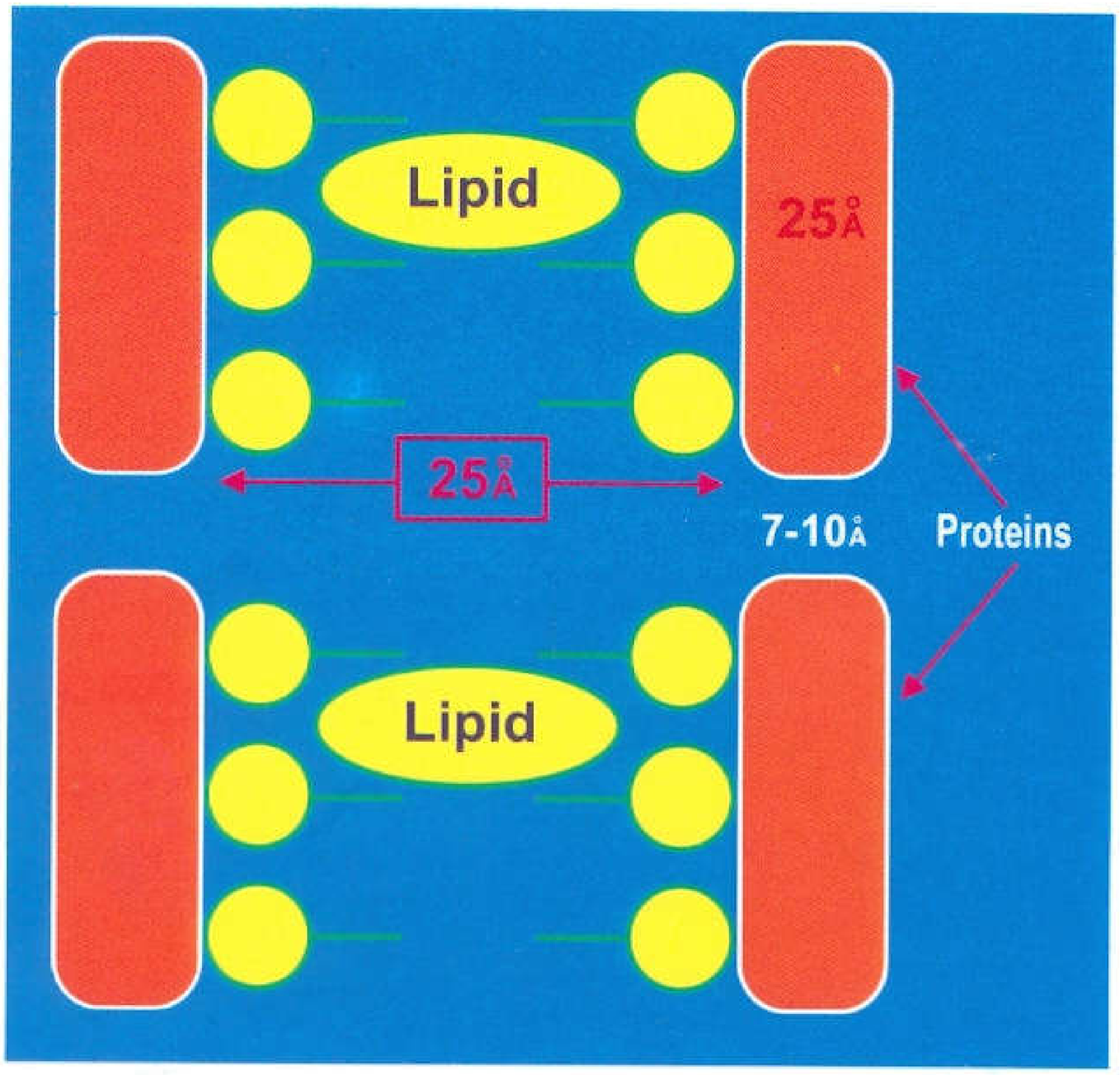
DH2.25

DƯỢC LÝ HỌC



Tập 2

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

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

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BỘ Y TẾ

DƯỢC LÝ HỌC

TẬP 2

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

Mã số: Đ.20.Y.06

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

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LỜI GIỚI THIỆU

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

Sách *Dược lý học - tập 2* được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Dược Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống, nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách *Dược lý học - tập 2* đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học chuyên ngành bác sĩ đa khoa của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2006, là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành Y tế trong giai đoạn 2006 - 2010. Trong quá trình sử dụng sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

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

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

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LỜI NÓI ĐẦU

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

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

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

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

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

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

XIN TRÂN TRỌNG CẢM ƠN

CÁC TÁC GIẢ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MỤC LỤC

Lời giới thiệu 3

Lời nói đầu 5

Chương 1. Thuốc tác dụng trên tim mạch 9

Vũ Thị Trâm, Dương Thị Ly Hương

Thuốc điều trị suy tim 9

Thuốc điều trị rối loạn nhịp tim 23

Thuốc chống cơn đau thắt ngực 41

Thuốc điều trị tăng huyết áp 54

Chương 2. Thuốc lợi tiểu 79

Vũ Thị Trâm, Dương Thị Ly Hương

Chương 3. Thuốc hạ lipid máu 91

Vũ Thị Trâm

Chương 4. Thuốc điều trị viêm, loét dạ dày- tá tràng 102

Vũ Thị Trâm

Chương 5. Thuốc tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin 113

Vũ Thị Trâm

Chương 6. Thuốc điều trị thiếu máu 127

Vũ Thị Trâm

Chương 7. Kháng sinh 130

Đào Thị Vui, Nguyễn Thùy Dương

Đại cương về kháng sinh 130

Beta lactam 142

Phenicol 156

Tetracyclin 158

Macrolid và lincosamid 160

Aminoglycosid và spectinomycin 165

Peptid 169

Quinolon 172

Trimethoprim và sulfamethoxazol 175

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 8. Thuốc điều trị lao 184
Đào Thị Vui
Chương 9. Thuốc điều trị sốt rét 193
Đào Thị Vui
Chương 10. Thuốc diệt amip và Trichomonas vaginalis 207
Đào Thị Vui
Chương 11. Thuốc điều trị giun sán 213
Đào Thị Vui
Chương 12. Thuốc chống nấm 221
Đào Thị Vui
Chương 13. Thuốc kháng virus 230
Đào Thị Vui
Chương 14. Thuốc điều trị ung thư 242
Đào Thị Vui
Chương 15. Thuốc giảm đau- hạ sốt- chống viêm và thuốc điều trị bệnh gút 264
Đào Thị Vui
Thuốc giảm đau- hạ sốt- chống viêm 264
Thuốc điều trị bệnh gút 278
Chương 16. Hormon và thuốc điều chỉnh rối loạn nội tiết 283
Đào Thị Vui, Dương Thị Ly Hương
Chương 17 Vitamin 322
Đào Thị Vui
Chương 18. Histamin và thuốc kháng histamin 342
Lê Phan Tuấn
Chương 19. Ngộ độc cấp và điều trị ngộ độc cấp 354
Mai Tất Tố
Mục lục tra cứu theo tên thuốc 367
Tài liệu tham khảo

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 1

THUỐC TÁC DỤNG TRÊN TIM MẠCH

THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các nhóm thuốc điều trị suy tim.*
2. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định, tương tác, liều dùng và một số chế phẩm của các glycosid trợ tim được đề cập đến trong bài.*
3. *Phân tích được đặc điểm dược động học có liên quan đến cách sử dụng thuốc glycosid trợ tim.*
4. *Trình bày được sự khác nhau về tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định giữa hai nhóm thuốc trợ tim loại glycosid và thuốc làm tăng AMPv.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm

Suy tim là trạng thái bệnh lý, trong đó cung lượng tim không đủ để đáp ứng nhu cầu oxy cho cơ thể trong các trạng thái sinh hoạt của người bệnh.

1. 2. Các loại suy tim

Có nhiều cách phân loại suy tim khác nhau dựa vào:

Cung lượng tim

- Suy tim cung lượng thấp: hoạt động của tim bị suy giảm nên mặc dù nhu cầu chuyển hoá của cơ thể bình thường, tim vẫn không đáp ứng được, ví dụ như suy tim do các bệnh của cơ tim, van tim, nhịp tim, suy tim do tăng huyết áp...
- Suy tim cung lượng cao: hoạt động của tim có thể bình thường nhưng do nhu cầu chuyển hoá của cơ thể tăng nên dù có tăng lưu lượng tim thì tim cũng không đáp ứng được, ví dụ như suy tim do cường tuyến giáp, suy tim do thiếu máu nặng, thiếu vitamin B_1...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Vị trí

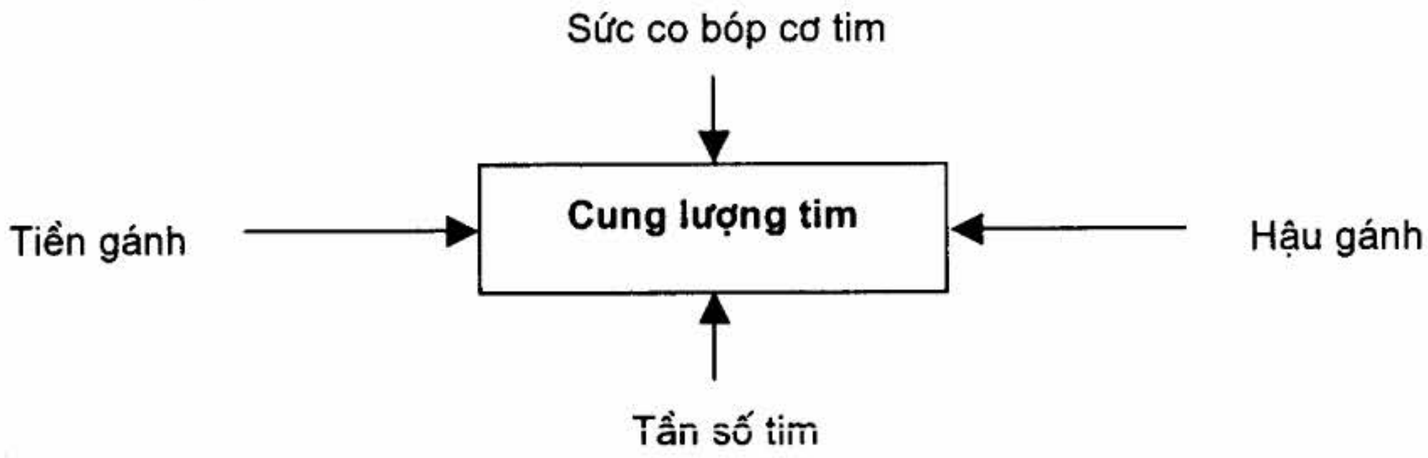
- Suy tim trái: khi tim bên trái bị suy thì việc bơm máu từ thất trái vào tuần hoàn ngoại vi giảm, máu ứ lại tâm thất trái dẫn đến ứ ngược trở lại ở tâm nhĩ trái và ứ ở phổi, gây phù phổi. Nguyên nhân hay gặp nhất của suy tim trái là do tăng huyết áp động mạch.
- Suy tim phải: khi tim bên phải bị suy, tâm thất phải không thể bơm máu vào phổi nên máu lưu lại ở thất phải và trở lại tĩnh mạch ngoại vi gây phù toàn thân. Nguyên nhân thường gặp của suy tim phải là do bệnh tâm – phế mạn tính.
- Suy tim toàn bộ: suy tim trái hoặc phải rồi cũng sẽ dẫn đến suy tim toàn bộ nếu không được phát hiện và chữa trị kịp thời.

Tiến triển

- Suy tim cấp tính.
- Suy tim mạn tính.

1.3. Cơ chế bệnh sinh của suy tim

Một trong những thông số biểu hiện hoạt động của tim là cung lượng tim. Cung lượng tim phụ thuộc vào 4 yếu tố là tiền gánh, hậu gánh, sức co bóp và tần số của tim:



- Khi hoạt động của tim bị giảm, cung lượng tim bị giảm theo, khi đó cơ thể sẽ phản ứng lại bằng cơ chế bù trừ như:
  + Tại tim: hệ thần kinh giao cảm tại tim được kích thích, gây tăng sức co bóp cơ tim, tăng tần số tim, giãn tâm thất, phì đại tâm thất nhằm làm tăng cung lượng tim.
  + Các hệ thống ngoài tim: tăng hoạt tính của hệ giao cảm ngoại biên, hệ Renin – Angiotensin – Aldosteron (RAA), tăng giải phóng arginin – vasopressin, để cố duy trì cung lượng tim này.

  Khi các cơ chế bù trừ này bị vượt quá, tim sẽ suy với nhiều hậu quả.
- Các thuốc điều trị suy tim là những thuốc làm tăng cung lượng tim bằng cách tác động vào các yếu tố ảnh hưởng tới cung lượng tim ở trên. Cụ thể:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Tăng sức co bóp cơ tim: các chế phẩm của digitalis.
+ Giảm tiền gánh và hậu gánh: thuốc giãn mạch.
+ Giảm ứ muối, ứ nước: thuốc lợi niệu.
+ Giảm hậu gánh và giảm ứ muối, ứ nước: thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotesin (Angiotensin Converting Enzym – ACE).

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM

2.1. Glycosid trợ tim

2.1.1. Đặc điểm chung

Các glycosid trợ tim đều có nguồn gốc từ thực vật: dương địa hoàng, sừng dê, hành biển, thông thiên, trúc đào...

Cấu trúc của các glycosid trợ tim gồm 2 phần chính:

– Aglycon (genin): có tác dụng chủ yếu trên tim. Tất cả các phần genin của glycosid trợ tim giống nhau ở chỗ đều chứa nhân steroid (10, 13- dimethyl cyclopentanoperhydrophenantren) mang vòng lacton 5 cạnh hoặc 6 cạnh không bão hoà. Phần khác nhau là ở số lượng nhóm – OH có mặt trong aglycon của mỗi glycosid trợ tim. Số lượng nhóm – OH này quyết định tính hòa tan trong lipid, do đó ảnh hưởng tới dược động học của thuốc.

– Phần đường (glucose, ramnose, galactose...): không có tác dụng trực tiếp trên tim.

2.1.2. Glycosid trợ tim loại digitalis

Gồm: digitoxin (digitalin), gitoxin, digoxin.

Nguồn gốc

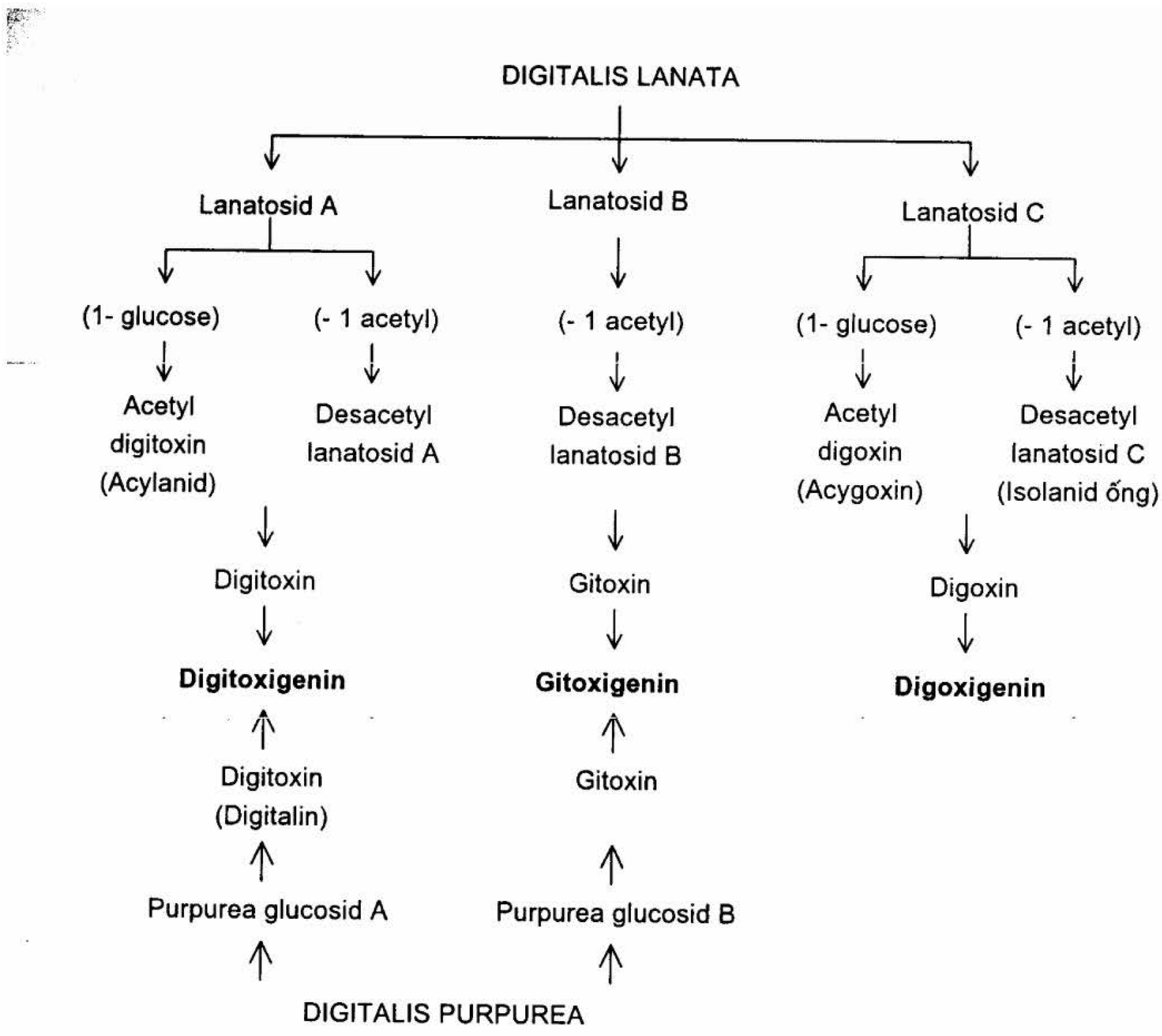
Các glycosid trợ tim trên được chiết xuất từ cây Dương địa hoàng (*Digitalis purpurea, D. lanata* Ehrh., họ *Scrophulariaceae*) (Xem sơ đồ 1.1).

Dược động học

– Hấp thu: các glycosid có sự hấp thu khác nhau qua đường tiêu hóa tùy thuộc tính tan trong lipid của thuốc: digitoxin tan nhiều trong lipid (do trong cấu trúc phần genin chỉ có 1 nhóm –OH tự do) nên hấp thu tốt qua đường uống (> 90%). Thuốc được hấp thu ngay sau khi uống và kéo dài sau 2 giờ. Digoxin tan vừa phải (do trong cấu trúc phần genin có 2 nhóm –OH tự do) nên hấp thu kém hơn (khoảng 60 – 75%).

– Phân bố: thuốc gắn vào protein huyết tương (P_{ht}) tùy thuộc vào mức độ tan trong lipid của các glycosid trợ tim. Digitoxin gắn vào protein huyết tương 90%; digoxin gắn khoảng 25 – 50%; song sự gắn kết này không bền vững, nên thuốc dễ giải phóng ra dạng tự do.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 1.1. Nguồn gốc các glycosid trợ tim loại digitalis

Các glycosid trợ tim tập trung nhiều trong các mô: thận, tim, gan, phổi với nồng độ cao hơn trong máu. Trong cơ tim, nồng độ digitoxin cao gấp 3 – 5 lần so với trong máu, digoxin có thể gấp tới 25 lần. Nồng độ này càng tăng khi K^+ máu giảm và ngược lại. Các glycosid này qua được rau thai.

- Chuyển hoá: thuốc được chuyển hóa thành những chất ít hoặc không có hoạt tính. Digitoxin chuyển hoá hoàn toàn ở gan; digoxin 5 – 10%. Con đường chuyển hoá chính là thủy phân mất dần phần đường và giải phóng genin, hydroxyl hoá ở microsom gan, liên hợp với acid glucuronic và sulfuric.
- Thải trừ: theo 2 đường chính:
  + Qua thận: các glycosid này được lọc qua cầu thận, tới ống thận digitoxin được tái hấp thu một phần. Digoxin thải trừ gần hoàn toàn. Sự thải trừ của glycosid không phụ thuộc vào pH nước tiểu.
  + Qua mật: khi qua ruột, digitoxin và digoxin đều được tái hấp thu theo chu kỳ ruột – gan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Suy gan, suy thận gây tích luỹ thuốc, làm tăng độc tính của thuốc.
+ Nhìn tổng quát về dược động học của glycosid loại digitalis thấy rằng đây là những thuốc có tích luỹ trong cơ thể do:
+ Tác dụng kéo dài vì liên kết tương đối bền những mô mà thuốc có ái lực cao như thận, tim, gan, phổi.
+ Thuốc có chu kỳ ruột - gan nên có sự tái hấp thu thuốc.
+ Nồng độ các chất điện giải: Ca^{++} máu cao, K^{+} máu hạ làm thuốc gắn nhiều vào cơ tim hơn.

Để hạn chế tích luỹ thuốc, nên dùng ngắt quãng (điều trị từng đợt), muốn chuyển đổi thuốc khác phải nghỉ ít nhất từ 3 – 5 ngày.

Hơn nữa, các glycosid trợ tim là những thuốc độc bảng A, có chỉ số điều trị thấp nên dùng liều nhỏ, theo đường uống. Ngày nay, trong điều trị người ta thường bắt đầu bằng liều thấp (tương đương với liều duy trì) để hạn chế độc tính của thuốc. Nồng độ glycosid trong huyết tương 1,8 – 2µg/lít được coi là nồng độ có hiệu lực điều trị. Nếu quá có thể gây ngộ độc (xem bảng 1.1).

Bảng 1.1. Một số thông số dược động học của digitoxin và digoxin

	Digitoxin	**Digoxin**
Số – OH gắn vào genin	1	2
Mức độ tan trong lipid	+++	+
Hấp thu qua đường tiêu hoá	> 90%	60 - 75%
Gắn vào protein huyết tương	90%	50%
Nồng độ đỉnh trong huyết tương	1 - 2h	90 phút
Chuyển hóa ở gan	> 90%	10%
Tái hấp thu ở ruột	++	+
Tái hấp thu ở thận	++	+
Thải trừ qua nước tiểu	70%	85%
Thải trừ qua phân	30%	15%
Tỉ lệ mất hoạt tính trong ngày	7%	18 - 20%
Thời gian tác dụng	2 - 3 ngày	12 - 24h
Thời gian bán thải	110h	36 - 48h
Lưu lại trong cơ thể	2 - 4 tuần	1 tuần

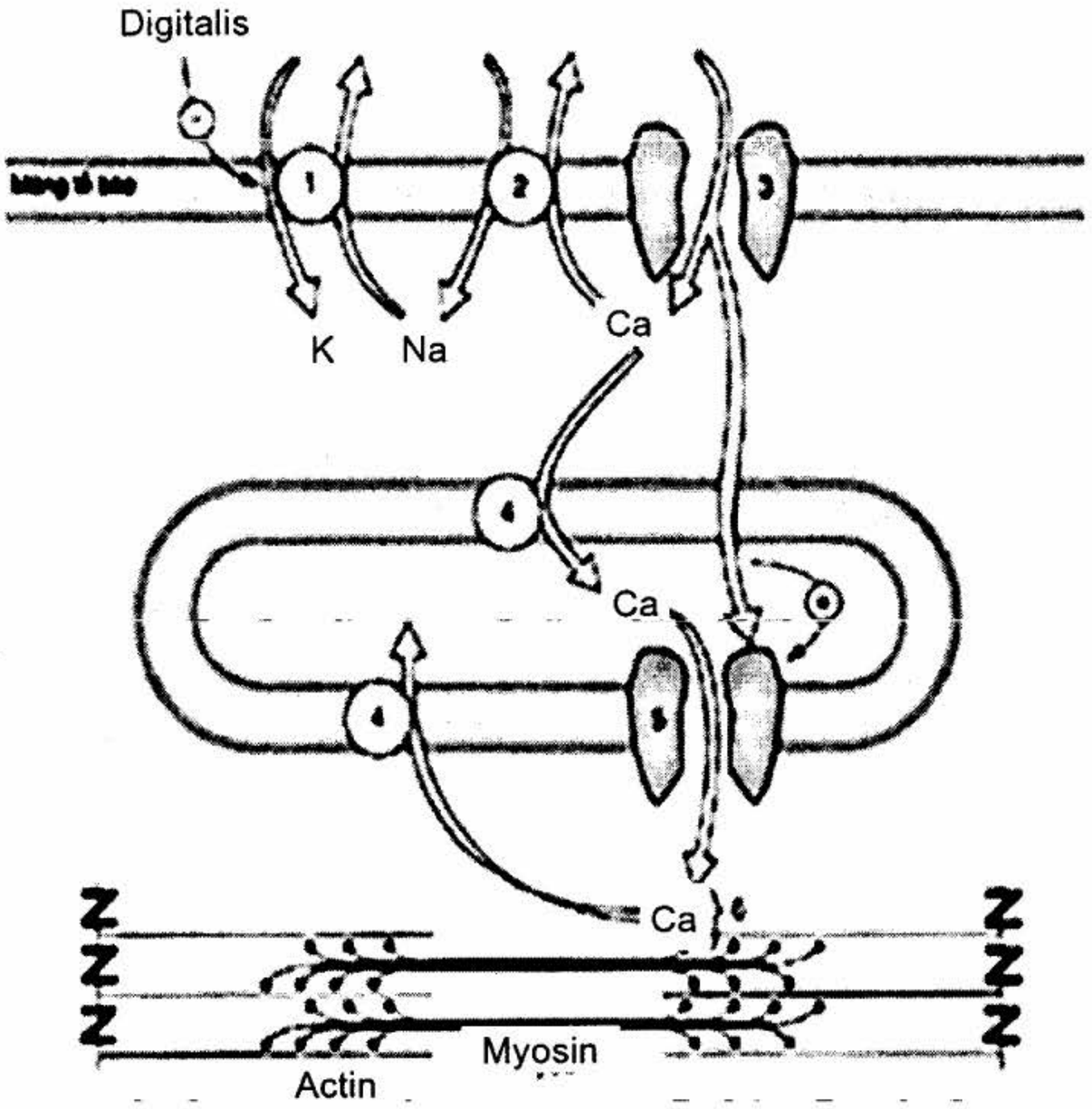
Tác dụng và cơ chế

– *Trên tim:* đây là tác dụng chủ yếu. Các glycosid trợ tim làm tim đập mạnh, chậm và đều. Cụ thể: thuốc làm tâm thu mạnh và ngắn, tâm trương dài ra, nhịp tim chậm lại nên tim được nghỉ nhiều hơn, cung lượng tim tăng và nhu cầu oxy của cơ tim giảm, do đó cải thiện được tình trạng suy tim. Thuốc tác dụng trên tim theo cơ chế sau:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ **Gắn với $Na^+ - K^+$ ATPase** và ức chế enzym này, vì vậy làm giảm hoặc **mất năng lượng** cung cấp cho " bơm $Na^+ - K^+$" hoạt động để khử cực màng tế bào. Khi Na^+- K^+ ATPase bị ức chế, nồng độ Na^+ trong tế bào **tăng** (do không được trao đổi với K^+), điều này ảnh hưởng tới sự trao đổi $Na^+ - Ca^{++}$ sau mỗi hiệu điện thế hoạt động. Cụ thể khi nồng độ Na^+ tăng trong tế bào sẽ cản trở Ca^{++} ra ngoài tế bào, do vậy nồng độ Ca^{++} trong tế bào tăng sẽ làm tăng sức co bóp của cơ tim, làm tim đập mạnh (xem hình 1.1).

+ Các trung khu ở cung động mạch chủ và xoang động mạch cảnh cũng chịu ảnh hưởng của Na^+- K^+ ATPase. Khi enzym này bị ức chế thì tại đó sẽ tăng các xung động giảm áp về trung tâm phó giao cảm và làm giảm trương lực giao cảm, đồng thời giảm dẫn truyền nhĩ thất (do ức chế dòng Ca^{++} ở nút nhĩ – thất), kết quả làm chậm nhịp tim.



Hình 1.1. Tác dụng của glycosid trợ tim trên luồng ion của tế bào cơ tim

+ Ngày nay một số tác giả xếp glycosid trợ tim vào nhóm V trong bảng phân loại các thuốc chữa loạn nhịp tim, vì thuốc có tác dụng làm "ổn định màng" theo cơ chế: hoạt hoá dòng K^+ tâm nhĩ, gây hiện tượng ưu phân cực, rút ngắn điện thế hoạt động ở tâm nhĩ và tăng thời gian trơ nút nhĩ – thất nên làm nhịp tim chậm và đều lại.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– *Các tác dụng khác:*

+ *Trên thận:* thuốc ức chế Na^+- K^+ ATPase ở màng tế bào ống thận, tăng thải muối, nước gây lợi niệu và do thuốc làm tăng cung lượng tim nên máu qua thận tăng, tăng sức lọc cầu thận cũng gây lợi niệu.

+ *Trên cơ trơn:* liều cao tăng co bóp cơ trơn dạ dày, ruột nên có thể gây nôn, đi lỏng. Co thắt khí, phế quản, tử cung (có thể gây sẩy thai).

+ *Trên thần kinh trung ương:* kích thích trung tâm nôn ở sàn não thất IV.

Chỉ định

– Suy tim cung lượng thấp.

– Loạn nhịp tim: rung nhĩ, cuồng động nhĩ.

Tác dụng không mong muốn

– Thuốc có thể gây rối loạn nhịp tim: nhịp tim chậm thêm, blốc xoang nhĩ, blốc nhĩ – thất, nặng có thể gây xoắn đỉnh, rung thất, ngừng tim. Biến đổi trên điện tâm đồ: PQ kéo dài, QT ngắn lại, ST hạ thấp và chếch, xuất hiện ngoại tâm thu.

– Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

– Có thể gặp: rối loạn thị giác, rối loạn thần kinh trung ương (ảo giác, lẫn, mất định hướng).

Chống chỉ định

– Nhịp tim chậm dưới 70 lần/phút.

– Rối loạn nhịp thất: nhịp nhanh thất, rung thất; blốc nhĩ – thất độ 2, 3; ngoại tâm thu thất.

– Viêm cơ tim cấp do bạch hầu, thương hàn...

– Thận trọng trong trường hợp Ca^{++} máu cao, K^+ máu thấp.

Tương tác thuốc

– Các thuốc làm tăng tác dụng và tăng độc tính của digitoxin và digoxin:

+ Các thuốc làm tăng nồng độ digitoxin và digoxin trong huyết tương:

Do làm giảm độ thanh thải: verapamil, diltiazem, amiodaron, đặc biệt là quinidin.

Do kìm hãm cytocrom P_{450} tại gan như: erythromycin, tetracyclin.

+ Các thuốc làm giảm K^+ máu: thuốc lợi niệu giảm K^+ máu, glucocorticoid, insulin...

+ Các thuốc làm tăng loạn nhịp tim: thuốc kích thích β – adrenergic, succinylcholin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Các thuốc làm giảm hấp thu digitoxin và digoxin: cholestyramin, neomycin, kaolin – pectin, antacid, sulfasalazin...

Chế phẩm và liều dùng

Chế phẩm:

– Digitoxin: viên nén 0,05; 0,1; 0,15; 0,2mg. Ống 0,1mg/mL.

– Digoxin *(Lanoxin)*: viên nén 0,125; 0,25; 0,5mg. Viên nang 0,05; 0,1; 0,2mg. Cồn thuốc 0,05mg/mL; ống 1mL chứa 0,1; 0,25; 0,5mg.

– Digitalin: viên nén 0,1mg, cồn thuốc 1/1000: 1 giọt chứa 1mg digitalin.

Liều dùng:

Liều tấn công: digitoxin 1,5 – 2μg/kg/ngày. Digoxin 3 – 5μg/kg/ngày.

Liều duy trì: 0,125 – 0,375mg/ngày.

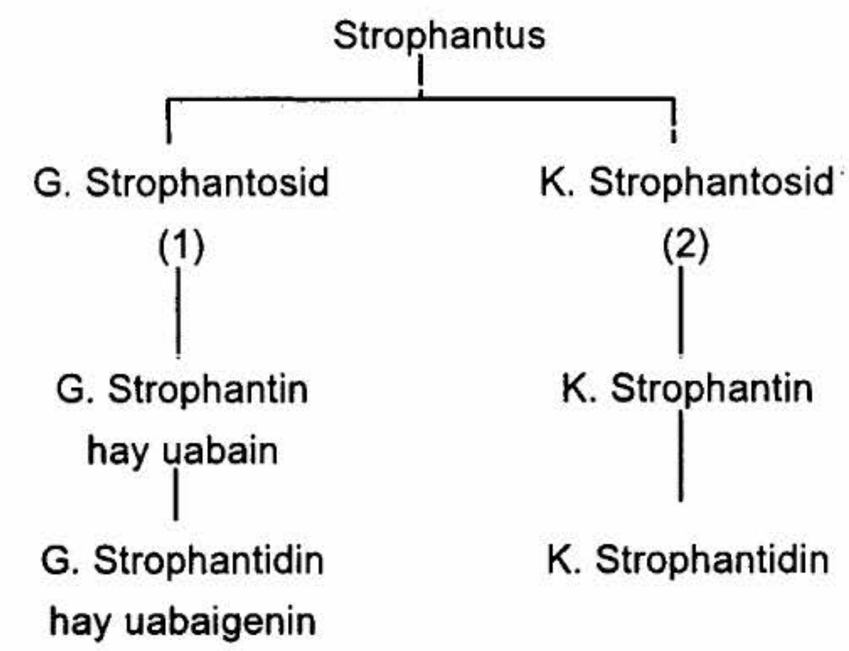
2.1.3. Các glycosid trợ tim loại strophantus

Gồm G. strophantin (uabain) và K. strophantin.

