp thuốc tương tự PGE_2 (Arboprostol, Enprostil, Trimoprostil).

- Thuốc ức chế chọn lọc COX - 2 tuy có làm giảm được tỷ lệ chảy máu tiêu hoá nhưng nguy cơ tim mạch lại cao (nhồi máu, đột quỵ).
- Không dùng cho người có nguy cơ tim mạch (cao huyết áp, tăng cholesterol máu, có tiền sử nhồi máu). Thuốc được chọn trong trường hợp này là naproxen.
- 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 định kỳ (2 tuần một lần) công thức máu, chức năng thận. Để bệnh nhân dễ tuân thủ, nên chọn loại có thời gian bán thải dài vì chỉ cần uống 1- 2 lần/ngày, như piroxicam, naproxen, sulindac...
- 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 thuốc CVKS với nhau vì làm tăng độc tính của nhau.

THUỐC GIẢM ĐAU HỖ TRỢ

Một số thuốc có tác dụng giảm đau nhưng không có tác dụng chống viêm, trước đây được xếp vào loại thuốc giảm đau đơn thuần, đó là floctafenin (Idarac), noramidopyrin (Novalgine, Visceralgine forte) và nefopam (Acupan).

Cơ chế tác dụng của các thuốc này chưa hoàn toàn biết rõ. Hiện thấy có nhiều tác dụng không mong muốn nên nhiều nước đã không còn dùng nữa:

Floctafenin thuộc nhóm fenin, dễ gây phản ứng quá mẫn rất nặng loại phản ứng phản vệ.

Noramidopyrin, là dẫn xuất của pyrazol, gây giảm bạch cầu hạt không phụ thuộc vào liều dùng, có thể dẫn đến tử vong.

Nefopam chỉ dùng cho giảm đau cấp, có nhiều tác dụng phụ về thần kinh, tâm thần.

Vì vậy, trong thực hành lâm sàng, không còn thuốc giảm đau gọi là đơn thuần nữa. Các thuốc được mô tả trong nhóm này được gọi là thuốc giảm đau hỗ trợ (analgesic adjuvants, co-antalgiques), có tác dụng hiệp đồng, làm tăng tác dụng giảm đau của opioid và các thuốc CVKS. Tuy nhiên, các thuốc này lại tỏ ra có tác dụng tốt, có thể là hơn cả hai nhóm thuốc trên đối với đau do nguyên nhân thần kinh.

1. Thuốc chống trầm cảm

Có tác dụng đối với đau trường diễn, lành tính liên quan đến bệnh lý thần kinh. Tác dụng giảm đau không phụ thuộc vào tác dụng chống trầm cảm, nhìn chung, liều giảm đau thường thấp hơn. Những thuốc có tác dụng ức chế tái thu hồi cả serotonin và noradrenalin như amitriptylin, doxepin thì có tác dụng giảm đau mạnh hơn những thuốc chỉ ức chế thu hồi serotonin như fluoxetin.

Cơ chế tác dụng: Các thuốc chống trầm cảm có tác dụng giảm đau riêng: ức chế tái thu hồi các monoamin được giải phóng bởi các đường ức chế ly tâm (đường đi xuống) hành não-tủy sống của sự dẫn truyền cảm giác đau tại tủy sống. Ngoài ra có thể còn có cơ chế khác nữa. Tác dụng giảm đau xuất hiện muộn, 15 ngày sau uống liều đầu, tác dụng tối đa vào giữa tuần thứ 4 và thứ 6. Tăng liều dần từng 10- 25 mg, cách 2- 4 ngày.

Tác dụng không mong muốn: Thuốc có tác dụng tốt là thuốc chống trầm cảm loại ba vòng dẫn xuất của imipramin (Tofranil), amitriptylin (Laroxyl), clomipramin (Anafranil). Các thuốc này có bất lợi là gây các triệu chứng huỷ phó giao cảm (kháng cholinergic) như táo bón, khô miệng, tiểu tiện khó, thậm chí bí đái, rối loạn điều tiết thị giác (chỉ nhìn được xa). Khi dùng cùng morphin, nhất là ở người cao tuổi, dễ bị ngủ gà, tụt huyết áp, vì vậy nên bắt đầu từ liều nhỏ, tăng dần.

Các thuốc chỉ ức chế tái thu hồi serotonin như fluoxetin (Prozac) thì dễ dung nạp hơn nhưng hiệu quả giảm đau lại kém hơn loại ba vòng.

Một số chế phẩm và liều dùng:

- Amitriptylin (Elavil, Laroxyl)

Người trên 65 tuổi uống 10 mg/ngày. Người trẻ hơn uống 25 mg/ngày. Có thể tăng tới 50 mg/ngày (liều chống trầm cảm là 100- 150 mg/ngày). Viên nén 10 mg và 25 mg.

- Imipramin (Tofranil)

Viên 25 mg. Bắt đầu từ liều thấp. Liều tối đa tới 150 mg/ngày. Chỉ cần uống 1 lần mỗi ngày.

- Fluoxetin (Prozac)

Viên nang 20 mg. Liều tối đa 80 mg/ngày. Uống mỗi ngày 1 lần.

2. Thuốc chống động kinh

- Phenytoin (Di-Hydan), carbamazepin (Tegretol) và valproat (Depakine) có tác dụng giảm đau tốt trong bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau dây thần kinh tam thoa, dự phòng cơn đau nửa đầu (migraine), đau sau zona. Tác dụng giảm đau ít nhất cũng bằng thuốc chống trầm cảm.
- Cơ chế tác dụng: trong các chứng đau do nguyên nhân thần kinh, có hiện tượng phóng điện tự phát dọc theo các sợi thần kinh bị tổn thương. Các thuốc chống động kinh do phong toả được chức năng của kênh Na^+ nên đã ngăn được sự phóng điện tự phát này.

- Tác dụng không mong muốn: thường rất khác nhau:

Valproat natri (Depakine) được dung nạp tốt.

Carbamazepin (Tegretol): rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn), rối loạn về máu (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu suy tủy), rối loạn thần kinh (chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, nhìn đôi).

Phenytoin: viêm lợi quá sản, thiếu máu hồng cầu to (do thiếu acid folic), mệt mỏi, nhược cơ. Tác dụng giảm đau do thần kinh không được ưa dùng như carbamazepin.

- Chế phẩm và liều dùng:

Tên chung	Tên thương mại	Liều khởi đầu	Liều tối đa 24 giờ
Carbamazepin	Tegretol	200 mg	1600 mg
Clonazepam	Rivotril	0,5 mg	6 mg
Phenytoin	Di- Hydan	300 mg	600 mg
Valproat natri	Depakine	400 mg	2500 mg

Trong trường hợp một thuốc không có hiệu quả, có thể thay bằng thuốc khác. Bắt đầu từ liều thấp, tăng dần để tránh tác dụng không mong muốn của thuốc, nhất là ở người có tuổi.

SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU

Đau là một cảm giác chủ quan, phụ thuộc rất nhiều vào trạng thái thần kinh tâm thần của từng người. Các thuốc giảm đau có hai nhóm lớn: thuốc giảm đau loại opioid (nhóm thuốc phiện) và thuốc giảm đau không phải loại opioid.

Thuốc loại opioid là loại giảm đau mạnh, nhưng chỉ vài lần dùng là có thể gây nghiện, vì vậy phải hết sức cân nhắc. Loại không phải opioid thường có tác dụng không mong muốn là chảy máu đường tiêu hóa cho nên xu hướng hiện nay là nghiên cứu sản xuất các thuốc ức chế ưu tiên enzym COX-2, tuy nhiên các tai biến về tiêu hóa, thận, vẫn còn, khi dùng kéo dài cần theo dõi; tai biến tim mạch lại gia tăng.

Do aspirin ức chế mạnh nitric oxyd synthetase nên làm giảm nitric oxyd (NO) nội sinh, vì vậy nhiều tác giả đang nghiên cứu tổng hợp các thuốc CVKS có chứa nitric oxyd như nitroxybutyl ester và nitrosothiol- CVKS. NO là chất trung gian nội sinh có chức phận bảo vệ niêm mạc và tiết chất nhầy của dạ dày. Các thuốc CVKS giải phóng NO có thể là giải pháp tốt cho phòng tai biến tiêu hóa do thuốc CVKS.

Vì vậy, chiến lược điều trị đau nói chung cần tuân thủ một số nguyên tắc sau:

1. Chọn thuốc

Phụ thuộc vào bản chất của đau và cường độ của đau.

Với đau do ung thư, Tổ chức Y tế Thế giới (1986) đã khuyến cáo uống thuốc theo bậc thang giảm đau (analgesic ladder).

Bậc 1: Thuốc giảm đau không opioid: paracetamol, CVKS dùng cho đến liều điều trị tối đa.

Bậc 2: Dùng phối hợp thêm với codein, oxycodon. Hoặc thuốc giảm đau hỗ trợ: thuốc chống trầm cảm, thuốc chống động kinh.

Bậc 3: Thuốc giảm đau loại opioid "mạnh" hơn: morphin, hydromorphon, methadon... để thay cho opioid "yếu" trong khi vẫn tiếp tục dùng thuốc CVKS.

Bảng 9. Sử dụng các thuốc thích hợp cho từng loại đau

Loại đau	Thuốc giảm đau
Nhức đầu	Paracetamol- Aspirin
Bong gân	Paracetamol- Aspirin
Đau sau nhổ răng	CVKS- Paracetamol + codein
Đau thần kinh tọa nhẹ	Paracetamol + codein/ dextropropoxyphen*
Đau thần kinh tọa nặng	Dihydrocodein/ buprenorphin
Đau sau mổ từ trung bình đến nặng	Dihydrocodein/ buprenorphin + CVKS
Nhồi máu cơ tim cấp	Morphin
Đau kinh nguyệt	Morphin + Diamorphin
Đau xương do di căn ung thư	Acid mefenamic
Đau dây thần kinh tam thoa	Opioid + CVKS
Bệnh thần kinh do đái tháo đường	Carbamazepin, chống trầm cảm
Đau do Herpes	Carbamazepin, chống trầm cảm
Migraine	Chống trầm cảm
	Cấp tính:
	Aspirin/ paracetamol + metoclopramid
	Ergotamin
	Dự phòng:
	Pizotifen
Đau nhiều cơ do bệnh thấp	Corticoid

* Dextropropoxyphen đã bị rút khỏi thị trường Pháp, Anh, New Zealand,... từ 1011.

Đối với đau do các nguyên nhân khác tiến triển dần dần cũng nên sử dụng "bậc thang" giảm đau này: đau nhẹ dùng bậc 1; đau mạnh hơn dùng bậc 2; khi đau trở nên rất mạnh thì dùng bậc 3. Tuy nhiên, khi đau mạnh cấp tính có nguyên nhân rõ ràng như gãy xương, sau mổ, sỏi thận... thì phải dùng ngay các thuốc giảm đau mạnh loại morphin để tránh sốc và các ảnh hưởng xấu của đau đến tiến triển của bệnh. Các đau cấp tính loại này chỉ dùng thuốc vài lần nên không đáng ngại hậu quả gây nghiện của thuốc.

Thuốc dùng điều trị triệu chứng đau

(Chế phẩm và liều lượng xin xem phần "Các chế phẩm thuốc").

(1). CVKS: cho đau nhẹ và trung bình

Aspirin

Paracetamol

Các CVKS khác

(2). *Thuốc phối hợp opioid + CVKS*: cho đau nhẹ và trung bình

Codein + Paracetamol

Codein + Aspirin

Dihydrocodein + paracetamol

Dextropropoxyphen + paracetamol

(3). *Các opioid*

– Cho đau nhẹ và trung bình

Buprenorphin

Codein

Dextropropoxyphen

Dihydrocodein

Tramadol

– Cho đau nặng

Buprenorphin

Diamorphin

Methadon

Morphin

Pethidin

Các opioid còn được chia thành ba loại theo cơ chế (bảng 10):

- Loại chủ vận thuần túy (agonistes purs): không có hiệu quả trần (tác dụng tăng theo liều) và không làm giảm hiệu quả của nhau khi dùng đồng thời.
- Loại chủ vận một phần (agonistes partiels).
- Loại vừa chủ vận vừa đối kháng.

Hai loại sau có hiệu quả trần (nghĩa là hiệu quả tăng đến một liều nhất định thì dừng, nếu tăng liều, hiệu quả không tăng thêm) và làm giảm hiệu quả của loại chủ vận thuần túy khi cho phối hợp.

Theo tác dụng giảm đau, còn phân biệt opioid mạnh và opioid yếu.

Bảng 10. Phân loại các opioid theo cơ chế

	Chủ vận thuần túy	Chủ vận một phần	Chủ vận - Đối kháng
Opioid mạnh	Morphin	Buprenorphin	Pentazocin
	Dextromoramid		Nalbuphin
	Methadon		
	Pethidin		
	Fentanyl		
	Hydromorphon		
Opioid yếu	Codein		
	Dextropropoxyphen		

2. Tối ưu hóa đường dùng thuốc

- *Cách dùng thông thường nhất là uống.*

Tuy nhiên, đường dùng tối ưu cho các thuốc giảm đau phụ thuộc bản chất và mức độ của đau, nguyên nhân và bệnh lý của đau.

Trên bệnh nhân có đau do ung thư tiến triển hoặc sau phẫu thuật lớn thì đường uống trở nên kém hiệu quả. Đó là do nhiều thuốc loại opioid bị chuyển hóa cao khi qua gan lần thứ nhất nên sinh khả dụng thấp và rất thay đổi theo từng cá thể, nồng độ trong máu dao động nhiều, khó xác định liều lượng và số lần dùng tối thiểu cần thiết. Hiện đang khắc phục bằng các chế phẩm morphin giải phóng chậm theo đường uống, hoặc tổng hợp các thuốc ít bị chuyển hóa ở gan, có thời gian bán thải dài như methadon.

Với các thuốc CVKS, sinh khả dụng theo đường uống không có trở ngại gì, nồng độ tối đa trong máu thường đạt được sau 1- 2 giờ.

- *Theo đường tiêm bắp*: thường dùng cho thuốc loại opioid, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 30- 60 phút. Nồng độ có tác dụng giảm đau dao động trong vòng 3- 4 giờ, do đó cũng gây nhiều bất lợi, cần cải tiến.
- *Kỹ thuật truyền tĩnh mạch liên tục*, duy trì được nồng độ thuốc tối thiểu ổn định (Stapleton, 1979), có thể làm giảm đau vài ngày cho bệnh nhân sau mổ. Sau này được dùng cả cho bệnh nhân có đau mạn tính do ung thư (Portenoy, 1986). Với kỹ thuật truyền, thường dùng opioid loại có thời gian bán thải ngắn (morphin) hơn là loại có t/2 dài (methadon) vì dễ chuẩn độ nồng độ trong máu hơn thời gian bán thải. White (1988) dùng kỹ thuật giảm đau do bệnh nhân tự kiểm tra (patient controlled analgesia- PCA) nhờ vào một bơm thuốc đã được chương trình hóa cả liều và khoảng cách giữa các liều bằng bộ vi xử lý. Các thuốc thường dùng là:

Tên thuốc	Liều giới hạn	Liều truyền cơ bản	PCA	Thời gian ngắt
Morphin 0,1%	3- 10 mg	0,5- 1,5 mg/ giờ	0,5 - 1,5 mg	6- 8 phút
Pethidin 1%	15- 50 mg	5 - 40 mg/ giờ	10- 20 mg	6- 8 phút
Fentanyl 0,1%	30- 100 mcg	10- 20 mcg/ giờ	10- 20 mcg	5- 6 phút
Tramadol	100 mg	12 mg/ giờ	10- 20 mcg	5- 6 phút

- *Tiêm thuốc ngoài màng cứng*: từ giữa thập kỷ 70 của thế kỷ trước, khi phát hiện có các receptor opioid ở sừng sau tủy sống, nhiều tác giả đã tiêm morphin vào ngoài màng cứng, thuốc khuếch tán vào dịch não tủy, phát huy tác dụng với liều tối thiểu mà không gây tác dụng toàn thân.

Tiêm morphin ngoài màng cứng một liều 5- 10 mg, tác dụng giảm đau rất tốt sau mổ duy trì được 12- 24 giờ. Với các opioid dễ tan hơn trong lipid (meperidin, fentanyl,

sufentanyl, methadon) thì khởi phát giảm đau nhanh hơn nhưng thời gian tác dụng lại ngắn hơn.

Tần suất tai biến ức chế hô hấp nặng là khoảng 1: 1000.

3. Cá thể hóa liều lượng thuốc dùng

Đặc điểm chung của việc sử dụng opioid để giảm đau là sự thay đổi rất lớn của các liều có tác dụng giảm đau tối ưu giữa các cá thể. Một mặt là do sự khác nhau về dược động học từ 30% đến 50% giữa bệnh nhân này với bệnh nhân khác; mặt khác là do sự khác biệt còn lớn hơn về đáp ứng dược lực học với thuốc.

Sau đây chúng tôi chỉ xin nêu ra một số cách dùng để độc giả tham khảo.

Trong đau cấp

Phụ thuộc vào cường độ đau: sau mổ, do chấn thương, nhồi máu cơ tim, cơn sỏi thận... Nếu phải dùng morphin, nên tiêm tĩnh mạch và cần chuẩn liều: 0,03 mg/kg cách nhau từng 10 phút cho đến khi đạt được giảm đau mà không có biểu hiện ức chế hô hấp. Liều đầu thường là 5- 10 mg, sau đó, cách 3- 4 giờ lại tiêm nhắc lại theo đường tĩnh mạch hoặc dưới da. Cần giám sát mạch- huyết áp, mức độ tỉnh táo, tần số hô hấp, mức độ giảm đau trước mỗi lần tiêm. Nếu có dấu hiệu yên dịu mạnh hoặc nhịp thở ≤ 9 nhịp/phút, cần cho thở oxy và tiêm naloxon 0,4 mg (nửa ống) vào tĩnh mạch.