Nguồn gốc

G. strophantin (uabain) được chiết từ hạt cây *Strophantus gratus*.

K. strophantin được chiết từ hạt cây *Strophantus kombe*, họ *Apocynaceae* (Xem sơ đồ 1.2).



Sơ đồ 1.2. Nguồn gốc các glycosid trợ tim loại strophantus

Dược động học

Do trong phần genin của các glycosid trợ tim này có 5 nhóm –OH nên thuốc hầu như không tan trong lipid, không hấp thu qua đường tiêu hóa. Trong máu không liên kết với protein huyết tương và không có chu kỳ ruột – gan nên không tích lũy. Thuốc xuất hiện tác dụng nhanh 5 – 10 phút sau tiêm tĩnh mạch. Tác dụng mạnh nhất khoảng 1 giờ sau tiêm. Không chuyển hóa ở

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

gan. Thải trừ nhanh qua thận dưới dạng còn hoạt tính và không tái hấp thu, thời gian bán thải khoảng 6 giờ.

Tác dụng

- Làm tim co bóp mạnh và đều theo cơ chế tương tự glycosid trợ tim loại digitalis. Thuốc ít tác dụng trên dẫn truyền nội tại cơ tim nên có thể dùng khi nhịp tim chậm.
- Thuốc còn có tác dụng lợi niệu.

Chỉ định

- Thay thế các glycosid trợ tim loại digitalis khi bệnh nhân không chịu thuốc hoặc kém hiệu quả.
- Cấp cứu suy tim cấp vì tác dụng nhanh.

Tác dụng không mong muốn

Nôn, tiêu chảy, rung thất.

Chế phẩm và liều dùng

Uabain ống 0,25mg/mL, tiêm tĩnh mạch 1 – 4 ống/ngày.

K. Strophantin dung dịch 0,05% tiêm tĩnh mạch. Tối đa 0,5mg/lần, 1mg/24h.

2.2. Thuốc làm tăng co bóp cơ tim do tăng AMP_v

2.2.1. Tác dụng chung

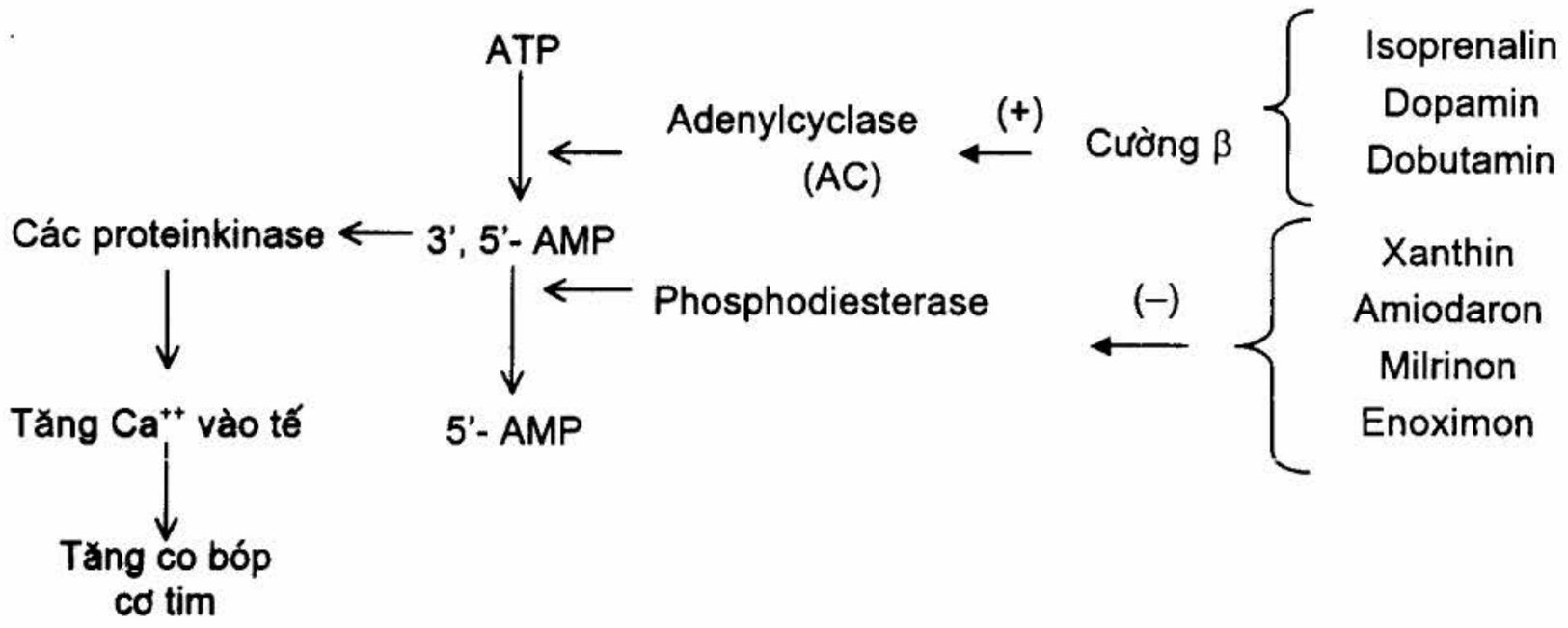
Các thuốc làm tăng biên độ co bóp cơ tim và rút ngắn thời gian co bóp nên có tác dụng tốt trong điều trị sốc, nhưng không cải thiện được tình trạng suy tim như glycosid trợ tim vì glycosid trợ tim cũng làm tăng biên độ co bóp cơ tim, nhưng tốc độ co bóp tăng vừa phải, thời gian co bóp kéo dài do vậy cải thiện được tình trạng suy tim.

2.2.2. Cơ chế tác dụng chung

Các thuốc này làm tăng AMP_v ở màng tế bào cơ tim, do vậy hoạt hoá proteinkinase phụ thuộc AMP_v, khi các proteinkinase được hoạt hoá, nó sẽ giúp cho quá trình phosphoryl hoá kênh Ca^{++} mạnh hơn dẫn tới tăng Ca^{++} vào trong tế bào làm tăng co bóp cơ tim.

TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ PHÚ THỌ
THƯ VIỆN
SỐ: 8254/2008
3015/2011

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 1.3. Cơ chế tác dụng chung của các thuốc làm tăng AMP_V.

Theo sơ đồ trên các thuốc làm tăng AMP_v bằng cách:

- Hoạt hoá enzym adenylcyclase (AC) để tăng tổng hợp AMP_v: Các thuốc cường β – adrenergic, như isoprenalin, dobutamin, dopamin.
- Ức chế phosphodiesterase- enzym giáng hoá AMP_v: xanthin, amrinon..

2.2.3. Các thuốc cường β - adrenergic

2.2.3.1. Isoproterenol (d,l- β[3, 4 dihydroxyphenyl] - α - isopropylaminoethanol)

Tác dụng

Thuốc kích thích không chọn lọc trên β– adrenergic.

- Cường β_1– adrenergic: làm tim đập nhanh, mạnh, tăng tính dẫn truyền và tính chịu kích thích, lưu lượng tim tăng, huyết áp tối đa tăng, tăng nhu cầu oxy.
- Cường β_2 – adrenergic: giãn mạch, giảm sức cản ngoại biên nên giảm hậu gánh, do vậy huyết áp tối thiểu giảm, giãn phế quản.

Do lưu lượng của tim tăng và giãn mạch nên các vùng tạng chịu ảnh hưởng của sốc được tưới máu, nên được dùng điều trị tốt trong suy tim do sốc.

- Làm tăng glucose máu, tăng hủy lipid, do đó sinh năng lượng.

Chỉ định

- Suy tim do sốc.
- Sốc có hạ huyết áp.
- Ngừng tim: kết hợp với xoa bóp tim ngoài lồng ngực; máy kích thích tạo nhịp tim.
- Blốc nhĩ thất, hen phế quản.

Tác dụng không mong muốn

Hạ huyết áp, loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

Không dùng cùng thuốc mê như fluothan, cyclopropan để hạn chế tăng độc tính trên tim, mạch và huyết áp.

Chế phẩm và liều dùng

– *Isuprel* (isoprenalin hydroclorid): ống 0,2mg/1mL.

– *Aleudrin* (isoprenalin sulfat): ống 0,2mg/1mL.

Truyền tĩnh mạch 2 – 6 ống trong 250 – 500ml glucose 5%. Ngừng tim: tiêm 2 ống vào tim.

2.2.3.2. Dobutamin

Tác dụng

Chọn lọc trên β_1– adrenergic.

– Trên tim: tăng co bóp cơ tim, tăng lưu lượng tim, tăng nhịp tim vừa phải, do vậy làm tăng ít nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim.

– Mạch: làm giảm nhẹ sức cản ngoại vi và giãn hệ động mạch phổi nên giảm hậu gánh.

Chỉ định

– Suy tim cấp và mạn tính.

Dùng từng đợt dobutamin 2 – 4 ngày. Nếu dùng kéo dài phải theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn, không nên vượt quá liều 10 µg/kg/phút.

– Sốc tim (sau mổ tim với tuần hoàn ngoài cơ thể).

Tác dụng không mong muốn

Dị ứng, nhức đầu, khó thở, buồn nôn, đau ngực, hồi hộp, có thể có nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu thất, huyết áp tăng...

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng trong rung nhĩ, cuồng nhĩ.

Chế phẩm và liều dùng

Dobutrex, lọ 250mg/20mL; ống bột đông khô 250mg, pha trong dung dịch glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch 2 – 10 µg/kg/phút, tùy tình trạng bệnh. Không pha thuốc trong dung dịch kiềm.

2.2.3.3. Dopamin

Tác dụng

Do chuyển hóa và thải trừ nhanh nên thuốc chỉ dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Tác dụng của thuốc tùy thuộc vào liều:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Liều thấp 1 – 3 μg/kg/phút: kích thích receptor dopamin trên thận làm tăng lưu lượng thận gây lợi niệu (do giãn mạch thận và mạch mạc treo).
- Liều 2 – 5 μg/kg/phút kích thích β_1 – adrenergic của tim gây các tác dụng tương tự như tác dụng của dobutamin.
- Liều 5 – 10 μg/kg/phút: kích thích receptor α- adrenergic ngoại biên gây co mạch, làm tăng sức cản ngoại biên và tăng áp lực phổi làm tăng cung lượng tim.

Chỉ định

Suy tim kèm hạ huyết áp.

Tác dụng không mong muốn

Liều cao làm nhịp tim nhanh nhiều, buồn nôn, nôn, đau thắt ngực.

Chống chỉ định

Nhịp nhanh thất, ngoại tâm thu thất.

U tế bào ưa crom.

Chế phẩm và liều dùng

Ống 40mg/5mL, pha trong dung dịch glucose 5% hoặc NaCl 0,9%. Không pha thuốc trong dung dịch kiềm. Truyền tĩnh mạch 5 – 10μg/kg/phút.

2.2.4. Các thuốc phong toả phosphodiesterase

Gồm: amrinon, milrinon, enoximon.

Dược động học

- Liên kết với protein huyết tương: amrinon 10 – 22%, milrinon 70%, enoximon 85%.
- Thời gian bán thải: amrinon khoảng 3,6 giờ, enoximon 4,2 – 6,2 giờ.
- Thải trừ chủ yếu qua thận, một phần dưới dạng chuyển hóa.

Tác dụng

- Tăng co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim.
- Giãn mạch dẫn đến giảm tiền gánh và hậu gánh.

Cơ chế chung

Các thuốc thuộc nhóm ức chế enzym phosphodiesterase F III màng tế bào. Enzym này tham gia giáng hóa AMP vòng. Khi enzym bị ức chế thì lượng AMP vòng tăng lên trong tế bào làm tăng lượng Ca^{++} trong bào tương, tăng sức co bóp cơ tim (sơ đồ 1.3).

Các thuốc mới này ưu điểm hơn thuốc cổ điển (nhóm xanthin) là: không kích thích thần kinh trung ương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Suy tim cấp.
- Điều trị đợt ngắn ngày ở bệnh nhân suy tim mạn.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn nhịp nhĩ hay thất.
- Có thể tổn thương gan.
- Sốt, nhức đầu, rối loạn tiêu hoá, giảm vị giác và khứu giác.
- Giảm tiểu cầu (nếu dùng kéo dài).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy thận nặng.

Các bệnh gây hẹp khít van tim.

Chế phẩm và liều dùng

Amrinon (*Inocor*), ống 100mg. Truyền tĩnh mạch 5 – 10μg/kg/phút.

Milrinon (*Corotrope*) ống 10mg. Truyền tĩnh mạch 0,37 – 0,75μg/kg/phút.

Enoximon (*Perfane*) ống 100mg. Truyền tĩnh mạch 5 – 20μg/kg/phút.

Các thuốc trên chỉ pha với NaCl 0,9%, không pha với glucose và các thuốc khác. Không để lạnh để tránh kết tủa.

2.3. Các thuốc điều trị suy tim khác

2.3.1. Các thuốc lợi niệu

Gồm: các thuốc lợi niệu quai, lợi niệu thiazid và lợi niệu giữ kali, có tác dụng làm giảm ứ muối và nước. (Chi tiết về các thuốc này được trình bày ở Chương 2. Thuốc lợi niệu).

2.3.2. Các thuốc giãn mạch trực tiếp

Gồm hydralazin, natrinitroprussiat làm giảm hậu gánh, nitroglycerin giảm tiền gánh. (Chi tiết về các thuốc này được trình bày ở bài Thuốc chống cơn đau thắt ngực).

2.3.3. Các thuốc ức chế men chuyển và chẹn receptor AT_1 của angiotensin II

Có tác dụng làm giảm cả tiền gánh và hậu gánh, giảm sự phì đại cơ tim nên được dùng điều trị suy tim mạn tính. (Chi tiết về các thuốc này được trình bày ở bài Thuốc điều trị tăng huyết áp).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.3.4. Các thuốc chẹn β – adrenergic

Những năm gần đây, đã dùng một số thuốc chẹn β – adrenergic như: metoprolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol để điều trị suy tim. Các thuốc này cải thiện được tình trạng suy tim mạn khi dùng liều thấp phối hợp với các thuốc kinh điển khác, như lợi tiểu, glycosid loại digitalis, thuốc ức chế men chuyển.

Các thuốc trợ tim trên làm cho tim hoạt động tốt hơn, tăng cung lượng tim, giúp cho cơ tim đã bị suy yếu co bóp dễ dàng hơn. Vì vậy, thường được dùng để điều trị suy tim. (Chi tiết của các thuốc này xem thêm bài Thuốc lợi niệu và Thuốc điều trị tăng huyết áp).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN NHỊP TIM

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được cơ chế gây loạn nhịp tim và cơ chế tác dụng của thuốc điều trị loạn nhịp tim.*
2. *Phân loại được các nhóm thuốc điều trị loạn nhịp tim theo cơ chế tác dụng.*
3. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc điều trị loạn nhịp tim được đề cập đến trong bài.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm

Thuốc điều trị rối loạn nhịp tim là những thuốc có tác dụng điều hoà nhịp tim khi nhịp tim bị rối loạn (chệch khỏi nhịp tim bình thường).

1.2. Sinh lý hoạt động tim

1.2.1. Điện thế hoạt động của tim

Hoạt động tim bao gồm sự thành lập xung động và dẫn truyền xung động. Thực hiện được hai chức năng này là do hệ thống nút tự động ở tim có khả năng phát ra các xung động theo chu kỳ do có khử cực tự phát trong thời kỳ tâm trương. Nút xoang (nút dẫn nhịp) khử cực tâm trương nhanh hơn các phần khác của cơ tim. Khi sự khử cực đạt tới ngưỡng thì xung động bắt đầu xuất hiện và được dẫn truyền tới nút nhĩ – thất rồi tới bó Hiss và mạng lưới Purkinje, làm co bóp cơ tim. Như vậy, muốn co bóp cơ tim phải có khử cực và tái cực - kết quả của sự trao đổi ion Na^+, K^+, Ca^{++} qua màng tế bào cơ tim.

- *Ở trạng thái nghỉ:* điện thế bên trong màng tế bào cơ tim khoảng – 90mV do sự chênh lệch nồng độ của Na^+, K^+, Ca^{++}. Ngoài màng tế bào nhiều Na^+ (5 – 10 lần), Ca^{++} (100 – 1000 lần) so với bên trong màng; ngược lại bên trong màng tế bào nhiều K^+ (30 lần) hơn ngoài màng tế bào.
- *Điện thế hoạt động ở cơ tim gồm 5 giai đoạn*

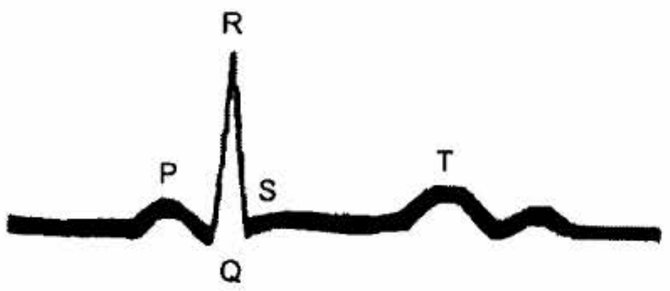
– Pha 0 (khử cực nhanh): kênh Na^+ mở ra, Na^+ ồ ạt đi vào trong tế bào làm điện thế trong màng chuyển từ âm sang dương, tốc độ và biên độ đường đi lên pha 0 quyết định tính dẫn truyền xung động.

– Pha 1 (tái cực nhanh): kênh nhanh Na^+ đóng lại, K^+ thoát ra ngoài, tế bào tái cực nhanh.

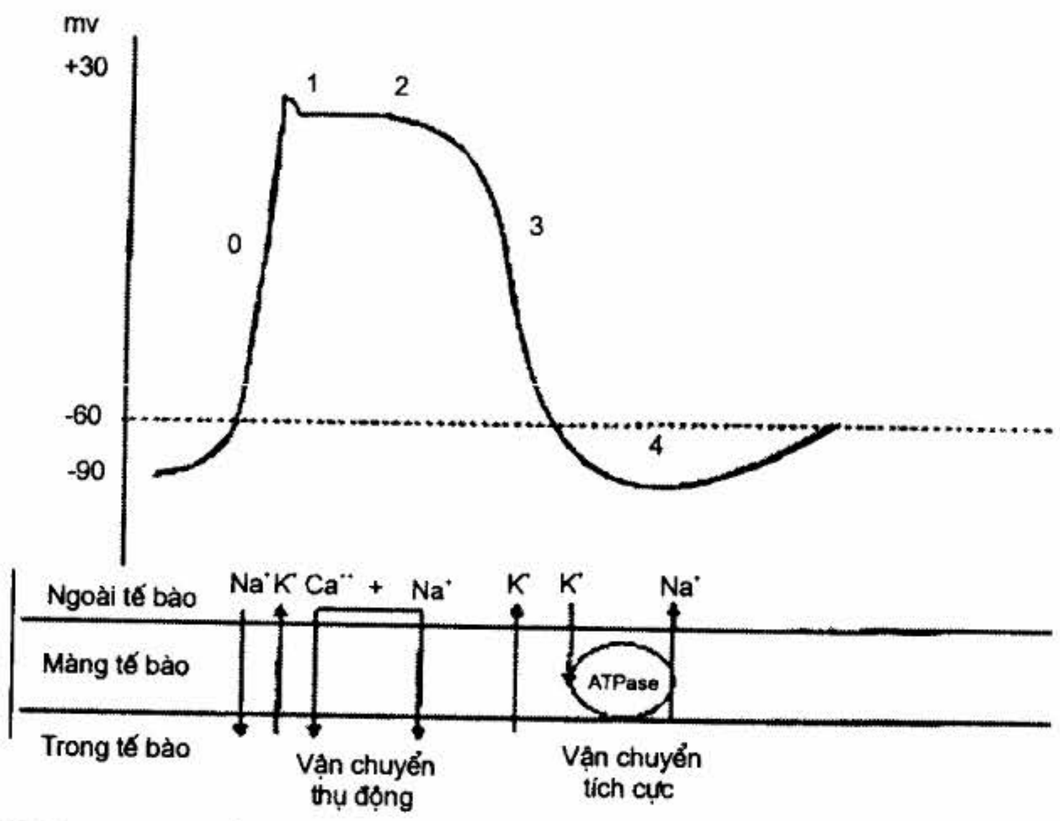
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- **Pha 2** (tái cực chậm hay còn gọi là pha bình nguyên): Ca^{++} đi vào trong tế bào qua kênh chậm, trong khi K^+ vẫn tiếp tục đi ra, điện thế màng được ổn định tạm thời - gọi là giai đoạn bình nguyên.
- **Pha 3** (tái cực nhanh cuối cùng): Ca^{++} ngừng vào trong tế bào, K^+ tiếp tục thoát ra ngoài nên điện thế trong màng âm hơn.
- Pha 1, pha 2, pha 3 còn gọi là thời kỳ trơ có hiệu lực trong điện thế hoạt động tế bào. Thời kỳ này quyết định tính kích thích ở tế bào cơ tim.
- Pha 4 (khử cực chậm tâm trương): Để phân bố lại ion như cũ bơm Na^+ đưa Na^+ từ trong ra ngoài màng tế bào và K^+ từ ngoài màng vào trong tế bào, tế bào trở về trạng thái nghỉ. Trong pha 4 này Na^+ đi vào chậm đưa điện thế về điện thế ngưỡng (từ – 60mV) để mở kênh Na^+ thì Na^+ lại ồ ạt đi vào và như thế là pha 0 lại xuất hiện. Độ dốc của pha 4 quyết định tính tự động tế bào.

Điện thế hoạt động của một cơ tim được thể hiện ở hình 1.2.



Điện tâm đồ bình thường



Hình 1.2. Điện tâm đồ bình thường và một điện thế hoạt động của một cơ tim

1.2.2. Sự lan truyền xung động điện tim

Các xung động của hoạt động tim bình thường bắt đầu từ nút xoang. Sự lan truyền xung động phụ thuộc vào hai yếu tố: độ lớn của dòng khử cực (thường là Na^+) và đường tiếp nối giữa các tế bào. Các tế bào cơ tim dài và mỏng, luôn luôn cặp đôi với nhau qua khe protein tiếp nối dọc đặc hiệu. Trái

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lại, các khe tiếp nối ngang lại thưa hơn nên các xung động lan truyền dọc tế bào cơ tim nhanh hơn lan truyền ngang 2 – 3 lần và dập tắt các lan truyền ngang. Sự dẫn truyền phụ theo hướng hay dẫn truyền dị hướng không bị dập tắt có thể là yếu tố sinh một số loạn nhịp.

Mỗi khi xung động rời khỏi nút xoang nó sẽ lan truyền nhanh qua khắp tâm nhĩ làm co tâm nhĩ tạo nên sóng P trong điện tâm đồ (Electro Cardio Graphy – ECG).

Sự dẫn truyền chậm, rõ, qua nút nhĩ thất, do tại đó dòng Ca^{++} đi vào (qua kênh Ca^{++} chậm) nhỏ hơn rất nhiều so với dòng Na^{+} khử cực tại tâm nhĩ, tâm thất hoặc hệ dẫn truyền dưới nội tâm mạc. Sự chậm trễ dẫn truyền này làm tâm nhĩ co bóp, tống máu xuống tâm thất (phát huy tối ưu hiệu suất tim).

Khi xung động xuất hiện từ nút nhĩ – thất thì hệ dẫn truyền tại đó có dòng Na^{+} khử cực lớn hơn rất nhiều so với dòng Na^{+} khử cực ở các nơi khác của tim nên sự dẫn truyền xung động nhanh hơn làm co tâm thất một cách phối hợp. Xung động lan truyền từ nội đến ngoại tâm mạc thể hiện bằng phức bộ QRS, sự tái cực thất thể hiện bằng sóng T ở điện tâm đồ (hình 1.2).

Điện tâm đồ gồm các sóng:

- PP: nhịp tim (tính tự động của nút xoang).
- PR: thời gian dẫn truyền nhĩ – thất.
- QRS: thời gian dẫn truyền trong thất.
- QT: độ dài điện thế hoạt động tâm thất.
- T: sự tái cực thất.

Hoạt động tim chịu ảnh hưởng của thần kinh thực vật: ở các vị trí như nút xoang, cơ tâm nhĩ có nhiều receptor β_1 và β_2– adrenergic; nút nhĩ thất, bó Hiss và cơ tâm thất có nhiều receptor β_1– adrenergic. Catecholamin làm tăng độ dốc pha 4 trong điện thế hoạt động ở tế bào tự động của nút xoang nên làm tăng nhịp tim, tăng tính tự động ở các vị trí dẫn nhịp khác (nút nhĩ thất, bó Hiss...) của tim và tăng lực co bóp của tâm thất, kết quả là tim đập nhanh và mạnh. Acetylcholin tác động bằng ưu cực hoá các tế bào dẫn nhịp và làm giảm độ dốc ở pha 4 nên làm chậm nhịp tim.

1.3. Cơ chế gây rối loạn nhịp tim

Khi cơ tim không đập theo nhịp bình thường gọi là rối loạn nhịp tim. Có hai yếu tố chính sinh rối loạn nhịp tim: rối loạn tạo xung động và rối loạn dẫn truyền xung động. Đôi khi rối loạn do phối hợp cả hai yếu tố trên.

1.3.1. Rối loạn tạo xung động

- Rối loạn tính tự động ở nút xoang và các cấu trúc sát dưới nút xoang gây loạn nhịp chậm, nhịp xoang nhanh, ngoại tâm thu, nhịp đôi, nhịp ba...

Các thuốc hoặc các yếu tố, như nhiễm độc các glycosid trợ tim loại digitalis, catecholamin, atropin, thuốc lợi niệu giảm K^{+} máu, thiếu máu tại chỗ hay gây rối loạn nhịp tim kiểu này.

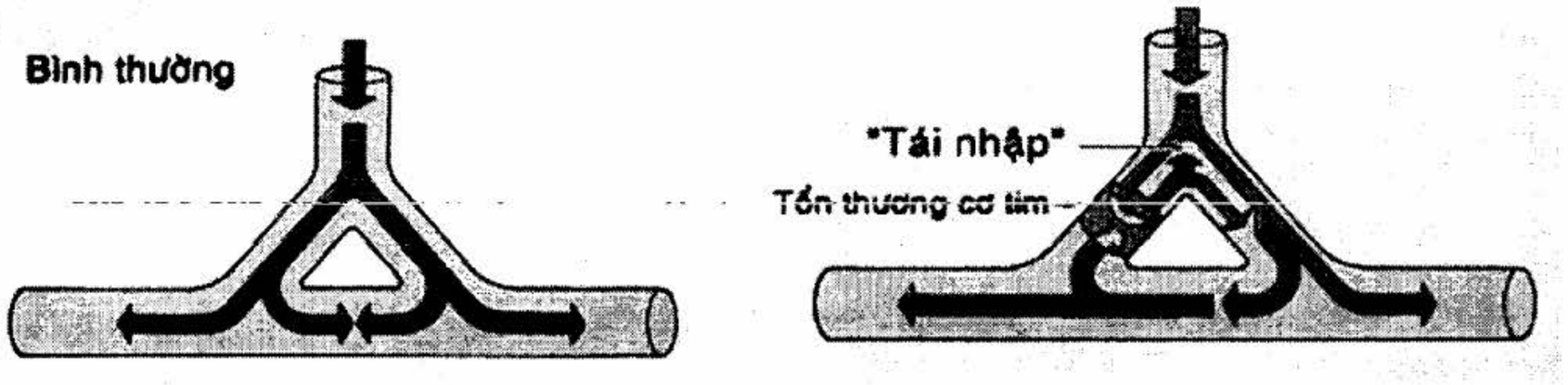
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Theo Prinzmetal (1955), có thể còn do những ổ tự động dẫn nhịp bất thường phóng ra các xung động với tốc độ khác nhau nên gây rối loạn nhịp tim như: cuồng động nhĩ, rung thớ nhĩ, rung thất.

1.3.2. Rối loạn dẫn truyền

– Hiện tượng tái nhập "re- entry": do bị tắc nghẽn một chiều dẫn truyền của một hoặc nhiều vùng cơ tim làm cho các xung động sau khi phát ra lại trở lại điểm xuất phát để gây xung động mới (hình 1.3).

– Hiện tượng nghẽn dẫn truyền hay "blốc nhĩ thất": do sự có mặt của tổ chức trơ trước sóng kích thích nên dẫn truyền xung động từ tâm nhĩ xuống tâm thất bị tắc nghẽn một phần hoặc toàn bộ.



Hình 1.3. Hiện tượng tái nhập

1.4. Cơ chế tác dụng chung của thuốc

Thuốc chỉ điều trị triệu chứng, ngăn ngừa hoặc cắt cơn rối loạn nhịp tim do bất kỳ nguyên nhân nào bằng cách:

– Làm giảm tính tự động của tim.

– Hoặc tăng tính tự động (giảm độ dốc của pha 4), rút ngắn thời gian trơ.

– Làm giảm tính dẫn truyền: chống lại hiện tượng tái nhập, ức chế trực tiếp trên cơ tim.

1.5. Phân loại các thuốc

1.5.1. Theo tác dụng điều trị

– Thuốc có tác dụng trên rối loạn nhịp nhĩ: quinidin, amiodaron, thuốc ức chế β – adrenergic, verapamil.

– Thuốc có tác dụng trên rối loạn nhịp thất: procainamid, lidocain, ajmalin...

– Thuốc có tác dụng trên rối loạn nhịp chậm: atropin.

1.5.2. Theo cơ chế tác dụng

Xem bảng 1.2.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.2. Bảng phân loại của Arnsdorf và Wassertrom - 1986

Nhóm	Tác dụng			Thuốc
	Trên pha 0	Dẫn truyền	Tái cực	
I. Chẹn kênh Na^+ (và cả kênh K^+):				
I_A	Làm giảm (++)	Làm chậm (++)	Kéo dài	- Quinidin, procainamid, disopyramid
I_B	Làm giảm (+)	Làm chậm (0 đến +)	Rút ngắn	- Lidocain, mexiletin, phenytoin
I_C	Làm giảm (+++)	Làm chậm rõ (+++, ++++)	Ít ảnh hưởng	- Eucainid, flecainid, propafenon, indecainid
II. Chẹn β-adrenergic	Làm giảm (++)	Làm chậm (++)	Kéo dài	- Propranolol, acebutolol, esmolol
III. Ức chế kênh K^+ ra		Làm chậm (+)	Kéo dài	- Amiodaron, bretylium, sotalol
IV. Chẹn kênh Ca^{++}		Làm chậm (++, ++++)	Kéo dài	- Verapamil, diltiazem

2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ LOẠN NHỊP TIM

2.1. Các thuốc nhóm I_A

Gồm: quinidin, procainamid, disopyramid.

2.1.1. Quinidin

Là đồng phân của quinin, chiết từ vỏ cây *Canh kina* – họ *Rubiaceae*.

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường uống (> 90%), sinh khả dụng theo đường uống khoảng 80%; 30 phút sau uống xuất hiện tác dụng. Nồng độ tối đa trong huyết tương sau 1 – 3 giờ. Gắn vào protein huyết tương khoảng 80%. Thuốc tập trung nhiều ở gan, thận, thượng thận, tim và cơ vân. Chuyển hoá ở gan thành 2 – hydroxy quinidin. Thời gian bán thải từ 4 – 10 giờ và kéo dài ở những người suy tim, gan, thận. Thải trừ qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hoá (khoảng 95%). Kiềm hoá nước tiểu làm giảm thải trừ thuốc nên kéo dài tác dụng.

Tác dụng và cơ chế

– *Tại tim:* tác dụng trực tiếp, mạnh trên tế bào cơ tim.

Tăng thời gian tái cực, giảm tính kích thích, tăng thời gian trơ.

Giảm tốc độ dẫn truyền.

Làm giảm tính tự động do chủ yếu làm chậm kênh Na^+.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều cao làm giảm co bóp nên giảm cung lượng tim, giãn mạch ngoại biên và hạ huyết áp.