Xin nhớ rằng đường tiêm tĩnh mạch an toàn hơn đường tiêm bắp vì khó lường trước được sự hấp thu theo đường tiêm bắp: khi tiêm tĩnh mạch liều 2,5- 5 mg, tác dụng tối đa cũng như tác dụng phụ ức chế hô hấp xuất hiện sau khoảng 15 phút; trong khi tiêm bắp, tác dụng tối đa chỉ thấy sau 30- 40 phút.

Trong đau mạn tính do ung thư

Khi đã phải dùng đến morphin, liều đầu tiên là *uống*, 60 mg/ngày chia làm 6 lần uống với loại giải phóng ngay, hoặc 2 lần

với loại giải phóng chậm. Trong trường hợp liều chưa đủ, cho thêm từng liều 10 mg loại giải phóng ngay. Liều hôm sau bằng tổng liều đã dùng cho ngày đầu chia làm 6 hay 2 lần dùng tùy theo loại thuốc giải phóng nhanh hay chậm. Nếu vẫn không đủ, có thể tăng liều tới 50% cho đến khi đạt được giảm đau mà không gây ảnh hưởng xấu tới hô hấp và sự tỉnh táo. Morphin không có "liều trần", có bệnh nhân đã dùng đến 1000 mg hoặc hơn trong ngày!

Ngoài ra, trong quá trình điều trị bằng liều cơ sở, đôi khi vẫn xảy ra những cơn đau kịch phát, cần điều trị bằng các liều điểm, liều xen kẽ để ngăn ngừa cơn đau mà không cần tăng liều cơ sở: cho morphin dạng tác dụng ngay với liều bằng 10% liều hàng ngày. Thời gian giữa hai liều xen kẽ không quá ngắn, ít nhất cũng trên 1 giờ. Nếu phải dùng quá 4 liều xen kẽ trong 1 ngày thì phải tăng liều cơ sở.

Trong khi dùng thuốc, luôn chú ý theo dõi và cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ. Hai trường hợp có thể gặp là tác dụng giảm đau kém hiệu quả mặc dầu đã tăng liều (hiện tượng quen thuốc) và xuất hiện tác dụng không mong muốn nặng. Thấy thuốc có thể cân nhắc để thay thế thuốc: hydromorphon hoặc fentanyl dạng cao dán.

Trong đau mạn tính không phải do ung thư

Các loại đau này thường là đau xương khớp, đau do thần kinh và da liễu. Trong một số trường hợp nặng, có thể sử dụng opioid liều thấp, kéo dài có thể có hiệu quả cải thiện được chất lượng cuộc sống. Theo "Khuyến cáo Limoges" (1999) của Hội nghiên cứu đau trong bệnh thấp (Pháp) thì liều đầu tiên là 10-30 mg morphin sulfat loại giải phóng chậm, uống 2 lần/ngày vào giờ cố định. Nếu cần điều chỉnh liều thì mỗi lần tăng nhiều nhất là 50% liều hàng ngày. Giám sát để đánh giá hiệu quả và tác dụng không mong muốn để xác định liều tối ưu. Có thể bổ sung bằng thuốc giảm đau paracetamol hoặc morphin loại tác dụng ngay nếu có những cơn đau mạnh.

THUỐC CHỐNG VIÊM STEROID

(Glucocorticoid)

Corticoid là hormon vỏ thượng thận, xuất phát từ chũ (adrenal) cortex. Do công thức hóa học có nhân sterol nên còn gọi là *corticosteroid*. Đó là tên chung cho các hormon của vỏ thượng thận.

Về mặt chức năng, vỏ thượng thận được chia thành hai vùng:

- *Vùng ngoài hay vùng cuộn*, bài tiết hormon điều hòa thăng bằng điện giải (mineralocorticoid), đại diện là aldosteron, chịu sự điều khiển chính của angiotensin II và nồng độ K^+ ngoài tế bào.
- *Vùng trong hay vùng bó- lưới*, bài tiết hormon điều hòa chuyển hóa glucose (glucocorticoid) là cortisol (hydrocortison) và androgen, chịu sự điều khiển của ACTH tuyến yên.

Trong phần này chỉ nói về *glucocorticoid* (cortisol). Trong thực hành người ta thường sử dụng lẫn lộn các từ glucocorticoid, corticoid, steroid để chỉ cortisol và các dẫn xuất.

Lượng cortisol được sản xuất hàng ngày ở người là 10 mg/ngày (Esteban và cộng sự, 1991), theo chu kỳ sinh học, nồng độ cao nhất trong huyết tương là 8 giờ sáng và thấp nhất là 4 giờ chiều.

	Cortisol	Aldosteron
- Lượng bài tiết trong điều kiện tối ưu	10 mg/ngày	0,125 mg/ngày
- Nồng độ huyết tương		
8 giờ sáng	16 μ g/ 100 ml	0,01 μ g/ 100ml
4 giờ chiều	4 μ g/ 100 ml	0,01 μ g/ 100 ml

1. Tác dụng sinh lý

Các tác dụng sinh lý là các tác dụng tương đương với lượng hormon được thượng thận bài tiết hàng ngày. Trong điều trị, phải dùng liều cao hơn rất nhiều lần mới có tác dụng dược lý, và vì thế cũng sẽ là nguồn gốc của các tai biến khi phải dùng kéo dài.

1.1. Trên chuyển hóa đường

Glucocorticoid kích thích gan tạo glucose từ các acid amin và glycerol, kích thích dự trữ glucose dưới dạng glycogen. Ở các mô ngoại biên, glucocorticoid làm giảm sử dụng glucose, tăng giáng hóa protein và phân huỷ mỡ để cung cấp acid amin và glycerol cho việc tân tạo glucose ở gan. Kết quả là làm tăng glucose máu, bảo vệ cho các mô mà năng lượng phụ thuộc vào glucose (não, tim).

Trong điều trị, glucocorticoid có thể gây ra hoặc làm nặng thêm bệnh đái tháo đường.

1.2. Trên chuyển hóa protid

Glucocorticoid làm giảm nhập acid amin vào trong tế bào, tăng acid amin tuần hoàn, dẫn đến teo cơ, thăng bằng nitơ âm. Do tăng dị hóa protid, nhiều mô bị ảnh hưởng: mô liên kết kém bền vững (gây những vạch rạn dưới da), mô lympho bị teo (tuyến hung, lách, hạch lympho), xương bị thưa do làm teo các thảm mô liên kết, nơi lắng đọng các chất vô cơ để tạo nên khung xương (do đó xương dài dễ bị gãy, đốt sống bị lún, hoại tử vô khuẩn cổ xương đùi).

1.3. Trên chuyển hóa lipid

Glucocorticoid vừa có tác dụng huỷ lipid trong các tế bào mỡ, làm tăng acid béo tự do; vừa có tác dụng phân bố lại lipid trong cơ thể, làm mỡ đọng nhiều ở mặt (khuôn mặt mặt trăng), ở cổ và nửa thân trên (như dạng Cushing), trong khi các chi và

nửa thân dưới thì teo lại. Có giả thiết giải thích rằng tế bào mỡ của nửa thân trên đáp ứng chủ yếu với tăng insulin do glucocorticoid gây tăng đường huyết, trong khi các tế bào mỡ ở các chi và thân dưới lại kém nhạy cảm với insulin và đáp ứng với tác dụng của các hormon huỷ lipid khác.

1.4. Trên chuyển hóa nước và điện giải

Tác dụng theo kiểu aldosteron, nhưng yếu hơn rất nhiều:

- Na^+ : làm tăng tái hấp thu Na^+ và nước tại ống thận, dễ gây phù và tăng huyết áp.
- K^+ : làm tăng thải K^+ (và cả H^+), dễ gây nhiễm base máu giảm K^+ (và cả nhiễm base máu giảm Cl^-).
- Ca^{2+} : làm tăng thải Ca^{2+} qua thận, giảm hấp thu Ca^{2+} ở ruột do đối kháng với vitamin D. Khuynh hướng làm giảm Ca^{2+} máu này dẫn tới cường cận giáp trạng phản ứng để kéo Ca^{2+} từ xương ra, càng làm xương bị thưa, làm trẻ em chậm lớn.
- Nước: nước thường đi theo các ion. Khi phù do aldosteron tăng thì glucocorticoid gây đái nhiều (như trong xơ gan) vì nó đối kháng với aldosteron tại thận.

1.5. Trên các cơ quan, mô

- Kích thích thần kinh trung ương, gây lạc quan (có thể là do cải thiện nhanh được tình trạng bệnh lý). Về sau làm bứt rứt, bồn chồn, lo âu, khó ngủ (có thể là do rối loạn trao đổi ion Na^+ , K^+ trong dịch não tủy). Gây thèm ăn do tác dụng trên vùng dưới đồi.
- Làm tăng đông máu, tăng số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nhưng làm giảm số lượng tế bào lympho do huỷ các cơ quan lympho.
- Trên ống tiêu hóa: glucocorticoid vừa có tác dụng gián tiếp, vừa có tác dụng trực tiếp làm tăng tiết dịch vị acid

và pepsin, làm giảm sản xuất chất nhầy, giảm tổng hợp prostaglandin E_1 , E_2 có vai trò trong việc bảo vệ niêm mạc dạ dày. Vì vậy, corticoid có thể gây viêm loét dạ dày. Tai biến này thường gặp khi dùng thuốc kéo dài hoặc dùng liều cao.

- Do ức chế cấu tạo nguyên bào sợi, ức chế các mô hạt, glucocorticoid làm chậm lên sẹo các vết thương.

2. Các tác dụng được dùng trong điều trị

Ba tác dụng chính được dùng trong điều trị là chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, các tác dụng này chỉ đạt được khi nồng độ cortisol trong máu cao hơn nồng độ sinh lý, đó là nguyên nhân dễ dẫn đến các tai biến trong điều trị. Vì vậy, trong trường hợp có thể, nên dùng thuốc tại chỗ để tránh tác dụng toàn thân và nâng cao hiệu quả điều trị đến tối đa. Cơ chế tác dụng của glucocorticoid rất phức tạp vì có nhiều tác dụng trên một tế bào đích, và lại có nhiều tế bào đích.

2.1. Tác dụng chống viêm

Glucocorticoid là thuốc chống viêm mạnh nhất và thường được dùng nhất trong các bệnh viêm cấp và mạn tính như hen, viêm mũi dị ứng, thấp khớp, lupus ban đỏ.

Thuốc tác dụng trên nhiều giai đoạn khác nhau của quá trình viêm do bất cứ nguyên nhân gì (cơ học, hóa học, nhiễm khuẩn, bức xạ...), vì vậy ngăn cản được các biểu hiện lâm sàng của viêm như sốt, tấy đỏ, sưng, đau.

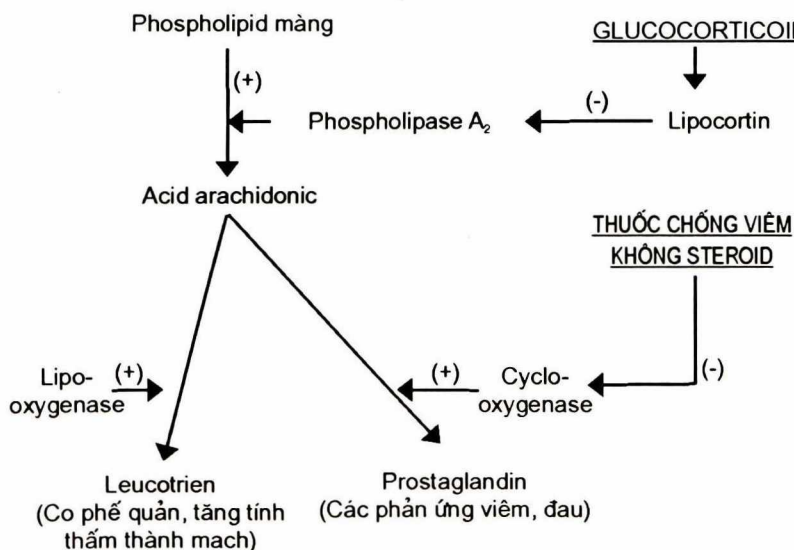
Ở giai đoạn sớm của viêm: glucocorticoid ức chế các yếu tố hóa ứng động và các cytokin thúc đẩy viêm như interleukin- 1 (IL- 1); interleukin- 6 (IL- 6), $TNF\ \alpha$ (yếu tố hoại tử u α) và interleukin- 8 (IL- 8), do đó làm giảm luồng đại thực bào và bạch cầu hạt kéo đến ổ viêm. Hơn nữa, glucocorticoid còn làm

giảm tiết các chất vận mạch như serotonin, histamin và do đó đối kháng với sự tăng tính thấm thành mạch.

Glucocorticoid ức chế phospholipase A_2 , làm giảm tổng hợp và giải phóng leucotrien, prostaglandin. Tác dụng này là gián tiếp vì glucocorticoid làm tăng sản xuất lipocortin, là protein có mặt trong tế bào, có tác dụng ức chế phospholipase A_2 . Khi phospholipase A_2 bị ức chế, phospholipid không chuyển được thành acid arachidonic.

Điều đó giải thích tác dụng chống viêm của glucocorticoid mạnh hơn tác dụng chống viêm của các thuốc CVKS vì các thuốc này chỉ ức chế được sinh tổng hợp PG mà thôi.

Glucocorticoid tác dụng ngay cả ở giai đoạn đang viêm: ức chế mạnh nitric oxyd (NO) synthetase, làm giảm sản xuất gốc tự do NO trong đại thực bào. Thuốc còn ức chế sản xuất các protease trung tính như collagenase, elastase.

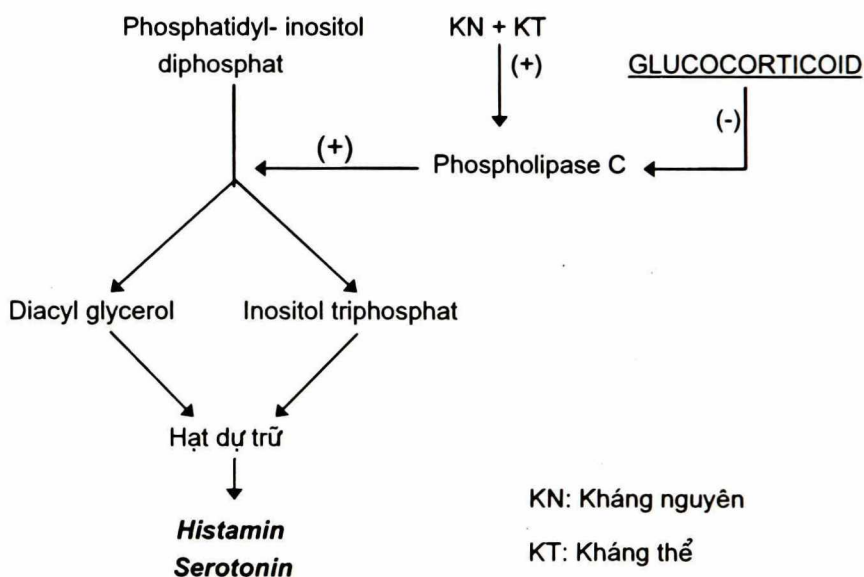


Hình 9. Sơ đồ vị trí tác dụng của glucocorticoid và thuốc chống viêm không steroid trong tổng hợp các prostaglandin

2.2. Tác dụng chống dị ứng

Các phản ứng dị ứng xảy ra do sự gắn của các IgE hoạt hóa trên các receptor đặc hiệu ở dưỡng bào (mastocyte) và bạch cầu ưa base dưới tác dụng của dị nguyên. Sự gắn đó hoạt hóa phospholipase C, chất này tách phosphatidyl- inositol diphosphat ở màng tế bào thành diacyl- glycerol và inositol triphosphat. Hai chất này đóng vai trò "người truyền tin thứ hai", làm các hạt ở bào tương của tế bào giải phóng các chất trung gian hóa học của phản ứng dị ứng: histamin, serotonin... (hình 10).

Bằng cách ức chế phospholipase C, glucocorticoid đã phong toả sự giải phóng trung gian hóa học của phản ứng dị ứng. Như vậy, IgE gắn trên dưỡng bào nhưng không hoạt hóa được những tế bào đó. Glucocorticoid là những chất chống dị ứng mạnh.



Hình 10. Sơ đồ tác dụng chống dị ứng của glucocorticoid

2.3. Tác dụng ức chế miễn dịch

Glucocorticoid tác dụng chủ yếu trên miễn dịch tế bào, ít ảnh hưởng đến miễn dịch thể dịch. Cơ chế của tác dụng đó là:

- Ức chế tăng sinh các tế bào lympho T do làm giảm sản xuất interleukin - 1 (từ đại thực bào) và interleukin - 2 (từ T_4).
- Giảm hoạt tính gây độc tế bào của các lympho T (T_8) và các tế bào NK (natural killer: tế bào diệt tự nhiên) do ức chế sản xuất interleukin - 2 và interferon gamma.
- Do ức chế sản xuất TNF (yếu tố hoại tử u) và cả interferon, glucocorticoid làm suy giảm hoạt tính diệt khuẩn, gây độc tế bào và nhận dạng kháng nguyên của đại thực bào.

Một số tác dụng này cũng đồng thời là tác dụng chống viêm.

Do ức chế tăng sinh, glucocorticoid có tác dụng tốt trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, bệnh Hodgkin.

3. Độc tính

Có hai loại độc tính thường gặp trong điều trị: một loại độc tính do dùng thuốc với liều cao hơn liều tác dụng sinh lý hoặc dùng liên tục và một loại xảy ra do ngừng thuốc.