Đối với loạn nhịp do "tái nhập": thuốc làm tăng tính trơ, giảm dẫn truyền nên biến nghẽn một nhánh thành nghẽn hai nhánh và như vậy làm mất hiện tượng "tái nhập".

Cơ chế: thuốc ức chế kênh Na^+ làm giảm lượng Na^+ đi vào trong tế bào ở pha 0 và ngăn cản K^+ đi ra ở pha 3 của hiệu thế hoạt động ở tế bào cơ tim. Mặt khác, thuốc tích điện dương nên đẩy các ion cùng dấu không cho vượt qua màng. Như vậy quinidin có tác dụng làm vững bền màng tế bào. Liều cao, ức chế nhập Ca^{++} vào cơ tim nên làm giảm co bóp của tim. Tác dụng của quinidin có liên quan đến nồng độ K^+ máu, khi K^+ máu giảm sẽ ức chế tác dụng của quinidin, K^+ máu tăng, hiệp đồng tác dụng với thuốc và có thể làm tăng độc tính của thuốc.

– *Các tác dụng khác:*

Trên tiêu hoá: kích thích tiêu hoá, tăng nhu động ruột.

Trên thần kinh thực vật: kháng muscarinic nên làm tăng nhịp xoang, tăng dẫn truyền nhĩ – thất do đó nhịp tim nhanh nhưng hạ huyết áp do kháng α – adrenergic gây giãn mạch.

Diệt ký sinh trùng sốt rét.

Hạ sốt, giảm đau.

Co thắt cơ trơn tử cung.

Gây tê tại chỗ nhẹ.

Chỉ định

– Tốt nhất trong rung nhĩ, cuồng động nhĩ.

– Nhịp nhĩ nhanh.

– Rối loạn nhịp khi xuất hiện ổ tạo nhịp tự phát.

Tác dụng không mong muốn

– Trên tim: liều cao có thể gây:

+ Trụy mạch.

+ Huyết khối do máu cục ra khỏi thành nhĩ đi vào tuần hoàn.

+ Xuất hiện rối loạn nhịp tim mới: phân ly nhĩ thất, nghẽn nhánh, ngoại tâm thu, nhịp xoang nhanh, ngừng tim, ngất xỉu.

– Ngoài tim:

+ Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

+ Liều cao gây ù tai, giảm thính giác, rối loạn thị giác, nhức đầu, lẫn, mê sảng, rối loạn tâm thần.

+ Dị ứng (ít gặp): sốt, giảm tiểu cầu, viêm gan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Nhĩ thất phân ly hoàn toàn.
- Loạn nhịp thất mà trên điện tâm đồ có khoảng QT kéo dài rõ rệt, trường hợp xoắn đỉnh.

Chế phẩm và liều dùng

Chế phẩm:

- Quinidin sulfat hoặc dihydroquinidin hydroclorid viên nén 0,2 – 0,3g; viên nang 0,3g (*Quinaglute, Extentab*); viên nén tác dụng kéo dài (*Quinidex*) 0,3g; ống tiêm 1mL có 0,2g, 0,5g.
- Dihydroquinidin gluconat: viên nén tác dụng kéo dài (*Duraquin*) 324 – 330mg; ống 3mL có 0,3g; ống 1mL có 80mg.
- Quinidin galacturonat: viên nén 275mg.

Liều dùng:

Viên quinidin sulfat, dihydroquinidin hydroclorid đều tương đương với 165mg quinidin base.

Ngày thứ nhất: uống 1 viên × 2 lần.

Ngày thứ hai uống 1 viên × 4 lần.

Ngày thứ ba uống 1viên × 5 lần.

Có thể dùng tiếp tục 7 ngày, mỗi ngày 5 viên hoặc dùng liều duy trì 1 – 2 viên/ngày trong một tháng.

Tiêm bắp: liều trung bình 160- 300mg/lần × 1 – 2 lần/ngày.

Các loại thuốc có tác dụng kéo dài dùng điều trị củng cố 2 – 4 viên/ngày, chia 2 lần.

2.1.2. Procainamid

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường uống và tiêm. Thời gian bán thải khoảng 3 – 4 giờ. Chất chuyển hoá là N – acetyl procainamid còn hoạt tính và đều thải qua thận. Những người suy tim sung huyết, suy thận thường có thời gian bán thải của chất chuyển hoá dài hơn procainamid.

Tác dụng và cơ chế

Trên tim: tương tự như quinidin. Khác biệt ở chỗ: procainamid ít kháng muscarinic nên ít gây tăng nhịp xoang và ít tăng dẫn truyền nhĩ – thất. Giảm sức co bóp cơ tim mạnh hơn quinidin do làm liệt hạch. Giảm sức cản ngoại biên và giảm huyết áp ít hơn quinidin do kháng α – adrenergic ít hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Tương tự quinidin: chỉ định tốt trong ngoại tâm thu, rung thất (dùng sau sốc điện để củng cố và ngăn ngừa cơn tiếp theo).

Tác dụng không mong muốn

- Trên tim: tương tự như quinidin.
- Ngoài tim:
  + Rối loạn tiêu hoá: ít gặp hơn quinidin.
  + Dị ứng (hay gặp hơn): sốt, giảm bạch cầu hạt; hội chứng tương tự như lupus ban đỏ (mệt mỏi, đau cơ, đau khớp, sốt, viêm màng ngoài tim).
  + Viêm gan.
  + Rối loạn tâm thần, ảo giác.

Chống chỉ định

- Dị ứng với thuốc.
- Nhược cơ.
- Blốc nhĩ thất độ 2- 3, trên điện tâm đồ có QT kéo dài.
- Loạn nhịp tim có kèm phù phổi cấp và suy tim nặng.
- Thận trọng với những người có tiền sử với bệnh lupus.
- Theo dõi nồng độ huyết tương của procainamid và chất chuyển hoá vì thuốc tích luỹ ở những người suy thận nên dễ làm tăng độc tính của thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

Pronestyl, Procan, viên nén và nang 250, 375, 500mg; viên tác dụng kéo dài 250, 500, 750, 1000mg. Ống 10ml chứa 100, 500mg.

Uống: tổng liều 50mg/kg, chia liều uống cách 3 giờ/lần.

Tiêm bắp: 0,5 – 1g/lần cách 4 – 6 giờ/lần.

Truyền tĩnh mạch: 25 – 50mg/phút. Tổng liều 0,2 – 1g. Trong cấp cứu 0,1g/phút. Tổng liều không quá 1g. Theo dõi bắt buộc bằng huyết áp và điện tâm đồ.

2.1.3. Disopyramid

Dược động học

Dễ hấp thu qua đường uống, dễ dung nạp. Sinh khả dụng theo đường uống khoảng 50%; Gắn nhiều vào protein huyết tương. Thời gian bán thải khoảng 6 – 8 giờ. Thải trừ qua thận.

Tác dụng

Tương tự quinidin. Tác dụng kháng muscarinic rõ hơn quinidin nên làm tăng dẫn truyền nhĩ thất, vì vậy có thể dùng chung với các thuốc làm chậm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dẫn truyền nhĩ – thất như: verapamil, digoxin. Thuốc ít gây hạ huyết áp do kháng α – adrenergic ít hơn.

Chỉ định

Thay thế cho quinidin, procainamid trong rối loạn nhịp thất khi hai thuốc trên không hiệu quả hoặc không dung nạp thuốc.

Tác dụng không mong muốn

- Trên tim: cũng tương tự như quinidin. Disopyramid gây các tác dụng không mong muốn về huyết động rõ hơn và gây rối loạn chức năng tâm thất nhiều hơn các thuốc chống rối loạn nhịp tim khác.
- Ngoài tim: tác dụng giống atropin, như khô miệng, táo bón, bí tiểu tiện ở người phì đại tiền liệt tuyến.
- Rối loạn thị giác, làm nặng thêm tăng nhãn áp có trước.

Chống chỉ định

- Suy gan, thận.
- Nhược cơ
- Rối loạn tiểu tiện.

Chế phẩm và liều dùng

Disopyramid (*Rythmodan, Norpace*): viên nang 0,10g – 0,15g; ống 5mL chứa 50mg.

Uống: 1viên/lần, cách 6 giờ. Tiêm tĩnh mạch: 1,5mg/kg.

2.2. Các thuốc nhóm I_B

Gồm: lidocain, phenytoin, tocainid và mexiletin.

2.2.1. Lidocain

Dược động học

Uống hấp thu tốt, nhưng phần lớn bị chuyển hoá qua gan lần đầu, vì vậy thường phải tiêm. Gắn vào protein huyết tương khoảng 70%. Thời gian bán thải khoảng 0,5 – 4 giờ. Trong suy tim sung huyết, thể tích phân bố của thuốc và độ thanh lọc của thận giảm. Trong bệnh gan, thể tích phân bố tăng, nhưng độ thanh lọc giảm.

Tác dụng và cơ chế

- Lidocain có tác dụng gây tê, thường dùng làm thuốc tê. Từ năm 1950 được áp dụng để điều trị và dự phòng rối loạn nhịp tim do thuốc có tác dụng: "ổn định màng", ức chế kênh Na^+ ở điện thế hoạt động của tế bào cơ tim.
- Thuốc tác dụng trên những mô bị thiếu máu rất rõ, ít tác dụng trên những mô bình thường, ít tác dụng trên rối loạn nhịp nhĩ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- **Làm giảm** tính tự động, kéo dài thời gian khử cực tự phát ở kỳ tâm trương, rút ngắn thời gian trơ và thời gian tái cực của các tế bào cơ tim, cho nên tạo điều kiện cho cơ tim hồi phục.
- Không tác dụng đến hệ nội tại của tim.
- Ít làm thay đổi huyết động và điện tâm đồ; gây giãn mạch, hạ huyết áp, nhất là khi tiêm tĩnh mạch nhanh.

Chỉ định

- Rối loạn nhịp tim do nhiễm độc các glycosid trợ tim loại digitalis là chỉ định tốt nhất.
- Rối loạn nhịp tâm thất (do gây mê, huyết khối cơ tim), ngoại tâm thu thất.
- Gây tê tại chỗ.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn thần kinh trung ương: bồn chồn, run, lú lẫn, co giật, ù tai.
- Rối loạn thị giác.
- Dị ứng: ban đỏ, có thể gây sốc.
- Suy tim mạch, có thể tụt huyết áp do ức chế co bóp cơ tim ở bệnh nhân suy tim.

Chống chỉ định

- Dị ứng thuốc tê loại có cấu trúc amid.
- Rối loạn chức năng gan.
- Suy tim độ 2, 3.
- Người cao tuổi (trên 70 tuổi).
- Động kinh do lidocain.

Chế phẩm và liều dùng

Lidocain: ống 1mL chứa 10mg, 20mg.

Tiêm tĩnh mạch: 1 – 2mg/kg. Truyền tĩnh mạch: 2mg/phút. Tổng liều: 1 – 2g/24h.

2.2.2. Phenytoin

Là thuốc điều trị động kinh, tới năm 1950 bắt đầu dùng trong điều trị rối loạn nhịp tim.

Tác dụng và cơ chế: tương tự lidocain.

Chỉ định

Tốt nhất cho rối loạn nhịp tim do glycosid trợ tim loại digitalis. Các rối loạn nhịp tim khác, như rối loạn nhịp thất, ngoại tâm thu thất... sẽ có hiệu quả kém hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

- *Dihydan*, viên 0,1g diphenylhydantoin natri.
- *Dilantin*, ống 250mg bột; khi dùng pha trong 5mL muối đẳng trương. Uống 0,1 – 0,2g/lần, cách 6 giờ. Tiêm tĩnh mạch: 10mg/kg.

2.2.3. Tocainid (Tonocard) và mexiletin (Mexitin)

Tác dụng và độc tính tương tự lidocain. Tocainid gây giảm bạch cầu hạt và xơ phổi nên ít dùng.

2.3. Các thuốc nhóm I_C

Gồm: flecainid, propafenon, moricizin.

Tác dụng và cơ chế

- Là các thuốc mới, ức chế kênh Na^+ mạnh nên ức chế pha 0 ở hiệu điện thế hoạt động của tế bào tim mạnh và làm giảm dẫn truyền mạnh nhất trong nhóm I, ít ảnh hưởng tới sự tái cực của tế bào. Thuốc không kháng muscarinic.
- Các thuốc trong nhóm có hiệu quả với rối loạn nhịp nhĩ và thất, song chỉ dùng trong rối loạn nhịp thất nặng, vì trên những bệnh nhân rối loạn nhịp thất nhanh đã sẵn có từ trước dễ có khuynh hướng trở thành cuồng động thất không đoán trước được nên có thể gây đột tử.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn thần kinh trung ương: chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, hồi hộp.
- Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, miệng có vị kim loại, táo bón (propafenon).
- Sự tăng K^+ máu làm tăng độc tính của thuốc đối với tim.

Chỉ định

Là thuốc lựa chọn cuối cùng cho chống rối loạn nhịp tim khó điều trị.

Dùng thuốc nhóm này phải thận trọng, theo dõi điện tâm đồ vì thuốc có thể làm rối loạn nhịp tim nặng thêm do tạo các rối loạn nhịp mới, nhất là trên những người bị suy tim sung huyết, bệnh mạch vành với tâm thất trái suy, bất thường về dẫn truyền.

2.4. Các thuốc nhóm II

Là các thuốc chẹn β- adrenergic gồm: propranolol, esmolol, metoprolol, oxprenolol...

Dược động học

- Các thuốc đều được hấp thu qua đường uống gần hoàn toàn, trừ nadolol, atenolol, tertatolol. Nồng độ tối đa trong huyết tương nói chung đạt sau

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1 – 2 giờ. Liên kết với protein huyết tương thay đổi tùy từng thuốc (xem bảng 1.3). Các thuốc đều qua được rau thai và sữa mẹ.

- Các thuốc tan trong lipid: propranolol, penbutolol, metoprolol, alprenolol, oxprenolol chuyển hoá qua gan lần đầu nhiều hơn nên sinh khả dụng thấp. Thuốc qua được hàng rào máu- não, có thể gây các tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương. Thời gian bán thải ngắn. Thải trừ nhiều qua mật, độ thanh thải của thuốc giảm khi có suy gan.
- Các thuốc tan trong nước: atenolol, sotalol, nadolol chuyển hoá ở gan kém hơn, sinh khả dụng cao hơn, có thời gian bán thải dài hơn. Thải trừ gần hoàn toàn qua thận, dễ có ứ đọng khi bị suy thận.
- Pindolol, timolol được thải trừ qua mật và thận.

Tác dụng và cơ chế chống loạn nhịp

Các thuốc trong nhóm có tác dụng chống rối loạn nhịp tim là do ức chế β-adrenergic và "ổn định màng tế bào".

Do ức chế β- adrenergic nên làm giảm tính tự động, giảm tính chịu kích thích của các nút dẫn nhịp dẫn đến cắt được các xung động phụ; giảm tốc độ dẫn truyền, cắt được hiện tượng tái nhập và giảm lực co bóp cơ tim.

Các thuốc còn tác dụng trực tiếp ức chế co bóp cơ tim do ngăn cản lưới nội bào tích luỹ Ca^{++} cần cho co cơ và đối kháng tác dụng ATPase của sợi cơ.

Một số thuốc: propranolol, alprenolol, oxprenolol còn làm "ổn định màng tế bào" giống quinidin nên làm giảm tính tự động, giảm dẫn truyền, tăng thời gian trơ của tế bào cơ tim.

Một số thuốc khác: acebutolol, practolol ức chế chọn lọc β_1- adrenergic của tim, không có tác dụng trên β_2- adrenergic nên không gây co thắt khí quản, không gây co mạch (xem thêm bài Thuốc chống cơn đau thắt ngực, Thuốc điều trị tăng huyết áp).

Chỉ định

- Loạn nhịp tim do cường giao cảm.
  + Chỉ định tốt nhất trong nhịp xoang nhanh.
  + Nhiễm độc cơ tim do cường giáp.
  + Rung nhĩ, cuồng động nhĩ nếu thuốc khác không điều trị được.
- Rối loạn nhịp tim sau nhồi máu cơ tim, thường dùng propranolol, metoprolol, timolol.
- Loạn nhịp trên thất: esmolol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.3. Dược động học của các thuốc chẹn β - adrenergic

Thuốc	Hấp thu qua đường tiêu hóa (%)	Liên kết protein huyết tương (%)	Thời gian đạt nồng độ đỉnh (giờ)	Khả dụng sinh học (%)	Thời gian bán thải (giờ)
Propranolol	90	90 - 95	2	10- 40	2 - 5
Acebutolol	50 - 80	10 - 20	3 - 4	20- 50	5 - 10
Atenolol	50	5	2 - 4	50	6 - 10
Alprenolol	90	80 - 85	1 - 2	10	2 - 3
Bisoprolol	90	30		85- 90	9 - 12
Metoprolol	95	11		40	3 - 5
Nadolol	35	30		40	16 - 24
Oxprenolol	70 - 90	75	0,5 - 1	25- 50	2 - 3
Pindolol	95	50	2 - 3	90	2 - 4
Sotalol	90	< 5		95	15 - 17
Timolol	70	15	1 - 3	60	4 - 5,5
Tertatolol	60	95		60	3
Labetalol	90	50		30	2 - 4

Tác dụng không mong muốn

Xem bài Thuốc điều trị tăng huyết áp.

Chống chỉ định

- Suy tim: do thuốc làm giảm co bóp cơ tim, giảm nhịp tim, giảm cung lượng tim. Tuy nhiên, hiện nay một số thuốc chẹn β- adrenergic đã được sử dụng với liều thấp điều trị suy tim mạn đã cải thiện được tình trạng suy tim.
- Nhịp chậm dưới 60 lần/phút. Huyết áp tối đa dưới 90 mmHg. Blốc nhĩ thất độ 2, 3.
- Hen phế quản.
- Ngoài ra: chống chỉ định trong loét dạ dày, tá tràng; nhiễm acid chuyển hoá; hạ glucose máu, hội chứng Raynaud; người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Tương tác thuốc

- Phối hợp thuốc nhóm I_A, III, IV tăng tác dụng làm giảm sức co bóp cơ tim và giảm tính dẫn truyền.
- Phối hợp với các thuốc gây mê như ête, fluothan dễ gây co thắt phế quản.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- **Phối hợp với các antacid làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa.**
- **Phối hợp với cimetidin làm tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương.**

Chế phẩm và liều dùng xem bảng 1.4.

Bảng 1.4. Một số chế phẩm của thuốc chẹn β - adrenergic

Thuốc	Biệt dược	Hàm lượng	Liều (mg/24 giờ)
Propranolol	Avlocardyl	40	40 - 120
Acebutolol	*Sectral*	200	200 - 600
Alprenolol	*Aptin*	50	50 - 150
Atenolol	*Tenormin*	100	100 - 300
Metoprolol	*Betaloc*	50; 100	50 - 100; 100 - 300
Oxprenolol	*Trasicor*	80	80 - 240
Pindolol	*Visken*	5	5 - 15 (10 - 15)
Sotalol	*Sotalex, Darob*	80	80 - 240
Timolol	*Timacor*	10	10 - 30
Bupranolol	*Betadran*	40	40 - 120
Tertatolol	*Artex*	5	10 - 15

Liều dùng: điều trị rối loạn nhịp tim thường liều thấp hơn so với liều điều trị cơn đau thắt ngực. Các liều trên chia thành nhiều lần trong ngày, cách 6 – 8 giờ.

2.5. Các thuốc nhóm III

Gồm amiodaron, sotalol, bretylium, ibutilid.

2.5.1. Amiodaron

Là dẫn xuất iod của benzofuranic, dùng làm thuốc chống cơn đau thắt ngực từ năm 1968, nay được sử dụng trong điều trị rối loạn nhịp tim.

Dược động học

Thuốc được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa. Đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 4 – 7 giờ. Sinh khả dụng qua đường uống khoảng 35 – 65%. Liên kết nhiều với protein huyết tương (> 90%). Xuất hiện tác dụng chậm sau 2 – 3 ngày. Sau khi ngừng thuốc, tác dụng còn kéo dài tới một tháng.

Tiêm tĩnh mạch, thuốc xuất hiện tác dụng nhanh hơn (khoảng 30 phút sau tiêm) và kéo dài 1 – 3 giờ.

Là thuốc ưa lipid nên tập trung nhiều trong các mô, nhất là mỡ, gan, phổi, tim, da, mắt... và tác dụng kéo dài.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chuyển hóa chủ yếu ở gan, một trong các chất chuyển hóa là N – desethyl- amiodaron còn hoạt tính chống loạn nhịp tim.

Thuốc thải trừ chậm, chủ yếu qua thận và một phần qua phân, thời gian bán thải khoảng 13 – 52 ngày (nếu uống kéo dài).

Tác dụng

- Thuốc có hiệu quả ức chế kênh K^+ rất tốt, kéo dài điện thế hoạt động và thời gian trơ của các tế bào tim nhất là các sợi Purkinje và sợi cơ tim (ức chế các sợi cơ tâm nhĩ tốt hơn tâm thất).
- Làm chậm dẫn truyền trong nhĩ và nút nhĩ thất do ức chế kênh K^+ ở nút nhĩ – thất và ức chế β – adrenergic.
- Làm chậm nhịp tim và giãn mạch vành, tăng cung lượng mạch vành. Giảm vừa nhu cầu oxy cơ tim, giảm nhẹ sức cản ngoại vi, huyết áp và công năng tim.

  Trên thần kinh thực vật:

  + Không ảnh hưởng đến phản xạ dây X hoặc hệ muscarinic của tim.
  + Đối kháng không tranh chấp trên α và β – adrenergic.
- Làm giảm hoạt động tuyến giáp vì thuốc giải phóng nguyên tử iod trong cơ thể.

Chỉ định

Là thuốc chống loạn nhịp tim mạnh rất có hiệu quả để:

- Điều trị rối loạn nhịp nhĩ nhanh, rung nhĩ, cuồng động nhĩ.
- Ngoại tâm thu thất, rối loạn nhịp thất trong nhồi máu cơ tim.
- Suy mạch vành, cơn đau thắt ngực.

Tác dụng không mong muốn

- Trên tim: gây nhịp tim chậm hoặc ức chế tim, nhất là ở người bị rối loạn nút xoang, nghẽn nhĩ thất có thể dẫn đến suy tim đặc biệt ở những trường hợp nhạy cảm với thuốc.
- Ngoài tim:
  + Thuốc lắng đọng và lưu lâu trên nhiều mô, cơ quan, như gan, phổi, mắt, giáp trạng, mỡ, da... nên gây nhiều độc hại.
  + Lắng đọng trên giác mạc những sắc tố mỡ (1 – 4 tháng sau dùng), ảnh hưởng tới thị lực, nhất là về đêm (cần giảm liều, dùng ngắt quãng, khám mắt trong quá trình điều trị bằng amiodaron).
  + Lắng đọng thuốc trên da: gây viêm da do ánh sáng, da màu xám xanh.
  + Hoại tử tế bào gan, viêm phổi.
  + Rối loạn chức năng tuyến giáp: cường hoặc suy giáp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Dị ứng, run, nhức đầu, mất điều hoà.
+ Táo bón.

Chống chỉ định

- Nhịp tim chậm dưới 50 lần/phút, blốc nhĩ – thất.
- Không kết hợp với quinidin, các thuốc chẹn β – adrenergic, các glycosid trợ tim loại digitalis, thuốc lợi niệu giảm K^+ máu để tránh làm nặng thêm sự ức chế tính tự động và dẫn truyền của tim.
- Không kết hợp với thuốc kháng vitamin K vì làm tăng tác dụng chống đông, đe dọa chảy máu.
- Không dùng cho người mẫn cảm với iod, xơ phổi, huyết áp hạ, rối loạn tuyến giáp, người mang thai và thời kỳ con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Amiodaron (*Cordaron, Trangeron*): viên nén 200mg; ống 150mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch pha trong glucose 5%. Liều dùng: 400 – 600mg/ngày.

2.5.2. Sotalol, bretylium, ibutilid

Tác dụng

Các thuốc thuộc nhóm này đều có tác dụng làm tăng thời gian trơ và kéo dài hiệu thế hoạt động của các tế bào tim tương tự amiodaron, tuy mức độ tác dụng và một vài tác dụng dược lý có khác nhau.

- Sotalol: kháng β- adrenergic không chọn lọc.
- Bretylium: lúc đầu giải phóng nor – adrenalin (NA), sau làm cạn kiệt NA gây liệt giao cảm. Thuốc kéo dài thời gian trơ có hiệu lực ở tâm thất mà không có tác dụng trên tâm nhĩ. Ngoài ra còn ức chế kênh K^+ ở các mô thiếu máu.
- Ibutilid: ức chế kênh K^+ mới được hình thành chủ yếu ở tâm nhĩ.

Chỉ định

- Sotalol: điều trị rối loạn nhịp nhanh tâm thất và rối loạn nhịp nhanh trên thất.
- Bretylium: điều trị rối loạn nhịp sau nhồi máu cơ tim khó chữa (rung thất tái phát), do có thể gây rối loạn nhịp tim mới và hạ huyết áp rõ rệt, vì thế ít dùng.
- Ibutilid: điều trị cuồng động nhĩ, rung nhĩ.

Tác dụng không mong muốn

- Các thuốc thuộc nhóm cũng có tác dụng không mong muốn trên tim tương tự như amiodaron.
- Bretylium: lúc đầu giải phóng nor – adrenalin nên làm tăng co bóp cơ tim, sau giảm tiết nor- adrenalin làm hạ huyết áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Nhịp tim chậm, blốc nhĩ – thất.
- Bretylium: không dùng cho rối loạn nhịp tim do nhiễm độc glycosid trợ tim loại digitalis, giảm co bóp cơ tim, hạ huyết áp (nhất là khi đứng).

Chế phẩm và liều dùng

- Sotalol: liều 7mg/kg /ngày.
- Bretylium (*Bretylol*): ống 50mg/1mL, dùng tiêm tĩnh mạch liều 5mg/kg, 30 phút sau tiêm nhắc lại. Liều duy trì 1 – 2mg/kg, 4 – 6 giờ sau tiêm nhắc lại.
- Ibutilid: ống 1mg/ml tiêm tĩnh mạch 0,01mg/kg, cách 4 giờ tiêm nhắc lại.

2.6. Các thuốc nhóm IV

Là các thuốc chẹn kênh Ca^{++}, gồm verapamil, diltiazem. (Chi tiết về nhóm thuốc này xin xem thêm bài Thuốc điều trị cơn đau thắt ngực).

Tác dụng

Thuốc chống loạn nhịp tim do:

- Làm chậm sóng xung động của nút dẫn nhịp (nút xoang) do làm giảm tính tự động của nút (diltiazem tác dụng tốt hơn verapamil).
- Làm giảm dẫn truyền nhĩ – thất và tăng tính trơ ở nút nhĩ – thất (diltiazem tác dụng kém hơn verapamil).
- Làm giảm sức co bóp của cơ tim và chậm nhịp tim do hai nút dẫn truyền này kênh Ca^{++} chiếm ưu thế.
- Ít ảnh hưởng đến thần kinh thực vật.

Chỉ định

- Điều trị rối loạn nhịp tâm nhĩ.
- Phòng rối loạn nhịp nhanh nhĩ kịch phát.

Tác dụng không mong muốn

- Hạ huyết áp.
- Ngừng nhịp xoang ở những bệnh nhân bị bệnh nút xoang.
- Mệt mỏi, suy nhược thần kinh, phù ngoại biên.
- Táo bón.

(Xem thêm bài Thuốc điều trị tăng huyết áp và Thuốc chống cơn đau thắt ngực).

Chống chỉ định

- Suy tim, giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim, blốc nhĩ – thất.
- Không phối hợp với thuốc IMAO.

Chế phẩm và liều dùng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Verapamil: *Isoptin*, viên nén 120mg, Isoptin LP 240mg, Arpamil LP 240mg. Uống 120 – 360mg/ngày; ống 5mL chứa 120mg, 1 – 2 ống/ngày, tiêm tĩnh mạch.
- Diltiazem: *Tildiem*, viên 60mg; *Deltazen*, viên 300mg; *Dilrene*, viên 300mg. Uống 120 – 300mg/ngày.

2.7. Các thuốc khác

Atropin

Do ức chế dây X ở nút xoang làm tăng dẫn truyền nhĩ – thất và tăng nhịp tim. Được chỉ định trong chậm nhịp xoang do cường dây X.

Liều dùng: 0,4 – 1mg/ngày. Tiêm tĩnh mạch. Tối đa 2mg/ngày.

Adenosin

- *Tác dụng*
  + Liều cao làm tăng dẫn truyền nhĩ – thất, giảm được hiện tượng "tái nhập" nhĩ – thất. Hồi phục được nhịp xoang ở người bị rối loạn nhịp nhanh trên thất kịch phát.
  + Thời gian bán thải rất ngắn, tiêm tĩnh mạch nhanh mới kịp tác dụng và tác dụng không mong muốn ít xảy ra, nên được coi là thuốc điều trị hiệu quả rối loạn nhịp nút nhĩ – thất, rối loạn nhịp trên thất cấp.
- *Tác dụng không mong muốn*

Giảm huyết áp, đỏ bừng mặt, hồi hộp, toát mồ hôi, tức ngực, khó thở, nhức đầu, buồn nôn, miệng có vị kim loại.

- *Chống chỉ định*

Blốc nhĩ – thất độ 2, 3.

Hen suyễn.

Các glycosid trợ tim loại digitalis

- *Tác dụng*

Cường phó giao cảm ở tim rõ rệt; ức chế Ca^{++} ở nút nhĩ – thất và hoạt hoá dòng K^+ thông qua acetylcholin ở tâm nhĩ, gây hiện tượng ưu phân cực, rút ngắn điện thế hoạt động tâm nhĩ, tăng tính trơ nút nhĩ – thất dẫn đến làm chậm nhịp tim và có tác dụng "ổn định màng tế bào" nên một số tác giả xếp các glycosid trợ tim loại digitalis là thuốc chống rối loạn nhịp tim thuộc nhóm V.

- Chỉ định
  + Điều trị rối loạn nhịp tim do hiện tượng "tái nhập" ở nút nhĩ – thất.
  + Tâm thất suy khi bị rung nhĩ, cuồng động nhĩ.

(Chi tiết xem bài Thuốc điều trị suy tim).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

THUỐC CHỐNG CƠN ĐAU THẮT NGỰC

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các nhóm thuốc điều trị cơn đau thắt ngực theo cơ chế.*
2. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn của dẫn xuất nitrat, thuốc chẹn β - adrenergic, thuốc chẹn kênh calci trong điều trị cơn đau thắt ngực.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Nguyên nhân cơn đau thắt ngực

Nguyên nhân của cơn đau thắt ngực là do cơ tim bị thiếu oxy đột ngột vì mất thăng bằng giữa tăng nhu cầu oxy của cơ tim và sự cung cấp không đủ oxy của mạch vành. Mạch vành không cung cấp đủ oxy cho cơ tim trong các trường hợp:

- Các bệnh của mạch vành: xơ vữa động mạch làm hẹp tắc lòng mạch, co thắt mạch vành do nhiều nguyên nhân như chấn thương, huyết khối... đã làm giảm lưu lượng mạch vành nên giảm cung cấp oxy cho cơ tim.
- Khi làm việc tăng, gắng sức, stress gây kích thích giao cảm, làm tăng nhịp tim, tăng nhu cầu oxy cho cơ tim trong khi mạch vành không cung cấp đủ.
- Nhiễm độc oxyd carbon, thiếu máu nặng làm giảm oxy trong máu nên thiếu máu vào tim qua mạch vành.

1.2. Phân loại cơn đau thắt ngực

Cơn đau thắt ngực là tất cả những cơn đau tạm thời ở vùng ngực do cung cấp không đủ oxy cho cơ tim. Gồm những thể sau:

- Đau thắt ngực ổn định: hay gặp nhất do stress, do gắng sức. Chủ yếu do hẹp động mạch vành vì xơ vữa. Các triệu chứng giảm khi nghỉ ngơi hoặc dùng nitroglycerin hoặc cả 2 (nghỉ ngơi và dùng thuốc). Các thuốc điều trị thể này nhằm mục đích: tăng lưu lượng tim, giảm nhịp tim, giảm trương lực thất trái, giảm co cơ tim.
- Đau thắt ngực không ổn định: Tăng cường độ, thời gian và tần số đau thắt ngực. Các cơn xảy ra cả lúc nghỉ. Giảm đáp ứng với sự nghỉ ngơi hoặc dùng nitroglycerin. Thuốc điều trị thể này là thuốc tránh huyết khối mạch vành là quan trọng nhất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- **Đau thắt ngực thể nằm (đau về đêm):** cơn đau thắt ngực xảy ra lúc nằm khi không có một gắng sức nào cả.
- **Đau thắt ngực Prinzmetal (đau do co thắt):** động mạch vành co thắt nên giảm lưu lượng mạch vành. Thường xảy ra cả lúc nghỉ ngơi. Thuốc điều trị loại này là ngăn co thắt mạch vành.
- **Nhồi máu cơ tim:** là trường hợp đau thắt ngực đặc biệt: Khi cơ tim bị thiếu cung cấp máu của mạch vành nặng và kéo dài (do huyết khối) gây thiếu máu cục bộ, tổn thương và hoại tử mô. Các cơn nhồi máu cơ tim dài (> 30 phút) và thường không hồi phục được.

1.3. Phân loại thuốc

1.3.1. Theo mục đích điều trị

- Loại cắt cơn: các nitrat và nitrit hữu cơ.
- Loại điều trị củng cố làm giảm sử dụng oxy cơ tim: thuốc chẹn β-adrenergic, thuốc chẹn kênh Ca^{++}.

1.3.2. Theo tác dụng

- Tăng cung cấp oxy cho cơ tim: nitrat và nitrit.
- Làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim: thuốc chẹn kênh Ca^{++}, các thuốc chẹn β – adrenergic.
- Làm phân bố lại máu có lợi cho vùng thiếu máu: nitrat, thuốc chẹn β – adrenergic, thuốc chẹn kênh Ca^{++}.
- Làm tan huyết khối trong lòng mạch: aspirin, dipyridamol, ticlopidin...
- Bảo vệ tế bào cơ tim khi bị thiếu máu: trimetazidin...

1.3.3. Theo cơ chế

- Các thuốc làm tăng GMP_v: nitrat và nitrit.
- Các thuốc chẹn kênh Ca^{++}: verapamil, diltiazem...
- Các thuốc chẹn β- adrenergic: propranolol, atenolol...
- Thuốc chống đông và chống ngưng kết tiểu cầu: aspirin, thuốc tiêu fibrin...

2. CÁC THUỐC

2.1. Thuốc chống cơn

Gồm: nitrat hữu cơ (nitroglycerin, isosorbid), amyl nitrit, penta nitril...

2.1.1. Nitrat hữu cơ

Dược động học

- Dễ hấp thu qua đường tiêu hoá, không bền trong dịch vị, có chuyển hoá qua gan lần đầu nên sinh khả dụng qua đường uống thấp, vì vậy thường

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chế dưới dạng ngậm dưới lưỡi. Nitroglycerin đặt dưới lưỡi đạt nồng độ tối đa trong máu sau 4 phút. Thời gian bán thải khoảng 3 phút. Chất chuyển hóa là glyceryl dinitrat có tác dụng giãn mạch kém 10 lần chất mẹ. Isosorbid dinitrat đặt dưới lưỡi có nồng độ tối đa trong máu sau 6 phút. Thời gian bán thải khoảng 45 phút. Các chất chuyển hóa ban đầu là isosorbid 2 – mononitrat và isosorbid 5- mononitrat vẫn còn hoạt tính.

– Thuốc dùng theo đường uống, qua da, tiêm tĩnh mạch liều cao có hiện tượng quen thuốc. Để hạn chế hiện tượng này thường dùng cách quãng 8 – 12 giờ.

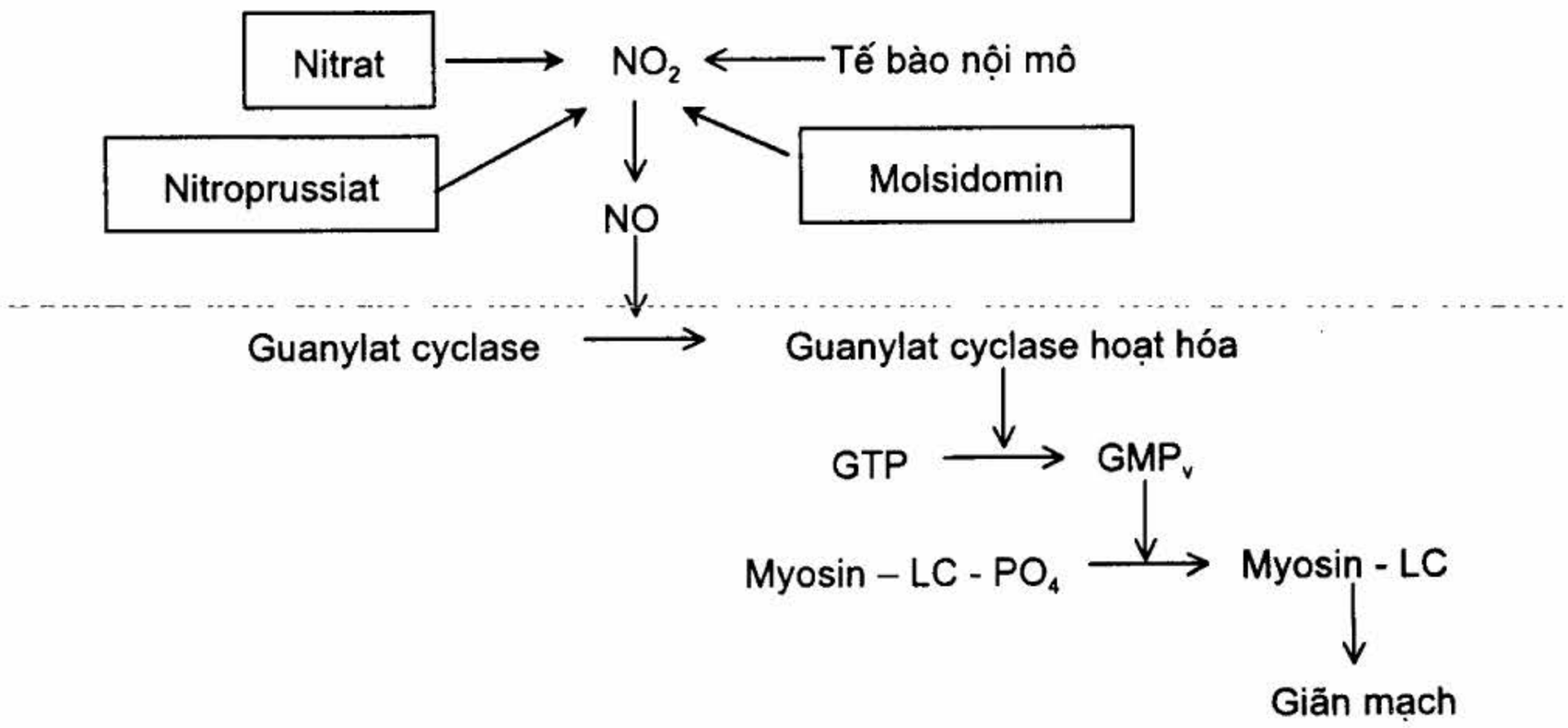
Bảng 1.5. Dược động học của một số nitrat và nitrit hữu cơ

Tên thuốc	Biệt dược	Bắt đầu tác dụng	Tác dụng kéo dài
Amyl nitrit	Amyl nitrit	5 - 6 giây	7 phút
Nitroglycerin (trinitrin)	Nitroglycerin Lenitral (chậm)	1 - 2 phút	30 phút 6 - 12 giờ
Erythrityl tetranitrat	Cardiwell	30 phút	3 - 6 giờ
Pentaerythrityl tetranitrat	Nitropenton Peritrat (chậm)	30 phút	3 - 6 giờ 6 - 10 giờ
Isosorbid mononitrat	- Imdur - Dạng chậm	30 - 60 phút 1 - 2 giờ	7 giờ 12 giờ
Isosorbid dinitrat	- Risordan - Dạng chậm	2 - 10 phút 1 - 2 giờ	90 phút 12 giờ

Tác dụng và cơ chế

– Cơ chế

Receptor của nitrat có chứa nhóm sulfhydryl, nhóm này khử nitrat thành oxyd nitơ (NO). NO kích thích enzym guanylat cyclase làm tăng guanin monophosphat (GMP_V), dẫn đến khử phosphoryl chuỗi nhẹ của myosin gây giãn cơ trơn mạch máu.



Sơ đồ 1.4. Cơ chế tác dụng của các nitrat và các thuốc cùng cơ chế

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– **Tác dụng**

Nitrat làm giãn tất cả cơ trơn, không ảnh hưởng đến cơ tim và cơ vân, tác dụng rất rõ trên cả động mạch và tĩnh mạch lớn nên giảm tiền gánh (giảm lượng máu tĩnh mạch trở về) và giảm hậu gánh (giãn động mạch lớn) vì vậy giảm sử dụng oxy cơ tim và giảm công năng tim. Mức độ làm giãn mạch của nitrat theo thứ tự sau: giãn tĩnh mạch > động mạch > mao mạch.

+ Giãn mạch toàn thân trực tiếp và thoáng qua nên giảm lưu lượng tim, giãn mạch vành làm lưu lượng mạch vành tăng tạm thời, giảm sức cản ngoại biên và lưu lượng tâm thu, vì vậy hạ huyết áp.
+ Làm thay đổi phân phối máu cho tim, tăng tuần hoàn phụ cho vùng tim thiếu máu có lợi cho vùng dưới nội tâm mạc.
+ Một số tác giả thấy thuốc còn có tác dụng chống kết tập tiểu cầu, cản trở fibrinogen bám vào tiểu cầu để hình thành huyết khối, nhất là ở phần nội mạc bị tổn thương.
+ Làm giãn cơ trơn khí, phế quản, cơ trơn đường tiêu hoá, cơ trơn đường mật, cơ trơn tiết niệu- sinh dục, đối kháng với tác dụng co thắt do acetylcholin và histamin gây nên.

Chỉ định

– Là thuốc đầu bảng điều trị cơn đau thắt ngực ở mọi thể; cắt cơn đau nhanh chóng.
– Phòng cơn đau thắt ngực.
– Nhồi máu cơ tim: do thuốc làm hẹp được diện tích thiếu máu và hoại tử. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy nitroglycerin không làm thay đổi đáng kể tỷ lệ sống sót do nhồi máu cơ tim.
– Tăng huyết áp.
– Suy tim sung huyết (nhất là suy tim trái có tăng áp lực mao mạch phổi và tăng sức cản ngoại vi).

Tác dụng không mong muốn

– Giãn mạch ngoại vi: làm da bừng đỏ, nhất là ở ngực, mặt, mắt (có thể tăng nhãn áp).
– Giãn mạch não: gây nhức đầu, có thể tăng áp lực nội sọ nên phải chú ý khi có chảy máu não và chấn thương đầu.
– Hạ huyết áp thế đứng, nhất là trường hợp huyết áp thấp và người cao tuổi.
– Gây phản xạ nhịp tim nhanh.
– Tăng tiết dịch vị.
– Sử dụng liều cao (120mg/ngày isosorbid nitrat) và kéo dài sẽ gây dung nạp thuốc làm thuốc kém hiệu lực.
– Nồng độ cao trong máu có thể gây Met – Hb huyết.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Huyết áp thấp (huyết áp tối đa dưới 100mmHg).
- Tăng nhãn áp.
- Tăng áp lực nội sọ.

Chế phẩm và liều dùng

- Để cấp cứu các cơn đau thắt ngực dùng dạng đặt dưới lưỡi thông dụng nhất, vì thuốc tác dụng ngay sau 2 – 3 phút.
- Phòng ngừa cơn đau thắt ngực thường dùng dạng tác dụng kéo dài như dùng qua đường uống hoặc hệ điều trị qua da.

+ Nitroglycerin:

Viên nén 0,5mg, 0,75mg, tác dụng nhanh sau 0,5 – 2 phút, kéo dài tới 30 phút. Đặt 1 viên dưới lưỡi, ngày dùng 6- 8 viên.

Viên nang 2,5mg, 7,5mg (*Lenitral*) tác dụng kéo dài dùng để uống.

Ống tiêm 15mg (*Lenitral*), tiêm tĩnh mạch 10 – 20µg/phút.

Dạng phun mù (*Natispray, Lenitralspray*).

Dung dịch cồn 1%, nhỏ dưới lưỡi 3 – 5 giọt.

Dạng dán vào da (*Diafusor, Nitridem, Cordipatch*) chứa 5 – 10mg thuốc, thường được dán vào vùng ngực trái.

Thuốc mỡ 2% (*Lenitral*), bôi ngoài da.

+ Erythrityl tetranitrat (*Cardiwell*) viên 10mg, 15mg ngậm dưới lưỡi nửa viên hay uống 2 – 3 viên/ngày. Tác dụng sau 3 – 15 phút và kéo dài 2 giờ nếu ngậm dưới lưỡi, sau 30 phút và kéo dài 3 – 6 giờ nếu uống.

+ Pentaerythrityl tetranitrat:

Viên 10mg, 20mg (*Nitropenton*), tác dụng sau uống 30 phút và kéo dài 3 – 6 giờ.

Viên 80mg (*Peritrat*) tác dụng kéo dài 6 – 10 giờ.

+ Isosorbid dinitrat (*Risordan*): viên 5mg đặt dưới lưỡi, tác dụng sau 2 phút. Viên 10mg, 20mg dùng đường uống tác dụng giữ được nhiều giờ (6 – 8 giờ).

+ Isosorbid mononitrat (*Imdur*): viên 20mg, 40mg, 60mg uống 20mg cách nhau 12 giờ, tác dụng kéo dài 8 – 10 giờ.

2.1.2. Amyl nitrit

Là dịch lỏng bay hơi, dễ hỏng khi tiếp xúc với không khí và ánh sáng. Tác dụng nhanh và ngắn (xuất hiện tác dụng sau 5 – 6 giây, kéo dài khoảng 12 phút).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định giống nitrat hữu cơ.

Thuốc dùng trong cấp cứu vì tác dụng nhanh.

Ống chứa 3 giọt thuốc, dùng để ngửi, mỗi lần ngửi một ống.

2.1.3. Molsidomin

Dược động học

Hấp thu qua ruột nhanh và gần hoàn toàn (90%), hấp thu tốt qua niêm mạc miệng. Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 30 – 60 phút. Sinh khả dụng qua đường uống khoảng 60%. Thuốc liên kết với protein huyết tương ít (< 10%). Bắt đầu tác dụng sau đặt dưới lưỡi khoảng 10 phút, sau uống khoảng 20 phút. Không tích lũy. Chuyển hóa qua gan thành chất còn hoạt tính. Thời gian bán thải khoảng 1 – 2 giờ. Khoảng 90% thải trừ qua nước tiểu và một phần qua mật.

Tác dụng

- Giãn tĩnh mạch nên làm giảm lượng máu về tim, giảm công năng và mức tiêu thụ oxy của cơ tim.
- Phân bố lại máu, đưa máu vào vùng hay thiếu máu nhất.
- Giãn động mạch vành bị co thắt ở lớp dưới thượng và nội tâm mạc.
- Không ảnh hưởng đến sức co bóp của tim, không thay đổi nhịp tim.

Cơ chế

Molsidomin làm tăng GMP_v cơ chế tương tự như nitrat (sơ đồ 1.4).

Chỉ định

- Suy mạch vành.
- Suy tim mạn.

Tác dụng không mong muốn

Nhức đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa, có thể hạ huyết áp.

Chống chỉ định

- Huyết áp thấp, giảm thể tích máu.
- Người mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

Corvasal, viên nén 2, 4mg. Uống 1viên/lần × 2 – 3 lần/ngày.

2.2. Các thuốc chẹn β - adrenergic

Thường dùng các thuốc: propranolol, metoprolol, atenolol, timolol, nadolol...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng chống cơn đau thắt ngực

- Làm chậm nhịp tim, giảm co bóp cơ tim nên giảm công năng tim, ức chế tác dụng tăng nhịp tim do gắng sức, giảm sử dụng oxy của cơ tim.
- Tăng cung cấp máu cho vùng tim bị thiếu máu.
- Các tác dụng khác: xem bài Thuốc điều trị rối loạn nhịp tim và Thuốc điều trị tăng huyết áp.

Chỉ định

- Là thuốc hàng đầu để điều trị cơn đau thắt ngực cả thể ổn định lẫn không ổn định và là thuốc quan trọng điều trị trong và sau nhồi máu cơ tim.
- Điều trị cơn đau thắt ngực do gắng sức không đáp ứng với nitrat.
- Phòng ngừa cơn đau thắt ngực.
- Các chỉ định khác: xem thuốc điều trị rối loạn nhịp tim và thuốc điều trị tăng huyết áp.

Chống chỉ định

- Cơn đau thắt ngực Prinzmetal.
- Không ngừng thuốc đột ngột vì có thể gây hiện tượng "bật lại" (rebound) sẽ bị nhồi máu cơ tim, đột tử.
- Các chống chỉ định khác: xem bài Thuốc điều trị rối loạn nhịp tim.

(Chi tiết về nhóm thuốc chẹn β – adrenergic xem thêm bài Thuốc điều trị rối loạn nhịp tim).

2.3. Các thuốc chẹn kênh Ca^{++}

Gồm các thuốc thế hệ 1 (nifedipin, diltiazem, verapamil...) và thế hệ 2 (amlodipin, felodipin, isradipin, nisodipin, nicardipin, nimodipin...).

2.3.1. Vai trò của Ca^{++} trên tim mạch

Bình thường, nồng độ Ca^{++} ở ngoài tế bào cao hơn trong tế bào. Khi kênh Ca^{++} được hoạt hóa, Ca^{++} vận chuyển từ ngoài vào trong tế bào và gây ra các tác dụng sau:

Tại tim: Ca^{++} tham gia vào điện thế hoạt động của tế bào cơ tim (pha 2). Ca^{++} đi từ ngoài vào trong tế bào và được giải phóng từ hệ thống lưới nội bào vào bào tương để đi tới các tơ cơ. Tại đó, Ca^{++} liên kết với phức hợp troponin – tropomyosin làm thay đổi cấu trúc của phức hợp này, tạo điều kiện cho actin tiếp xúc với myosin làm co các sợi cơ tim.

Tại thành mạch: Ca^{++} liên kết với calmodulin hoạt hóa MLCK (myosin light chain kinase) làm cho myosin trượt trên các sợi actin dẫn đến co cơ thành mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.3.2. Phân loại thuốc chẹn kênh Ca^{++}: xem bài Thuốc điều trị tăng huyết áp.

2.3.3. Đặc điểm chung các thuốc thuộc nhóm

Dược động học

Các thuốc chẹn kênh Ca^{++} thế hệ 1:

- Nhìn chung các thuốc chẹn kênh Ca^{++} thế hệ 1 đều hấp thu tốt qua đường uống và bị chuyển hoá qua gan lần đầu nên sinh khả dụng thấp (bảng 1.6).
- Phần lớn các thuốc đều gắn mạnh vào protein huyết tương và có thời gian bán thải ngắn.
- Các thuốc chủ yếu được thải trừ qua thận dưới dạng không còn hoạt tính, một phần qua phân.

Các thuốc chẹn kênh Ca^{++} thế hệ 2: Xem bảng 1.7.

Tác dụng và cơ chế tác dụng chống cơn đau thắt ngực

- Trên tim:
  + Giảm sức co bóp cơ tim và giảm dẫn truyền do ức chế kênh Ca^{++} ở pha 2 trong điện thế hoạt động của tim, làm giảm nhịp tim, giảm nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim, đây là tác dụng chính.
  + Phân phối lại máu trong cơ tim có lợi cho vùng dưới nội tâm mạc là vùng dễ thiếu máu nhất.
- Trên mạch:
  + Làm giãn mạch vành, vì vậy tăng cung cấp oxy cho tim.
  + Giãn mạch ngoại vi nên giảm hậu gánh và giảm co bóp cơ tim, vì vậy giảm tiêu thụ oxy của cơ tim.
- Tác dụng trên tim, mạch của các thuốc chẹn kênh Ca^{++} không giống nhau:
  + Nhóm tác dụng ưu tiên trên tim: verapamil và diltiazem ức chế sự phục hồi kênh Ca^{++} ở các nút dẫn nhịp như: nút xoang, nút nhĩ thất làm chậm dẫn truyền nhĩ – thất, giảm co bóp cơ tim; giảm dẫn truyền, làm nhịp tim chậm. Đối với người suy tim sung huyết khả năng bù trừ kém có thể nguy hiểm.
  + Nhóm tác dụng ưu tiên trên mạch: nhóm dihydropyridin (nifedipin). Chủ yếu làm giãn mạch vành và mạch ngoại vi mạnh. Do giãn mạch mạnh nên gây phản xạ nhịp tim nhanh. Liều điều trị không ảnh hưởng đến dẫn truyền nút nhĩ – thất, ít hoặc không ức chế co bóp tim và không ức chế dẫn truyền tim.

(Xem bảng 1.10 và bảng 1.11, bài Thuốc điều trị tăng huyết áp).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.6. Dược động học của một số thuốc chẹn kênh Ca^{++} thế hệ 1

Thuốc / DĐH	Verapamil	Nifedipin	Diltiazem
Hấp thu qua đường uống	> 90%	> 90%	> 90%
Sinh khả dụng qua đường uống	20 - 30%	45 - 70%	40 - 65%
Khởi đầu tác dụng	Tĩnh mạch: <1,5 phút Uống: 15 - 30 phút	Tĩnh mạch: <1 phút Uống, ngậm: 5 - 20 phút	Tĩnh mạch: < 3 phút Uống: > 30 phút
Tác dụng tối đa	5 giờ	1 - 2 giờ	3 - 5 giờ
Gắn protein huyết tương (%)	90	90	80
Thời gian bán thải	4 - 8 giờ	4 - 5 giờ	3 - 4 giờ
Chuyển hóa	80% chất chuyển hoá không có hoạt tính	Chất chuyển hóa không có hoạt tính	60% dạng nguyên chất
Thải trừ Thận (%) Phân (%)	 70 15	 85 15	 30 70

Bảng 1.7. Dược động học của một số thuốc chẹn kênh Ca++ thế hệ 2

Thuốc / DĐH	Amlodipin	Felodipin	Isradipin	Nisodipin
Hấp thu qua đường uống	> 90%	> 90%	> 90%	90%
Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương	6 - 12 giờ	3 - 5 giờ	2 giờ	6 - 12 giờ
Sinh khả dụng theo đường uống	64 - 80%	15- 28%		
Liên kết với protein huyết tương	97%	99%	95%	70 - 100%
Chuyển hoá qua gan	Chậm	Chậm		Chậm
Thời gian bán thải	35 - 50 giờ	22 - 27 giờ	8 giờ	5 - 7 giờ
Thải qua thận Thải qua phân	60% 25%	70% 30%		65% 35%

Chỉ định

– Điều trị cơn đau thắt ngực.

+ Thể Prinzmetal: là chỉ định tốt nhất do giãn mạch vành.

+ Thể ổn định: dùng thuốc chẹn Ca^{++} khi dùng nitrat hoặc các thuốc chẹn β – adrenergic không hiệu quả.

+ Thể đau thắt ngực do cố gắng, thể không ổn định nên phối hợp với nitrat và những thuốc chẹn β – adrenergic.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Điều trị tăng huyết áp.
- Điều trị rối loạn nhịp tim: rối loạn nhịp trên thất (verapamil, diltiazem).

Tác dụng không mong muốn

- Do ức chế Ca^{++} quá mức làm nhịp tim chậm hơn, nghẽn nhĩ – thất, không có tâm thu, suy tim sung huyết, có thể ngừng tim. Tác dụng không mong muốn này hay gặp ở nhóm dihydropyridin.
- Giãn mạch quá độ: hạ huyết áp, chứng đỏ bừng mặt, phù ngoại biên (nhất là phù chi dưới), phù phổi. Có thể làm nặng thêm thiếu máu cơ tim, có lẽ do giảm huyết áp quá độ nên giảm tưới máu mạch vành hoặc tăng trương lực giao cảm cho nên tăng nhu cầu oxy của cơ tim. Tác dụng không mong muốn này hay gặp ở nhóm dihydropyridin.
- Gây phản xạ nhịp tim nhanh (nhóm dihydropyridin): có thể chóng mặt.
- Gây rối loạn tiêu hóa: nôn, táo bón hoặc tiêu chảy.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm thuốc.
- Blốc xoang nhĩ, yếu nút xoang, blốc nhĩ – thất.
- Hẹp động mạch chủ nặng, suy thất trái, suy tim sung huyết, huyết áp thấp (huyết áp tối đa dưới 100mmHg).
- Thận trọng trong suy gan, người mang thai và thời kỳ cho con bú.

Tương tác thuốc

- Tăng tác dụng của các thuốc điều trị tăng huyết áp khác.
- Phối hợp với các thuốc chẹn β- adrenergic, glycosid trợ tim loại digitalis, amiodaron làm tăng rối loạn dẫn truyền, chậm nhịp tim nhiều hơn.
- hối hợp với nitrat và các thuốc ức chế α- adrenergic làm tăng tác dụng giãn mạch dễ gây hạ huyết áp quá mức.
- Thuốc ức chế enzym MAO (IMAO) làm giảm tác dụng của các thuốc chẹn kênh Ca^{++}.
- Cimetidin, ranitidin làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn kênh Ca^{++}.
- Diltiazem làm tăng nồng độ trong huyết tương của ciclosporin, carbamazepin, theophylin.
- Nifedipin làm tăng nồng độ trong huyết tương của phenytoin, digoxin, ciclosporin.

• *Cách phối hợp:* nitrat, thuốc chẹn kênh Ca^{++} và thuốc chẹn β – adrenergic.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.8. Sự phối hợp các nhóm thuốc chống cơn đau thắt ngực

Cách phối hợp	Nitrat hữu cơ (I)	Ức chế kênh Ca^{++} (II)	Thuốc chẹn β (III)	Kết quả
I + III	Tăng nhịp tim và tăng co bóp cơ tim do phản xạ		Tăng thể tích thất trái cuối kỳ tâm trương	Loại bỏ tác dụng phụ của nhau
II (nhóm DHP) + III		Tăng nhịp tim do phản xạ		Nhóm III loại bỏ tác dụng phụ tăng nhịp tim của nhóm II
I + II	Giảm tiền gánh	Giảm hậu gánh		Bổ sung tác dụng giảm tiêu thụ oxy
I + II + III	Giảm tiền gánh và hậu gánh	Giảm hậu gánh	Giảm nhịp tim - giảm co cơ tim	Bổ sung tác dụng giảm tiêu thụ oxy

2.4. Các thuốc khác

2.4.1. Dipyridamol

Tác dụng và cơ chế

- Làm giãn mạch vành, tăng cung cấp oxy cho cơ tim; không làm thay đổi huyết áp, nhịp tim.
- Chống ngưng kết tiểu cầu.
- Cơ chế: thuốc ức chế adenosin desaminase trong máu, do đó làm tăng tích luỹ adenosin là chất gây giãn mạch mạnh, được giải phóng ra trong quá trình chuyển hoá.

Chỉ định

Điều trị cơn đau thắt ngực cấp tính.

Phòng tai biến máu cục, nghẽn mạch toàn thân.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc có thể gây nhức đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa (đầy bụng, nôn, tiêu chảy), dị ứng (ngứa, phát ban).

Chống chỉ định

- Giai đoạn đầu nhồi máu cơ tim.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Persantine, Peridamol, viên nén hoặc bọc đường 25mg; 75mg; ống 10mg/2mL.

Liều dùng: 300mg/ngày chia 2 – 3 lần. Liều duy trì 75 – 150mg/ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 10 – 30mg/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.4.2. Amiodaron

Tác dụng

Giãn mạch vành, tăng cung lượng mạch vành. Giảm vừa nhu cầu oxy cơ tim, giảm nhẹ sức cản ngoại vi, huyết áp và công năng tim. Đối kháng tác dụng của chất chuyển hoá catecholamin và tác dụng cơ học có hại cho tim.

Chỉ định

- Điều trị cơn đau thắt ngực.
- Điều trị rối loạn nhịp tim.

Tác dụng không mong muốn và chống chỉ định

Xem bài Thuốc điều trị rối loạn nhịp tim.

Chế phẩm và liều dùng

Cordaron, Tranqueron, viên nén 200mg, uống 1 – 3 viên/ngày.

Ống 30mL/150mg, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch 1 – 3 ống pha trong dung dịch glucose 5%.

2.4.3. Trimetazidin

Dược động học

Thuốc được hấp thu tốt qua đường uống. Đạt được nồng độ cao trong huyết tương sau 2 giờ. Sinh khả dụng qua đường uống cao (khoảng 90%). Ít liên kết với protein huyết tương (khoảng 16%). Thời gian bán thải khoảng 4 – 5 giờ. Thải trừ nhanh, chủ yếu qua nước tiểu, 60% dưới dạng không chuyển hóa.

Tác dụng

Thuốc có tác dụng bảo vệ tế bào cơ tim khi bị thiếu máu do duy trì chuyển hóa năng lượng, bảo vệ chức năng của ty lạp thể để cung cấp ATP cho chuyển hóa tế bào, cho các bơm ion ở màng tế bào hoạt động. Hạn chế nhiễm acid lactic cơ tim và tác hại của các gốc tự do trong tế bào. Kéo dài được thời gian chịu đựng thiếu oxy của cơ tim. Hiệu lực tương tự nifedipin và propranolol về giảm số cơn đau, tăng khả năng gắng sức của cơ thể.

Chỉ định

- Được coi là thuốc điều trị cơ bản chống cơn đau thắt ngực ở các thể bệnh.
- Điều trị chứng chóng mặt, tổn thương mạch máu võng mạc.

Chế phẩm và liều dùng

Thuốc dùng điều trị dài ngày. Có thể dùng đơn thuần hoặc phối hợp với các thuốc khác: chẹn β – adrenergic, ức chế men chuyển.

Vastarel, viên nén 20mg, uống 1 viên/lần × 3 lần/ngày. *Vastarel MR*, viên nang 35mg, uống mỗi lần 1 viên, ngày 2 lần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. THUỐC ĐIỀU TRỊ NHỒI MÁU CƠ TIM

Như trên (phần 1.2) đã trình bày, nhồi máu cơ tim là tình trạng thiếu máu cơ tim nặng và kéo dài dẫn đến cơn đau thắt ngực kéo dài. Khi đau thắt ngực từ 6 – 8 giờ cho phép nghĩ là nhồi máu cơ tim. Nguyên nhân của nhồi máu cơ tim thường là do huyết khối, nên trong điều trị nhồi máu cơ tim ngoài dùng các thuốc chống đau thắt ngực để cắt cơn đau, tăng lượng máu nuôi tim, giảm công năng tim và ổn định nhịp tim, ngăn cản các biến chứng, như rối loạn nhịp tim, suy tim sung huyết, đột tử, rất cần dùng các thuốc chống huyết khối để mở thông mạch máu bị tắc nghẽn.

3.1. Thuốc làm tan huyết khối

Tác dụng

Thuốc làm tan huyết khối do tác động trên plasminogen trực tiếp hoặc gián tiếp (xem bài các thuốc tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin). Nếu dùng trong vòng 12 giờ khi cơn đau bắt đầu thì giảm được tỉ lệ tử vong đáng kể, tốt nhất nên dùng trước 6 giờ.

Chống chỉ định

- Xuất huyết nội tạng.
- Tai biến mạch máu não, phẫu thuật não, tuỷ sống, động mạch.
- Cơ địa dễ chảy máu, u não, phình mạch, có thai.
- Tăng huyết áp nặng khó kiểm soát.
- Viêm màng ngoài tim cấp.
- Xuất huyết tiêu hoá nặng đang điều trị trong vòng 3 tháng.
- Phẫu thuật trong vòng 10 ngày (chấn thương nặng, phẫu thuật tim phổi, sinh thiết các tạng...).
- Người cao tuổi (trên 70 tuổi).

Chế phẩm

Xem phần các thuốc tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin.

3.2. Các thuốc chống kết dính tiểu cầu

Thường dùng aspirin với liều 100 – 160mg/ngày làm tan huyết khối cấp do ức chế kết tụ tiểu cầu. Trên lâm sàng thường dùng sớm sau nhồi máu cơ tim lần đầu và dùng liều trên với thời gian không hạn định.

3.3. Các thuốc chống đông máu

- Heparin: được dùng cùng với thuốc làm tan huyết khối để ngăn sự nghẽn mạch trở lại. Tiêm tĩnh mạch 1 liều 5000 IU, sau đó tiêm truyền 1000 IU/giờ để giữ lượng prothrompin trong khoảng 1,5 – 2 lần so với bình thường.
- Warfarin: nên được dùng từ 3- 6 tháng ở những bệnh nhân bị huyết khối ở thành tim hay nhồi máu cơ tim có trước, hiệu quả ngăn ngừa giống aspirin.

Các tác dụng không mong muốn, chống chỉ định... xem thêm bài các Thuốc tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

MỤC TIÊU

1. Phân loại được các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp.

2. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp được đề cập đến trong bài.

3. Phân tích được những ưu, nhược điểm của các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Tăng huyết áp (THA) là tình trạng tăng huyết áp tâm thu và/hoặc tăng huyết áp tâm trương có hoặc không có nguyên nhân.