3.1. Độc tính do dùng liều cao hoặc dùng liên tục kéo dài

3.1.1. Rối loạn nước và điện giải

Kiểm máu (nhiễm base), hạ kali, phù do giữ natri nên giữ nước, tăng huyết áp. Cần kiểm tra định kỳ, cho chế độ ăn giảm muối, bổ sung kali. Chọn các chế phẩm không giữ natri nhiều (như Triamcinolon, Betamethason).

3.1.2. Nhiễm khuẩn

Vì glucocorticoid có tác dụng ức chế miễn dịch nên làm giảm sức đề kháng của cơ thể, làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc làm bộc lộ một bệnh lao tiềm tàng. Vì thế chỉ dùng glucocorticoid

khi biết chắc không có nhiễm khuẩn, hoặc nếu cần, dùng phổi hợp với kháng sinh, kháng nấm thích hợp.

3.1.3. Loét đường tiêu hóa, loét dạ dày

Glucocorticoid có thể gây chảy máu hoặc làm thủng ổ loét hiện có hoặc sẹo loét cũ. Khả năng gây loét mới của glucocorticoid vẫn còn là vấn đề tranh luận. Chỉ dùng glucocorticoid cho bệnh nhân không có tiền sử hoặc không bị loét đường tiêu hóa.

3.1.4. Nhược cơ và teo cơ

Thường xảy ra với các cơ gần gốc chi. Đặc biệt, trên những bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân hen hoặc có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, thuốc làm nhược cơ hô hấp có thể làm nặng thêm suy hô hấp. Từ khi có các chế phẩm thuốc có tác dụng kéo dài như Depomedrol, Kenacort đã gặp tai biến teo cơ đùi, thậm chí phải chống nạng hoặc ngồi xe lăn.

3.1.5. Thay đổi hoạt động tâm thần, tác phong

Tình trạng kích động, mất ngủ, thay đổi tâm trạng, sáng khoái... không loại trừ khả năng trên một số bệnh nhân, glucocorticoid có thể làm bộc lộ bệnh tâm thần tiềm ẩn.

3.1.6. Đục thủy tinh thể

Là một tai biến đã được xác định do dùng glucocorticoid liều cao hoặc kéo dài. Nhiều khi giảm liều hoặc ngừng điều trị, đục thủy tinh thể vẫn tiến triển. Vì vậy, khi dùng glucocorticoid kéo dài với liều tương đương với prednison 10- 15 mg/ngày thì rất cần kiểm tra mắt định kỳ.

3.1.7. Xốp xương

Là một tai biến thường gặp ở mọi lứa tuổi khi dùng glucocorticoid liều cao hoặc kéo dài. Khoảng 30- 50% bệnh nhân điều trị bằng glucocorticoid kéo dài dễ dẫn đến gãy xương tự phát do xốp xương, nhất là ở cổ xương đùi và cột sống.

Glucocorticoid làm giảm mật độ xương theo nhiều cơ chế: ức chế hormon sinh dục, giảm hấp thu calci ở ruột, ức chế tạo xương do ức chế tác động của tạo cốt bào (osteoblasts). Ngoài ra, do ức chế hấp thu calci từ ruột (do đối kháng với vitamin D) dẫn đến làm tăng thứ phát bài tiết hormon cận giáp trạng (PTH), là hormon gây tiêu xương (huy động calci từ xương vào máu).

Để ngăn ngừa xẹp xương do glucocorticoid cần phải:

- Kiểm tra đo mật độ xương nhất là ở gai sống và cổ xương đùi trong 6 tháng đầu và định kỳ.
- Chế độ ăn 1500 mg calci/ngày cùng với vitamin D 400 UI/ngày.
- Nếu không có chống chỉ định, nên dùng biện pháp hormon thay thế cho các nhóm bệnh nhân đặc biệt: estradiol cho phụ nữ tiền mãn kinh hoặc mãn kinh, testosterone cho nam khi có hạ testosterone máu.
- Hiện nay, một biện pháp có nhiều thành công là dùng biphosphonat: Alendronat uống 5- 10 mg/ngày; Hoặc Etidronat (Difosfen, Didronel) viên nén 200 mg, uống 5- 20 mg/kg/ngày trong 2 tuần. Uống theo chu kỳ có kiểm tra.

3.1.8. Hoại tử xương

Cũng là một tai biến thường gặp với glucocorticoid (Lane và Lukert, 1998). Đó là loại hoại tử vô mạch hoặc vô khuẩn (avascular, aseptic necrosis). Thường bị ở đầu xương đùi. Đau và cứng khớp thường là triệu chứng sớm nhất. Hoại tử xương thường tiến triển dần dần và nhiều bệnh nhân cuối cùng đã phải thay khớp.

3.1.9. Chậm lớn và chậm phát triển

Ở trẻ em, dù dùng với liều thấp cũng có thể dẫn đến chậm phát triển. Cơ chế chính xác chưa thật rõ, nhưng có thể điều trị bằng dùng hormon tăng trưởng.

Việc dùng glucocorticoid cho mẹ đang mang thai (như để kích thích sản xuất chất diện hoạt – surfactant – cho thai nhi non tháng) cần được đánh giá lại một cách nghiêm túc. Các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm đã cho thấy dùng glucocorticoid trước sinh đều có liên quan rõ rệt đến khe hở vòm miệng, rối loạn phát triển nơron dẫn đến bất thường về nhân cách cho trẻ sau này.

3.2. Độc tính do ngừng điều trị

Đang điều trị bằng glucocorticoid dài ngày, khi ngừng thuốc đột ngột có thể làm bệnh bùng phát lại, nhưng tai biến nặng hơn cả là suy thượng thận cấp do trục hạ khâu não- tuyến yên- thượng thận đã bị ức chế (Xem mục 6.1.1). Mức độ và độ dài của suy thượng thận sau điều trị glucocorticoid phụ thuộc vào từng cá thể nên khó xác định. Nhiều bệnh nhân phục hồi suy thượng thận sau vài tuần, vài tháng, tuy nhiên có người phải tới 1 năm hoặc hơn.

Để làm giảm nguy cơ suy thượng thận cấp do dùng glucocorticoid, nhiều phác đồ sử dụng thuốc đã được đề xuất sẽ được trình bày dưới đây. Nhìn chung, khi dùng glucocorticoid quá 2 tuần, phải được coi là có nguy cơ.

Ngoài hội chứng nặng suy thượng thận cấp do ngừng thuốc còn có thể gặp: sốt, đau cơ, đau khớp, khó chịu (malaise) và một hội chứng ít gặp nhưng đã thấy là giả u não (pseudotumor cerebri) gồm tăng áp lực nội sọ và phù gai mắt.

4. Dược động học

4.1. Hấp thu

Hydrocortison và các chế phẩm tổng hợp cùng loại đều uống được. Các ester tan trong nước của các thuốc trên được dùng theo đường tĩnh mạch. Các dạng dịch treo để tiêm bắp, có tác dụng kéo dài. Khi làm thay đổi nhỏ trong cấu trúc hóa học của

thuốc đã làm thay đổi được rất rõ rệt tốc độ hấp thu, thời gian khởi phát tác dụng và độ dài tác dụng của các chế phẩm thuốc.

Dùng glucocorticoid tại chỗ kéo dài như tiêm vào ổ khớp, vào túi kết mạc, bôi ngoài da, hoặc khí dung đường hô hấp, thuốc vẫn được hấp thu vào máu và có thể đủ gây ra hiệu quả toàn thân, kể cả ức chế trục tuyến yên- thượng thận.

4.2. Phân bố, chuyển hóa và thải trừ

Sau khi hấp thu, hơn 90% cortisol trong huyết tương được gắn thuận nghịch với protein, là CBG (corticosteroid- binding globulin) hay transcortin. CBG là một α - globulin do gan sản xuất, có ái lực cao với steroid vỏ thượng thận, đặc biệt là cortisol và các chất tổng hợp cùng loại; có ái lực yếu hơn với aldosteron.

Các glucocorticoid có hoạt tính sinh học đều có đường nối đôi ở vị trí 4- 5 ở vòng A và nhóm ceton ở C_3 (H.11). Thường có 2 loại phản ứng để làm mất hoạt tính của glucocorticoid trong cơ thể là khử đường nối đôi 4- 5, được thực hiện ở gan và cả ngoài gan; khử chức ceton ở C_3 thành dẫn xuất 3- hydroxy thì chỉ xảy ra ở gan.

Các chất chuyển hóa tan trong nước và thải trừ qua thận dưới dạng glucuro- hợp và sulfo- hợp.

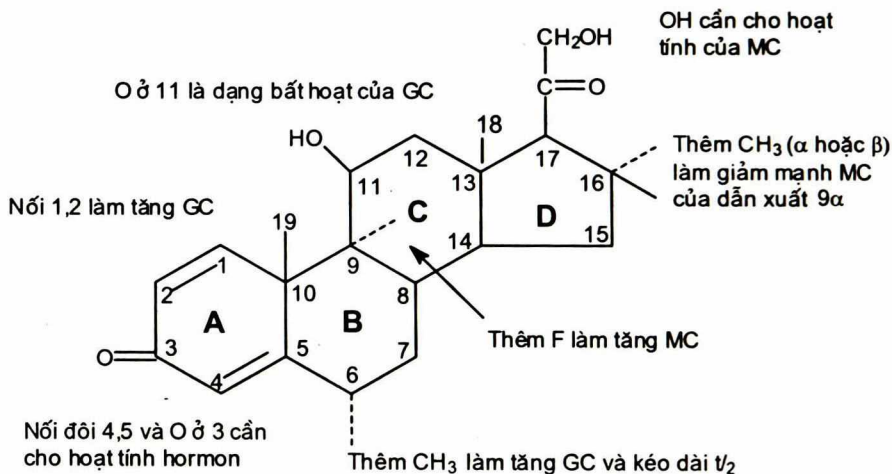
5. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Mọi corticoid dùng trong điều trị đều là dẫn xuất của cortisol hay hydrocortison (hormon thiên nhiên có OH ở vị trí 11). Bằng cách thay đổi cấu trúc của cortisol, ta có thể làm tăng rất nhiều tác dụng chống viêm và thời gian bán thải của thuốc, đồng thời làm giảm khả năng giữ muối và nước.

Đường nối đôi ở vị trí 4- 5 và nhóm ceton ở vị trí 3 rất cần cho hoạt tính của cả hai loại hormon chuyển hóa đường (glucocorticoid) và chuyển hóa muối (mineralocorticoid). Nhóm OH ở vị trí 11 β của vòng C chỉ cần cho hoạt tính của glucocorticoid, trong khi OH ở vị trí 21 thì lại tuyệt đối cần cho hoạt tính của mineralocorticoid.

- Vòng A: khi có thêm đường nối kép giữa vị trí 1- 2, tác dụng chống viêm tăng và giữ muối giảm (prednison, prednisolon).
- Vòng B: thêm $-\text{CH}_3$ ở vị trí 6α (methylprednisolon), hoặc F ở 9α , hoặc ở cả hai vị trí 9- 6α (fludrocortison, flucinonid), tác dụng chống viêm càng mạnh và kéo dài t/2. Nhưng F ở vị trí 9α lại làm tăng tác dụng giữ Na^+ .
- Vòng D: thêm $-\text{CH}_3$ hay $-\text{OH}$ ở vị trí 16α , làm giảm mạnh khả năng giữ muối của hợp chất 9α F nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng chống viêm (triamcinolon, dexamethason, betamethason).

Cấu trúc steroid có 4 vòng:



Hình 11. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của corticoid

GC: hoạt tính glucocorticoid (chống viêm)

MC: hoạt tính mineralocorticoid (giữ muối)

----: vị trí α , dưới mặt phẳng

— : vị trí β , trên mặt phẳng

Khi thay đổi cấu trúc hóa học của thuốc, ngoài sự thay đổi về tác dụng, thì được động học của thuốc, đặc biệt là thời gian bán thải của thuốc cũng thay đổi nhiều.

Bảng 11. Một số corticoid thường dùng

Tên thuốc	Tác dụng chống viêm	Tác dụng giữ Na ⁺	Chuyển hóa đường	Thời gian bán thải (giờ)	Liều tương đương (mg)
Cortisol (hydrocortison)	1	1	1	8- 12	20
Cortison (11 dehydrocortisol)	0,8	0,8	0,8	8- 12	25
Prednison (Δ^1 cortison)	4	0,8	4	12- 36	5
Prednisolon (Δ^1 cortisol)	4	0,8	4	12- 36	5
6 α - methylprednisolon	5	0,5	5	12- 36	4
Triamcinolon (9 α fluoro- 16 α hydroxyprednisolon)	5	0	5	12- 36	4
Betametason (9 α fluoro- 16 β methylprednisolon)	25- 30	0	25	36- 54	0,75
Dexametason (9 α fluoro- 16 α methylprednisolon)	25- 30	0	25	36- 54	0,75

Dựa vào thời gian tác dụng, các thuốc trong bảng 11 được chia làm ba loại: tác dụng ngắn (12 giờ), tác dụng trung bình (12- 36 giờ), tác dụng dài (36- 54 giờ). Một số chế phẩm dạng tiêm có tá dược là polyetylen glycol, glycorbat... làm thuốc thải trừ rất chậm, tùy theo bệnh và liều lượng, có thể chỉ tiêm 1 tuần, 2 tuần hoặc 1 tháng 1 lần, như Depomedrol (chứa methylprednisolon acetat 40 mg trong 1 ml), Rotexmedica, Kenacort (chứa 40 - 80 mg/ml). Tuy nhiên, loại này thường có nhiều tác dụng phụ như teo da, teo cơ, xốp xương và rối loạn nội tiết.

6. Áp dụng điều trị

Ngoại trừ điều trị thay thế khi thiếu hormon, việc sử dụng glucocorticoid phần lớn là dựa vào kinh nghiệm. Trước khi điều trị, cần nhớ một số nguyên tắc sau:

- Vì thuốc có nhiều tác dụng không mong muốn cho nên đầu tiên cần cân nhắc kỹ giữa nguy cơ và lợi ích khi dùng thuốc cho từng bệnh nhân.
- Với bất cứ một bệnh nhân nào và đối với từng bệnh nhân cần xác định liều thích hợp có hiệu quả điều trị bằng định kỳ đánh giá tiến triển của bệnh, tác dụng không mong muốn của thuốc để thay đổi liều. Nếu không phải là chống chỉ định thì một liều duy nhất dù hơi cao hoặc một đợt điều trị ngắn dưới 1 tuần thì thường là vô hại.
- Khi thời gian dùng thuốc kéo dài trên 1 tuần thì các tác dụng không mong muốn sẽ tăng cả về số lượng và cường độ, thậm chí có nguy cơ tử vong.
- Ngừng thuốc đột ngột sau một đợt điều trị dài thường có nguy cơ suy thượng thận cấp rất nguy hiểm.

6.1. Điều trị thay thế khi có thiếu hụt hormon

Suy tuyến thượng thận có thể là nguyên phát do tổn thương cấu trúc và chức phận của chính tuyến thượng thận và có thể là thứ phát do tổn thương của hạ khâu não hoặc tuyến yên.

6.1.1. Suy thượng thận cấp

- Thường do ngừng thuốc đột ngột sau đợt điều trị kéo dài.
- Triệu chứng: buồn nôn, nôn, đau bụng, mất nước, hạ natri máu, hạ kali máu, suy nhược, mơ màng, tụt huyết áp.
- Điều trị :

Bù thể tích tuần hoàn và muối: truyền tĩnh mạch dung dịch NaCl 0,9% ≥ 1 lít (có thể đến 5% trọng lượng cơ thể trong 24 giờ).

Glucocorticoid liều cao: hydrocortison 100 mg tiêm tĩnh mạch (liều cao, tiêm nhanh), sau đó truyền liên tục 100 mg mỗi 8 giờ trong ngày đầu. Những ngày sau khi tình trạng ổn định, thay bằng tiêm bắp hoặc uống 25 mg cách 6- 8 giờ. Tiếp tục điều trị như suy thượng thận mạn tính.

6.1.2. Suy thượng thận mạn tính

- Nguyên nhân: bệnh tự miễn của tuyến thượng thận, lao thượng thận, suy giảm miễn dịch mắc phải, chảy máu thượng thận.
- Triệu chứng: giống với các triệu chứng của cơn suy thượng thận cấp, nhưng mức độ nhẹ hơn nhiều.
- Điều trị: thường dùng hydrocortison 20- 30 mg/ngày. Cortison acetat không có hoạt tính, vào cơ thể, dưới tác dụng của enzym 11 - β - hydroxysteroid dehydrogenase mới chuyển thành cortisol có hoạt tính nên liều phải cao hơn một chút, 25- 37,5 mg/ngày.

Để có nồng độ cortisol trong máu đúng nhịp ngày đêm sinh lý, thường chia liều hàng ngày làm hai: 2/3 liều cho vào 8 giờ sáng và 1/3 cho vào 4 giờ chiều. Hoặc có tác giả cho ba liều: 10 mg vào 8 giờ, 5 mg vào 13 giờ và 5 mg vào 18 giờ.

6.2. Chỉ định trong các bệnh không phải nội tiết

Vì liều glucocorticoid thay đổi theo loại thuốc và bệnh lý của từng cá thể, cho nên để thuận tiện, chúng tôi giới thiệu liều của prednison cho dễ hình dung.

6.2.1. Viêm khớp, viêm khớp dạng thấp

Cần xác định rằng một khi đã chọn glucocorticoid để điều trị thì phải dùng kéo dài hàng năm. Liều đầu tiên cần phải đủ cao để ức chế bệnh nhanh chóng và làm tối thiểu hóa các hậu quả dẫn đến tổn thương mô học.

Với bệnh nặng, liều đầu dùng prednison 1 mg/kg/ngày chia làm 2- 3 lần, tiến đến liều 1 lần, giảm dần đến liều tối thiểu có hiệu quả tùy theo tiến triển lâm sàng.

Một số tác giả khuyên dùng glucocorticoid như là một tác nhân tạm thời chỉ để ngăn chặn cơn tiến triển của bệnh khi không đáp ứng với thuốc CVKS. Khởi đầu là 5- 10 mg/ngày hoặc có thể tới 20- 40 mg/ngày. Giảm 1 mg/ngày sau mỗi 2- 3 tuần.

Khi có triệu chứng quá nặng ở một vài khớp, có thể tiêm trực tiếp vào ổ khớp triamcinolon acetonid 5- 20 mg (chỉ làm ở bệnh viện, trong điều kiện vô khuẩn tuyệt đối).

6.2.2. Bệnh thấp tim

- Chỉ dùng glucocorticoid khi salicylat không có tác dụng.
- Bệnh nặng, glucocorticoid có hiệu quả nhanh. Liều prednison là 40 mg/ngày. Khi ngừng glucocorticoid, bệnh có thể trở lại. Nên phối hợp với salicylat.

6.2.3 Bệnh thận

- Hội chứng thận hư: glucocorticoid là thuốc điều trị hàng đầu cho cả trẻ em và người lớn. Liều đầu là 1- 2 mg/kg trong 6 tuần, giảm dần liều (hoặc cho liều cách nhật) trong 6- 8 tuần tiếp theo. Giảm protein- niệu xuất hiện trong 2- 3 tuần ở 85% bệnh nhân, trên 95% sẽ thuyên giảm trong vòng 3 tháng. Khi ngừng điều trị, bệnh tái phát biểu hiện bằng lại có protein-niệu. Nếu tái phát vài lần tức là đã *kháng steroid*, khi đó phải dùng thuốc ức chế miễn dịch khác như azathioprin, cyclophosphamid.
- Bệnh thận thứ phát sau lupus ban đỏ hệ thống cũng điều trị bằng glucocorticoid.
- Các bệnh khác như viêm cầu thận tăng sinh màng (membranoproliferative glomerulonephritis) và xơ cứng thành ổ (focal sclerosis) thì việc dùng glucocorticoid còn là vấn đề bàn cãi. Có tác giả khuyến thử dùng glucocorticoid với sự giám sát cẩn thận các chỉ số xét nghiệm chức năng thận: ví dụ dùng prednison 120 mg cách nhật trong 8- 10 tuần, sau đó giảm liều dần trong 1- 2 tháng.

6.2.4. Bệnh dị ứng

Nên nhớ rằng khởi phát tác dụng của glucocorticoid trong các bệnh dị ứng thường chậm. Bệnh nhân có phản ứng dị ứng nặng như sốc phản vệ thì đòi hỏi phải điều trị ngay bằng adrenalin 0,5 ml dung dịch 1: 1000 tiêm bắp hoặc tiêm dưới da (15 phút sau có thể tiêm nhắc lại).

Các biểu hiện của bệnh dị ứng có thời gian kéo dài ngắn như bệnh huyết thanh, mày đay, viêm da tiếp xúc, phản ứng với thuốc, ong đốt... thì có thể dùng các liều glucocorticoid thích hợp như là một thuốc bổ trợ. Trường hợp nặng có thể tiêm tĩnh mạch methylprednisolon 125 mg, cách 6 giờ/ lần.

Các bệnh dị ứng ít trầm trọng hơn thì kháng histamin là thuốc hàng đầu. Trong viêm mũi dị ứng có thể dùng corticosteroid phun vào mũi.

6.2.5. Hen phế quản

Glucocorticoid không làm giãn cơ trơn phế quản nên không tác dụng trên cơn hen. Thuốc chỉ có tác dụng chống viêm ở đường hô hấp: điều biến sự sản xuất cytokin và chemokin, ức chế tổng hợp leucotrien, prostaglandin, ức chế mạnh sự tích lũy bạch cầu ưa base, ưa acid và các bạch cầu khác tới mô phổi, làm giảm tính thấm thành mạch (Schleimer, 1998). Vì thế, hiện nay glucocorticoid là thuốc có hiệu quả nhất trong điều trị bệnh hen.

Trong cơn hen nặng phải nhập viện, mặc dù thời gian khởi phát của glucocorticoid là 6- 12 giờ, vẫn cần tiêm tĩnh mạch liều tấn công methylprednisolon 60- 120 mg cách 6 giờ/ lần, sau đó là uống prednison 40- 60 mg. Giảm liều dần và ngừng thuốc sau 10- 15 ngày.

- Cơn hen nhẹ hơn, uống prednison 40- 60 mg/ngày $\times$ 5 ngày. Sau đó giảm liều dần trong 1- 2 tuần.

Để tránh tác dụng phụ khi dùng đường toàn thân, hiện có các chế phẩm khí dung, mang lại hiệu quả tốt và an toàn hơn. Đó là beclomethason dipropionat (Becotid), triamcinolon acetonid, flunisolid, budesonid (Pulmicort) và fluticason propionat (Flixotid). Các thuốc này có khác nhau rõ về ái lực với receptor: trong đó fluticason và budesonid có ái lực mạnh hơn beclomethason nhiều. Tuy nhiên, với liều thích hợp, mọi loại chế phẩm đều có tác dụng như nhau trong điều trị hen.

Glucocorticoid dạng phun sương dùng cho dự phòng và khống chế hen hơn là để cắt cơn hen (để cắt cơn thì dùng thuốc cường β_2 adrenergic như Ventolin, Albuterol). Vì phải dùng dài ngày nên sự tuân thủ điều trị có ảnh hưởng quyết định đến kết quả. Một nghiên cứu của Haahtela và cộng sự (1994) dùng budesonid phun sương 600 $\mu\text{g} \times 2$ lần/ngày trong 2 năm, đã có tác dụng tốt và sau đó phần lớn bệnh nhân đã được giảm liều xuống 200 $\mu\text{g} \times 2$ lần/ngày, rồi 1/3 số bệnh nhân đã có thể ngừng thuốc hoàn toàn.

Cũng có thể dùng glucocorticoid đường toàn thân để điều trị hen cấp và mạn tính nặng. Trong hen cấp tính nặng, uống prednison 40- 60 mg/ngày $\times$ 5 ngày (trẻ dưới 1 tuổi, 1- 2 mg/ngày); có thể dùng thêm một tuần với liều giảm dần. Trong hen mạn tính, dùng liều uống cách nhật, giảm dần, nhưng nhiều tác giả cho rằng dùng dạng khí dung thì tốt hơn.

Bảng 12. Các tác dụng ngoại ý của corticoid khi dùng đường khí dung

Tác dụng ngoại ý	Nguy cơ*
- Ưc chế trục hạ khâu não- tuyến yên- thượng thận	Không thấy nguy cơ cho đến liều $\leq 1500 \mu\text{g/ngày}$ (người lớn) hoặc $\leq 400 \mu\text{g/ngày}$ (trẻ em)
- Tiêu xương	Bắt đầu có với liều $\approx 500 \mu\text{g/ngày}$
- Rối loạn chuyển hóa glucid và lipid	Có dấu hiệu lâm sàng với liều $>1000 \mu\text{g/kg}$
- Đục nhân mắt	Chưa được chứng minh
- Mỏng da	Đã thấy với liều 400- 2000 $\mu\text{g/ngày}$
- Ban xuất huyết	Tổn thương tăng theo liều 400- 2000 $\mu\text{g/ngày}$
- Khó phát âm	Thường ít hậu quả
- Nấm Candida	Tỷ lệ mắc $< 5\%$. Giảm nếu dùng ngắt quãng

* Tính theo liều lượng của budesonid hoặc beclomethason. Budesonid (Pulmicort, Rhinocort) là thuốc tổng hợp, có tác dụng mạnh hơn hydrocortison 200 lần nhưng sinh khả dụng theo đường uống lại rất thấp (10- 20%), vì vậy, thích hợp cho đường khí dung.

Độc tính:

Dùng thuốc đường khí dung để điều trị hen thì ít tác dụng ngoại ý hơn vì lượng thuốc vào máu ít. Tuy nhiên cần lưu ý rằng, một lượng thuốc khí dung vẫn bị bệnh nhân nuốt vào đường tiêu hóa và một lượng thuốc nữa được hấp thu từ phổi

vào máu và do thời gian điều trị kéo dài nên vẫn có tác dụng ngoại ý theo đường toàn thân (bảng 12).

Sau mỗi lần làm khí dung, thuốc đọng lại ở vùng hầu họng, sẽ có thể gây nấm vùng miệng- hầu, phát âm khó (dysphonia). Vì vậy, *cần súc miệng kỹ sau mỗi lần phun.*

6.2.6. Các bệnh mắt

- *Trong nhãn khoa, glucocorticoid được dùng để chống viêm*
 - Với các bệnh ở bên ngoài và vùng trước mắt, dùng thuốc tại chỗ. Thuốc có thể thấm vào thủy dịch đạt nồng độ điều trị khi nhỏ thuốc vào túi cùng kết mạc.
 - Với các bệnh vùng sau nhãn cầu, dùng thuốc đường toàn thân hoặc tiêm vào sau nhãn cầu (bao Tenon). Khi tiêm vào vùng sau nhãn cầu, có nhiều nguy cơ gây độc tính tại chỗ, tổn thương mô, thủng nhãn cầu, tổn thương thần kinh thị giác, tắc mạch trung tâm võng mạc, tổn thương võng mạc... Vì vậy cần được các thầy thuốc chuyên khoa giám sát.
- *Một vài dạng thuốc và cách dùng*
 - Dung dịch nhỏ mắt dexamethason natri phosphat 0,1%, cách 4 giờ nhỏ 2 giọt (trong thời gian thức) và dexamethason natri phosphat (dạng thuốc mỡ bôi mắt) trước khi đi ngủ.
 - Với viêm sau nhãn cầu, uống prednison (hoặc thuốc tương đương) 30 mg/ngày, chia làm nhiều lần.
- *Các tác dụng không mong muốn*
 - Tăng nhãn áp hoặc làm nặng thêm bệnh glôcôm. Glôcôm thường không hồi phục sau ngừng glucocorticoid. Vì vậy, khi dùng thuốc quá 2 tuần, phải kiểm tra nhãn áp.
 - Dùng glucocorticoid cho bệnh nhân bị viêm kết mạc do vi khuẩn, virus hoặc nấm có thể che lấp sự tiến triển của bệnh nhiễm khuẩn cho đến khi mất thị lực không hồi phục.

- Không được dùng glucocorticoid cho các tổn thương gây rách, xước, ăn mòn ở mắt vì thuốc làm chậm lành vết thương, dễ gây lan rộng nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, sau mổ glôcôm, việc bôi glucocorticoid tại chỗ lại có giá trị làm chậm liền sẹo vết thương (vô khuẩn) do đó làm giảm thâm nhiễm nguyên bào sợi, làm vết mổ liền sẹo tốt hơn.

6.2.7. Các bệnh ngoài da

- *Thuốc dùng ngoài*

Các glucocorticoid dùng ngoài da được chia làm 7 nhóm theo cường độ tác dụng giảm dần (bảng 13).

Nhiều bệnh viêm ngoài da đáp ứng với glucocorticoid. Việc chọn thuốc tùy thuộc vào cường độ tác dụng của thuốc, vị trí thương tổn, tình trạng bệnh lý. Sự hấp thu thuốc cũng tùy thuộc từng vùng da. Thường bắt đầu bằng thuốc tác dụng mạnh, sau đó dùng thuốc yếu hơn. Bôi thuốc hai lần mỗi ngày là đủ. Bôi nhiều lần hơn, tác dụng không tốt hơn, đôi khi còn dễ sinh tác dụng không mong muốn (Yohn và Weston, 1990).

Nhìn chung, hydrocortison hoặc thuốc tương đương là thuốc mạnh nhất cho vùng mặt và các vùng kín (nách, bẹn). Có thể xảy ra quen thuốc nhanh, khi đó cần thay bằng loại glucocorticoid khác, hoặc dùng thưa hơn, thuốc vẫn có tác dụng.

Có thể tiêm thuốc vào vùng tổn thương (intralesional injection) với chế phẩm ít tan của triamcinolon [*triamcinolon acetonid* (Kenacort 40) và *triamcinolon hexacetonid* (Aristospan)], thuốc sẽ tan dần, do đó tác dụng được kéo dài. Cách tiêm thuốc tại chỗ đặc biệt có tác dụng tại các vùng có mỡ, như viêm da đầu, viêm mô mỡ dưới da. Cũng có thể dùng cho những viêm da nông hơn nhưng để có nồng độ thuốc cao hơn, như điều trị vẩy nến, các nang viêm, lupus hình đĩa.

Tác dụng không mong muốn:

Tại chỗ: teo da, rạn da, điểm giãn mao mạch, chấm xuất

huyết, ban dạng trứng cá, viêm da quanh miệng, phát triển vi khuẩn và nấm da, mất màu da, nhiễm sắc tố da, trứng cá đỏ. Bôi thuốc vùng gần mắt có thể bị tăng nhãn áp, đục thủy tinh thể.

Bảng 13. Phân loại glucocorticoid dạng thuốc bôi

Nhóm thuốc (1)	Tên chung và dạng thuốc	Tên thương mại
1	Betamethason dipropionat: kem, pomat 0,05% (trong chất dẫn tối ưu)	Diprolen
	Clobetasol propionat kem, pomat 0,05%	Temovate
	Halobetasol propionat pomat 0,05%	Ultravate
2	Amcinonid pomat 0,1%	Cyclocort
	Betamethason dipropionat pomat 0,05%	Diprosone
	Fluocinonid kem, pomat, gel 0,05%	Lidex, Fludex
	Halcinonid kem, pomat 0,1%	Halog
3	Betamethason dipropionat kem 0,05%	Diprosone
	Betamethason valerat pomat 0,1%	Betatrex
	Triamcinolon acetonid pomat 0,1%, kem 0,5%	Aristocort
4	Amcinonid kem 0,1%	Cyclocort
	Flucinolon acetonid kem 0,2%	Synalar- HP
	Flucinolon acetonid pomat 0,025%	Synalar
	Hydrocortison valerat pomat 0,2%	Westcort
	Triamcinolon acetonid pomat 0,1%	Kenalog, Aristocort
5	Betamethason dipropionat thuốc rửa (lotion) 0,05%	Diprosone
	Betamethason valerat kem, thuốc rửa 0,1%	Betatrex
	Fluocinolon acetonid kem 0,025%	Synalar
	Hydrocortison valerat kem 0,2%	Westcort
	Triamcinolon acetonid kem 0,1%	Kenalog
	Triamcinolon acetonid kem 0,025%	Aristocort
6	Aclometason dipropionat kem, pomat 0,05%	Aclovat
	Desonid kem 0,05%	Tridesilon
	Fluocinolon acetonid kem, dung dịch 0,01%	Synalar
7	Dexamethason natri phosphat kem 0,1%	Decadron
	Hydrocortison kem, pomat, thuốc rửa 0,5%, 1,0%, 2,5%	Nutracort Penecort

(1) Nhóm 1 là mạnh nhất, các nhóm sau giảm dần.

Các chế phẩm trên thường được bào chế dưới các dạng khác nhau như thuốc mỡ (thích hợp với da khô), kem (da mềm, tổn thương có dịch rỉ, các hốc của cơ thể như âm đạo...), dạng gel (dùng cho vùng da đầu, nách, bẹn). Khi bôi thuốc, cần xoa đều thành lớp mỏng 1- 2 lần/ngày, theo đúng chỉ dẫn, nhất là thuốc có tác dụng mạnh.

Bảng 14. Các bệnh ngoài da được điều trị bằng glucocorticoid đường toàn thân

Điều trị dài ngày

- Các bệnh có bọt nước
 - Pemphigus thông thường
 - Bọng nước dạng pemphigus
 - Herpes thai nghén
- Bệnh mạch tạo keo
 - Viêm da cơ
 - Lupus ban đỏ hệ thống
 - Viêm đa sụn tái phát
 - Viêm mạch
- Bệnh Sarcoit

Điều trị ngắn ngày

- Viêm da tiếp xúc (cấp tính)
- Viêm da dị ứng
- Liken phẳng
- Viêm da tróc vảy
- Ban đỏ nốt

Bệnh đáp ứng với liều thấp vào lúc đi ngủ

- Bất thường về hormon
 - Trứng cá
 - Rậm lông (phụ nữ)
-

Toàn thân: khi dùng thuốc lâu, trên diện rộng, thuốc có thể được hấp thu vào máu, gây tác dụng không mong muốn toàn thân (xem mục 3. Độc tính), nhất là trên trẻ em làm chậm lớn. Các yếu tố làm tăng hấp thu thuốc là lượng thuốc dùng, diện tích vùng bôi thuốc, số lần bôi thuốc trong ngày, cường độ của thuốc và cách dùng (băng ép, bôi, tiêm vào vùng tổn thương). Để hạn chế những tác dụng phụ này, khi dùng triamcinolon acetonid chỉ nên giữ tổng liều dưới 20mg/ tháng.

- *Thuốc dùng đường toàn thân*

Dùng corticoid theo đường toàn thân được chỉ định cho các bệnh ngoài da theo bảng 14.

Nói chung, để tránh các tác dụng có hại của glucocorticoid khi dùng đường toàn thân, tốt nhất nên chỉ dành cho điều trị các bệnh cấp tính, hoặc bệnh ngoài da có đe dọa cho cuộc sống (xem mục 8. Những điểm cần chú ý khi dùng thuốc). Liều thường dùng là prednison 40 mg/ngày.