1.2. Cơ chế điều hoà tăng huyết áp

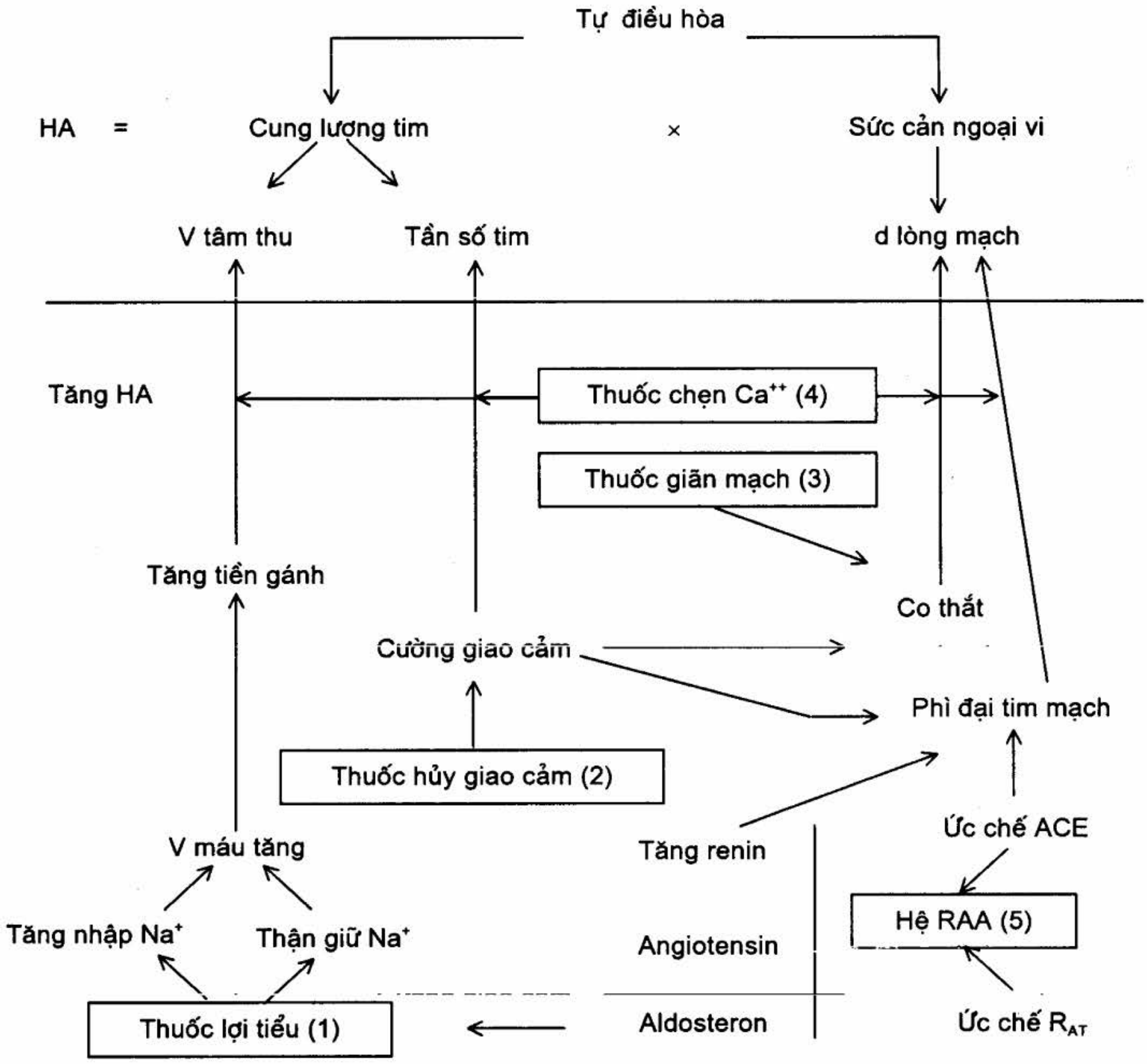
Huyết áp phụ thuộc vào hai yếu tố chính: cung lượng tim và sức cản ngoại vi. Hai yếu tố này lại phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác, như hoạt động của hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh thực vật, của vỏ và tủy thượng thận, ADH, hệ RAA, của tình trạng cơ tim, thành mao mạch, khối lượng máu, thăng bằng nước và các chất điện giải. Hai thông số quan trọng của tăng huyết áp là tiền gánh và hậu gánh phụ thuộc chính vào sự co hẹp lòng mạch máu. Vì vậy, các thuốc điều trị tăng huyết áp phải tác động lên tất cả các khâu của cơ chế điều hoà huyết áp để làm giãn mạch, giảm lưu lượng tim dẫn đến hạ huyết áp.

1.3. Phân loại tăng huyết áp

Bảng1.9. Bảng phân loại huyết áp cho người từ 18 tuổi trở lên theo phân loại của WHO (1999)

Phân loại	HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
HA tối ưu	< 120 và	< 80
HA bình thường	< 130 và	< 85
HA bình thường cao	130 - 139 hoặc	85 – 89
Tăng HA		
- Độ 1	140 – 159 và/hoặc	90 - 99
- Độ 2	160 – 179 và/hoặc	100 - 109
- Độ 3	≥ 180 và/hoặc	≥ 110

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 1.5. Cơ chế điều hoà huyết áp và các nhóm thuốc hạ áp

1.4. Phân loại các thuốc điều trị tăng huyết áp

Theo cơ chế điều hoà huyết áp, chia thành 5 nhóm:

- Nhóm 1: thuốc lợi niệu
- Nhóm 2: thuốc giảm hoạt động hệ giao cảm và hủy receptor adrenergic
  + Tác dụng trên giao cảm trung ương.
  + Liệt hạch.
  + Tác dụng trên thần kinh hậu hạch giao cảm.
  + Hủy α – adrenergic.
  + Hủy β – adrenergic.
- Nhóm 3: thuốc giãn mạch trực tiếp.
- Nhóm 4: thuốc chẹn kênh Ca^{++} tác dụng trên tim, mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Nhóm 5: thuốc ức chế hệ RAA.

+ Ức chế enzym chuyển dạng angiotensin (ức chế men chuyển; ACE).

+ Ức chế receptor AT_1 của angiotensin II.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

2.1. Thuốc lợi niệu

Thuốc lợi niệu làm giảm thể tích huyết tương dẫn đến giảm cung lượng tim và giảm huyết áp, phối hợp với thuốc hạ huyết áp, làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Thường phối hợp thuốc lợi niệu với thuốc hủy giao cảm và thuốc giãn mạch, ít hiệu quả hơn khi phối hợp với thuốc chẹn kênh Ca^{++}. Thuốc lợi niệu tác dụng mạnh trên người có hoạt tính renin thấp, người cao tuổi, người béo phì, người da đen, người có tăng thể tích huyết tương. Thuốc có tác dụng hạn chế ở người có hoạt tính renin cao.

Trong tăng huyết áp, thuốc lợi niệu được dùng phổ biến do, hiệu quả (đối với tăng huyết áp nhẹ), rẻ tiền, dễ sử dụng và tăng tác dụng của thuốc điều trị tăng huyết áp.

– Thiazid: là thuốc được sử dụng nhiều nhất và hiệu quả nhất trong các thuốc lợi niệu để điều trị tăng huyết áp nhẹ và trung bình khi tim, thận bình thường. Là thuốc lựa chọn cho người cao tuổi (trên 65 tuổi), dùng liều thấp 12,5 – 25mg/ngày. Nếu sử dụng lâu, phải bù K^+ hoặc phối hợp amilorid (1mg) + hypothiazid (10mg).

– Indapamid (*Fludex*) là một sulfamid có tác dụng lợi niệu như thiazid và làm hạ huyết áp.

– Thuốc lợi niệu quai: tác dụng nhanh, mạnh, thời gian ngắn nên chỉ điều trị cơn tăng huyết áp kịch phát.

– Thuốc lợi niệu giữ K^+ máu: trong điều trị tăng huyết áp thường phối hợp với thuốc lợi niệu giảm K^+ máu để hạn chế tác dụng mất K^+ máu của các thuốc lợi niệu giảm K^+ máu. Không dùng chung với thuốc ức chế men chuyển (ACE) vì dễ gây tai biến tăng K^+ máu.

(Chi tiết xem bài Thuốc lợi niệu).

2.2. Thuốc giảm hoạt động hệ giao cảm và hủy receptor adrenergic

2.2.1. Thuốc kích thích α- adrenergic trung ương để làm giảm trương lực giao cảm ngoại vi

Gồm: clonidin, methyldopa.

2.2.1.1. Clonidin

Là dẫn chất của imidazolin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

Clonidin hấp thu tốt qua tiêu hoá, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 3 giờ. Tiêm bắp tác dụng xuất hiện sau 10 phút, đạt nồng độ tối đa sau 1 – 2 giờ. Sinh khả dụng theo đường uống khoảng 75%. Liên kết với protein huyết tương kém (25 – 30%). Thuốc vào được hệ thần kinh và tập trung trong các tế bào giữ nor- adrenalin. Thời gian bán thải khoảng 8 – 12 giờ. Chuyển hoá qua gan thành chất mất hoạt tính (50%). Thời gian bán thải của chất chuyển hoá khoảng 20 – 24 giờ. Thuốc thải qua thận 65% (dưới dạng nguyên chất khoảng 50%), 35% thải theo phân. Khi suy thận, thời gian bán thải kéo dài.

Tác dụng và cơ chế

- Clonidin: kích thích receptor α_2 – adrenergic trung ương, làm giảm giải phóng nor – adrenalin (NA) ở hành não do đó giảm nhịp tim, giảm trương lực giao cảm ngoại biên, giảm lưu lượng máu ở não, tạng, thận và mạch vành gây hạ huyết áp. Đặc điểm tác dụng của thuốc là: làm tăng huyết áp ngắn do kích thích giao cảm ngoại biên rồi mới hạ huyết áp kéo dài (tác dụng chính) do kích thích α_2 – adrenergic ở trung ương.
- Các tác dụng khác: giảm cung lượng máu não, giảm nhãn áp, giảm lưu lượng máu tới thận và độ lọc cầu thận, giảm nhẹ hoạt tính renin huyết tương, giảm tiết insulin và giảm quá trình phân hủy glycogen gan.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn

- An thần (ngủ gà), ức chế bài tiết (khô miệng, giảm tiết dịch vị), cảm giác khó chịu. Giữ muối, nước có thể phù.
- Tăng glucose máu, tím tái (co mạch da ngoại biên do cường α – adrenergic).

Ngừng thuốc đột ngột gây tăng huyết áp trở lại với triệu chứng nhức đầu, sợ hãi, loạn nhịp tim, hồi hộp, mất ngủ.

Chống chỉ định

Trạng thái trầm cảm (cả có tiền sử trầm cảm), suy thận.

Thận trọng trong bệnh tiểu đường, Raynaud.

Chế phẩm và liều dùng

Clonidin (*Catapressan*): viên 0,1, 0,2, 0,3mg; ống 0,15mg/mL.

Liều dùng: 0,1 – 0,2mg/ngày. Sau tăng liều dần.

2.2.1.2. Methyldopa

Dược động học

Hấp thu qua tiêu hoá khoảng 50%. Liên kết yếu với protein huyết tương. Thuốc qua được rau thai và sữa mẹ. Xuất hiện tác dụng sau 4 giờ và kéo dài có

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thể tới 24 giờ. Chuyển hoá qua gan lần đầu nên sinh khả dụng theo đường uống thấp (khoảng 25%). Thời gian bán thải khoảng 2 giờ. Thuốc được thải qua thận chậm.

Tác dụng và cơ chế

Methyldopa ở nơron giao cảm đã chuyển thành α – methyl nor – adrenalin, chất này kích thích α_2 – adrenergic ở trung ương gây tác dụng tương tự clonidin làm hạ huyết áp.

Thuốc còn làm tăng trương lực phế vị, tăng hoạt tính renin huyết tương.

Chỉ định

Trong các thể tăng huyết áp khi dùng thuốc khác ít hoặc không có hiệu quả thì methyldopa dùng liều nhỏ vẫn có hiệu quả, tương đối an toàn và duy nạp tốt, có thể dùng cho người suy thận, người mang thai, suy tim trái (vì giảm thể tích tâm thất trái).

Tác dụng không mong muốn

- Giảm huyết áp ở tư thể đứng, giữ muối gây phù.
- Trầm cảm, liệt dương.
- Viêm gan, thiếu máu tan máu.
- Hội chứng tương tự như lupus ban đỏ do bất thường miễn dịch.
- Hội chứng giả Parkinson, tăng prolactin huyết (gây chứng vú to ở nam giới và bài tiết sữa ở phụ nữ).

Chống chỉ định

- Trạng thái trầm cảm rõ, viêm gan, suy gan, thiếu máu tan máu.
- Thận trọng cho người lái xe và vận hành máy móc vì thuốc gây buồn ngủ.

Chế phẩm và liều dùng

Methyldopa (*Dopegyt, Aldomet*): viên nén 125, 250, 500, ống 250mg/5mL. Liều trung bình 250 – 500mg/ngày, chia 2 lần sau tăng dần tới khi có kết quả. Phối hợp với thuốc lợi niệu để giảm ứ nước và muối.

2.2.2. Thuốc liệt hạch

Trimethaphan

Cơ chế

Thuốc cản trở dẫn truyền thần kinh qua hạch thần kinh thực vật do đối kháng cạnh tranh với acetylcholin tại hạch làm liệt giao cảm và phó giao cảm dẫn đến hạ huyết áp.

Chỉ định

- Điều trị cơn tăng huyết áp nặng.
- Hạ huyết áp điều khiển trong phẫu thuật.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

- Liệt phó giao cảm: liệt ruột gây táo bón, bí tiểu, khô miệng.
- Liệt giao cảm: hạ huyết áp khi đứng.

Chế phẩm và liều dùng

Arfonad: dạng uống 0,5g/10mL; dạng tiêm 50mg/1mL, tiêm tĩnh mạch 0,1 – 0,2mg/kg.

2.2.3. Thuốc tác động lên thần kinh hậu hạch giao cảm

Các thuốc này ức chế tác dụng của catecholamin ở hậu hạch giao cảm.

Gồm: reserpin, guanethidin.

2.2.3.1. Reserpin

Dược động học

Thuốc hấp thu qua đường uống hoàn toàn nhưng chậm. Xuất hiện tác dụng chậm sau 3 – 6 ngày, kéo dài tới 14 ngày.

Tác dụng

- Làm giảm sức cản ngoại vi mức độ vừa phải, huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương. Trước khi hạ huyết áp có cơn tăng huyết áp do giải phóng nor – adrenalin từ các hạt dự trữ.
- Làm chậm nhịp tim.

Cơ chế

Ức chế thu hồi, đồng thời tăng giải phóng catecholamin ở các hạt dự trữ trong tế bào hậu hạch giao cảm để cho catecholamin bị enzym MAO phá hủy, do đó làm cạn catecholamin ở ngoại biên và trung ương; đồng thời cạn cả serotonin và dopamin.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và trung bình.

Tác dụng không mong muốn

- Nặng nhất là thuốc gây tình trạng trầm cảm, buồn ngủ, Parkinson.
- Rối loạn tiêu hoá: tăng tiết acid ở dạ dày, tăng tiết gastrin, dịch ruột, nên có thể gây tiêu chảy.

Chống chỉ định

- Loét dạ dày – tá tràng.
- Trạng thái trầm cảm (kể cả có tiền sử trầm cảm).
- Người mang thai ở thời kỳ cuối.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

Reserpin (*Serpasil, Rausedyl*) viên 0,1mg – 0,25mg – 1mg. Uống 0,25mg – 1mg/ngày.

2.2.3.2. Guanethidin

Dược động học

Hấp thu theo đường uống chậm. Tác dụng xuất hiện chậm sau 2 – 3 ngày, kéo dài 6 – 10 ngày. Thời gian bán thải dài (khoảng 5 ngày). Thải trừ qua thận khoảng 50%.

Tác dụng và cơ chế

Thuốc làm cạn nor – adrenalin trong các hạt dự trữ do nor – adrenalin bị thuốc chiếm chỗ nên tăng giải phóng và ức chế thu hồi trở lại của nor – adrenalin.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp khi không dung nạp thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn

- Hạ huyết áp ở tư thế đứng nhất là khi tiêm tĩnh mạch, phụ thuộc vào liều.
- Rối loạn tiêu hoá: tương tự reserpin.
- Ít gây buồn ngủ và trầm cảm hơn reserpin.

Chống chỉ định

Loét dạ dày – tá tràng, suy mạch vành, suy thận, tăng nhãn áp cấp tính.

Chế phẩm và liều dùng

- *Ismelin*, viên nén 10mg, 25mg, ống tiêm 10mg/2mL. Dùng bắt đầu từ liều 10mg/lần/ngày. Không nên tăng liều trước 2 tuần điều trị.
- Guanadrel (*Hylorel*): viên nén 10mg, 25mg. Liều dùng: 10mg/lần/ngày.

2.2.4. Thuốc hủy α - adrenergic

Gồm: prazosin, terazosin, bufeniod.

Dược động học

- Prazosin chuyển hoá qua gan lần đầu nên sinh khả dụng qua đường uống thấp; thời gian bán thải khoảng 3 – 4 giờ.
- Terazosin chuyển hoá qua gan lần đầu ít hơn. Thời gian bán thải khoảng 12 giờ.

Cơ chế và tác dụng

- Prazosin, terazosin ức chế chọn lọc receptor α_1 – adrenergic, còn bufeniod tác dụng trên cả receptor α_1 và α_2 – adrenergic nên làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại biên, hạ huyết áp.
- Ngoài ra thuốc còn làm giảm triglycerid, LDL (lipoprotein tỉ trọng thấp).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa, thích hợp với những trường hợp tăng huyết áp tâm trương.
- Tăng huyết áp nặng nên phối hợp với thuốc lợi niệu và thuốc chẹn β – adrenergic.
- Prazosin thường dùng cho người tăng huyết áp kèm tăng lipid huyết, tiểu đường, bệnh gút, hen suyễn hoặc phì đại thất trái.

Tác dụng không mong muốn

- Hay gây hạ huyết áp liều đầu: bệnh nhân xỉu đột ngột khi dùng liều đầu > 2mg, nên bắt đầu liều thấp (uống 0,5 – 1mg/lần), nằm ngay sau uống.
- Nhức đầu, mệt mỏi, chóng mặt.

Chế phẩm và liều dùng

- Prazosin (*Minipress*): viên 1mg, 2mg, 5mg, bắt đầu liều thấp 1mg/lần × 3 lần/ngày. Sau tăng liều dần 20 – 30mg/ngày.
- Terazosin (*Hytrin*) viên 1mg, 2mg, 5mg. Uống 5 – 20mg/ngày.
- Bufeniod (*Proclival*): viên 100mg. Uống 1 viên/ngày.

2.2.5. Thuốc chẹn β- adrenergic

- *Dược động học*

  Xem bài thuốc điều trị rối loạn nhịp tim.

- *Tác dụng hạ huyết áp*

  Các thuốc chẹn β – adrenergic làm giảm huyết áp do:

- Giảm lưu lượng tim.
- Giảm tiết renin: rất có hiệu quả với người có hoạt tính renin cao ở huyết tương (da trắng, trẻ tuổi) nên giảm angiotensin II hoạt hoá và giảm aldosteron.
- Giảm trương lực giao cảm ở trung ương do đối kháng với β – adrenergic ở trung ương.
- Một số thuốc chẹn chọn lọc trên β_1 – adrenergic, tác dụng trên β_2 – adrenergic của thành mạch rất kém nên ít ảnh hưởng tới sức cản ngoại biên hơn.
- Một số thuốc chẹn β- adrenergic có tác dụng cường giao cảm nội tại của cơ tim: alprenolol, oxprenolol, pinolol, metopralol, acebutonol, practolol nên ngăn bớt được sự giảm nhịp tim. Đặc tính này có thể có lợi cho những bệnh nhân có rối loạn về chức năng nút xoang, về dẫn truyền nhĩ thất và co bóp cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa, là thuốc điều trị tăng huyết áp khá phổ biến, dung nạp tốt. Rất hiệu quả khi tăng huyết áp do rối loạn thần kinh giao cảm (tim nhanh, thiếu máu cục bộ).
- Phối hợp với thuốc lợi niệu để tăng tác dụng của thuốc chẹn β – adrenergic (vì thuốc chẹn β- adrenergic làm giảm hoạt tính renin).
- Labetalol: ức chế α và β – adrenergic nên làm giảm sức cản ngoại biên nhiều hơn thuốc khác nên dùng điều trị tăng huyết áp nặng và cấp tính (u tuỷ thượng thận).
- Điều trị rối loạn nhịp tim, cơn đau thắt ngực, suy tim mạn tính (xem bài thuốc điều trị rối loạn nhịp tim, thuốc chống cơn đau thắt ngực, thuốc trợ tim).

Tác dụng không mong muốn

- Một số thuốc tác dụng chọn lọc chẹn β_1 – adrenergic ít gây các tác dụng phụ, như hen suyễn, ngạt mũi (acebutolol, atenolol, betaxolol, metoprolol), liều cao làm chậm nhịp tim.
- Loại tác dụng chẹn cả β_1 và β_2 – adrenergic: propranolol hay gây hen suyễn, nghẹt mũi, Raynaud.
- Tim: nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất; suy tim do giảm co bóp cơ tim.
- Thần kinh trung ương: đối với thuốc tan trong lipid vào được thần kinh trung ương như propranolol... gây đau nửa đầu, trầm cảm hoặc kích thích gây co giật, mất ngủ hoặc ngủ lịm.
- Trên chuyển hoá:
  + Tăng LDL (lipoprotein tỉ trọng thấp) và giảm HDL (lipoprotein tỉ trọng cao) trong máu là điều kiện phát sinh hoặc làm nặng thêm vữa xơ mạch máu.
  + Nguy cơ giảm glucose máu do ức chế tạo glucose và kéo dài cơn hạ glucose máu do tăng tiết insulin.

(Xem thêm thuốc chẹn β – adrenergic ở bài thuốc chống đau thắt ngực và thuốc chống rối loạn nhịp tim).

Chống chỉ định

(Xem thuốc chẹn β – adrenergic ở bài Thuốc điều trị rối loạn nhịp tim).

Chế phẩm và liều dùng

- Propranolol (*Inderal, Avlocardyl*): viên nén 10, 20, 30, 40, 80mg. Uống trung bình 40 – 80mg/ngày chia 1 – 2 lần; ống 1mg/1mL dùng trong cấp cứu 1 – 5 ống/ngày, tiêm tĩnh mạch rất chậm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Metoprolol (*Lopressor, Betaloc*): viên nén 50, 100mg, ống tiêm 1mg/1mL, dùng trong cấp cứu 1 – 5 ống/ngày, tiêm tĩnh mạch rất chậm. Liều dùng: điều trị tăng huyết áp 50 – 100mg/ngày, tối đa 450mg/ngày, chia nhiều lần.
- Atenolol (*Tenormin*): viên nén 50 – 100mg. Uống 50 – 100mg/ngày, ống tiêm 1mL/mg, dùng trong cấp cứu 1 – 5 ống/ngày, tiêm tĩnh mạch rất chậm.

Nadolol (*Corgard*): viên nén 40, 80, 120, 160mg. Uống 40 – 80mg/ngày, tối đa 320mg/ngày; ống tiêm 1mg/1mL, dùng trong cấp cứu 1 – 5 ống/ngày, tiêm tĩnh mạch rất chậm.

- Acebutolol (*Sectral*): viên nhộng, viên nén 200, 400mg. Uống 400-1200mg/ngày.
- Labetalol (*Trandate, Normodyne*): viên nén 200, 300mg. Uống 300-600mg/ngày chia 3lần, tối đa 2400mg/ngày; ống 5mg/1mL x 2 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch rất chậm.
- Pindolol (*Visken*): viên nén 5, 10mg. Uống 5 – 30mg/ngày.

2.3. Thuốc giãn mạch trực tiếp

Gồm: hydralazin, minoxidil, diazoxid, nitroprussiat.

2.3.1. Hydralazin

Cơ chế tác dụng

- Làm giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu ngoại biên do hoạt hoá kênh K^+, tăng dòng K^+ vào tế bào gây sự gia tăng phân cực (hyperpolarization) nên kìm hãm sự khử cực của tế bào làm giãn cơ trơn mạch máu, hạ huyết áp.
- Mặt khác thuốc còn ức chế kênh Ca^{++} ở cơ trơn mạch máu nên cũng làm giãn mạch, hạ huyết áp.

Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp vừa và nặng không đáp ứng với thuốc lợi niệu hoặc thuốc liệt giao cảm.
- Do khởi đầu tác dụng chậm và tác dụng dược lực khó dự đoán nên ít dùng trong tăng huyết áp cấp, thường dùng trong tăng huyết áp mạn phối hợp với thuốc chẹn β- adrenergic, methyldopa, clonidin để hạn chế phản xạ bù của thuốc giãn mạch này.
- Dùng được cho người mang thai bị tăng huyết áp (thận trọng trong những tháng đầu của thai kỳ).

Tác dụng không mong muốn

- Thuốc có thể gây chứng đỏ bừng, nhức đầu.
- Nhịp tim nhanh, hồi hộp, đau thắt ngực, giữ muối và nước do phản xạ bù.
- Rối loạn tiêu hoá.
- Người bị bệnh mạch vành: thuốc làm tăng nhịp tim, tăng tiêu thụ oxy nên tăng khả năng gây đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

- Apressolin: viên nén 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, ống tiêm 20mg/1mL. Liều trung bình 50 – 100mg/ngày.
- Dihydralazin (*Nepresol*): viên 25mg mạnh hơn Apressolin 4 lần.

2.3.2. Minoxidil

Tác dụng và cơ chế: tương tự hydralazin.

- Làm giãn mạch mạnh hơn hydralazin; giãn trực tiếp các tiểu động mạch.
- Phản xạ bù nặng hơn hydrazin nên phối hợp với thuốc lợi niệu và thuốc chẹn β – adrenergic.

Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp nặng đã kháng các thuốc khác.
- Thay thế hydralazin khi suy thận, tăng huyết áp nặng không đáp ứng với hydralazin.

Tác dụng không mong muốn

Tăng cân, rậm lông (khi dùng trên 4 tuần). Lông phát triển nhiều ở mặt, tay chân, đặc biệt ở phụ nữ, bất lợi cho phụ nữ khi dùng (có thể do minoxidil hoạt hoá gen điều hoà protein chân tóc).

Chế phẩm và liều dùng

Minoxidil (*Loniten*) viên 2,5 – 10mg. Uống 5 – 40mg/ngày.

2.3.3. Diazoxid

Thường dùng theo đường tiêm, tác dụng xuất hiện nhanh (một vài phút sau dùng), thời gian bán thải khoảng 24 giờ.

Tác dụng và cơ chế tương tự hydralazin nhưng giảm huyết áp nhanh, mạnh (có hiệu lực một vài phút sau dùng) và kéo dài 4- 12 giờ.

Thường dùng phối hợp với thuốc chẹn β- adrenergic trong tăng huyết áp nặng để hạn chế tác dụng tăng nhịp tim, giảm cung lượng tim do thuốc gây ra.

Thuốc có thể gây tăng phản xạ giao cảm: tăng nhịp tim, hồi hộp, đánh trống ngực, nhức đầu. Tăng glucose máu (do ức chế tiết insulin có thể gây tiểu đường). Giữ Na^+ và nước.

Thận trọng trong tiểu đường, bệnh não, tim, thận.

Chế phẩm: *Hyperstat*, ống 300mg/20mL, tiêm tĩnh mạch chậm 1 ống/ngày, tối đa 4 ống/ngày.

2.3.4. Nitroprussiat

Dược động học

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hấp thu kém qua đường uống nên phải tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải rất ngắn (khoảng 2 – 3 phút), tác dụng xuất hiện nhanh sau 1 – 2 phút và hết sau 5 – 10 phút. Chuyển hóa qua gan thành thiocyanat. Thải trừ qua thận.

Tác dụng và cơ chế

Tác dụng:

- Giãn cả tĩnh mạch và động mạch nên giảm cả tiền gánh và hậu gánh.
- Không ức chế giao cảm nên nhịp tim tăng, mặc dù lưu lượng tim không tăng.
- Lưu lượng thận và tốc độ lọc cầu thận được duy trì.

Cơ chế: thuốc làm tăng GMP_v nên giãn cơ trơn thành mạch, tương tự như nitrat (xem sơ đồ 1. 4, bài Thuốc điều trị cơn đau thắt ngực).

Chỉ định

Dùng cấp cứu trong cơn tăng huyết áp; phù phổi cấp, suy tim nặng.

Tác dụng không mong muốn

- Giảm huyết áp quá độ: nôn, vã mồ hôi, bồn chồn, nhức đầu, hồi hộp (liều khởi đầu thấp, rồi tăng liều dần để hạn chế tác dụng này).
- Nếu tiêm, truyền liên tục gây ù tai, rối loạn thị giác và suy tuyến giáp, không được dùng quá 72 giờ.
- Dùng lâu có thể gây Met – Hb.

Chống chỉ định

- Huyết áp hạ; giảm thể tích máu lưu thông.
- Suy gan, thận, tuyến giáp; trạng thái nhiễm acid.

Chế phẩm và liều dùng

Niprid: lọ 50mg bột đông khô pha trong glucose đẳng trương truyền tĩnh mạch 0,5 – 1μg/kg/phút.

2.4. Thuốc chẹn kênh Ca^{++}

Kênh Ca^{++} có 4 typ: kênh L (longacting), kênh T (transient), kênh N (neuron), kênh P (Purkingje).

2.4.1. Phân loại thuốc chẹn kênh Ca^{++}

- *Theo cấu trúc hoá học và đặc điểm điều trị chia 3 nhóm:* dihydropyridin (DHP), benzothiazepin, phenylalkylamin (bảng 1.10).
- *Theo tính chọn lọc, chia thành 2 thế hệ*

Thế hệ 1: thuốc chẹn Ca^{++} ở màng tế bào và màng túi lưới nội bào.

Thế hệ 2: tác dụng như thế hệ 1 nhưng chọn lọc trên tế bào cơ trơn thành mạch và tim, đồng thời các thuốc có thời gian bán thải kéo dài hơn và ổn định hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.10. Phân loại thuốc chẹn kênh Ca^{++}

Nhóm hoá học	Tác dụng đặc hiệu	Thế hệ 1	Thế hệ 2
Dihydropyridin	Động mạch > tim	Nifedipin	Felodipin Nicardipin Nimodipin Amlodipin Nisodipin Isradipin Manidipin Nitreldipin
Benzothiazepin	Động mạch = tim	Diltiazem	Clentiazem
Phenylalkylamin	Tim > Động mạch	Verapamil	Gallopamid Anipamil

2.4.2. Các đặc điểm chung

Dược động học

(Xem bài Thuốc chống cơn đau thắt ngực).

Tác dụng và cơ chế

Tác dụng:

- Trên mạch: làm giãn mạch:
  + Giãn mạch ngoại vi: chủ yếu giãn động mạch, làm giảm sức cản ngoại vi nên hạ huyết áp.
  + Giãn mạch vành, tăng cung lượng mạch vành, tăng cung cấp oxy cho cơ tim.
  + Giãn mạch não, tăng cung cấp oxy cho tế bào thần kinh.
- Trên tim: làm giảm hình thành xung động, giảm dẫn truyền và giảm co bóp cơ tim, giảm nhu cầu oxy có lợi cho bệnh nhân co thắt mạch vành.

Mức độ tác dụng trên tim, mạch của các thuốc khác nhau (Xem bảng 1.10 và 1.11).

Cơ chế:

Chủ yếu thuốc gắn đặc hiệu vào kênh Ca^{++} có ở tế bào cơ tim và cơ trơn thành mạch, phong toả kênh không cho Ca^{++} đi vào trong tế bào nên làm giãn cơ. DHP còn ức chế nucleotid phosphodiesterase vòng ở tế bào cơ trơn, dẫn đến tăng nucleotid vòng gây giãn cơ trơn mạch máu làm giảm huyết áp. Gần đây, người ta thấy thuốc còn làm tăng lưu lượng máu tới thận, tăng sức lọc cầu thận nên lợi niệu, góp phần làm hạ huyết áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.11. Mức độ tác dụng trên tim và mạch của một số thuốc chẹn kênh Ca^{++}

Thuốc	Trên mạch		Trên tim		
	Giãn mạch ngoại vi	*Giãn mạch vành*	*Ức chế co bóp*	*Ức chế tự động*	*Ức chế dẫn truyền*
Verapamil	++	++++	+++++	+++++	+++++
Nicardipin		+++++	0	+	0
Nifedipin	+++	+++++	+	+	0
Nimodipin	++++	+++++	+	+	0
Diltiazem	++	+++	++	+++++	++++

Các thuốc chẹn Ca^{++} thế hệ 2 có tác dụng giãn mạch ngoại vi theo thứ tự: amlodipin, felodipin, nisodipin, nimodipin > nifedipin, nitrendipin > diltiazem, verapamil.