6.2.8. Bệnh đường tiêu hóa

Glucocorticoid có thể chỉ định cho những bệnh nhân đã được chọn lọc như viêm ruột kết mạn tính có loét, bệnh Crohn. Chỉ dùng glucocorticoid khi bệnh nhân đã thất bại với các phương pháp điều trị bảo tồn (nghỉ ngơi, dinh dưỡng, sulfasalazin).

Trong viêm kết mạc có loét nhẹ, thật lưu giữ hydrocortison 100 mg. Trong viêm cấp tính nặng hơn, uống prednison 1 liều duy nhất 40 mg/ngày. Liều cao hơn không thấy có hiệu quả hơn. Thường các triệu chứng chính được cải thiện trong 5 ngày, các triệu chứng khác sẽ mất dần trong 6 tuần tiếp theo. Kết quả có thể đạt tới 90%.

Ở bệnh nhân nặng, có sốt, chán ăn, thiếu máu... có thể dùng liều cao hơn: 60- 120 mg prednisolon/ngày. Cần thận trọng vì biến chứng thủng ruột hoặc viêm phúc mạc có thể xảy ra nhưng lại bị chính glucocorticoid làm lu mờ triệu chứng.

Với viêm ruột chỉ giới hạn tại trực tràng (viêm trực tràng) và đại tràng trái: thụt lưu giữ hydrocortison 100 mg/60 ml vào mỗi đêm, trong 2- 3 tuần. Thuốc có tác dụng tại chỗ tốt mà ít được hấp thu.

Hiện đang nghiên cứu các dẫn xuất ít được hấp thu để tránh tác dụng độc hại toàn thân, như prednisolon metasulfobenzoat, tixocortol pivalat, beclomethason dipropionat, budesonid.

Budesonid là glucocorticoid tổng hợp có tác dụng mạnh hơn hydrocortison 200 lần, nhưng bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần thứ nhất, sinh khả dụng theo đường uống là 10- 20%, dùng thuốc dưới dạng viên nang giải phóng chậm (9 mg/ngày), thuốc giữ được nồng độ tác dụng tại hồi tràng và đại tràng lên. Tuy nhiên, vì là thuốc mới nên còn cần đánh giá thêm.

6.2.9. Các bệnh gan

Việc dùng glucocorticoid trong các bệnh gan còn nhiều tranh cãi. Thuốc rõ ràng có tác dụng trong viêm gan tự miễn mạn tính: prednisolon với liều khởi đầu 40- 60 mg/ngày, giảm dần tới liều duy trì 7,5- 10 mg/ngày cho đến khi mức transaminase huyết thanh giảm đã cho kết quả tốt tới 80% trường hợp.

Vai trò glucocorticoid trong bệnh gan do rượu còn chưa được xác định.

Trong các bệnh gan nặng, nên dùng prednisolon vì prednison cần phải được chuyển hóa ở gan mới trở thành có hoạt tính.

6.2.10. Các bệnh ác tính

Vì glucocorticoid có tác dụng làm teo hạch lympho và ức chế sự phân bào của tế bào lympho, nên thuốc thường được dùng để điều trị bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em và u lympho ác tính.

Trong bệnh bạch cầu lympho cấp hoặc bệnh bạch cầu không biệt hóa ở trẻ em, glucocorticoid có thể cải thiện nhanh chóng các

triệu chứng lâm sàng và hồi phục huyết đồ tới 30% trường hợp. Tuy nhiên không duy trì được lâu. Tác dụng của glucocorticoid nhanh hơn các chất kháng chuyển hóa. Vì thế nên bắt đầu điều trị bằng prednison, vincristin rồi sau đó là anthracyclin, methotrexat hoặc L- asparaginase.

Glucocorticoid là một thành phần rất có giá trị trong công thức điều trị bệnh Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin, đa u tủy và bệnh bạch cầu lympho mạn tính.

Glucocorticoid đặc biệt có hiệu quả trong điều trị thiếu máu tan huyết tự miễn và giảm tiểu cầu trong bệnh bạch cầu lympho mạn tính.

Trong số các glucocorticoid, *dexamethason* dùng cùng với tia X trong điều trị các khối u ở vùng rất nhạy cảm như trung thất, não, tủy sống với liều 4- 6 mg, cách 6 giờ/ lần có hiệu quả nhanh chóng phục hồi chức năng thần kinh nếu có di căn não và phù nề liên quan đến khối u. Không nên ngừng thuốc đột ngột mà cần giảm liều dần dần theo đáp ứng lâm sàng.

6.2.11. Các bệnh khác

- Giảm tiểu cầu: prednison 0,5 mg/kg làm giảm khuynh hướng chảy máu. Trong trường hợp cần thiết có thể bắt đầu với liều cao 1- 1,5 mg/kg.
- Hồng cầu bị huỷ hoại do tự miễn (thiếu máu tan huyết có test Coombs (+)): prednison 1 mg/kg/ngày. Bệnh nặng, có thể dùng liều cao hơn, sau giảm liều dần theo tình trạng bệnh. Liều duy trì có thể kéo dài nhiều tháng.
- Ghép cơ quan: prednison 50- 100 mg khi ghép, phối hợp cùng các thuốc ức chế miễn dịch khác. Duy trì với liều thấp hơn.
- Tổn thương tủy sống: các thử nghiệm đa trung tâm đã cho thấy hiệu quả điều trị tổn thương cấp tính tủy sống

trong vòng 8 giờ với liều cao methylprednisolon: bắt đầu bằng 30 mg/kg truyền với tốc độ 5,4 mg/kg/ giờ trong 23 giờ (Bracken và cộng sự, 1997). Cơ chế của tác dụng bảo vệ thần kinh với liều cao này là do glucocorticoid ức chế tác dụng độc hại của gốc tự do được giải phóng ra trong thương tổn tế bào do thiếu máu.

7. Chống chỉ định

- Mọi nhiễm khuẩn hoặc nấm chưa có điều trị đặc hiệu.
- Loét dạ dày- hành tá tràng, loãng xương.
- Viêm gan virus A và B và không A không B.
- Chỉ định thận trọng đái tháo đường, tăng huyết áp.

8. Những điểm cần chú ý khi dùng thuốc

- Khi dùng glucocorticoid thiên nhiên (cortisol, hydrocortison) phải ăn nhạt. Đối với thuốc tổng hợp, ăn tương đối nhạt.
- Luôn cho một liều duy nhất vào 8 giờ sáng. Nếu dùng liều cao thì 2/3 liều uống vào buổi sáng, 1/3 còn lại uống vào buổi chiều.
- Tìm liều tối thiểu có tác dụng.
- Kiểm tra định kỳ nước tiểu, huyết áp, điện quang dạ dày và cột sống, glucose máu, kali máu, thăm dò chức phận trục hạ khâu não- tuyến yên- thượng thận.
- Dùng thuốc phối hợp: tăng liều insulin đối với bệnh nhân đái tháo đường, phối hợp kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn.
- Chế độ ăn: nhiều protein, calci và kali; ít muối, đường và

lipid. Có thể dùng thêm vitamin D như Dedrogyl 5 giọt/ngày (mỗi giọt chứa 0,005 mg 25- OH vitamin D₃).

- Tuyệt đối vô khuẩn khi tiêm glucocorticoid vào ổ khớp.
- Sau một đợt dùng kéo dài (trên một tháng) hoặc với liều cao khi ngừng thuốc đột ngột, bệnh nhân có thể chết đột ngột do suy thượng thận cấp: các triệu chứng tiêu hóa, mất nước, giảm natri và giảm kali máu, suy nhược, ngủ lịm, tụt huyết áp.

Hiện có xu hướng dùng liều cách nhật, giảm dần, có vẻ "an toàn" cho tuyến thượng thận hơn. Một số thí dụ:

- + Đang uống prednison 40 mg/ngày: có thể dùng 80 mg/ngày, cách nhật; giảm dần 5 mg mỗi tuần (hoặc giảm 10% từng 10 ngày).
- + Đang dùng 5- 10 mg/ngày; giảm 1 mg/ tuần.
- + Đang dùng 5 mg/ngày; giảm 1 mg/ tháng.
- + Một phác đồ điển hình cho bệnh nhân dùng liều prednison duy trì 50 mg/ngày có thể thay như sau:

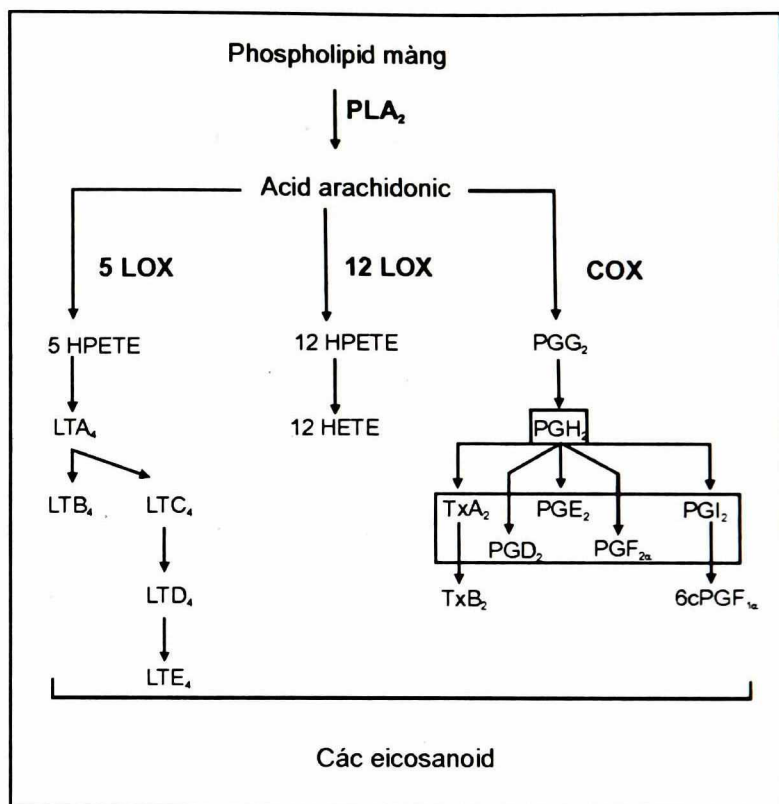
Ngày 1:	50 mg	Ngày 7:	75 mg
Ngày 2:	40 mg	Ngày 8:	5 mg
Ngày 3:	60 mg	Ngày 9:	70 mg
Ngày 4:	30 mg	Ngày 10:	5 mg
Ngày 5:	70 mg	Ngày 11:	65 mg
Ngày 6:	10 mg	Ngày 12:	5 mg

CÁC PROSTAGLANDIN

Năm 1930, hai nhà phụ khoa người Mỹ Kurzrok và Lieb đã nhận xét thấy tinh dịch người gây co thắt rất mạnh tử cung người. Vài năm sau, Goldblatt (người Anh, 1933) và Von Euler (người Thụy Điển, 1935) đã nghiên cứu tác dụng dược lý của hoạt chất lấy ra từ tinh dịch, đặt tên là prostaglandin (PG) vì nghĩ rằng nguồn gốc của chất đó là từ tuyến tiền liệt (prostate). Sau này thấy rằng PG còn được sinh tổng hợp trong nhiều mô khác như tử cung, phổi, não, nhãn cầu, tụy, thận...

1. Sinh tổng hợp và các prostaglandin

PG được sinh tổng hợp ngay tại màng tế bào. Màng tế bào chứa nhiều phospholipid, dưới tác dụng của phospholipase A₂ của màng, sẽ giải phóng ra acid béo tự do không bão hòa, chứa 20 nguyên tử C là acid arachidonic, hay còn gọi là acid eicosa- 5, 8, 11, 14- tetraenoic, acid prostanoic. Acid arachidonic khi được giải phóng ra sẽ trở thành cơ chất cho nhiều enzym để tạo ra các chất chuyển hóa khác nhau: các prostaglandin, các leucotrien dưới tên gọi chung là các eicosanoid (hình 12).

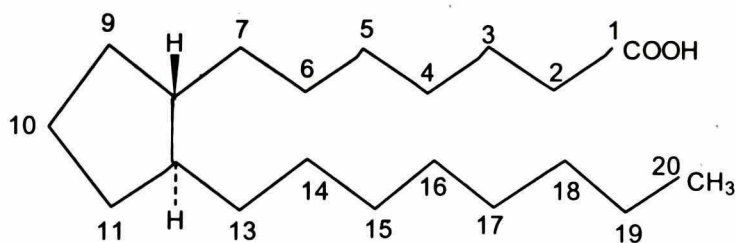


Hình 12. Các đường chuyển hoá của acid arachidonic

PLA₂ (phospholipase A₂) – 5 LOX (5 lipoxygénase) – 12 LOX (12 lipoxygénase) – COX (cyclo – oxygénase) – PGG₂(prostaglandin G₂) – PGH₂ (prostaglandin H₂) – TxA₂ (thromboxan A₂) – TxB₂ (thromboxan B₂) – PGD₂ (prostaglandin D₂) – PGE₂ (prostaglandin E₂) – PGF_{2α} prostaglandin F_{2α} - PGI₂ (prostacyclin) – 6 c PGF_{1α} (6 ceto prostaglandin F_{1α}) – HPETE (acid hydroperoxyeicosatétraénoic) – HETE (acid hydroperoxyeicosatétraénoic) – LTA₄, B₄, C₄, D₄, E₄ (leucotrien A₄, B₄, C₄, D₄, E₄).

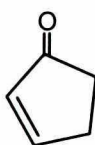
2. Cách phân loại và vai trò sinh lý của prostagladin

Acid arachidonic, chất tiền thân của PG có 20 nguyên tử C gồm một vòng 5 cạnh và hai chuỗi nhánh.

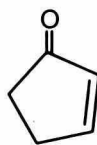


acid arachidonic (acid prostanoic)

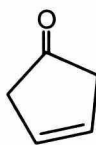
Theo cấu trúc của vòng 5 cạnh, chia các PG thành các nhóm đặt tên theo chữ cái: PGA, PGB...



PGA



PGB



PGC



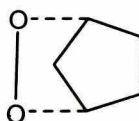
PGD



PGE



PGF



PGG/H
(endoperoxyd)

Trong mỗi nhóm, các PG lại được phân biệt bằng các số viết sau chữ cái. Số đó chỉ số đường nối đôi của chuỗi bên, như PGA_1 , PGE_2

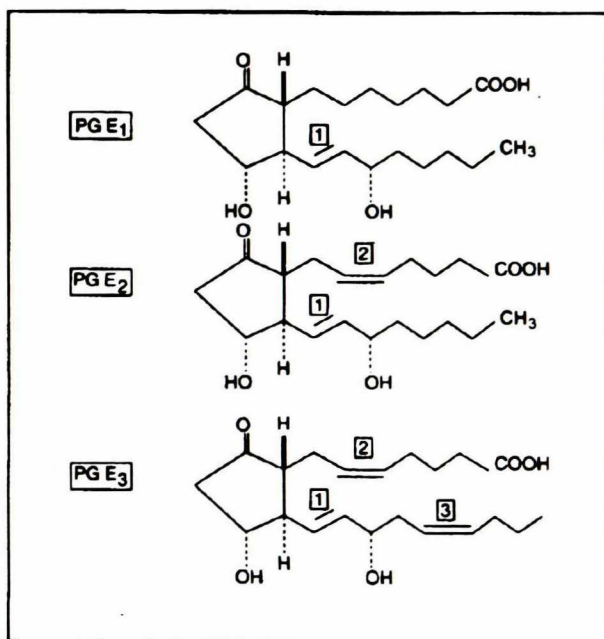
Loại 1 có một đường nối đôi ở giữa $C_{13} - C_{14}$

Loại 2 có hai đường nối đôi giữa $C_{13} - C_{14}$ và $C_5 - C_6$

Loại 3 có ba đường nối đôi giữa C_{13} - C_{14} ; C_5 - C_6 và C_{17} - C_{18}

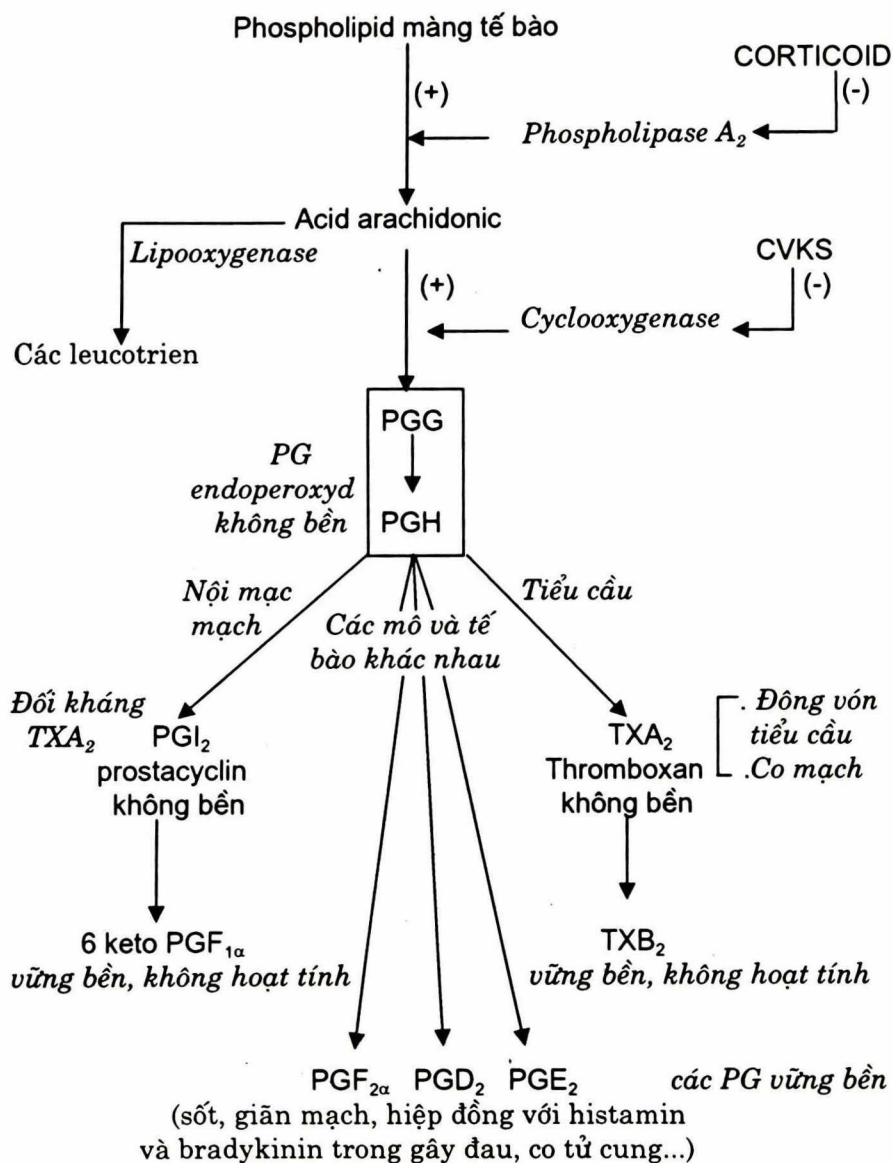
Tất cả các PG đều có OH ở C_{15} , dưới mặt phẳng của phân tử (biểu thị bằng nét.....; nếu trên mặt phẳng là nét đậm —) (hình 13).

Khi 2 chuỗi nhánh không ở cùng trên một mặt phẳng, nếu chuỗi có mang COOH ở dưới mặt phẳng thì được gọi quy ước là PG_α (như $PGF_{2\alpha}$). Ngược lại là β . Trong tự nhiên không thấy PG_β .

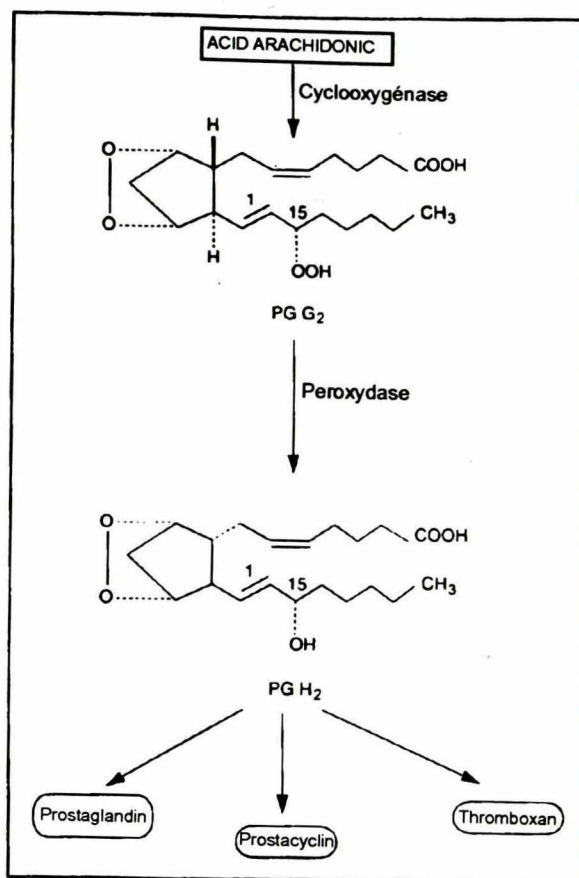


Hình 13. Các loại prostaglandin

Hình 14 tóm tắt quá trình tổng hợp PG từ phospholipid màng tế bào. Corticoid ức chế phospholipase A₂ nên ức chế sự tạo thành acid arachidonic, do đó ức chế tổng hợp cả PG và leucotrien. Còn thuốc CVKS do ức chế cyclooxygenase nên chỉ ức chế tổng hợp PG; acid arachidonic vẫn được tạo thành nên có thể sẽ tăng tổng hợp leucotrien, gây tác dụng phụ của thuốc CVKS (như cơn hen giả).



Hình 14. Sơ đồ quá trình tổng hợp PG



Hình 15. Vị trí tác động của peroxydase trong sinh tổng hợp PG

John Vane (1971) phát hiện cơ chế tác dụng của các thuốc chống viêm không phải steroid (CVKS) là do ức chế cyclooxygenase (COX) nên làm giảm tổng hợp PG tại ổ viêm. Sau này nhiều tác giả thấy rằng nhiều thuốc chống viêm có tác dụng như nhau nhưng tác dụng phụ lại rất khác nhau. Như vậy chắc còn phải có sự khác nhau trong quá trình ức chế tổng hợp PG. Quả nhiên, ít lâu sau Masferrer và cộng sự (1992) đã chứng minh sự có mặt của

một COX mới, và phân biệt 2 loại COX- 1 (PGH synthetase 1-PGHS- 1) và COX- 2 (PGHS- 2). Xem thêm phần “Cơ chế chung của thuốc CVKS” trang 50 trong phần “Thuốc giảm đau không phải morphin” để biết thêm về COX – 1 và COX – 2.

3. Chuyển hóa của prostaglandin

Các mô luôn luôn tổng hợp và giải phóng ra một lượng cơ sở PG. Lượng PG này có thể tăng lên rất cao dưới tác dụng của các kích thích khác nhau, đặc hiệu cho mỗi mô, thí dụ LH với buồng trứng, tinh hoàn; adrenalin với mô mỡ.

Trữ lượng PG trong từng mô cũng rất khác nhau và rất khó xác định vì chỉ có khoảng từng nanogam (1: 1.000.000 mg) trong 1g mô. Tinh dịch chứa nhiều PG, có khoảng 300 µg trong 1 ml. Theo Samuelson (1972), lượng PG được sản xuất ra hàng ngày ở phụ nữ là 50 µg và ở nam giới là 200 µg.

Các PG được tổng hợp, phát huy tác dụng sinh học và giáng hóa ngay tại mô. Vì vậy nó được coi là "hormon mô".

Các PG có rất nhiều tác dụng sinh lý, đôi khi trái ngược nhau. Là chất có hoạt lực mạnh nhất trong số các chất tự nhiên được biết cho đến nay. Nó có thể có tác dụng với nồng độ 10 picogam (1:1.000.000.000 mg) trong 1 ml in vitro, hoặc 10 nanogam cho 1 kg in vivo.

Các PG tỏ ra là những yếu tố điều hòa tinh tế tại chỗ của chuyển hóa tế bào. Tác dụng của PG mật thiết liên quan với AMP_c, các enzym vận chuyển ion, GMP_c, ATPase, phosphodiesterase... Khi màng tế bào bị tổn thương thì PG cũng bị mất tác dụng. Các tác dụng của PG, ngay cả tác dụng trên cơ trơn đều không bị ức chế bởi các thuốc phong tỏa hệ cholinergic, adrenergic, các thuốc kháng histamin hoặc kháng serotonin.

4. Tác dụng dược lý

4.1. Trên tim mạch

- Các PGE có tác dụng giãn mạch mạnh, nhất là mao động mạch, các cơ vòng trước mao mạch và cơ vòng sau mao tĩnh mạch. Các tĩnh mạch lớn không chịu ảnh hưởng của PGE. Tuy nhiên cũng thấy có co mạch ở vài nơi. Huyết áp thường giảm, lưu lượng máu tăng ở tim, thận và vùng tạng. Biên độ và tần số tim tăng do phản xạ hạ áp.
 - PGD_2 gây cả giãn mạch và co mạch. Ở nồng độ thấp, phần lớn các mạch đều giãn (mạch tạng, mạch vành và mạch thận), chỉ có mạch phổi lại co.
 - $\text{PGF}_{2\alpha}$ là chất gây co mạnh cả động mạch và tĩnh mạch phổi. Trên động vật thực nghiệm, $\text{PGF}_{2\alpha}$ gây tăng huyết áp, nhưng trên người, huyết áp không bị thay đổi nhiều.
 - PGI_2 gây giãn mạch hạ huyết áp mạnh hơn PGE tới năm lần. PGH_2 nhanh chóng chuyển thành PGI_2 khi qua phổi.
 - Thromboxan A_2 gây co mạch mạnh.
 - Leucotrien (LT): LTC_4 và LTD_4 gây hạ huyết áp do làm giảm thể tích tuần hoàn và giảm co bóp cơ tim (vì làm giảm lưu lượng mạch vành). Tác dụng quan trọng của LT là làm thoát huyết tương tại mao mạch mạnh hơn histamin tới 100 lần (Fuerstein 1984).
- Liều cao, làm co mao mạch và giảm thoát dịch.

4.2. Trên máu

- PGI_2 ức chế ngưng kết tiểu cầu *in vitro* với nồng độ từ 1-10 nM. PGI_2 được tổng hợp tại nội mạc mạch, có vai trò kiểm soát sự ngưng kết tiểu cầu, chống gây nghẽn mạch *in vivo*.

- TXA_2 là sản phẩm chuyển hóa chính của acid arachidonic tại tiểu cầu, có tác dụng làm ngưng kết tiểu cầu, ngược với tác dụng của PGI_2 và rất nhạy cảm với tác dụng ức chế của aspirin.
- LTB_4 là tác nhân hóa hướng động mạnh với bạch cầu đa nhân, bạch cầu ưa acid và bạch cầu đơn nhân. Các leucotrien khác không có tính chất này. Ở nồng độ cao, LTB_4 kích thích ngưng kết bạch cầu đa nhân, thúc đẩy sự vỡ hạt và tạo superoxid. LTB_4 thúc đẩy sự dính bạch cầu vào tế bào nội mạc mạch và sự di chuyển của các bạch cầu này xuyên qua nội mạc.
- PG ức chế chức phận và sự tăng sinh của lympho, kìm hãm đáp ứng miễn dịch. PGE_2 ức chế sự biệt hóa của lympho B, sự tăng sinh của lympho T và sự giải phóng các lymphokin.

4.3. Trên cơ trơn

4.3.1. Trên cơ trơn khí - phế quản

- Nhìn chung, các PGF và PGD_2 gây co và các PGE gây giãn. Tuy nhiên, đôi khi thấy PGE_1 và PGE_2 lại gây co.
- Prostaglandin peroxid (PGG_2 , PGH_2) và TXA_2 gây co.
- PGI_2 gây giãn và đối kháng với các tác nhân gây co khí phế quản khác.
- LTC_4 và LTD_4 gây co phế quản mạnh hơn histamin 100 lần cả *in vitro* và *in vivo*, đồng thời kích thích tiết dịch nhầy gây phù niêm mạc.

4.3.2. Trên tử cung

- Các PGF và TXA_2 gây co tử cung không chứa và chứa. Truyền tĩnh mạch $\text{PGF}_{2\alpha}$ cho phụ nữ có thai sẽ làm tăng trương lực và các cơn co phụ thuộc vào liều lượng.

- Các PGE làm giãn tử cung không chứa. Trên tử cung chứa từ quý 2 trở đi, PGE_2 gây co. Truyền tĩnh mạch PGE_2 và $\text{PGF}_{2\alpha}$ cho phụ nữ có thai sẽ làm tăng trương lực và co bóp tử cung theo liều.

Tính nhạy cảm của tử cung với PG tăng dần theo thai kỳ nhưng kém nhiều so với oxytocin.

4.3.3. Trên nhu động ống tiêu hóa

- Các PGE và F gây co thắt cơ dọc của dạ dày ruột, trong khi các cơ vòng thường lại giãn dưới tác dụng của PGE và co thắt với PGF. Buồn nôn, nôn, tiêu chảy và đau thắt bụng thường là tác dụng phụ khi dùng PGE, PGF để gây sảy thai.
- PGG, PGH, TXA_2 và PGI_2 gây co bóp ruột nhưng yếu hơn PGE, F.
- Các leucotrien gây co bóp ruột mạnh.

4.3.4. Trên sự bài tiết của dạ dày- ruột

PGE ức chế bài tiết acid của dạ dày dưới tác dụng kích thích của thức ăn, histamin hoặc gastrin. Mặt khác, kích thích sản xuất dịch nhầy và gây giãn mạch. Đó là tác dụng "bảo vệ" niêm mạc dạ dày chống lại các tác nhân gây loét.

4.4. Trên thận

- PGE_2 và PGI_2 làm tăng dòng máu đến thận, gây lợi niệu, tăng thải Na^+ và K^+ . Các PGE còn ức chế tái hấp thu nước của ADH. Cùng với PGI_2 và PGD_2 , PGE gây tiết renin do tác dụng kích thích trực tiếp lên các tế bào hạt cạnh cầu thận.
- TXA_2 làm giảm dòng máu đến thận, giảm sức lọc cầu thận.

4.5. Trên thần kinh trung ương

Đã có nhiều nghiên cứu nhưng vai trò của các PG trên thần kinh trung ương vẫn chưa thật sáng tỏ.

- PGE_1 , PGE_2 tác dụng ở vùng dưới đồi, gây sốt. Các thuốc CVKS ức chế tổng hợp tại đây nên có tác dụng hạ sốt.
- PGD_2 là một chất trung gian hóa học cần cho giấc ngủ (Urade và cộng sự, 1999).
- Trên các sợi dẫn truyền cảm giác đau: PGE và PGI_2 làm giảm ngưỡng đau, làm mất cảm đau tận cùng các sợi hướng tâm với các kích thích hóa học và cơ học. Tác dụng gây đau và duy trì đau mạnh hơn bradykinin và histamin. Trong quá trình viêm thấy tăng giải phóng PGE_2 , PGI_2 và cả LTB_4 , đều là những chất trung gian dẫn truyền đau.

5. Sử dụng prostaglandin trong điều trị

Mặc dù có nhiều nghiên cứu, nhưng việc ứng dụng PG trong điều trị còn rất hạn chế do PG là hormon của mô, được tổng hợp và tác dụng tại chỗ, tác dụng lại rất khác nhau cho nên khi dùng đường toàn thân thì thường có nhiều tác dụng không mong muốn; mặt khác, thời gian bán thải lại rất ngắn.

Hiện nay, PG mới chỉ được dùng trong một số trường hợp sau:

5.1. Gây sẩy thai và thúc đẻ

- *Carboprost (15 methyl $\text{PGF}_{2\alpha}$)*

Gây sẩy thai ở tuần thứ 13- 20: tiêm bắp sâu 250 μg , sau đó tiêm bắp 250- 500 μg cách nhau 1,5- 3,5 giờ.

Cầm máu tử cung sau đẻ; tiêm bắp sâu 250 μg , tiêm nhắc lại từng 15- 90 phút.

– **Dinoproston (Prostin E2- PGE₂)**

Gây sảy thai điều trị ở tuần 12- 20: viên thuốc đặt âm đạo 20mg, cách 3- 5 giờ đặt 1 viên.

Làm mềm cổ tử cung: Prepidil gel, có 0,5 mg PGE₂ trong 3g thuốc.

– **Misoprostol (Cytotec):** chất tổng hợp tương tự PGE₁ (xem mục 5.2).

Trong những năm gần đây, nhiều nhà sản khoa trong và ngoài nước đã và đang nghiên cứu sử dụng misoprostol để phá thai và để gây chuyển dạ trên thai đủ tháng do thuốc có tác dụng làm chín muồi cổ tử cung và gây cơn co tử cung. Kết quả thu được rất đáng khích lệ. Tuy nhiên, những nghiên cứu này vẫn chưa khẳng định được độ an toàn cũng như liều lượng và đường dùng thuốc (đặt dưới lưỡi, đặt hậu môn, đặt âm đạo, uống ...). Misoprostol không đắt, dễ bảo quản ở nhiệt độ phòng và tương đối ít tác dụng không mong muốn.

5.2. Bảo vệ niêm mạc dạ dày

Misoprostol (Cytotec), chất tổng hợp tương tự PGE₁ (15 deoxy- 16 hydroxy- 16 methyl PGE₁), được dùng trong lâm sàng để dự phòng tổn thương niêm mạc tiêu hóa do dùng thuốc CVKS.

Niêm mạc dạ dày tổng hợp 2 PG chính là PGE₂ và PGI₂ có tác dụng ức chế sản xuất acid, kích thích bài tiết mucin và bicarbonat, đồng thời cải thiện được dòng máu của niêm mạc dạ dày. Vì thế PGE được coi là có hiệu quả bảo vệ tế bào (cytoprotective effect) ở thành dạ dày.

Misoprostol được hấp thu nhanh, bị chuyển hóa nhanh ở gan thành misoprostol acid vẫn còn hoạt tính. Tác dụng ức chế sản xuất acid ở dạ dày xuất hiện sau 30 phút, đỉnh huyết tương đạt được sau 60- 90 phút và duy trì được 3 giờ.

Liều 100- 200 μg ức chế, làm giảm bài tiết dịch vị acid cơ sở 85- 95%.

Tác dụng không mong muốn: tiêu chảy, đau quặn bụng (30%) xuất hiện sau 2 tuần và thường tự khỏi trong vòng 1 tuần.

Không dùng cho phụ nữ có thai do tác dụng co bóp tử cung của thuốc.

5.3. Điều trị liệt dương

PGE_1 (Alprostadil) được tiêm trực tiếp vào thể hang, làm giãn mạch và cường dương, duy trì được khoảng 1- 3 giờ.

Chế phẩm: Caverject, lọ bột pha tiêm 10- 20 μg + bơm kim tiêm chứa 1 ml nước pha tiêm. Chỉ dùng dưới sự giám sát trực tiếp của bác sĩ.

5.4. Duy trì thông ống động mạch

Ống động mạch của trẻ sơ sinh rất nhạy cảm với tác dụng giãn mạch của PGE_1 . Trong một số bệnh tim bẩm sinh của trẻ sơ sinh, có thể cần duy trì thông ống động mạch tạm thời để chờ phẫu thuật.