Các tác dụng khác: thuốc không làm tăng hoạt tính renin huyết tương, không làm ứ Na^+ và nước, không ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose và lipid.

Tác dụng không mong muốn

(Xem bài Thuốc điều trị cơn đau thắt ngực).

Chỉ định trong điều trị tăng huyết áp

Cho tới nay, thuốc chẹn kênh Ca^{++} được coi là thuốc điều trị tăng huyết áp an toàn và hiệu quả. Thuốc còn có ưu điểm là không có tác dụng không mong muốn ở thận, không gây rối loạn chuyển hoá.

- Điều trị tăng huyết áp: nifedipin và các thuốc thuộc nhóm DHP có tác dụng tốt nhất.
- Các chỉ định khác: xem bài thuốc điều trị cơn đau thắt ngực.

Chống chỉ định: xem bài Thuốc điều trị cơn đau thắt ngực.

2.4.3. Các thuốc

Các thuốc đều có những đặc điểm chung ở trên. Trong phần này chỉ trình bày những điểm riêng của từng thuốc.

2.4.3.1. Nifedipin

Là thuốc mạnh nhất trong nhóm DHP.

Dược động học

Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 0,5 – 1 giờ. Dạng giải phóng kéo dài được hấp thu từ từ, đạt nồng độ tối đa sau 6 – 8 giờ. Thời gian bán thải khoảng 16 – 18 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng

- Làm giãn mạch ngoại vi nhiều, giảm hậu gánh, hạ huyết áp.
- Không tác động đến nút nhĩ thất nên không làm ảnh hưởng đến dẫn truyền thần kinh tim nhưng gây phản xạ giao cảm, tăng nhịp tim.
- Cải thiện được chức năng thận do tăng lượng máu vào thận, không ảnh hưởng đến hệ RAA.
- Khác với các thuốc chẹn kênh Ca^{++} khác, ngoài tác dụng giãn cơ trơn mạch máu còn giãn các cơ trơn khác như cơ trơn khí, phế quản, cơ trơn tiêu hóa và tử cung.

Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp.
- Cơn đau thắt ngực thể ổn định và Prinzmetal; thể không ổn định.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, đầy bụng, tiêu chảy).
- Tăng enzym gan, tăng sản lợi, đau cơ, rối loạn thị giác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm thuốc.

Thận trọng trong suy gan, người mang thai và thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Adalat viên bọc đường 10mg, viên nén 20mg tác dụng nhanh, ngắn.

Adalat LA 30mg, *Adalat LP* 20mg tác dụng kéo dài. Uống 20 – 60mg/ngày.

2.4.3.2. Verapamil

Dược động học

Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 1 – 2 giờ. Dạng tác dụng kéo dài đạt nồng độ tối đa sau 6 giờ và có thời gian bán thải khoảng 11 giờ.

Tác dụng

- Trên tim: tác dụng ức chế dẫn truyền nhĩ thất tốt hơn diltiazem.
- Giảm nồng độ catecholamin trong huyết tương.
- Có khả năng ức chế ngưng kết tiểu cầu và phòng huyết khối.

Chỉ định

- Chống cơn đau thắt ngực ở các thể của bệnh.
- Dự phòng rối loạn nhịp tim trên bệnh nhân suy mạch vành và trong điều trị tăng huyết áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa (táo bón).
- Rối loạn về giấc ngủ.
- Suy tim nặng hơn nếu chức năng co bóp cơ tim đã bị giảm.

Chế phẩm và liều dùng

Isoptine, viên 120mg, tác dụng nhanh, ngắn. *Isoptine LP*, viên nén 240mg; *Arpamil LP*, viên nang 240mg, tác dụng kéo dài.

Uống: 120 – 240mg/ngày.

2.4.3.3. Diltiazem

Tác dụng

- Trên tim: ức chế nút xoang tốt hơn verapamil. Làm phát triển tuần hoàn bàng hệ và phân bố lại máu trong các lớp cơ tim.
- Hiệu lực trên tim và giãn động mạch tương đương nhau.

Chỉ định

- Cơn đau thắt ngực, đặc biệt với thể Prinzmetal; thể không ổn định.
- Điều trị tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hóa (đầy hơi, rát thượng vị, khô miệng, táo bón hoặc tiêu chảy).
- Mệt mỏi, tăng enzym gan.

Chế phẩm và liều dùng

Tildiem, viên nén 30mg, 60mg, tác dụng nhanh, ngắn.

Deltazen LP, 300mg; *Dilrene LP*, 300mg, tác dụng kéo dài.

Uống: 180 – 360mg/ngày.

2.4.3.4. Felodipin

Dược động học

Tan được trong lipid nên qua được hàng rào máu – não.

Tác dụng

- Có tính chọn lọc cao trên tiểu động mạch làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi nên hạ huyết áp và giảm mức tiêu thụ oxy cho cơ tim. Ít tác dụng lên tĩnh mạch và điều hoà giao cảm vận mạch nên không gây hạ huyết áp khi đứng.
- Giãn mạch não nên tăng máu vào não, được dùng cho những người tai biến mạch máu não.
- Liều điều trị ít ảnh hưởng tới sức co bóp và tính dẫn truyền của cơ tim; ít gây nhịp nhanh do phản xạ giao cảm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tương tác thuốc

- Phối hợp với các thuốc chẹn α_1- adrenergic và β- adrenergic làm tăng tác dụng hạ huyết áp.
- Phenytoin, barbiturat làm giảm nồng độ felodipin trong huyết tương.

Chế phẩm và liều dùng

Plendil viên nén 2,5, 5, 10mg tác dụng kéo dài. Liều khởi đầu 2,5mg. Thường dùng 5 – 10mg/lần/ngày.

2.4.3.5. Isradipin

Dược động học

Tan được trong lipid nên qua được hàng rào máu- não.

Tác dụng

- Giảm nhẹ sức co bóp cơ tim, ức chế yếu nút xoang và dẫn truyền nhĩ thất.
- Giãn mạch não nên tăng máu vào não, được dùng cho những bệnh nhân tai biến mạch máu não.

Tương tác thuốc

- Phối hợp với rifampicin làm giảm nồng độ isradipin trong huyết tương.
- Không tương tác với digoxin, diclofenac, ciclosporin.

Chế phẩm và liều dùng

Icaz LP, viên nang 2,5, 5mg. Uống: 2,5 – 10mg/lần/ngày.

2.4.3.6. Amlodipin

Thuốc dùng được cho người suy thận có tăng huyết áp.

Ngoài chỉ định chống cơn đau thắt ngực, điều trị tăng huyết áp, hiện đang được nghiên cứu điều trị suy tim mạn có biến chứng.

Amlor, viên nén 5mg. Uống: 5 – 10mg/lần/ngày.

2.4.3.7. Nimodipin

Qua được hàng rào máu- não và có ái lực cao với mạch não làm giãn mạch não, giảm nhu cầu oxy của tế bào thần kinh nên được dùng cho những người tai biến mạch máu não.

Nimotop, viên nén 10mg, 50mg. Uống: 10 – 50ng/lần/ngày.

2.4.3.8. Nisodipin

Tác dụng tốt trên mạch vành.

Sular, Syscor, viên nén 10mg, 20mg. Uống 10 – 60mg/lần/ngày.

2.4.3.9. Manidipin

Dùng được cho bệnh nhân suy thận có tăng huyết áp.

Madiplot, viên nén 10mg. Uống 10 – 20mg/lần/ngày. Giảm liều ở người già, suy gan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.4.3.10. Nicardipin

Tác dụng giãn mạch vành tốt, ít tác dụng trên tim.

Chống chỉ định: giãn động mạch chủ tiến triển.

Viên nang hoặc nén 20mg, 30mg, 40mg. Viên nén tác dụng kéo dài (LP) 50mg. Uống 20 – 30mg/lần × 3 lần/ngày.

2.4.3.11. Mibefradil

Là một thuốc chẹn kênh Ca^{++} mới, sinh khả dụng cao (khoảng 90%). Thời gian bán thải dài 17- 25 giờ.

Thuốc làm giãn mạch, hạ huyết áp. Không gây phản xạ giao cảm làm nhịp tim nhanh mà thường làm chậm lại. Không ảnh hưởng tới sức co bóp của cơ tim. Làm tăng thời gian gắng sức. Làm cơn đau thắt ngực tái phát xuất hiện chậm hơn.

Phối hợp với thuốc chẹn β – adrenergic, hiệu lực điều trị tốt hơn.

Liều dùng: 25 – 50mg/ngày.

2.5. Thuốc tác dụng trên hệ Renin - Angiotensin - Aldosteron (hệ RAA)

2.5.1. Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotesin (ức chế men chuyển)

(Angiotensin Converting Enzym – **ACE**).

Phân loại

– Theo cấu trúc hoá học, chia thành 3 nhóm:

+ Nhóm I: có chứa sulfhydryl (–SH): captopril, fentiapril, pivalopril, zofenopril, alacepril.

+ Nhóm II: có chứa nhóm dicarboxyl (–COOH): enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, spirapril, perindopril, indolapril, pentopril, indalapril, cilazapril.

+ Nhóm III: trong cấu trúc có chứa phospho, đại diện là fosinapril.

+ Theo dược động học:

+ Nhóm I: thuốc ở dạng có hoạt tính, khi vào trong cơ thể tác dụng ngay: captopril.

+ Nhóm II: tiền thuốc (prodrugs): là những thuốc này chưa có hoạt tính, khi vào trong cơ thể phải chuyển hoá thành những chất có hoạt tính mới phát huy được tác dụng: alacepril, benazepril, cilazapril, enalapril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril.

+ Nhóm III: thuốc ở dạng có hoạt tính ngay, tan trong nước: lisinopril.

Dược động học

Các thuốc ức chế men chuyển khác nhau về dược động học (xem bảng 1.12.), cụ thể là:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Captopril: hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá; thức ăn giảm hấp thu thuốc tới 25 – 30%. Không bị chuyển hoá qua gan lần đầu. Sinh khả dụng khoảng 75%. Tác dụng xuất hiện sau uống khoảng 1giờ; tác dụng kéo dài 6- 8 giờ. Thời gian bán thải khoảng 4giờ. Thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng chuyển hóa khoảng 40 – 45%.
- Các tiền thuốc: khi vào trong cơ thể bị thủy phân bởi esterase ở gan để trở thành chất có hoạt tính.
  + Phần lớn các tiền thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá (quinapril, benazepril, rimapril...), nhưng không hoàn toàn (rimapril 50 – 60%, quinapril khoảng 60%, benazepril khoảng 37%,...).
  + Thức ăn làm giảm hấp thu một số tiền thuốc như: moexipril, quinapril.
  + Sau khi uống đạt được nồng độ đỉnh trong máu với các tiền thuốc thường từ 1 – 3 giờ.
  + Sinh khả dụng đường uống của các tiền thuốc nhìn chung thấp: enalapril là 60%, spirapril 50%, moexipril 13%.
  + Thời gian bán thải của chất chuyển hoá của các tiền thuốc nhìn chung đều dài khoảng từ 9 – 11giờ, do thuốc gắn tương đối bền vững với ACE, một vài thuốc có thời gian bán thải kéo dài hơn: ramipril 18 giờ, quinapril 25 giờ, spirapril 35 giờ.
  + Các thuốc thải trừ chủ yếu qua gan và thận.
- Lisinopril: là thuốc có hoạt tính, tan mạnh trong nước, uống hấp thu chậm, không hoàn toàn (khoảng 37%). Đạt nồng độ tối đa trong máu sau uống là 7 giờ. Không tích luỹ trong các mô. Thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng không còn hoạt tính.
- Các thuốc qua được rau thai và sữa mẹ.

Tác dụng và cơ chế

- Trên mạch:
  + Giãn mạch: do ức chế ACE nên angiotensin II bị giảm và làm giảm vasopressin huyết tương, làm giảm sức cản tuần hoàn ngoại biên.
  + Giãn mạch chọn lọc ở các mô quan trọng (mạch vành, thận, não, thượng thận...), nên tái phân phối lưu lượng tuần hoàn tại các khu vực khác nhau làm giảm cả tiền gánh và hậu gánh...
  + Giảm phì đại thành mạch, tăng tính đàn hồi của động mạch, cải thiện chức năng mạch máu.
- Trên tim:
  + Không có tác dụng trực tiếp trên nút xoang, không thay đổi nhịp tim, tuy có làm hạ huyết áp do kích thích phó giao cảm trực tiếp hoặc gián tiếp qua prostaglandin, hoặc làm mất tác dụng phản xạ giao cảm của angiotensin II trên cung phản xạ áp lực.
  + Làm giảm sự phì đại và xơ hoá tâm thất, vách liên thất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Trên thận:
  + Tăng thải Na^+, giữ K^+ do làm giảm tác dụng của aldosteron nên làm hạ huyết áp. Tăng thải acid uric.
  + Tăng tuần hoàn thận dẫn đến tăng sức lọc cầu thận.
- Trên chuyển hoá: tăng nhạy cảm với insulin và tăng hấp thu glucose.

Bảng 1.12. Dược động học của các thuốc ức chế men chuyển

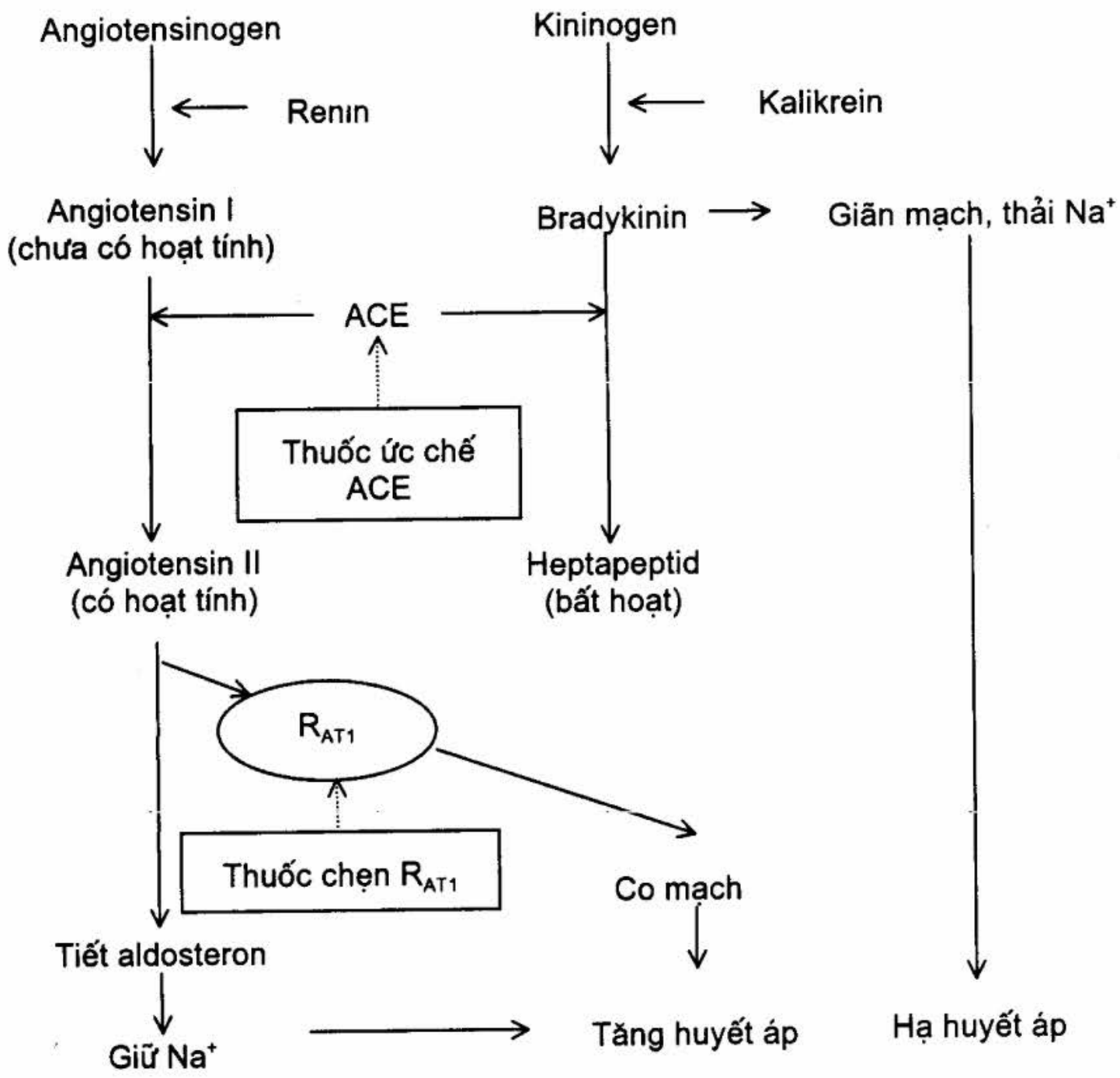
Thuốc	Hấp thu qua đường tiêu hóa (%)	Liên kết protein huyết tương (%)	Khả dụng sinh học (%)	Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau (giờ)	Thời gian bán thải (giờ)
Captopril Chất chuyển hóa	75	30	60	1,5	1,7 9 - 12
Benazepril Benazeprilat	37	95 95	28	0,5 1,5	1 23
Cilazapril Cilazaprilat	75	25 - 30	60	1 2	2 40
Enalapril Enalaprilat	60	50 - 60	40	1 3- 4	11 30 - 35
Lisinopril	25 - 30	10	25	6 - 8	40
Perindopril Perindoprilat	60 - 80	20 9 - 18	65 - 75	3 - 4	25 27 - 60
Quinapril Quinaprilat	60	97 97	60 - 70	1 2	1 3
Ramipril Ramiprilat	40 - 60	73 56	54 - 65	1 3	13 - 17
Trandolapril Trandolaprilat	40 - 60	80 94		6	24

Cơ chế tác dụng: ACE có nhiều trong huyết tương và các mô khác, đặc biệt ở thành mạch, tim, thận, tuyến thượng thận, não. ACE xúc tác cho quá trình tạo angiotensin II là chất có tác dụng co mạch, tăng giữ Na^+ và làm giáng hoá bradykinin nên gây tăng huyết áp. Khi dùng thuốc ức chế ACE, angiotensin II không được hình thành và bradykinin bị ngăn cản giáng hoá dẫn đến giãn mạch, tăng thải Na^+ làm hạ huyết áp (sơ đồ 1.6).

Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp. Thuốc dùng được trong nhiều trường hợp tăng huyết áp do tổn thương cơ quan đích như tổn thương thận, do tiểu đường... (xem bảng 1.14).
- Điều trị suy tim sung huyết mạn tính do thuốc làm giảm cả tiền gánh và hậu gánh. Thuốc còn được dùng sau nhồi máu cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 1.6. Cơ chế tác dụng của thuốc ức chế ACE

Tác dụng không mong muốn

- Hạ huyết áp: thường gặp ở liều đầu tiên.
- Ho: ho khan, không liên quan đến liều, nữ có tỉ lệ lớn hơn nam. Ho có thể do tích luỹ bradykinin, chất P và prostaglandin trong phổi.
- Tăng K^+ máu: nhất là khi chức năng thận kém, hoặc dùng phối hợp với thuốc lợi niệu giữ K^+ máu, thuốc chẹn β-adrenergic, thuốc chống viêm không steroid.
- Suy thận cấp: hay gặp ở bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên làm giảm sức lọc cầu thận.
- Dị ứng: phát ban, sốt, giảm bạch cầu trung tính (hay gặp ở những thuốc có nhóm – SH), albumin niệu.
- Phù mạch thần kinh do thoát nước qua mao mạch: phù niêm mạc mũi, họng, thanh quản, môi, lưỡi (điều trị dùng adrenalin, thuốc kháng histamin H_1, corticoid).
- Thay đổi vị giác, hay gặp khi dùng captopril.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.13. Chế phẩm và liều dùng của một số thuốc ức chế ACE

Thuốc	Hàm lượng viên (mg)	Liều dùng cho cao huyết áp hàng ngày	Liều khởi đầu cho suy tim (mg/lần)	Liều duy trì cho suy tim (mg/lần)
Captopril *(Lopril)*	25; 50	25- 50mg × 2- 3 lần	6,25mg	50mg × 3 lần
Enalapril *(Renitec, Enam)*	5; 20	5- 20mg chia 1- 2 lần	2,5mg	20mg × 2 lần
Perindopril *(Coversyl)*	2; 4	4 - 8mg × 1 lần	2mg	4mg × 1 lần
Ramipril *(Triatec)*	2,5; 5	2,5- 10mg chia 1-2 lần	2,5mg	2,5- 5mg × 2 lần
Quinapril *(Accupril)*	5; 20	10- 40mg chia 1-2 lần	5mg	10- 40mg × 2 lần
Benazepril *(Cibacene)*	5; 10	10- 80mg chia 1-2 lần	2mg	5- 20mg × 1 lần
Trandolapril *(Odrik)*	0,5; 2	0,5- 4mg × 1 sau tăng 4mg × 2 lần	2,5mg	1- 4mg × 1lần
Cilazepril *(Inhibace)*	2,5	2,5 - 5mg × 1 lần	2mg	5- 20mg × 1 lần
Lisinopril *(Zestril)*	5; 20	10- 40mg x1 lần	5mg	2,5- 20mg × 1 lần

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Hẹp động mạch thận hoặc các tổn thương gây hẹp động mạch thận.
- Hạ huyết áp (kể cả có tiền sử hạ huyết áp).
- Hẹp động mạch chủ nặng.
- Người mang thai và thời kỳ nuôi con bú.
- Thận trọng trong suy thận (không dùng khi nồng độ K^+ máu > 5,5mmL/L).

Chế phẩm và liều dùng

Xem bảng 1.13.

2.5.2. Thuốc chẹn receptor AT_1 của angiotensin II

Năm 1989 người ta đã tìm thấy receptor AT_1 (R_{AT1}) của angiotensin II có nhiều ở mạch máu, mô cơ tim, não, thận, tế bào vỏ thượng thận. Receptor AT_2 có ở tuỷ thượng thận và có thể trên thần kinh trung ương. Các tác dụng của angiotensin II hầu hết thông qua receptor AT_1. Vai trò của receptor AT_2 còn chưa hiểu rõ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

- Losartan: hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Sinh khả dụng qua đường uống khoảng 33%. Liên kết nhiều với protein huyết tương (90 – 99%). Đạt nồng độ tối đa trong máu sau uống 1 giờ. Trong cơ thể, thuốc bị chuyển hoá thành chất có hiệu lực hơn và thời gian bán thải khoảng 9 giờ, dài hơn losartan (thời gian bán thải của losartan từ 1,5- 2,5 giờ). Cả losartan và chất chuyển hoá không qua hàng rào máu – não. Thải trừ phần lớn theo mật xuống phân (58%), qua thận 35%.
- Candesartan: hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Thức ăn không làm giảm hấp thu thuốc. Thời gian bán thải khoảng 9 giờ. Thải trừ theo mật và phân.
- Irbesartan: hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Sinh khả dụng qua đường uống cao (60 – 80%). Liên kết nhiều với protein huyết tương (90%). Thời gian bán thải 11 – 15 giờ; 80% lượng thuốc được thải dưới dạng không chuyển hoá ở mật và phân.
- Valsartan: thức ăn làm giảm hấp thu thuốc (khoảng 46%). Sinh khả dụng qua đường uống thấp (25%). Thuốc không qua chuyển hoá ở gan. Thải trừ qua thận.

Tác dụng và cơ chế

- Cơ chế: do ức chế R_{AT1} của angiotensin II làm mất tác dụng của angiotensin II (xem sơ đồ 1.6).
- Tác dụng: tương tự như các thuốc ức chế men chuyển.
  + Trên mạch: làm hạ huyết áp từ từ do:
  + Giãn mạch trực tiếp nên giảm sức cản ngoại vi.
  + Giảm trương lực giao cảm ngoại vi: giảm giải phóng noradrenalin từ tuỷ thượng thận, noradrenalin tăng thu hồi vào hạt dự trữ ở dạng không hoạt tính.
  + Giảm giải phóng vasopressin từ tuyến yên và giảm đáp ứng của hệ mạch với các chất co mạch: vasopressin và noradrenalin.
  + Trên tim:
  + Giảm co bóp cơ tim (do ức chế mở kênh Ca^{++} trong tế bào cơ tim).
  + Giảm nhịp tim do giảm trương lực giao cảm,
  + Làm giảm sự phì đại và xơ hoá của tâm thất.
  + Trên thận: giảm giải phóng aldosteron và tăng tuần hoàn thận nên tăng sức lọc cầu thận.

Chỉ định và chống chỉ định: tương tự như thuốc ức chế men chuyển.

Tác dụng không mong muốn

- Tương tự như thuốc ức chế men chuyển, song ưu điểm hơn là thuốc ít gây ho vì không làm bất hoạt bradykinin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thuốc gây hạ huyết áp nhưng không hạ nhiều ở liều đầu tiên, song có thể làm hạ huyết áp nhiều ở những bệnh nhân mất nước (do dùng glycosid trợ tim phối hợp với thuốc lợi niệu).

Chế phẩm và liều dùng

- Losartan (*Cozaar*): viên nén 50mg. Uống 25 – 100mg/ngày, chia 1 – 2 lần cho điều trị tăng huyết áp. Suy gan giảm liều: 50mg/ngày.
- Valsartan (*Tareg, Nisis, Diovan*): viên nang 40, 80mg. Uống 40 – 80mg/ngày.
- Irbesartan (*Aprovel, Avapro*): viên nén 75, 150, 300mg. Uống 150mg/ngày, tối đa 300mg/ngày.
- Candesartan (*Atacand*): viên nén 4mg, 8mg. Liều dùng: 8- 32mg/ngày chia 1 – 2 lần.
- Telmisartan (*Micadis*): viên nén 40mg. Uống 1 viên/lần/ngày.

3. SỰ PHỐI HỢP THUỐC

Để nâng cao hiệu quả điều trị tăng huyết áp, thường phối hợp các nhóm thuốc

- Thuốc lợi niệu với một hoặc hai thuốc hạ huyết áp: thuốc lợi niệu giảm K^+ máu phối hợp với thuốc ức chế men chuyển tốt nhất vì thuốc lợi niệu làm mất tác dụng tăng K^+ máu gây ra bởi thuốc ức chế men chuyển. Thuốc ức chế men chuyển làm giảm acid uric máu và giảm glucose máu do thuốc lợi niệu gây ra.
- Hydralazin với thuốc chẹn β- adrenergic tác dụng hiệp đồng và giảm tác dụng tăng nhịp tim của hydralazin.
- Hai thuốc hạ huyết áp khác cơ chế: ví dụ phối hợp một thuốc chẹn β-adrenergic với một thuốc chẹn kênh Ca++ hoặc với một thuốc ức chế men chuyển angiotensin.
- Thuốc lợi niệu với thuốc chẹn β □ adrenergic: tốt hơn nên dùng thuốc chẹn β- adrenergic đơn thuần do thuốc chẹn β □ adrenergic làm giảm giải phóng renin.
- Thuốc chẹn kênh Ca^{++} phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác đạt hiệu quả tốt.

Không nên phối hợp

- Hai thuốc cùng cơ chế.
- Guanethidin + clonidin.
- Thuốc ức chế men chuyển angiotensin với thuốc chống viêm không steroid làm giảm tác dụng của thuốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.14. Lựa chọn thuốc cho bệnh nhân tăng huyết áp có các bệnh kèm theo

Loại bệnh	Lợi tiểu	Chẹn β	Chẹn α	Chẹn Ca^{++}	Ức chế men chuyển
Người già	++	+/–	+	+	+
Suy vành	+/–	++	+	++	+
Sau nhồi máu cơ tim	+	++	+	+/–	++
Suy tim	++	–	+	–	++
Tai biến mạch máu não	+	+	+/–	++	+
Suy thận	++	+/–	+	++	++
Đái tháo đường	–	–	++	+	++
Rối loạn lipid	–	–	++	+	+
Suy hô hấp	+	–	+	+	+

Chú thích:

(++): nên sử dụng;

(+): sử dụng được;

(+/–): có thể sử dụng;

(–): không nên sử dụng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 2

THUỐC LỢI TIỂU

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các nhóm thuốc lợi tiểu theo mục đích điều trị.*
2. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các nhóm thuốc lợi tiểu được đề cập đến trong bài.*
3. *So sánh được tác dụng và tác dụng không mong muốn giữa 3 nhóm thuốc lợi tiểu thiazid, lợi tiểu "quai" và lợi tiểu giữ kali.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm về thuốc lợi tiểu

Thuốc lợi tiểu làm tăng khối lượng nước tiểu, chủ yếu bằng cách làm tăng thải trừ Na^+ và nước ở dịch ngoại bào gây lợi tiểu.

1.2. Chức năng sinh lý thận liên quan tới thuốc lợi tiểu

Vận chuyển Na^+

Na^+ được tái hấp thu ở hầu hết các vị trí cuả ống thận:

- Tại ống lượn gần: Na^+ được tái hấp thu 65% theo cơ chế:
  + Vận chuyển ngược chiều với H^+.
  + Vận chuyển cùng chiều với HCO_3^- và các chất hữu cơ hoà tan (ose, acid amin...), với các anion (Cl^-, citrat, phosphat, acetat).
- Tại nhánh lên của quai Henle: Na^+ tiếp tục được tái hấp thu theo cơ chế đồng vận chuyển 1Na+/1K+/2Cl–.
- Tại ống lượn xa:
  + Phần đầu của ống lượn xa (đoạn pha loãng): Na^+ được tái hấp thu theo cơ chế đồng vận chuyển $1Na^+/1K^+/2Cl^-$.
  + Phần sau của ống lượn xa và ống góp: Na^+ được tái hấp thu phụ thuộc vào aldosteron. Cụ thể, aldosteron là tăng tái hấp thu Na^+ và tăng bài xuất K^+.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Bài xuất K^+ và H^+ ở ống lượn xa còn có sự cạnh tranh.
+ Trao đổi giữa Na^+ và H^+ phụ thuộc vào trạng thái cân bằng acid – base: khi nhiễm acid có tăng thải trừ H^+ nên tăng tái hấp thu Na^+ và ngược lại.

Vận chuyển K^+

Tại ống lượn xa: K^+ được bài xuất vào lòng ống thận, phụ thuộc vào các yếu tố:

+ Aldosteron: tăng thải K^+.
+ Trạng thái cân bằng acid- base. Nhiễm acid làm giảm bài xuất K^+ và ngược lại.
+ Bài xuất cạnh tranh với H^+.

Vận chuyển HCO_3^-

Tại ống lượn gần: nhờ enzym carbonic anhydrase (CA) mà 80% HCO_3^- được tạo ra trong tế bào ống thận và tái hấp thu trở lại máu cùng với Na^+. Phần còn lại được tái hấp thu ở ống lượn xa.

Nước

Nước được tái hấp thu thụ động ở ống lượn gần theo Na^+, tái hấp thu đơn thuần không kèm theo điện giải (nhánh xuống của quai Henle). Tại ống lượn xa và ống góp, nước được tái hấp thu phụ thuộc vào ADH. ADH giúp tái hấp thu nước mạnh, không kèm theo ion mà phụ thuộc vào áp suất thẩm thấu của dịch ngoại bào. Vì vậy nước tiểu cô đặc và trở nên ưu trương.

Trong quá trình hình thành nước tiểu, lưu lượng lọc cầu thận là 130mL/phút nhưng lượng nước tiểu chỉ bài xuất là 1mL/phút. Như vậy, khoảng 99% nước tiểu lọc qua cầu thận được tái hấp thu trở lại, cho nên muốn có tác dụng lợi tiểu nhanh không phải là làm tăng sức lọc cầu thận mà cần ức chế quá trình tái hấp thu trên từng vị trí của ống thận.

2. CÁC THUỐC LỢI TIỂU

Theo mục đích điều trị, chia thuốc lợi tiểu thành 2 nhóm lớn:

- Thuốc lợi tiểu giảm K+ máu.
- Thuốc lợi tiểu giữ K^+ máu.