PGE_1 (Alprostadil) truyền tĩnh mạch 0,05- 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$. Tai biến ngừng thở khoảng 10% nhất là trẻ lúc đẻ nặng dưới 2 kg.

5.5. Điều trị tăng huyết áp phổi nguyên phát

Là bệnh hiếm gặp chưa rõ nguyên nhân, hay gặp ở người trẻ, luôn dẫn đến suy tim phải, tiên lượng rất xấu. Trước đây điều trị bằng ghép phổi hoặc ghép tim- phổi. Hiện nay dùng PGI_2 (epoprostenol; Flolan) kéo dài có thể làm chậm hoặc tránh được phẫu thuật. Thuốc được truyền liên tục vào tĩnh mạch trung tâm bằng bơm truyền xách tay.

6. Triển vọng của prostaglandin

Trong thập kỷ qua, các nhà khoa học đã hiểu biết thêm được rất nhiều về vai trò của eicosanoid (các prostaglandin và các leucotrien) trong sinh lý và bệnh lý của người. Việc tìm ra các chất ức chế chọn lọc COX- 2, ức chế sinh tổng hợp leucotrien, các receptor đối kháng, các chất đối kháng hoặc chất có tác dụng tương tự eicosanoid đang mang lại những thành công và khích lệ trong điều trị viêm, ung thư đại tràng, thuốc co bóp tử cung và điều trị nội khoa bệnh tăng huyết áp phổi nguyên phát.

Tuy nhiên, những hạn chế của việc sử dụng loại thuốc này trong điều trị vẫn còn là vấn đề sinh khả dụng và các tác dụng không mong muốn của thuốc. Những nghiên cứu trong tương lai đang nhằm hạn chế những tồn tại trên và chắc chắn sẽ mang lại những lợi ích điều trị quan trọng cho prostaglandin và leucotrien.

CÁC CHẾ PHẨM THUỐC

1. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI MORPHIN

Tất cả đều gây nghiện.

Buprenorphin

- Tên thương mại: Temgesic, Buprenex.
- Dạng thuốc: Viên đặt dưới lưỡi 0,2 mg; ống tiêm 0,3 mg/1ml buprenorphin hydroclorid.
- Liều dùng:

Ngậm dưới lưỡi 1- 2 viên.

Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 1 ống. Có thể dùng lại sau 6- 8 tiếng.

Tiêm tuỷ sống, ngoài màng cứng 1,2- 1,5 mcg/kg trong 7- 8 ml NaCl 0,9%.

Tiêm dưới màng nhện: 1,2 mcg/kg trong dung dịch glucose 10%- 4 ml (vì dùng dung dịch muối có thể làm tổn hại các receptor opioid).

Codein

- Dạng thuốc:

Viên nén: codein phosphat 10 mg, 30 mg, 60 mg.

Ống tiêm: 15, 30, 60 mg/ 1ml.

Loại kết hợp:

Dafalgancodein: viên nén gồm paracetamol 500 mg + codein phosphat hemihydrat 30 mg.

Effergal codein: viên nén gồm paracetamol 500 mg + codein phosphat 30 mg.

– Liều dùng và cách dùng:

Đau nhẹ và vừa: uống 30- 60 mg/ lần cách 4 giờ/ lần.

Trẻ em 1- 12 tuổi: 3 mg/kg chia làm 4 lần.

Tiêm bắp 30- 60 mg/ lần. Cách 4 giờ/ lần nếu còn đau.

Dextromoramid

– Tên thương mại: Palfium, Troxilan.

– Dạng thuốc: Viên nén 5 mg, thuốc đạn 10 mg.

Ống tiêm 5 mg/ 1 ml dextromoramid bitartrat.

– Liều dùng:

Uống 5 mg/ lần, cách 6 giờ uống 1 viên.

Tiêm bắp 5 mg/ lần, cách 6 giờ/ lần.

Fentanyl

– Tên thương mại: Sublimaze, Fetanest, Leptanal.

– Dạng thuốc: Fentanyl citrat.

Ống tiêm 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml (50 mcg/ml).

Lọ 20 ml, 30 ml và 50 ml (5 mcg/ml).

Miếng dán trên da, mỗi giờ giải phóng 25, 50, 75mcg.

- Liều giảm đau: 0,07- 1,4 mcg/ kg. Nếu cần, có thể tiêm nhắc lại sau 1- 2 giờ. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 100 lần.

Alfentanil

Ống tiêm 1 mg/ 2ml và 5 mg/ 10 ml.

Giảm đau kém fentanyl 7 lần, thời gian xuất hiện và kéo dài tác dụng bằng 1/3 fentanyl.

Methadon

- Tên thương mại: Phenadon, Dolophine.

- Dạng thuốc:

Viên nén 2,5 mg.

Thuốc đạn 5 mg.

Ống tiêm 5- 10 mg.

- Liều dùng:

Uống 2,5- 5mg, cách 6- 8 giờ/ lần nếu cần.

Tiêm bắp, dưới da 5 mg, cách 8 giờ/ lần.

Morphin

- Dạng thuốc:

Viên nén (giải phóng nhanh hoặc chậm): 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg dưới dạng muối sulfat.

Viên nang (giải phóng chậm): 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg dưới dạng muối sulfat.

Ống tiêm 10 mg/1ml, 20 mg/2ml dưới dạng muối hydroclorid hoặc muối sulfat.

Ống tiêm 2 mg/1ml, 4 mg/1ml và 10 mg/1ml không có chất bảo quản để tiêm ngoài màng cứng.

– Liều lượng và cách dùng:

Khởi đầu từ liều thấp theo đường uống, tùy theo tình trạng đau và cơ địa từng người bệnh. Liều đầu uống 60 mg/ngày. Nếu dùng loại giải phóng chậm thì cách 12 giờ uống 1 lần; nếu loại thông thường, cách 4 giờ/ lần.

Liều tiêm ngoài màng cứng là 0,05- 0,10 mg/kg (2- 5 mg).

Xem thêm tr.29

Nefopam

Tên thương mại: Acupan

- Dạng thuốc và liều dùng: Viên nén, viên bao 30mg. Mỗi lần uống 1 viên. Mỗi ngày 3-4 lần. Liều tối đa 300mg/24giờ. Ống tiêm 20mg/2ml. Tiêm bắp sâu 20mg mỗi 4-6 giờ. Không quá 120mg/24 giờ.

Pethidin (meperidin)

- Tên thương mại: Dolargan, Dolosal, Lidol, Pethidol, Demerol.
- Dạng thuốc: Ống tiêm 0,01g/ 2 ml.
- Liều dùng: 25- 100 mg tiêm bắp hoặc dưới da, cách 4 giờ có thể tiêm nhắc lại.

Propoxyphen (dextropropoxyphen)

- Tên thương mại: Antalvic, Darvon, Doraphen.
- Dạng thuốc:
Viên nén 65 mg, nang trụ 150 mg
Dạng kết hợp (Di- Antalvic) gồm: Propoxyphen 30 mg và Paracetamol 400 mg
- Liều dùng: mỗi lần uống 1 viên. Cách 6- 8 giờ uống 1 lần.

Tramadol

- Tên thương mại: Crispin, Tramal, Osmadol, Poltram.
- Dạng thuốc: ống tiêm 50 mg; viên nang 50mg.
- Liều dùng: 50- 100 mg/ngày, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều tối đa 400mg/ngày.

2. THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG PHẢI MORPHIN

(Thuốc chống viêm không phải steroid)

Aceclofenac

- Tên thương mại: Altrafam, Filexi, Intafenac.
- Dạng thuốc: viên nén bao phim 100mg.
- Liều dùng: người lớn uống 1 viên x 2 lần/ngày.

Aspirin (acid acetylsalicylic)

- Tên thương mại: Aspirin, Acifein, Aspirin pH8, Aspegic.
- Dạng thuốc: Viên nén 100 mg, 250 mg và 500 mg, viên sủi 1000 mg.

Aspegic (lysin acetylsalicylat) gói bột:

Aspegic 1000 (có 1800 mg lysin acetylsalicylat) tương đương 1000 mg aspirin.

Aspegic 500 (có 900 mg lysin acetylsalicylat) tương đương 500 mg aspirin.

Aspegic 250 (có 450 mg lysin acetylsalicylat) tương đương 250 mg aspirin.

Aspegic dạng tiêm:

Lọ chứa 900 mg lysin acetylsalicylat bột pha tiêm tương đương 500mg aspirin + ống dung môi 5 ml.

Aspirin pH 8:

Viên bao chứa 500 mg aspirin, tan trong đoạn hai của tá tràng. Uống cả viên.

Liều dùng:

Để giảm đau, không quá 3 g/ngày, chia làm 3- 4 lần. Để chống viêm, không quá 4g/ngày.

Loại tiêm 0,5- 1g/ngày, tiêm bắp sâu, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch, pha loãng trong dung dịch đẳng trương NaCl, glucose hoặc sorbitol.

Trẻ em cho uống aspegic gói bột pha trong nước đường, dưới 30 tháng tuổi 80 mg/kg/ngày; từ 30 tháng đến 15 tuổi 100 mg/kg/ngày tính theo aspirin, chia làm 3- 4 lần.

Celecoxib

Thuốc ức chế ưu tiên COX- 2.

- Tên thương mại: Celebrex.
- Dạng thuốc: Viên nén 100 mg. Viên nang 100, 200mg.
- Liều dùng:

Uống liều duy nhất 200 mg/ngày, hoặc mỗi lần 100 mg, ngày 2 lần.

Trong viêm khớp dạng thấp, có thể uống mỗi lần 100- 200 mg, mỗi ngày 2 lần.

Diclofenac

- Tên thương mại: Cataflam, Diclofenac sodium Lyka, Fenalgic, Neo- Pyrazon, Subside- P Voltaren.
- Dạng thuốc:

Viên nén bao phim 25 mg, 50 mg.

Viên nén giải phóng chậm 75 mg, 100 mg.

Thuốc đạn 50 mg

Ống tiêm 75 mg/ 3 ml

- Liều lượng :

Tuỳ tình trạng đau, uống từ liều thấp, tăng dần. Mỗi ngày uống 2- 3 lần. Liều tối đa không quá 150 mg/ngày.

Viên giải phóng chậm, mỗi ngày uống 1 viên 100 mg hoặc 2 viên 75 mg. Nếu đau nhiều về đêm và sáng sớm, nên uống thuốc vào buổi chiều.

Thuốc tiêm dùng mỗi ngày 1 ống tiêm bắp sâu. Có thể phối hợp với thuốc uống hoặc đạn, tổng liều trong ngày không quá 150 mg. Pha loãng trong 100- 500 ml NaCl 0,9%.

Dự phòng đau sau mổ: truyền liều đầu 25- 50 mg trong 15- 60 phút, sau đó truyền 5 mg/ giờ, tối đa tới 150 mg/ngày.

Đau nặng sau mổ: truyền 75 mg trong 30 phút đến 2 giờ. Có thể nhắc lại sau vài giờ. Tối đa tới 150 mg/ngày.

Etodolac

- Tên thương mại: Febret.
- Dạng thuốc: Viên nén bao phim 200 mg, 400 mg.
- Liều dùng: uống viên 200 mg/ lần. Liều tối đa 1200 mg/ngày

Etoricoxib

Thuốc ức chế ưu tiên COX-2.

- Tên thương mại: Arcoxia, Eoxy-H90/Eoxy-H120
- Dạng thuốc: viên nén, viên nén bao phim: 30, 60, 90, 120mg.
- Liều lượng: uống 1 viên (30...120mg)/lần/ngày.

Fenoprofen

- Tên thương mại: Nalfon, Nalgesic, Fenopron.
- Dạng thuốc: Viên nén 300 mg và 600 mg.
- Liều dùng: uống 300- 600mg/ lần × 4 lần/ngày.

Ibuprofen

- Tên thương mại: Artofen, Brufen, Dolgit, Novoprofen.
- Dạng thuốc: Viên nén 200 và 400 mg.
Thuốc đạn 500 mg.
- Liều dùng: 200- 400 mg × 3- 4 lần/ngày.

Indometacin

- Tên thương mại: Apo- Indometacin, Meko- Indocine.
- Dạng thuốc: Viên nén hoặc nang trụ 25 mg, 50 mg.
- Liều lượng: Dùng từ liều thấp 25 mg × 2 lần/ngày. Liều tối đa 1 ngày không quá 200 mg, chia làm 3- 4 lần uống.

Ketoprofen

- Tên thương mại: Profenid, BiProfenid, Ketofen, Apo-Keto SR.
- Dạng thuốc:
Nang trụ 40mg, 50 mg.
Viên nén tác dụng kéo dài (LP) 150 mg (Biprofenid).
Thuốc bột tiêm lọ 50 và 100 mg kèm dung môi.
- Liều dùng: Uống 50 mg. Mỗi ngày uống 2- 4 lần.
Tiêm bắp 50- 100 mg/ngày.

Ketorolac

- Tên thương mại: Tora - Dol.

- Dạng thuốc: Viên nén 10 mg.

Thuốc tiêm 15 và 30 mg/ml.

- Liều lượng:

Tiêm bắp 30- 60 mg.

Tiêm tĩnh mạch 15- 30 mg.

Liều uống 10- 30 mg.

Không dùng giảm đau trong sản khoa. Chỉ dùng cho giảm đau ngắn, không dùng quá 5 ngày nên không dùng cho đau nhẹ và đau mạn tính.

Meloxicam

- Tên thương mại: Mobic.
- Dạng thuốc: Viên nén 7,5 mg và 15 mg.

Ống tiêm 15 mg/ 1,5 ml.

- Liều dùng:

Uống mỗi ngày 1 lần 7,5 mg, tối đa 15 mg.

Tiêm bắp sâu 15 mg/ngày, chỉ dùng trong vài ngày đầu rồi chuyển sang dạng uống.

Naproxen

- Tên thương mại: Apranax, Prexan.
- Dạng thuốc: Viên nén 250 và 500 mg.

Thuốc đạn 250 và 500 mg.

- Liều dùng: mỗi lần uống hoặc đặt hậu môn 250- 500 mg. Mỗi ngày dùng 2 lần.

Paracetamol (acetaminophen)

- Tên thương mại: Paracetamol, Panadol, Dafalgan, Decolgen, Efferalgan, Alanxan, Acemol.
- Dạng thuốc:
 - Viên nén 100, 125, 300, 325 và 500 mg.
 - Thuốc đạn 60, 250, 500 mg.
 - Siro 120 mg/ 5 ml.
 - Acemol dung dịch uống 3%.
- Liều dùng:
 - Chỉ có tác dụng giảm đau và hạ sốt, không có tác dụng chống viêm.
 - Liều uống thông thường là 325- 1000 mg (đặt trực tràng là 650 mg). Tổng liều 1 ngày không vượt quá 4g.
 - Trẻ em 10 mg/kg cân nặng/ lần, không quá 5 lần/ 24 giờ.
 - Paracetamol dạng tiêm: xem trang.69 - 70.

Piroxicam

- Tên thương mại: Feldene, Felcam, Pirocam.
- Dạng thuốc: Viên nén, nang trụ 10 và 20 mg.
 - Thuốc đạn 10 và 20 mg.
 - Ống tiêm 20 mg/ 1 ml.
- Liều dùng:
 - Uống 1 lần/ngày 10- 30 mg.
 - Đau cấp: tiêm bắp 1 ống/ngày. Sau vài ngày, chuyển sang dạng uống hoặc thuốc đạn.

Rofecoxib

Thuốc ức chế ưu tiên COX- 2.

- Tên thương mại: Vioxx.
- Dạng thuốc: Viên nén 12,5 mg và 25 mg.
- Liều dùng:

Liều khởi đầu là 12,5 mg, tăng tối đa tới 25 mg/ngày.
Uống 1 lần.

Trong đau cấp tính và đau kinh nguyệt, uống tới 50 mg/ lần/ngày, nhưng không quá 5 ngày.

Sulindac

- Tên thương mại: Arthrocline, Clinoril, Sudac.
- Dạng thuốc: Viên nén 100 mg, 200 mg.

Thuốc đạn 200 mg.

- Liều lượng:

Liều tấn công 200 mg/ lần $\times$ 2 lần/ngày.

Liều duy trì 200- 400 mg/ngày.

Tenoxicam

- Tên thương mại: Tilcotil, Gesicam.
- Dạng thuốc: Viên nén 10- 20 mg.

Thuốc đạn 20 mg

Lọ bột đông khô 20mg + dung môi 2 ml.

- Liều dùng: Uống, đặt hậu môn hoặc tiêm bắp mỗi ngày 1 lần 20 mg.

Tolmetin

- Tên thương mại: Tolectin.
- Dạng thuốc: Viên nén 200 mg, 600 mg.
Viên nang 400 mg.
- Liều lượng:
Trong thấp khớp, liều 0,8 - 1,6g/ngày tương đương với aspirin 4- 4,5g/ngày hoặc indomethacin 100- 150 mg/ngày. Tolmetin được dung nạp tốt hơn aspirin.
Liều uống tối đa 1 ngày là 2 g, chia làm 4 lần.

3. THUỐC CHỐNG VIÊM STEROID (GLUCOCORTICOID)

Apo- prednison (prednison)

Viên nén 1 mg, 5 mg, 50 mg.

Tuỳ tình trạng và đáp ứng của bệnh nhân, khởi đầu với liều 5, 10 hoặc 20 mg/ngày.

Becotid (beclomethason dipropionat)

- Bình xịt định liều: 50 µg/ lần xịt × 200 lần xịt.
Dùng cho các trường hợp hen nặng đã thất bại với thuốc giãn phế quản; hen ở trẻ em (vì thuốc ít hấp thu vào máu).
Người lớn: 200 µg × 2 lần/ngày. Trường hợp nặng, bắt đầu với liều 600- 800 µg/ngày, giảm dần khi có đáp ứng.
Trẻ em: 50- 100 µg × 2- 4 lần/ngày.
- Viên nang xoay (Rotacaps): 100 µg × 10 vỉ × 10 viên + Rotahaler. Dùng hít qua dụng cụ kèm theo Becotid rotahaler.

Betnovate (betamethason- 17 valerat)

Kem 0,1% × 5g, 15g, 100g.

Điều trị chàm, ngứa, vẩy nến, viêm da thần kinh, liken phẳng, hăm, lupus ban đỏ.

Bôi một lớp mỏng vào vùng tổn thương, 2- 3 lần/ngày.

Có thể đặt băng ép qua đêm.

Celeston (betamethason)

Viên nén 500 mg × 100 viên.

Liều lượng tùy theo bệnh và thể trạng người bệnh, uống từ 0,250- 8 mg/ngày.

Dectancyl (dexamethason acetat)

Lọ 5 mg/ml × 3 ml. Thuốc tiêm.

Hoạt chất dexamethason dưới dạng dịch treo nên tác dụng kéo dài; 0,75mg dexamethason có tác dụng chống viêm tương đương 5 mg prednison.

Dùng tiêm tại chỗ trong các khoa xương khớp, thần kinh, mắt, tai mũi họng. Phải tuyệt đối vô trùng.

Depersolon (mazipredon)

Mazipredon HCl là dẫn xuất prednisolon tan trong nước. ống 30 mg/ml × 3 ống.

Dùng cho các trường hợp cấp tính: bỏng, chấn thương, sốc phẫu thuật hoặc nhiễm độc, sốc phản vệ, dị ứng nặng, cơn hen, đặc ứng nặng, suy thượng thận.

Tiêm liều duy nhất cho người lớn: tiêm chậm tĩnh mạch hoặc truyền 30- 90 mg (1- 3 ống). Có thể tiêm bắp sâu (tiêm

mông). Khi qua khỏi tình trạng cấp cứu, có thể củng cố bằng liều uống prednisolon giảm dần.

Trẻ em: 1-14 tuổi: 1- 2 mg/kg cân nặng.

2- 12 tháng : 3- 2 mg/kg cân nặng.

Cần tiêm chậm trong 3 phút.

Depo Medrol (methylprednisolon acetat)

Lọ 40 mg/ml dịch treo.

Dùng để tiêm bắp, tiêm trong bao hoạt dịch, tiêm vào mô mềm. Thuốc giữ lâu trong cơ thể, thời gian bán thải ($t/2$) là 139 giờ (gần 6 ngày) nên cần rất thận trọng, thường tiêm mỗi tuần 1 lần. Khi dùng, không được pha lẫn với dung dịch khác.

Tiêm tại chỗ: khớp lớn 20- 80 mg; khớp trung bình 10- 40 mg;

khớp nhỏ 4- 10 mg. Cách 1- 5 tuần hoặc lâu hơn mới tiêm 1 lần trong điều kiện thật vô khuẩn.

Tiêm bắp: 40- 120 mg mỗi lần, cách nhau 1- 4 tuần.

Dermovate (clobetasol propionat)

- Kem 0,05% × 5g, 15g, 100g.
- Pomat 0,05% × 5g, 15g, 100g.

Thuốc chỉ dùng điều trị ngắn ngày cho những bệnh khó trị như vẩy nến, chàm tái phát, liken phẳng, lupus ban đỏ.

Mỗi tuần dùng không quá 50g. Nếu phải dùng quá 4 tuần, cần kiểm tra mọi tác dụng độc hại.

Dexyl (dexamethason acetat)

Viên nén 0,5 mg × 120 viên.

Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1- 2 giờ, thời gian bán thải là 6 giờ.

Liều 0,75 mg dexamethason tương đương 5 mg prednisolon.

Bệnh cấp tính hoặc cơn cấp tính của bệnh mạn tính: người lớn uống 6- 16 viên; trẻ em 0,1- 0,3 mg/kg/ngày.

Bệnh mạn tính: người lớn 1- 3 viên/ngày; trẻ em 0,025 - 0,05 mg/ 5kg/ngày.

Uống trong bữa ăn. Giảm liều dần hoặc dùng liều gấp đôi nhưng cách nhật.

Diproson (betamethason dipropionat)

Kem 0,05%- 15g. Pomat 0,05%- 15g.

Bôi một lớp mỏng vào vùng da tổn thương 1- 2 lần mỗi ngày (sáng, tối).

Diprosan (betamethason)

Ống tiêm 1 ml- lọ 5 ml dịch treo.

Mỗi ml dịch treo có betamethason dipropionat tương đương betamethason 5 mg và betamethason natri phosphat tương đương betamethason 2 mg. Do là hỗn hợp của hai loại muối betamethason: một loại hòa tan, hấp thu nhanh (natri phosphat) và một loại tác dụng chậm (dipropionat) do chậm tan, vì thế Diprosan có tác dụng nhanh và kéo dài.

Liều dùng tùy theo bệnh và trạng thái của người bệnh. Tiêm nông sâu, khởi đầu là 1- 2 ml. Giảm dần xuống liều tối thiểu có tác dụng với khoảng cách thích hợp theo thoái triển của bệnh.

Elomet (mometason furoat)

- Thuốc nước 0,1%- 30 ml.
- Kem 0,1%- 5g, 15g, 50g.
- Pomat 0,1%- 5g, 15g.

Dùng trị các bệnh ngoài da có viêm và ngứa như vẩy nến, viêm teo da. Dùng được cho cả các tổn thương da đầu.

Nhỏ vài giọt thuốc nước lên vùng da tổn thương mỗi ngày 1 lần, xoa nhẹ cho đến khi ngấm hết thuốc. Bôi kem hoặc thuốc mỡ một lớp mỏng lên vùng tổn thương, ngày 1 lần.

Eumosone (clobetason butyrat)

Kem 0,05%- 15g.

Bôi ngoài da trị chàm có tác dụng mạnh hơn hydrocortison 1% nhưng kém hơn các chế phẩm tổng hợp khác. Dùng cho các viêm da khác (do nắng, dị ứng, côn trùng đốt...) hoặc điều trị duy trì giữa các đợt dùng thuốc bôi loại corticoid mạnh hơn.

Mỗi ngày bôi thuốc lên vùng da tổn thương 4 lần cho đến khi thấy đỡ thì giảm dần số lần bôi.

Eumovat (clobetason butyrat)

- Kem 0,05%- 5g, 15g, 25g, 100g.
- Pomat 0,05%- 5g, 15g, 25g, 100g.
- Dùng như Eumosone.

Flixotid (Fluticason propionat)

Bình xịt định liều 25 µg/ liều × 60 liều. Và các loại bình 60 liều với các mức liều 50 µg- 125 µg và 250 µg/ liều.

Có tác dụng chống viêm mạnh ở phổi, làm giảm các triệu chứng và cường độ cơn hen, ít ảnh hưởng đến trục yên-thượng thận ngay cả khi dùng lâu.

Thuốc ít được hấp thu qua đường uống, bị chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải là 3 giờ.

Thuốc được dùng với liều thích hợp cho từng tình trạng bệnh. Thời gian khởi phát hiệu quả trong vòng 4- 7 ngày. Để dự phòng, cần dùng liên tục ngay cả khi không có triệu chứng. Mỗi liều dùng ít nhất là 2 nhát bóp.

- Hen nhẹ: 100- 250 μg $\times$ 2 lần/ngày.
- Hen trung bình: 250- 500 μg $\times$ 2 lần/ngày.
- Hen nặng: 500- 1000 μg $\times$ 2 lần/ngày.
- Trẻ em > 4 tuổi: 50- 100 μg $\times$ 2 lần/ngày.

Tùy tình trạng bệnh, hiệu chỉnh liều xuống liều tối thiểu có hiệu quả.

Flucinol (Flucinolone acetoneid)

Kem 0,025% $\times$ 15g

Fluocinolone acetoneid là dẫn xuất hydrocortison tổng hợp có F ở vị trí 9, là thuốc mạnh nhất trong số các thuốc corticosteroid dùng ngoài da, vì vậy được chỉ định cho các bệnh ngoài da nhạy cảm với corticosteroid nhưng đã không đáp ứng với thuốc thông thường.

Hiệu quả của thuốc khi bôi duy trì được trong vòng 6- 8 giờ nên trong các bệnh cấp tính cần bôi 3 lần mỗi ngày. Bệnh da mạn tính chỉ cần bôi 1 lần/ngày.

Vì là thuốc mạnh, nên bôi thuốc thật mỏng. Dùng lâu có thể gây teo da (tránh dùng lâu trên vùng mặt) và ức chế trục tuyến yên- thượng thận.

Flucort (Fluocinolon acetonid)

- Thuốc nước 0,01% × 15 ml; gel 0,025% × 15g.
- Pomat 0,025% × 15g.
- Tác dụng và cách dùng: như Flucinol.

Hydrocortison (hydrocortison hemisuccinat natri - hydrocortison acetat vi tinh thể)

Ống bột 100 mg, lọ bột 100 mg. Kèm ống dung môi. Lọ 125 mg/ 5ml (loại vi tinh thể).

Hydrocortison hay cortisol là hormon vỏ thượng thận, có tác dụng chống viêm và giữ Na^+ . Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp thuốc được hấp thu rất nhanh, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 1 giờ và trở về mức ban đầu sau 3- 5 giờ.

Dùng cho các trường hợp cấp cứu: cơn hen cấp nặng, phù thanh quản, phù phổi cấp, sốc phản vệ, phù Quinck, suy thượng thận cấp.

Để tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, pha 2 ml dung môi vào ống/ lọ thuốc bột. Có thể trộn thuốc trong dung dịch dextrose hoặc nước muối sinh lý để truyền tĩnh mạch trong vòng 4 giờ. Không trộn với dung dịch khác.

- Hydrocortison hemisuccinat: Liều đầu: 10- 20mg/kg (hoặc 500- 1000 mg cho người lớn). Nếu cần, có thể tiêm nhắc lại. Liều cao là 30- 50 mg/kg (hoặc 2- 3 g/người) cho 1 lần tiêm.

Trẻ em: < 5 mg/kg.

- Hydrocortison acetat vi tinh thể chỉ dùng để tiêm bắp sâu (125- 250 mg/ngày) tiêm quanh khớp hoặc tiêm vào ổ khớp (5- 25 mg). Lắc kỹ trước khi dùng.

Các tác dụng phụ và tai biến của corticoid chủ yếu xảy ra khi dùng kéo dài, không thấy xảy ra khi dùng ngắn hạn.

Inflammid (budesonid)

Bình xịt định liều 50 µg/ liều- 100 µg và 200 µg/ liều.

Là thuốc chống viêm có hiệu quả nhất trong điều trị hen dùng dưới dạng thuốc xịt.

Budesonid bị chuyển hóa nhanh ở gan, sinh khả dụng theo đường uống chỉ là 11%, không thấy trong sữa mẹ.

Chỉ định tốt để ngăn ngừa cơn trong hen mạn tính.

Liều cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 400- 2400 µg/ngày chia làm 2- 4 lần. Liều duy trì 200- 400 µg × 2 lần/ngày. Khi cần có thể dùng tới liều 1600 µg.

Trẻ em 6- 12 tuổi: 100- 200 µg/ lần × 2 lần/ngày.

Liều duy trì tùy theo từng người, chọn liều tối thiểu có hiệu quả, mỗi ngày xịt thuốc 2 lần. Khi dùng liều cao phải giảm liều dần, không ngừng đột ngột.

Nếu dùng cùng thuốc giãn phế quản thì nên cho thuốc giãn phế quản trước vài phút để Inflammid dễ thấm vào cây phế quản đã giãn và giảm đến tối thiểu tác dụng phụ tại họng (ho, đọng thuốc).

Kenacort retard 40 (triamcinolon acetonid)

Kenacort retard 80

Ống chứa bột pha tiêm 40 mg/1 ml, 1ml/ ống và 80 mg/ 2 ml - 2ml/ ống

Thuốc tác dụng chậm, kéo dài.

Tiêm bắp: liều khởi đầu 40 - 120 mg, cách 7- 10 ngày tiêm 1 lần. Tiêm tại chỗ (quanh khớp, trong khớp): 10- 80 mg, cách 2- 3 tuần tiêm 1 lần.

Không tiêm tĩnh mạch, không tiêm tuỷ sống, không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em dưới 6 tuổi.

Lycortin- S (Hydrocortison natri succinat)

Lọ 100 mg thuốc bột, tan dễ trong nước.

Dùng trong các phản ứng dị ứng nặng, các loại sốc, suy thượng thận cấp, các tình trạng cấp cứu như nhồi máu cơ tim, phù não, viêm tắc thanh quản (croup), cơn lupus ban đỏ rải rác.

Liều dùng: pha 2 ml nước cất tiệt khuẩn vào lọ thuốc, lắc cho tan hoàn toàn. Không giữ thuốc dung dịch quá 4 giờ. Tiêm 1 lọ 100 mg vào tĩnh mạch hoặc bắp thịt. Ngày thứ nhất cách 6 giờ/ lần; ngày thứ 2 cách 8 giờ/ lần; các ngày sau cách 12 giờ/ lần.

Nếu dùng liều cao quá 1 ngày thì không được ngừng thuốc đột ngột. Những ngày sau giảm liều dần hoặc thay bằng thuốc uống, cũng giảm liều dần để tránh suy thượng thận cấp.

Medrol (methylprednisolon)

Viên nén 4 mg × 100 viên ; 16 mg × 50 viên.

Uống 4- 48 mg (3 viên × 16 mg)/ngày tùy theo loại bệnh. Tăng giảm liều theo nguyên tắc chung.

Prednisolon (prednisolon acetat)

Ống chứa dung dịch tiêm 25 mg/ml. Viên nén 5 mg.

Tiêm vào khớp 5 - 25 mg tùy kích cỡ khớp. Tối đa tiêm 3 khớp/ngày. Cách 1- 5 tuần mới tiêm 1 lần trong điều kiện tuyệt đối vô khuẩn.

Tiêm bắp 25- 100 mg × 1- 2 lần/ tuần.

Liều dùng cho viên nén; uống 5- 10 mg/ngày vào 8 giờ sáng, hoặc uống cách nhật. Trong bệnh thấp tim có thể

uống 1 mg/kg/ngày, uống liều 1 lần vào 8 giờ sáng, hoặc 2/3 liều vào buổi sáng, 1/3 liều vào 4 giờ chiều. Uống 7- 10 ngày, sau đó từng mỗi 5 ngày giảm 2,5 mg/ngày.

Pulmocort (budesonid)

Xem Inflammid.

Solu - cortef (hydrocortison natri succinat)

Lọ 100 mg/ 2 ml.

Xem Lycortin.

Solumedrol (methylprednisolon natri succinat)

Lọ 40 mg/ml.

- Trong cơ thể, cholinesterase thủy phân nhanh chóng methylprednisolon natri succinat thành methyl prednisolon tự do. Sử dụng cho các trường hợp nặng hoặc cấp tính.

Điều trị cấp tính: truyền chậm tĩnh mạch 30 mg/kg trong thời gian ít nhất là 30 phút. Nhắc lại sau 4- 6 giờ, cho đến 48 giờ.

Viêm khớp dạng thấp: 1g/ngày tiêm tĩnh mạch trong 1- 2- 3 hoặc 4 ngày, hoặc 1g/ tháng trong 6 tháng.

Dự phòng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư: tiêm tĩnh mạch 250 mg trong ít nhất là 5 phút trước khi khởi đầu dùng hóa trị liệu 1 giờ và khi ngừng thuốc.

Temprosone (betamethason dipropionat)

Gel 0,05%- 30g; kem 0,05%- 30g.

Có tác dụng chống viêm, giảm ngứa, co mạch. Chỉ định cho các bệnh ngoài da nhạy cảm với glucocorticoid. Bôi 1- 2 lần/ngày.

Temprovate (clobetasol propionat)

Kem 0,05%- 25 g.

Điều trị ngăn ngừa cho các bệnh ngoài da khó trị như vẩy nến, chàm tái nhiễm, liken phẳng, lupus ban đỏ dạng đĩa...

Bôi 2 lần/ngày. Vì là thuốc có tác dụng mạnh tại chỗ nên chỉ dùng từng đợt ngắn. Không dùng liên tục quá 4 tuần.

Xem thêm Dermovate.

Tricort (triamcinolon)

Viên nén 4 mg × 100 viên.

Liều khởi đầu cho người lớn là 8- 32 mg; cho trẻ em dưới 25 kg là 4- 12 mg. Khi có dấu hiệu thuyên giảm bệnh, mỗi 2 ngày giảm 2 mg để đạt liều duy trì tối thiểu có tác dụng.

Unicort- 100 (hydrocortison natri succinat)

Ống chứa bột pha tiêm 100 mg/ 5 ml × 10 lọ/ hộp.

Dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch trong các trường hợp cấp cứu cần glucocorticoid: cơn suy thượng thận cấp, sốc, phù thanh quản, cơn hen cấp.

Xem thêm Lycortin.

GIÁ: 44.000 Đ

In 1000 cuốn, khổ 14.5 x 20.5cm tại Công ty In Y học.
Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 20 - 2012/CXB/52 - 208/YH.
In xong và nộp lưu chiểu quý IV năm 2012.



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

CÁC THUỐC GIẢM ĐAU - CHỐNG VIÊM

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập:

ThS. VÂN ANH

Sửa bản in:

VÂN ANH

Trình bày bìa:

NGUYỆT THU



**THƯ VIỆN
HUYT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