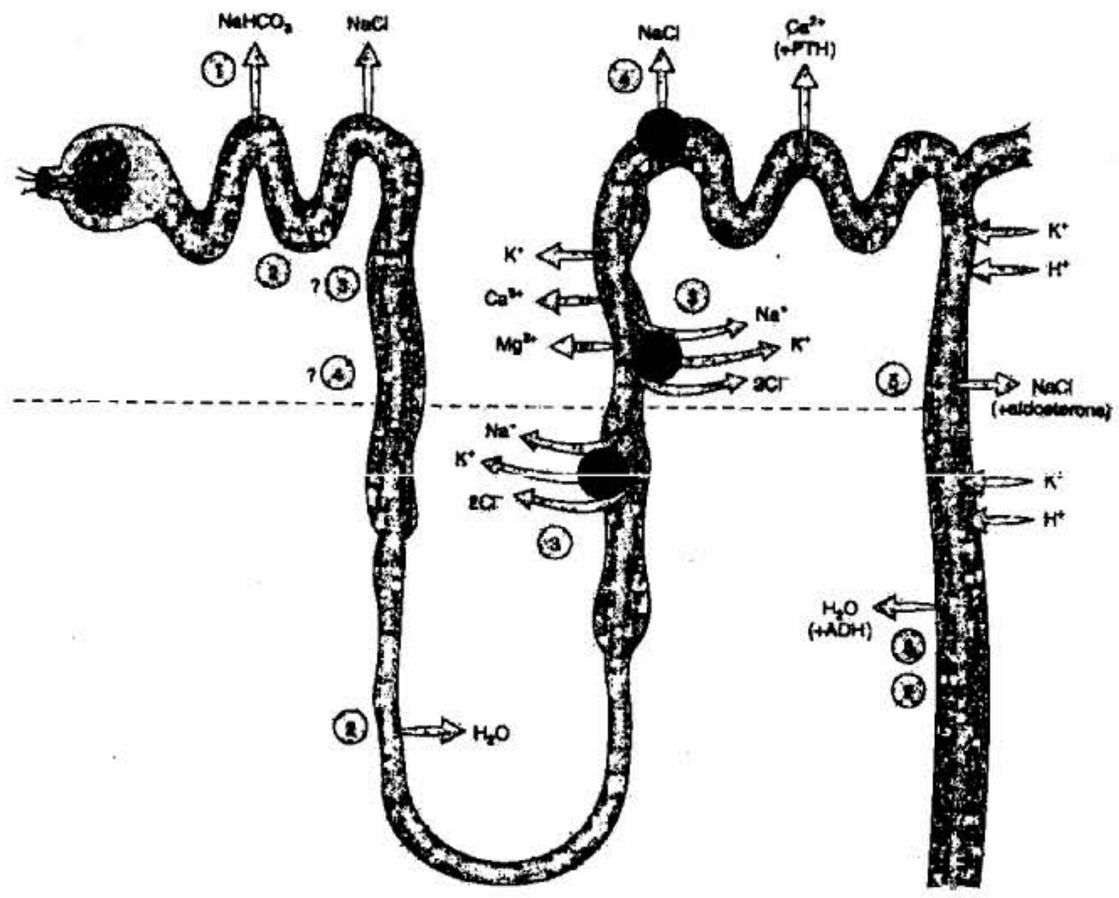
Ngoài ra còn các thuốc lợi tiểu thẩm thấu và không gây rối loạn ion.

2.1 Thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu

2.1.1 Thuốc phong toả carbonic anhydrase (CA)

Gồm: acetazolamid, diclophenamid, methazolamid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 2.1. Sự vận chuyển các ion qua ống thận và vị trí tác dụng của thuốc lợi tiểu:
①Acetazolamid; ② Lợi niệu thẩm thấu; ③ Lợi niệu quai (furosemid);
④ Thiazid; ⑤ Kháng aldosteron; ⑥ Kháng ADH

Tác dụng và cơ chế

– Trong tế bào ống thận, enzym CA xúc tác cho việc giải phóng ion H^+ theo phản ứng sau:

$$H_2O + CO_2 \xleftrightarrow{CA} H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

Sau khi được giải phóng, H^+ sẽ bài xuất vào lòng ống thận và trao đổi với Na^+ được tái hấp thu (hình 2.1).

Khi enzym CA bị phong toả, lượng H^+ giảm hoặc không được giải phóng. Vì vậy, Na^+ giảm hoặc không được tái hấp thu, thải trừ ra ngoài nước tiểu, kéo theo nước nên lợi tiểu. Mặt khác, do sự tranh chấp bài xuất giữa H^+ và K^+, khi thiếu H^+ thì K^+ tăng thải trừ và hạn chế chuyển NH_3 thành NH_4^+. Như vậy, thuốc phong toả CA làm tăng thải trừ Na^+, K^+, HCO_3^-, giảm K^+ máu và gây nhiễm acid chuyển hoá (nếu dùng thuốc kéo dài) (hình 2.2).

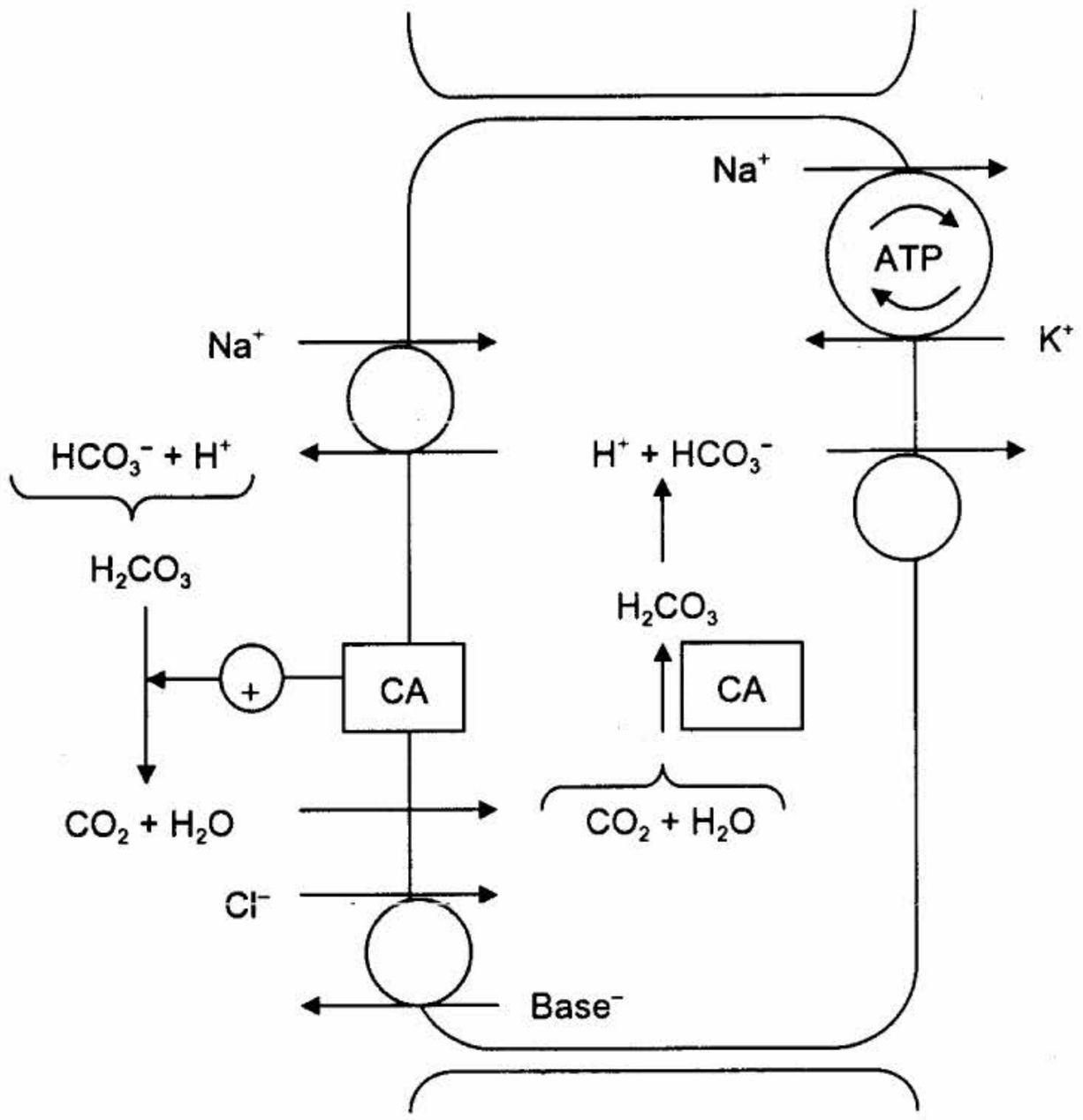
– Trên thần kinh trung ương và mắt cũng có CA. Thuốc phong toả CA làm giảm sản xuất dịch não tuỷ và giảm tiết thuỷ dịch.

Thuốc tác dụng ở mức độ vừa phải; tăng khi có nhiễm base chuyển hoá, giảm khi có nhiễm acid chuyển hóa.

Chỉ định

– Đạt hiệu quả tốt trong điều trị tăng nhãn áp.
– Điều trị động kinh.
– Điều trị nhiễm base chuyển hóa mạn do thuốc làm giảm dự trữ base.
– Lợi tiểu trong phù do các bệnh của tim, gan, thận... (hiện nay ít dùng).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 2.2. Cơ chế tác dụng của thuốc lợi tiểu phong tỏa CA

Tác dụng không mong muốn

- Gây acid huyết do làm giảm dự trữ base.
- Giảm K^+ máu gây rối loạn điện giải.
- Sỏi thận do tăng phosphat niệu và tăng Ca^{++} niệu.
- Rối loạn thần kinh trung ương (nhất là ở người bị xơ gan), có thể gây biến chứng não- gan.
- Quá mẫn: sốt, phát ban, tổn thương thận giống như sulfamid.

Chống chỉ định

- Xơ gan và suy gan.
- Bệnh tim phổi mạn hoặc bệnh phổi mạn có suy hô hấp và tăng CO_2 máu.
- Thận trọng: mẫn cảm với sulfamid và người có sỏi tiết niệu.

Chế phẩm và liều dùng

Acetazolamid (*Diamox, Fonurit, Sulfadiurin*): viên nén 0,25g, 0,125g, viên nang 0,5g tác dụng kéo dài. Dạng tiêm: bột lọ chứa 0,5g.

Liều dùng:

Lợi tiểu: 0,25 – 0,5g/ngày × 1 lần/ngày.

Chữa tăng nhãn áp: 0,25g/lần × 1 – 4 lần /ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.1.2 Thuốc lợi tiểu "quai"

Là nhóm có tác dụng mạnh so với các thuốc lợi tiểu khác. Vị trí tác dụng của thuốc ở quai Henle.

Gồm: furosemid, acid ethacrynic và bumetanid.

Dược động học

- Hấp thu dễ qua đường tiêu hoá, mức độ hấp thu thay đổi giữa các thuốc, sinh khả dụng theo đường uống của furosemid là 60%; bumetanid khoảng 100%.
- Cả ba thuốc đều gắn nhiều vào protein huyết tương (90 – 98%).
- Xuất hiện tác dụng nhanh: furosemid 3 – 5 phút sau tiêm tĩnh mạch, 10 – 20 phút sau uống. Bumetanid 30 phút sau uống.
- Đạt nồng độ đỉnh trong máu 1,5 giờ sau uống đối với furosemid và 75 – 90 phút đối với bumetanid.
- Thời gian tác dụng 4 – 6 giờ đối với furosemid và 4 – 5 giờ đối với bumetanid.
- Thời gian bán thải của furosemid và của bumetanid từ 1 – 1,5 giờ. Thải mạnh qua thận (65 – 80%), một phần qua mật (18 – 30%).

Tác dụng và cơ chế

Tác dụng lợi tiểu nhanh, mạnh, thời gian tác dụng ngắn.

Các thuốc nhóm này có tác dụng lợi tiểu bằng cách:

- Phong toả cơ chế đồng vận chuyển ở nhánh lên của quai Henle, làm tăng thải trừ Na^+, Cl^-, K^+ kéo theo nước nên lợi tiểu (xem phần 1.2).
- Giãn mạch thận, tăng lưu lượng máu qua thận, tăng độ lọc cầu thận, phân phối lại máu có lợi cho các vùng sâu ở vỏ thận, kháng ADH tại ống lượn xa.
- Giãn tĩnh mạch, giảm ứ máu ở phổi, giảm áp suất thất trái.
- Tăng đào thải Ca^{++}, Mg^{++} làm giảm Ca^{++} và Mg^{++} máu. Tác dụng này ngược với thiazid.

Chỉ định

- Trong cấp cứu: dùng trong phù phổi cấp, phù nặng, cơn tăng huyết áp.
- Phù: do các bệnh gan, thận, phổi, phòng và điều trị sản giật ở người mang thai.
- Suy tim trái cấp và suy tim mạn tính có phù đã kháng với các thuốc lợi tiểu khác.
- Điều trị chứng Ca^{++} máu cao.
- Thuốc đạt hiệu quả tốt trong suy thận urê huyết cao.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn điện giải: do tác dụng nhanh, mạnh nên thuốc thải nhanh nước và điện giải gây mỏi mệt, chuột rút, tiền hôn mê gan, có thể hạ huyết áp thế đứng.
- Nhiễm base giảm Cl^-, giảm K^+, giảm Ca^{++}, giảm H^+ huyết.
- Rối loạn chuyển hoá: thuốc làm tăng acid uric máu, tăng glucose máu, tăng cholesterol máu.
- Rối loạn tiêu hoá: nặng có thể xuất huyết đường tiêu hoá.
- Rối loạn tạo máu: giảm số lượng bạch cầu, tiểu cầu.
- Rối loạn chức năng gan, thận.
- Độc đối với dây thần kinh số VIII: chóng mặt, ù tai (có thể gây điếc).
- Dị ứng: nổi mẩn, đau cơ, đau khớp.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Bệnh gút, xơ gan.
- Trường hợp giảm K^+ máu, giảm thể tích máu gây hạ huyết áp.
- Acid ethacrynic không dùng cho người mang thai và thời kỳ cho con bú. Bumetanid không dùng cho người mang thai trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Tương tác thuốc

- Phối hợp với kháng sinh nhóm aminoglycosid làm tăng độc tính với dây thần kinh số VIII.
- Các thuốc gây xoắn đỉnh: quinidin, amiodaron, disopyramid, astemisol, terfenadin, erythromycin tiêm tĩnh mạch làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.
- Phối hợp với thuốc ức chế men chuyển gây cơn hạ huyết áp đột ngột.
- Phenytoin làm giảm tác dụng lợi tiểu của thuốc.
- Dùng đồng thời với glycosid trợ tim loại digitalis làm tăng độc tính của các glycosid này.
- Các antacid làm giảm hấp thu bumetanid qua đường uống.

Chế phẩm và liều dùng

- Furosemid (Lasix, Lasilix, Trofurid): Viên 20mg, 40mg, 80mg. Uống 20mg – 80mg/ngày; ống 20mg/2mL. Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 1 – 2 ống/lần/ngày.
- Bumetanid (Bumex): viên 0,5mg, 1mg, 2mg. Uống 0,5 – 2mg/ngày, ống 0,5mg, 1mg/2mL. Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 0,5 – 1mg/ngày

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Acid ethacrynic (Edecrin, Uregyt): viên 25mg, 50mg. Uống 50 – 200mg/ngày. Ống bột pha tiêm chứa 53,6mg natri ethacrynat tương đương với 50mg acid ethacrynic. Tiêm tĩnh mạch 50mg hoặc 0,5mg/kg/ngày. Không tiêm bắp và tiêm dưới da vì thuốc kích ứng gây đau.

2.1.3.Thuốc lợi tiểu nhóm thiazid

Gồm: chlorothiazid, hydrochlorothiazid, metylchlorothiazid, polythiazid, indapamid, chlorthalidon...

Dược động học

- Tất cả các thiazid đều hấp thu tốt qua đường uống, nhưng ở mức độ khác nhau. Thường có tác dụng sau uống 1 giờ. Tác dụng kéo dài 6 – 12 giờ với hydrochlorothiazid, chlorothiazid... dài nhất là với chlorthalidon từ 48– 72 giờ, và dài hơn thuốc lợi tiểu "quai".
- Thuốc qua được rau thai và sữa mẹ.
- Các thuốc thuộc nhóm đều thải trừ qua thận và cạnh tranh bài tiết với acid uric, làm giảm bài xuất acid uric.

Tác dụng và cơ chế

- Thiazid ức chế tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở đoạn pha loãng của ống lượn xa, theo cơ chế đồng vận chuyển như nhánh lên quai Henle. Thuốc làm tăng thải lượng Na^+ và Cl^- tương đương nhau nên còn được gọi là thuốc thải trừ muối.
- Liều cao ức chế CA nhưng ức chế kém acetazolamid.
- Tăng thải trừ K^+ theo hai cơ chế:
  + Thuốc ức chế CA, H^+ giảm thải trừ, nên K^+ tăng thải (do tranh chấp với H^+).
  + Do ức chế tái hấp thu Na^+ nên nồng độ Na^+ tăng cao ở ống lượn xa, gây phản ứng bù trừ tăng thải K^+ để kéo Na^+ lại.
- Không tăng thải trừ HCO_3^- nên không gây nhiễm acid máu.
- Tác dụng lợi tiểu trung bình (làm tăng thải 5 – 10% lượng Na^+ lọc qua cầu thận). Tác dụng cả ở môi trường acid và base; ít làm rối loạn thành phần dịch ngoại bào hơn các thuốc lợi tiểu khác.
- Dùng lâu làm giảm Ca^{++} niệu, tăng thải trừ Mg^{++}, do đó gây giảm Mg^{++} huyết.
- Làm hạ huyết áp trên những bệnh nhân tăng huyết áp, vì ngoài tác dụng thải muối, thuốc còn ức chế tại chỗ tác dụng của chất co mạch như vasopressin, nor – adrenalin.

Chỉ định

- Phù do các loại bệnh về tim, gan, thận và nhiễm độc thai nghén.
- Tăng huyết áp: thường phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác.
- Trường hợp tăng Ca^{++} niệu không rõ nguyên nhân dễ dẫn đến sỏi thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn điện giải: dùng lâu gây giảm Na^+, giảm K^+, giảm Mg^{++} và tăng Ca^++ máu dẫn đến mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, chuột rút. Nhiễm base chuyển hoá.
- Rối loạn chuyển hoá: tăng acid uric máu nên tạo điều kiện thuận lợi cho phát sinh bệnh gút hoặc làm cho bệnh gút nặng thêm.
- Làm nặng thêm bệnh đái đường tụy: có thể do ức chế giải phóng insulin và làm tăng bài xuất catecholamin nên tăng glucose máu, cholesterol huyết.
- Thuốc có thể gây dị ứng.

Chống chỉ định

- Trạng thái giảm K^+ máu trên người bị xơ gan (đề phòng xuất hiện hôn mê gan).
- Bệnh nhân đang điều trị bằng các chế phẩm của digitalis (phòng tăng độc tính của các chế phẩm này).
- Bệnh gút.
- Suy gan, thận.
- Dị ứng với sulfamid.

Chế phẩm và liều dùng

- Clorothiazid (*Diurilix*): viên nén 500 mg. Uống 0,5 – 1g/ngày chia 2 lần.
- Hydroclorothiazid (*Hypothiazid*): viên nén 25mg, 100mg. Uống 0,025 – 1g/ngày chia 2 lần.
- Metylclorothiazid (*Enduron*): 5 – 10mg/lần/ngày.
- Polythiazid (*Renese*): viên 1mg. Uống 1 – 2mg/lần/ngày.
- Triclomethiazid (*Trichlorex, Triazid*): 2 – 8mg/lần/ngày.
- Indapamid (*Fludex*): viên nén 2,5mg. Uống 2,5 – 10mg/ngày chia 2 lần.
- Chlothalidon (*Hygroton*): viên 0,1g. Uống 1 – 2 viên/ngày.
- Cyclothiazid (*Fluidil, Doburil*): viên nén 2mg. Uống 1 – 2mg/lần/ngày.

2.2. Thuốc lợi tiểu giữ K^+ máu

Các thuốc lợi tiểu thuộc nhóm này đều tác dụng trên ống lượn xa, ống góp, do ức chế tái hấp thu Na^+ bằng cơ chế trao đổi với K^+, vì thế giảm thải trừ K^+. Hiệu lực lợi tiểu yếu và gây tăng K^+ máu nên thường phối hợp với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu, để giữ được tác dụng của thuốc và khắc phục tăng K^+ máu.

2.2.1. Spironolacton

Dược động học

- Hấp thu dễ qua đường uống (khoảng 70 – 90%). Đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khi uống 2 – 4 giờ. Liên kết với protein huyết tương 90%. Tác dụng xuất hiện chậm (sau uống 2 – 4 giờ) và kéo dài 48 – 72 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Qua được rau thai và sữa mẹ.
- Chuyển hoá qua gan lần đầu cao. Chất chuyển hóa là canrenone có tác dụng tương tự như chất mẹ. Có chu kỳ gan – ruột.
- Thải qua thận, phân. Thời gian bán thải khoảng 12 – 24 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Do công thức tương tự aldosteron nên tranh chấp với aldosteron tại receptor ở ống lượn xa, vì vậy được gọi là thuốc kháng aldosteron, làm tăng thải Na^+ gây lợi tiểu. Sự tăng thải Na^+ này phụ thuộc vào lượng aldosteron tăng hoặc giảm bài tiết. Thuốc làm giảm thải K^+ và H^+.

Chỉ định

- Phối hợp với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu để điều trị phù do suy tim mạn, xơ gan, tăng huyết áp, bệnh thận.
- Tăng aldosteron huyết nguyên phát và thứ phát.

Tác dụng không mong muốn

- Tăng K^+ máu.
- Nhiễm acid chuyển hoá.
- Rối loạn tiêu hoá, mệt mỏi, buồn ngủ, nổi mẩn da.
- Dùng lâu có thể gây tác dụng ngoại ý giống hormon: vú to ở nam giới, nữ bị rối loạn kinh nguyệt, nhiều lông như nam.

Chống chỉ định

- Nhiễm acid chuyển hóa, tăng K^+ máu.
- Suy thận mạn.
- Suy gan, loét dạ dày – tá tràng.
- Thận trọng: người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Spironolacton (*Aldacton, Alaton, Verospiron*): viên nén 25mg, 50mg, 100mg. Uống 50 – 100mg/ngày chia 2 lần.

2.2.2. Triamteren và amilorid

Triamteren là dẫn chất của pteridin, amilorid là dẫn chất của amiprazimid.

Dược động học

Thuốc hấp thu vừa phải theo đường uống (50%). Triamteren liên kết với protein huyết tương khoảng 60%. Amilorid liên kết ít hơn, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương 4 giờ sau uống và kéo dài tác dụng 24 giờ, thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Triamteren đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương 2 giờ sau uống và kéo dài tác dụng 8 – 12 giờ, thời gian bán thải ngắn hơn. Thải qua thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng và cơ chế

Thuốc ức chế tái hấp thu Na^+ do làm giảm tính thấm của ống lượn xa và ống góp. Làm giảm bài xuất K^+ và H^+, tăng thải HCO_3^- nên nước tiểu hơi base.

Chỉ định

Phối hợp với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu để điều hoà nồng độ K^+ huyết trong suy tim.

Tác dụng không mong muốn

- Tăng K^+ huyết (thường xảy ra và nguy hiểm).
- Nhiễm acid huyết chuyển hoá.
- Rối loạn thần kinh trung ương: chóng mặt, buồn nôn, nôn, chuột rút, ngủ lịm.
- Dị ứng: ngứa, nổi mẩn.
- Rối loạn tiêu hoá: chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng hoặc tiêu chảy.
- Rối loạn chức năng gan.
- Có thể sỏi thận.

Chống chỉ định

- Suy thận, tăng K^+ máu.
- Xơ gan, suy gan nặng.
- Người mang thai, thời kỳ cho con bú.
- Thận trọng cho bệnh nhân tiểu đường.

Tương tác thuốc

- Phối hợp với thuốc ức chế men chuyển làm tăng K^+ máu, rất nguy hiểm.
- Phối hợp các thuốc lợi tiểu cùng giữ K^+ máu gây tăng K^+ máu nghiêm trọng.

Chế phẩm và liều dùng

- Triamteren (*Dyazid, Teriamteril*): viên nang 50mg, 75mg, 100mg. Uống 50mg – 200mg/ngày.
- Amilorid (*Modamid*): viên 2,5mg; 5mg. Uống 5 – 20mg/ngày.

2.3. Các thuốc lợi tiểu khác

Thuốc lợi tiểu thẩm thấu

Gồm: mannitol, sorbitol, isosorbid... trong đó, mannitol là thuốc hay được sử dụng nhất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 2.1. Một số chế phẩm phối hợp của thuốc lợi tiểu

Chế phẩm	Thuốc phối hợp	Hàm lượng (mg)	Liều dùng (viên/ngày)
Dyazid (Dytenzid, prestol)	Hydrochlorothiazid + Triamteren	25 50	1viên Tối đa 4 viên
Moduretic	Hydrochlorothiazid + Amilorid	50 5	1/4 - 1/2 viên Tối đa 2 viên
Aldactazid (Aldactil)	Hydrochlorothiazid + Spironolacton	25 25	1 - 4 viên
Frumil	Furosemid + Amilorid	40 5	1 - 2 viên
Maxzid	Hydrochlorothiazid + Triamteren	50 75	1/4 - 1/2 viên
Maxzid- 25	Hydrochlorothiazid + Triamteren	25 37,5	1/2 - 2 viên

Mannitol

Tác dụng

Mannitol được lọc tự do qua cầu thận, ít hấp thu qua ống thận do phân tử lượng lớn, làm tăng áp lực thẩm thấu ở ống thận nên kéo nước vào lòng ống, gây lợi tiểu. Thuốc làm giảm áp lực nội sọ trong tăng áp lực nội sọ.

Chỉ định

- Tăng lợi tiểu để thải độc trong nhiễm độc.
- Duy trì chức năng tạo nước tiểu trong trường hợp suy thận cấp, hoại tử ống thận, phòng đái ít sau mổ, sau chấn thương.
- Lợi tiểu bắt buộc trong thẩm phân phúc mạc
- Phù não, tăng nhãn áp.

Tác dụng không mong muốn

- Mannitol gây giảm Na^+ huyết do thừa dịch thể. Người suy tim có thể bị phù phổi cấp.
- Nhức đầu, buồn nôn, nôn.

Chống chỉ định

- Suy tim.
- Mất nước trong tế bào.
- Không được uống vì gây tiêu chảy do tăng áp lực thẩm thấu.

Chế phẩm và liều dùng

Mannitol lọ 250mL, 500mL, 1000mL dung dịch 10 – 20%, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. PHỐI HỢP THUỐC

- Thuốc lợi tiểu dùng để lợi tiểu trong các trường hợp có phù là chính. Tuy nhiên, hiện nay trong điều trị tăng huyết áp và suy tim, thuốc lợi tiểu thường được phối hợp với thuốc điều trị tăng huyết áp và điều trị suy tim để đạt hiệu quả tốt hơn. Trong các trường hợp này, thuốc lợi tiểu phải dùng dài ngày, dễ gây tăng acid uric máu, nên dùng kết hợp với thuốc làm tăng thải trừ acid uric máu như: allopurinol, probenecid.

Phối hợp thuốc điều trị tăng huyết áp và suy tim có hạ K^+ máu với thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu có thể gây hạ K^+ máu quá mức. Để khắc phục tình trạng này, có thể phối hợp các thuốc lợi tiểu giảm K^+ máu với thuốc lợi tiểu giữ K^+ máu.

- Không nên phối hợp hai thuốc cùng cơ chế để tránh tăng tác dụng ngoại ý mà tác dụng lợi tiểu cũng không tăng thêm.
- Phối hợp thuốc lợi tiểu "quai" với kháng sinh độc với thính giác có thể gây điếc vĩnh viễn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 3

THUỐC HẠ LIPID MÁU

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các thuốc hạ lipid máu.*
2. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc hạ lipid máu được đề cập đến trong bài.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Sự tăng lipoprotein máu

Trong máu Lipid ở dạng lipoprotein hoà tan để được vận chuyển đến các tổ chức, cơ quan trong cơ thể. Lipoprotein có 5 loại khác nhau (theo tỉ trọng):

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

Các lipoprotein trong máu luôn ở trạng thái cân bằng động tuỳ theo nhu cầu hoạt động của các cơ quan, tổ chứa trong cơ thể và chế độ ăn.

Sự tăng lipoprotein máu có thể do một số nguyên nhân:

- Cơ thể hấp thu nhiều lipid do chế độ ăn quá nhiều lipid.
- Tăng hoạt tính của các enzym tổng hợp lipid như: hydroxyl methyl glutaryl – CoA reductase (HMG - CoA reductase).
- Một số yếu tố tăng tổng hợp lipid: ví dụ dùng thuốc tránh thai, corticoid, chẹn β giao cảm...

Trong hội chứng tăng lipoprotein máu có thể tăng 1, 2 hay nhiều loại lipoprotein.

Trên lâm sàng thường gặp tăng lipoprotein máu typ IIa, IIb, IV (Bảng 3.1).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 3.1. Phân loại các typ tăng lipid máu theo Fredricson

Typ	Loại lipoprotein
I	Chylomicron
IIa	LDL
IIb	LDL và VLDL
III	Cấu trúc bất thường của LDL
IV	VLDL
V	Chylomicron và VLDL

1.2. Phân loại thuốc hạ lipoprotein máu

Dựa vào cơ chế hạ lipoprotein máu, các thuốc hạ lipoprotein máu được chia thành các nhóm sau:

- Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid ở đường tiêu hoá: cholestyramin, colestipol, neomycin.
- Thuốc ức chế tổng hợp lipid: các dẫn xuất của acid fibric, các dẫn xuất statin.
- Các thuốc khác: probucol, dioparin, acid oxiniacic, benfluorex...

2. CÁC THUỐC

2.1. Các resin chelat hoá

2.1.1. Cơ chế tác dụng chung

Các thuốc thuộc nhóm tạo chelat với acid mật, cản trở việc nhũ hoá các lipid ở ruột dẫn đến giảm hấp thu và tăng thải trừ các lipid qua phân.

Mặt khác enzym hydroxylase ở gan có tác dụng xúc tác quá trình tổng hợp acid mật từ cholesterol. Khi lượng acid mật ít, hoạt tính của enzym được tăng cường để tổng hợp acid mật. Các thuốc thuộc nhóm làm tăng hoạt tính của enzym và ức chế chu kỳ gan – ruột của acid mật làm tăng tổng hợp acid mật từ cholesterol do đó làm hạ được cholesterol máu.

2.1.2. Cholestyramin

Dược động học

Thuốc không tan trong nước, ít hấp thu qua đường tiêu hoá. Thuốc có tính base mạnh.

Tác dụng

Làm hạ nồng độ cao cholesterol máu. Tác dụng xuất hiện chậm(4 – 7 ngày sau uống); Tác dụng kéo dài khoảng 2 tuần.

Chỉ định

Chứng tăng cholesterol máu, bệnh nhân tăng lipoprotein máu typ Iia.

Tăng bilirubin máu không kèm tắc mật hoàn toàn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, đầy bụng, táo bón.

Giảm hấp thu một số thuốc khi dùng cùng đường uống: digitoxin, phenylbutazol, phenobarbital, dẫn xuất dicuomarin, clorothiazid, thyroxin...

Chống chỉ định

Cường tuyến cận giáp, nhiễm canxi thận, tắc mật hoàn toàn.

Chế phẩm và liều lượng

Cholybar, Quantalan, Questran, gói bột chứa 4g (dạng khan).

Ngày đầu 1 gói. tăng dần 3 gói/ngày.

2.1.3. Colestipol

Dược động học

Thuốc là polyme của diethylpentamin và epiclohydrin, tan trong nước, hút ẩm rất mạnh, ít hấp thu qua ruột.

Tác dụng

Dạng cao phân tử làm hạ cholesterol máu theo cơ chế chung.

Chỉ định

Bệnh nhân tăng lipoprotein máu typ II.

Xơ cứng mạch máu.

Tác dụng không mong muốn

Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, đầy bụng, táo bón.

Giảm hấp thu một số thuốc khi dùng cùng đường uống: digitoxin, phenylbutazol, phenobarbital, dẫn xuất dicuomarin, clorothiazid, thyroxin...

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy tụy.

Người mang thai và thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều lượng

Colestid, gói thuốc cốm có 5g hoạt chất kèm 0,2 % oxydsilic ở dạng keo.

Người lớn: 15 – 30mg chia 2 – 4 lần/ngày.

2.2. Các dẫn xuất statin

Gồm: lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atovastatin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.2.1. Dược động học chung

Các thuốc trong nhóm đều là tiền chất, vào trong cơ thể được chuyển hoá thành chất có hoạt tính. Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá (40 – 75%). Sinh khả dụng của thuốc thấp do thuốc bị chuyển hoá qua gan bước đầu. Nồng độ đỉnh của chất có hoạt tính từ 1 – 4 giờ với mọi statin. thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương (95 – 98%) trừ pravastatin 55-60%. Thuốc qua được hàng rào máu- não, trừ pravastatin, fluvastatin không qua được. Thuốc được chuyển hoá qua gan, cụ thể: lovastatin, simvastatin, atovastatin được chuyển hoá bởi Cyp 3A4; fluvastatin bởi Cyp 2A9; pravastatin liên hợp với sulfat. Thời gian bán thải của các statin khoảng từ 1 – 3 giờ, trừ atovastatin là 14 giờ. Thải trừ các thuốc trong nhóm chủ yếu qua phân; khoảng 5 – 20% qua thận.

2.2.2. Tác dụng và cơ chế tác dụng chung

Các thuốc thuộc nhóm làm hạ lipoprotein máu bằng cách:

Enzym HMG – CoA reductase xúc tác cho việc tổng hợp cholesterol từ acetyl CoA. Các statin ức chế cạnh tranh với enzym này nên làm giảm lượng cholesterol.

Mặt khác, các thuốc trong nhóm cũng làm tăng sinh LDL – receptor ở màng tế bào, giúp nhập LDL vào trong tế bào và thải trừ lipid qua enzym ở lysosome.

Hiệu lực tác dụng của các thuốc trong nhóm khác nhau và phụ thuộc vào liều dùng. Ví dụ: simvastatin hiệu lực gấp hai lần lovastatin; fluvastatin hiệu lực bằng nửa lovastatin...

Các statin đều làm giảm nồng độ LDL nhất từ 25- 45% tuỳ theo liều.

Các statin làm tăng nồng độ HDL từ 5 – 15% do đó làm hạ tỉ số LDL/HDL và cholesterol toàn phần/HDL.

Các thuốc trong nhóm cũng làm hạ triglycerid huyết tương khoảng 10– 30% bằng cách làm tăng thải trừ VLDL tồn dư nhờ LDL – receptor.

2.2.3. Chỉ định

Tăng cholesterol máu nguyên phát (typ IIa, IIb) kết hợp với chế độ ăn giảm cholesterol máu.

Dự phòng các tai biến mạch vành, nhồi máu cơ tim, xơ vữa động mạch.

Simvastatin: ngoài các chỉ định chung ở trên, thuốc còn chỉ định tốt trong các trường hợp tăng cholesterol máu đồng và dị hợp tử có tính gia đình hoặc tăng lipoprotein máu hỗn hợp.

Atorvastatin: chỉ định tốt trong các trường hợp tăng cholesterol máu đồng, dị hợp tử có tính gia đình và tăng lipoprotein máu các typ IIa, IIb, III và IV.

Pravastatin: chỉ định tốt trong trường hợp tăng lipoprotein máu các typ IIa, IIb, III, IV và V.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.2.4. Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Người mang thai và thời kỳ cho con bú; trẻ em dưới 18 tuổi.

Suy gan, thận, tăng cao transaminase.

2.2.5. Tác dụng không mong muốn

Đau, tiêu cơ vân do tăng phân giải cơ dẫn tới myoglobulin niệu, đau khớp, ban da.

Rối loạn tiêu hoá, suy thận.

Tăng transaminase (cao gấp 3 lần so với bình thường), bình thường trở lại sau 1 – 2 tháng ngừng thuốc. Tăng creatininkinase.

Thần kinh trung ương: đau đầu, chóng mặt, nhìn mờ, mất ngủ, suy nhược...

2.2.6. Tương tác thuốc

Tác dụng của thuốc tăng khi dùng cùng với các thuốc ức chế enzym chuyển hoá ở gan như: các kháng sinh nhóm macrolid, cyclosporin, ketoconazol, verapamil, ritonavir, delavirdin và tacrolimus.

2.2.7. Chế phẩm và liều dùng

Khi sử dụng các thuốc hạ lipoprotein máu luôn kèm theo chế độ ăn giảm mỡ máu.

- Lovastatin (*Mevacor, Lochol, Recol*) viên nén 10mg, 20mg. Liều khởi đầu 20mg/lần/ngày, uống vào lúc ăn tối. Sau đó, liều thay đổi từ 10mg đến 80mg/ngày, chia nhiều lần. Chỉnh liều sau mỗi 4 tuần hoặc lâu hơn. Bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế miễn dịch dùng như sau: bắt đầu 10mg/ngày, tối đa 20mg/ngày. Phụ nữ mạn kinh bị tăng cholesterol máu từ nhẹ đến vừa dùng 10mg/ngày. Suy thận nặng dùng tối đa 20mg/ngày.
- Simvastatin (*Lodales, Zocor*) viên nén 5mg, 10mg, 20mg. Thuốc uống vào buổi tối. Liều trung bình 5mg – 10mg/ngày. Thay đổi liều mỗi 4 tuần nếu cần. Tối đa 80mg/ngày. Tăng cholesterol máu đồng và dị hợp tử có tính gia đình: 40mg/ngày. Bệnh lý mạch vành: 20mg/ngày, sau chỉnh liều.
- Atorvastatin (*Atocor*), viên nén 10mg, 20mg. Liều trung bình 10 – 80mg/ngày.
- Pravastatin (*Vasten, Elisor*), viên nén 10mg. Liều trung bình 10 – 20mg/ngày.
- Fluvastatin (*Lescol*), viên nén 10mg, 40mg. Liều trung bình 10 – 80mg/ngày.

2.3. Các dẫn xuất của acid fibric

Gồm: clofibrat, fenofibrat, benzafibrat, ciprofibrat, gemfibrozil.

2.3.1. Đặc điểm chung

Dược động học chung

Các thuốc thuộc nhóm hấp thu tốt qua đường tiêu hoá khi uống trong

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bữa ăn, hấp thu kém khi đói. Thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương (95-98%), chủ yếu gắn vào albumin huyết tương. Vì vậy, có thể đẩy được một số thuốc cùng gắn mạnh vào albumin huyết tương như: vitamin K, các thuốc chống đông máu loại dicumarol, wafarin... Hầu hết các thuốc thuộc nhóm đều thuỷ phân thành chất có hoạt tính. Sau khi tác dụng, thuốc được chuyển hoá qua gan, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucorunic, một phần thuốc qua phân (bảng 3.2).

Bảng 3.2. Dược động học của một số fibrat

Thuốc	Tỉ lệ gắn với protein huyết tương (%)	Thời gian xuất hiện nồng độ đỉnh của thuốc trong protein huyết tương (giờ)	Thời gian bán thải (giờ)
Fenofibrat		5	20
Benzafibrat	> 95	2 - 4	2,1
Gemfibrozil			1,5

Tác dụng và cơ chế tác dụng

Các tác dụng và cơ chế tác dụng của các thuốc thuộc nhóm có nhiều điểm khác nhau, song cũng có một số điểm chung sau:

Các thuốc làm hạ lipoprotein máu chủ yếu bằng cách ức chế quá trình sinh tổng hợp cholesterol ở gan thông qua việc ức chế enzym HMG – CoA reductase trong tế bào. Thuốc làm giảm lipoprotein có tỉ trọng thấp và rất thấp (LDL và VLDL), làm tăng lipoprotein có tỉ trọng cao (HDL). Hai quá trình trên tham gia cải thiện rất nhiều sự phân bố cholesterol ở huyết tươngdo giảm tỉ số VLDL + LDL/ HDL. Mặt khác, các thuốc còn làm tăng hoạt tính của lipase trong tế bào, đặc biệt là tế bào cơ do đó tăng thuỷ phân triglycerid và tăng thoái hoá VLDL.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc có thể gây rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, khó tiêu, đau bụng tiêu chảy.

Đau cơ, viêm cơ, teo cơ.

Rối loạn thần kinh trung ương: đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, loạn nhịp tim.

Rối loạn về máu: giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Ngoài ra, thuốc còn có thể gây tăng nhẹ transaminase, giảm phosphatase kiềm, rụng lông, tóc, giảm khả năng tình dục.

Chống chỉ định

Các thuốc thuộc nhóm đều có những chống chỉ định chung sau:

Các trường hợp suy gan, suy thận nặng.

Người mang thai và thời kỳ cho con bú.

Sỏi mật.

Trẻ em dưới 10 tuổi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tương tác thuốc

Phối hợp thuốc thuộc nhóm với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase nhóm statin (lovastatin, pravastatin...), với cyclosporin làm tăng nguy cơ tổn thương cơ và viêm tụy cấp.

Phối hợp với các thuốc chống đông máu loại cuomarin làm tăng tác dụng của thuốc chông đông, vì vậy sẽ tăng nguy cơ xuất huyết do đẩy các thuốc chống đông ra khỏi protein huyết tương.

Phối hợp với các thuốc độc đối với gan (thuốc ức chế MAO, perhexilin...) tăng độc tính của thuốc.

2.3.2. Các thuốc thuộc nhóm

2.3.2.1. Fenofibrat

Tác dụng và cơ chế tác dụng

Như phần chung và có cơ chế tác dụng tương tự gemfibrozil (trình bày ở phần gemfibrozil). Thuốc có thể làm giảm 20 – 25% cholesterol toàn phần và 40 – 45% triglycerid trong máu.

Chỉ định

Các trường hợp tăng lipoprotein máu typ IIa, IIb, III, IV,V, kết hợp các chế độ ăn hạn chế lipid.

Tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và tương tác thuốc

Tương tự như phần chung.

Chế phẩm và liều dùng

Lipanthyl, Secalip, viên nang 67mg, 100mg, 200mg.

Liều trung bình cho người lớn: 300mg/ngày.

2.3.2.2. Benzafibrat

Tác dụng và cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, tương tác thuốc: tương tự clofibrat

Chế phẩm và liều dùng

Bezalip, Befizal, Cedur, viên nén hoặc bọc đường 200mg. Liều trung bình: 1viên/lần, 3 lần/ngày vào bữa ăn hay ngay sau bữa ăn, giảm liều khi suy thận.

Viên tác dụng kéo dài 400mg. Liều trung bình: 1 viên/lần/ngày. Nuốt viên thuốc với đủ nước sau bữa ăn chính.

2.3.2.3. Ciprofibrat

Tác dụng và cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định, chống chỉ định, tương tác thuốc: tương tự như phần chung

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

Lipanor, viên nang 100mg. Liều trung bình: 1 viên/lần/ngày. Dùng thuốc từ 3- 6 tháng có thể kết hợp với dẫn chất acid nicotinic và các resin làm giảm cholesterol máu.

2.3.2.4. Gemfibrozil

Tác dụng và cơ chế tác dụng

Thuốc làm giảm triglycerid máu tới 50% hoặc hơn, làm tăng nồng độ HDL – cholesterol 15 – 25% đặc biệt ở người tăng lipoprotein máu kết hợp có tính gia đình. Thuốc tác dụng tốt ở người tăng triglycerid máu nặng và có hội chứng vi cholymicron huyết. Ngoài ra, thuốc còn giảm kết tập tiểu cầu nên làm giảm nguy cơ huyết khối.

Gemfibrozil tác dụng trên PPAR – α (peroxisone proliferator activated receptor alpha) tăng thuỷ phân triglycerid dưới tác dụng của enzym lipoprotein lipase. Hơn nữa, thuốc còn làm tăng hoạt tính của enzym trên bằng cách tăng khả năng gắn kết(ligand) của enzym với PPAR- α.

Chỉ định

Là thuốc chọn lọc điều trị các trường hợp tăng lipoprotein máu đồng hợp tử apo E_2/apo E_2 (typ III).

Tăng lipoprotein máu vừa và nặng typ II, III, IV, V.

Tăng lipoprotein máu có nguy cơ tim mạch (đặc biệt bệnh mạch vành).

Tác dụng không mong muốn

Ngoài các tác dụng không mong muốn như phần chung, thuốc còn có thể gây sỏi mật nhiều hơn các thuốc khác thuộc nhóm.

Chống chỉ định: như phần chung.

Chế phẩm và liều lượng

Lopid, Lipur, viên nang 300mg, viên nén 600mg. Liều trung bình 300mg/lần, 2 lần/ngày.

2.4. Các thuốc khác

2.4.1. Acid nicotinic (vitamin PP, B_3, niacin)

Tác dụng

Làm giảm lipoprotein máu rõ, cụ thể giảm triglycerid 20 – 80%, giảm tỉ lệ LDL – cholesterol 5 – 7 ngày sau uống; thuốc làm tăng HDL – cholesterol.

Cơ chế tác dụng của thuốc có thể do giảm sản xuất và tăng thải trừ VLDL, giảm cung cấp acid béo cho gan, giảm tổng hợp triglycerid, giảm vận chuyển triglycerid, VLDL và giảm sản xuất LDL.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Tăng lipoprotein máu typ II, III, IV và V. Nên phối hợp với các serin-chelat hóa acid mật để giảm được liều lượng và tác dụng không mong muốn của thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

Viên.

Liều trung bình 2 – 6g, chia 3 lần/ngày.

2.4.2. Acid oxiniacic

Tên khác: dẫn chất olamin (ethanolamin của acid oxiacic).

Tác dụng: hạ cholesterol máu.

Chỉ định: bệnh xơ vữa động mạch, các chứng lăng lipid hoặc cholesterol máu.

Chống chỉ định: người mang thai.

Biệt dược: *Novacyl*, viên nang 670mg. Liều dùng: 2 viên/lần × 3 lần/ngày, dùng vào bữa ăn.

2.4.3. Benfuorex

Tác dụng

Là dẫn chất trifluoromethyl benzoat hạ lipid máu do làm giảm quá trình tổng hợp cholesterol và các triglycerid, làm dễ dàng quá trình sử dụng glucose ở tế bào.

Chỉ định

Chứng tăng cholestero và triglycerid máu nội sinh ở người lớn. Phối hợp với chế độ ăn thích hợp cho bệnh nhân đái tháo đường có tăng cân nhưng chưa có triệu chứng rõ rệt.

Chống chỉ định

Viêm tụy mạn tính nặng, người mang thai, trẻ em dưới 16 tuổi.

Chế phẩm và liều dùng

Viên bọc đường 100mg, Mediator, Mediaxal, Minolip.

Liều dùng:

Tuần đầu: ngày 1 viên vào bữa ăn tối.

Tuần thứ hai: ngày 2 viên vào bữa trưa và tối.

Tuần thứ ba: ngày 3 viên vào mỗi bữa ăn.

2.4.4. Dioparin

Hoạt chất: iodoheparinat.

Tác dụng: biến đổi bilan lipid do hoạt hóa và giải phóng lipoproteinlipase, tác dụng chống đông gần như không đáng kể.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định: các thể xơ vữa động mạch.

Chế phẩm và liều dùng:

Viên nén đặt dưới lưỡi: 4 viên/ 2 lần/ngày, dùng xa bữa ăn.

2.4.5. Pentosan polysulfat

Tác dụng

Dẫn chất heparin bán tổng hợpdùng qua niêm mạc miệng, có tác dụng phân hủy fibrin và có hiệu lực giải phóng lipoproteinlipase. Ngoài ra, còn làm giảm tỉ lệ LDL + VLDL/HDL.

Chỉ định

Điều trị các chứng rối loạn lipoprotein máu và những biểu hiện xơ vữa.

Phòng nguy cơ huyết khối nghẽn mạch.

Chế phẩm và liều dùng

Viên nén đặt dưới lưỡi 50mg. 300mg/ngày, chia 2- 3 lần.

Chống chỉ định

Loét dạ dày – tá tràng tiến triển, tai biến mạch máu não, viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn cấp.

Tiền sử giảm tiểu cầu hoặc dị ứng với heparin.

2.4.6. Probucol

Tác dụng và cơ chế tác dụng

Làm giảm LDL – cholesterol và không gây tích lũy cholesterol ở các mô. Thuốc không hạ triglycerid máu mà làm hạ HDL – cholesterol mạnh và kéo dài nên được lựa chọn trong điều trị sau các thuốc khác.

Cơ chế: thuốc ức chế chuyển cholesterol từ ruột vào máu và tham gia ức chế sự tổng hợp cholesterol trong giai đoạn đầu của quá trình tổng hợp.

Chỉ định

Các chứng tăng cholesterol nội sinh ở người lớn (sau khi đã theo chế độ ăn uống thích hợp mà chưa có kết quả tốt).

Tác dụng không mong muốn

Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, đau bụng, đầy bụng, tiêu chảy.

Chống chỉ định

Mẫn cảm thuốc.

Người mang thai và thời kỳ cho con bú.

Trẻ em dưới 16 tuổi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Không dùng đồng thời với các thuốc kiểu giao cảm.

Người đang dùng các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, II, thuốc chống trầm cảm ba vòng, dẫn xuất phenothiazin.

Chế phẩm và liều dùng

Lurselle, viên nén 250mg, 1 viên/lần × 2 lần/ngày vào bữa ăn.

2.4.7. Avasimibe

Tác dụng

Thuốc làm giảm triglycerid và LDL- cholesterol tới 50% do ức chế $ACAT_1$ (cholesterol acyltransferase 1).

Thuốc làm giảm VLDL và chylomicron do ức chế $ACAT_2$ (cholesterol acyltransferase 2).

2.4.8. Ezetimibe

Thuốc ức chế hấp thu cholesterol ở ruột nên làm giảm cholesterol và LDL– cholesterol trong máu. Thuốc có chu kì gan – ruột; trong điều trị nên phối hợp với statin liều thấp có tác dụng hiệp đồng và giảm tác dụng không mong muốn, đặc biệt sự tiêu cơ vân của dẫn xuất statin.

2.4.9. Các acid béo không no đa trị họ omega 3

Thuốc có tác dụng làm giảm triglycerid và VLDL; ít ảnh hưởng tới LDL và HDL – cholesterol trong máu. Các acid béo không no họ omega 3 hay dùng là:

- Acid eicosa – penta – ecoic (EPA).
- Acid docosa – hexa – enoic (DHA).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 4

THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM, LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các nhóm thuốc điều trị viêm, loét dạ dày - tá tràng.*
2. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và tương tác của các thuốc kháng acid, thuốc kháng histamin H_2, thuốc ức chế bơm proton được đề cập đến trong bài.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Sinh lý bệnh của loét dạ dày

Dạ dày hoạt động được bình thường nhờ sự cân bằng giữa hai quá trình:

Quá trình bài tiết dịch vị

Để tiêu hoá thức ăn, dạ dày sẽ tiết dịch vị. Dịch vị gồm: các men tiêu hoá như: pepsin, lipase, gelatinase; nhóm các chất vô cơ: HCl, các ion Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{++}, HPO_4^{--}, SO_4^{--}; chất nhày và yếu tố nội, song một số yếu tố như: HCl, pepsin chính nó lại là yếu tố ăn mòn niêm mạc dạ dày.

Điều hòa tiết HCl do histamin, acetylcholin, gastrin thông qua H^+/ K^+ ATPase (còn được gọi là bơm proton) là khâu cuối cùng của quá trình bài tiết HCl:

- Histamin có tác dụng lên receptor H_2 - histamin (R_{H2}), hoạt hóa adenylcyclase (AC) làm tăng tổng hợp AMP_v dẫn đến tăng bài xuất H^+ qua bơm proton.
- Acetylcholin và thuốc cường phó giao cảm làm tăng tính thấm của màng tế bào với Ca^{++} làm Ca^{++} vào trong tế bào tăng cao, kích thích H^+ / K^+ ATPase, tăng tiết H^+.
- Gastrin làm tăng tiết HCl: cơ chế như acetylcholin (xem Hình 4.1)

Quá trình bảo vệ

Để khắc phục những hạn chế của HCl và pepsin, bảo vệ niêm mạc dạ dày, vùng môn vị, tâm vị có các tuyến và tế bào tiết chất nhày, giữ $NaHCO_3$ để trung hoà acid dịch vị.

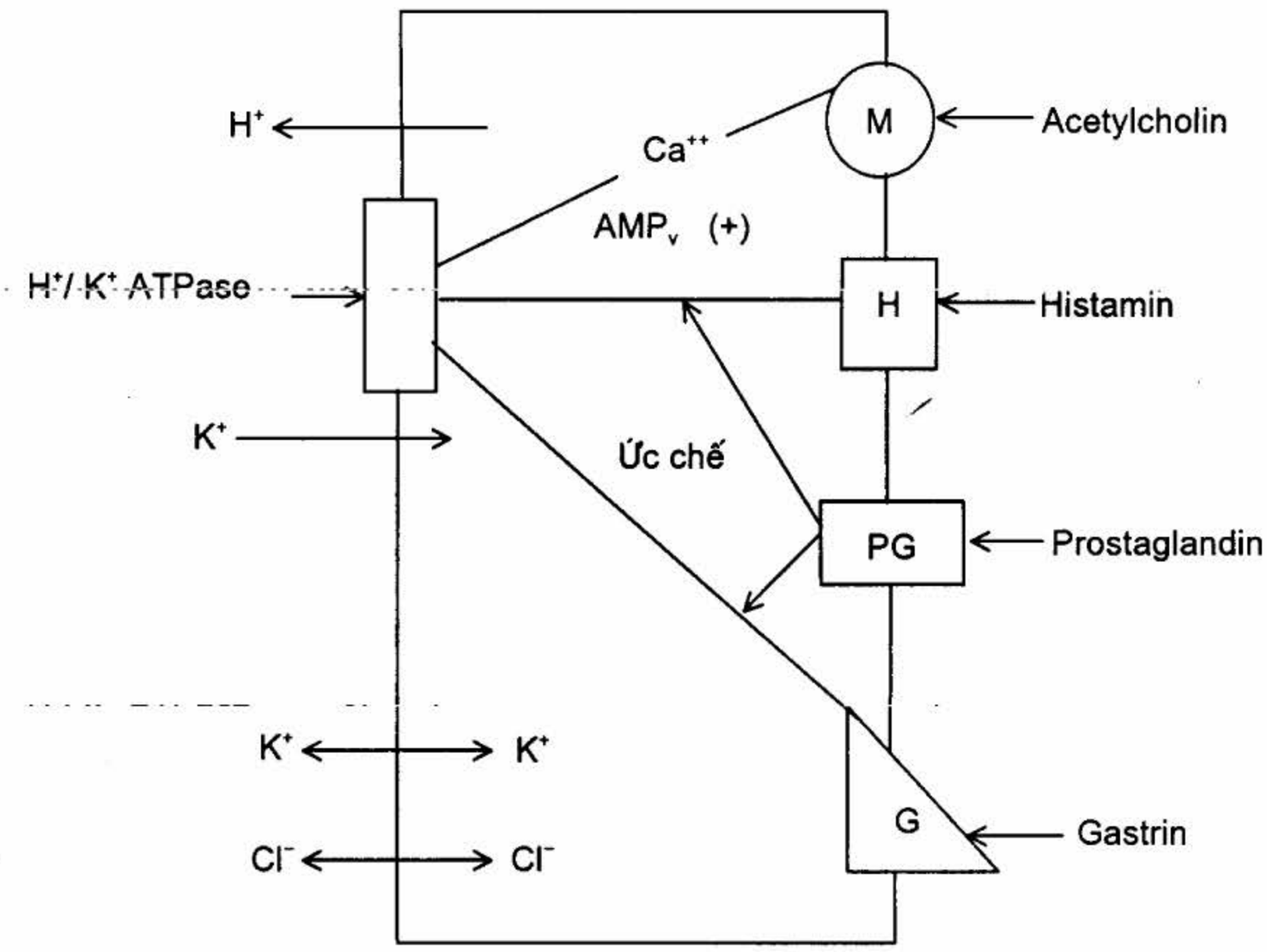
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

PGE_2 ức chế adenylcyclase (AC), làm giảm tổng hợp AMP_v và ức chế giải phóng gastrin để điều hòa ngược.

Bệnh loét dạ dày xảy ra khi tăng quá trình bài tiết dịch vị, giảm quá trình bảo vệ.

Những yếu tố ảnh hưởng đến loét dạ dày - tá tràng

- Yếu tố xã hội: căng thẳng thần kinh (những người trí thức chiếm tỉ lệ nhiều hơn những người nông dân).
- Yếu tố thể trạng: tính gia đình, bệnh có thể do mẫn cảm đối với một kháng nguyên nào đó.
- Yếu tố nội tiết: rối loạn nội tiết gây tăng tiết dịch vị, thậm chí có thể gây loét (nhất là tăng tiết corticoid).
- Yếu tố thần kinh: cường phó giao cảm làm tăng tiết dịch vị.
- Yếu tố thuốc: corticoid, các thuốc chống viêm không steroid, rượu làm giảm quá trình bảo vệ.
- Do nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* (HP).



Hình 4.1. Sự điều hoà bài tiết H^+ của tế bào thành dạ dày
Các receptor: M = Muscarin, H_2 = Histamin, PG = Prostaglandin, G = Gastrin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.2. Phân loại thuốc chữa viêm, loét dạ dày - tá tràng

- *Nhóm thuốc hạn chế quá trình bài tiết dịch vị:*

– Thuốc kháng acid (antacid): maalox, gastropulgit...

– Thuốc kháng receptor H_2 - histamin: cimetidin, ranitidin...

– Thuốc kháng acetylcholin ở receptor M_1 – cholinecgic (R_{M1}): pirenzepin, telenzepin...

– Thuốc kháng gastrin: proglumid.

– Thuốc ức chế bơm proton: omeprazol, lansoprazol...

- *Nhóm tăng cường yếu tố bảo vệ:* prostaglandin, sucralfat, các chế phẩm của bismuth.

Nhóm trị nhiễm khuẩn HP: kháng sinh (amoxycilin, clarithromycin...) kết hợp với thuốc ức chế bơm proton.

2. CÁC THUỐC

2.1. Thuốc kháng receptor H_2 - histamin

Gồm: cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin...

Dược động học

– Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Đạt nồng độ cao trong huyết tương sau 1 – 2 giờ. Gắn với protein huyết tương ở mức trung bình: 50%. Cimetidin có sinh khả dụng qua đường uống khoảng 30 – 80%. Thời gian bán thải 1,5 – 2,3 giờ. Nizatidin có sinh khả dụng qua đường uống khoảng 75 – 100%. Thời gian bán thải 1,1 – 1,6 giờ. Ranitidin và famotidin có thời gian bán thải khoảng 2 – 3 giờ và tăng khi suy thận.

– Chuyển hóa qua gan khoảng 30%.

– Qua được dịch não tủy, rau thai và sữa mẹ.

– Thải trừ qua thận trên 60% dưới dạng không chuyển hóa.

Cơ chế tác dụng

– Do công thức gần giống histamin nên các thuốc kháng H_2 – histamin tranh chấp với histamin tại receptor H_2 (R_{H2}) ở tế bào thành dạ dày, làm ngăn cản tiết dịch vị bởi các nguyên nhân gây tăng tiết histamin ở dạ dày (ví dụ: cường phó giao cảm, thức ăn, tăng tiết gastrin...).

– Các thuốc kháng H_2 không có tác dụng trên R_{H1}, mà chỉ tác dụng chọn lọc trên R_{H2} ở dạ dày (mặc dù R_{H2} có nhiều ở thành mạch, khí, phế quản, tim...).

Tác dụng

Làm giảm bài tiết acid dịch vị mà acid này được kích thích tăng tiết bởi histamin, gastrin, thuốc cường phó giao cảm và kích thích dây thần kinh X.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Khả năng làm giảm tiết acid dịch vị tăng dần: cimetidin (50%) < ranitidin (70%) < famotidin (94%).

Thuốc làm giảm tiết cả số lượng và nồng độ HCl của dịch vị. Sự bài tiết các dịch tiêu hóa khác và chức năng của dạ dày ít bị ảnh hưởng.

Chỉ định

- Loét dạ dày – tá tràng: rất hiệu quả với loét cấp tính.
- Hội chứng Zollinger – Ellison (hội chứng tăng tiết acid do các khối u gây tăng tiết gastrin ở tuyến tụy).
- Điều trị chứng trào ngược dạ dày – thực quản.
- Làm giảm tiết dịch vị trong các trường hợp loét đường tiêu hóa có liên quan đến tăng tiết dịch vị (viêm loét thực quản, loét miệng nối dạ dày – ruột...).

Tác dụng không mong muốn

Thuốc dùng tương đối an toàn, ít có biến chứng. Các tác dụng không mong muốn thường gặp ở cimetidin, thấy ít nhất ở nizatidin.

- Thường gặp:
  + Chóng mặt, nhức đầu.
  + Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, phân lỏng hay táo bón.
  + Đau khớp, đau cơ.
  + Cimetidin có thể gây hạ huyết áp, loạn nhịp tim khi tiêm tĩnh mạch.
- Ít gặp hơn:
  + Trên thần kinh trung ương: mê sảng, rối loạn ý thức (lú lẫn) – thường gặp với cimetidin.
  + Nội tiết: cimetidin kháng androgen và tăng tiết prolactin gây chứng vú to ở nam, chảy sữa không do sinh đẻ, giảm tinh dịch, liệt dương (giảm tình dục) ở liều cao (sử dụng thuốc hơn 8 tuần).
  + Rối loạn tạo máu: thiếu máu, giảm bạch cầu (suy tủy) có hồi phục.
  + Gan: ứ mật do cimetidin, viêm gan do ranitidin.
  + Gây ung thư dạ dày: thuốc có thể gây ung thư dạ dày, do giảm độ acid nên một số vi khuẩn có thể phát triển được, tạo nitrosamin từ thức ăn gây ung thư.

Tương tác thuốc

- Cimetidin ức chế Cyt P_{450} rõ rệt, làm thay đổi sinh khả dụng, tăng tác dụng, tăng độc tính của các thuốc chuyển hoá qua Cyt P_{450} gan. Các thuốc sẽ có thời gian bán thải dài hơn khi dùng chung với cimetidin là phenytoin, theophylin, phenobarbital, mexiletin... Các thuốc khác ít hoặc không ức chế Cyt P_{450}.
- Antacid làm giảm hấp thu các thuốc kháng H_2, vì vậy nên uống cách nhau 1 – 2 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thận trọng

- Người mang thai: thuốc qua được rau thai nên chỉ định cho người mang thai khi thật cần thiết.
- Qua được sữa mẹ (cả 4 thuốc), có thể gây độc cho trẻ. Do đó, cần thận trọng với phụ nữ trong thời kỳ cho con bú.
- Thận trọng khi tiêm cimetidin theo đường tĩnh mạch để phòng tụt huyết áp và loạn nhịp tim.

Chế phẩm và liều dùng

- Cimetidin (*Tagamet*): viên nén 200, 300, 400, 800mg. Dung dịch uống: 300mg/15mL. Dung dịch tiêm: 200mg/2mL. Uống: 200mg × 3 lần và 400mg trước khi đi ngủ/ngày. Đợt điều trị khoảng 4 – 8 tuần. Liều duy trì: 400mg/ngày vào buổi chiều.

  Hiện nay có xu hướng chỉ dùng 800mg/ lần trước khi đi ngủ vì nhiều nghiên cứu cho thấy thuốc ức chế mạnh bài tiết acid vào ban đêm.

  Khi loét đang tiến triển, có chảy máu dạ dày, hay có nôn thì tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, liều 4 – 8 ống/ngày. Sau 7 ngày chuyển sang uống.
- Ranitidin (*Zantac, Azantac, Raniplex*): mạnh gấp 4 – 10 lần cimetidin.

  Viên nén, viên sủi bọt: 100 – 300mg. Uống: 300mg/ lần vào buổi tối.
- Famotidin (*Pepcid*): mạnh gấp 30 lần cimetidin.

  Viên nén 20, 40mg. Liều dùng: 20mg × 2 lần/ngày hay 40mg/ngày × 1 lần vào buổi tối.
- Nizatidin (*Acid*): viên nén 150 – 300mg. Liều uống: 300mg 1 lần/ngày vào buổi tối.

2.2. Thuốc ức chế H^+/K^+ ATPase

Gồm: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol...

Dược động học

- Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nhưng thay đổi tùy thuộc theo liều dùng và pH dạ dày.
- Sinh khả dụng theo đường uống có thể tới 70% nếu dùng lặp lại. Thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương.
- Chuyển hóa qua gan, thời gian bán thải khoảng 30 – 90 phút. Thải qua thận 80%.

Cơ chế tác dụng

Các thuốc thuộc nhóm này có cùng cơ chế tác dụng là ức chế H^+/K^+ ATPase nên xét omeprazol làm đại diện. Omeprazol là dẫn xuất của benzimidazol, khi

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vào trong cơ thể ở pH ≤ 5 nó được proton hóa thành 2 dạng: acid sulphenic và sulphenamic. Hai chất này gắn thuận nghịch với nhóm sulfhydryl của H^+/K^+ ATPase ở tế bào thành dạ dày nên ức chế bài tiết acid do bất kì nguyên nhân nào.

Tác dụng

- Thuốc ức chế đặc hiệu và không hồi phục bơm proton do tác dụng chọn lọc trên tế bào thành dạ dày nên thuốc tác dụng nhanh và hiệu quả hơn các thuốc khác. Tỉ lệ liền sẹo (làm lành vết loét) có thể đạt 95% sau 8 tuần điều trị.
- Rất ít ảnh hưởng đến khối lượng dịch vị, sự bài tiết pepsin, yếu tố nội dạ dày và sự co bóp dạ dày.

Chỉ định

- Loét dạ dày – tá tràng tiến triển hay các trường hợp loét mà dùng thuốc kháng H_2 không hiệu quả.
- Hội chứng Zollinger – Ellison.
- Chứng trào ngược dạ dày – thực quản.

Tác dụng không mong muốn

Nhìn chung thuốc dung nạp tốt. Có thể gây:

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, táo bón hay tiêu chảy.
- Rối loạn thần kinh trung ương: chóng mặt, nhức đầu, ngủ gà (ít gặp).
- Do ức chế tiết acid, pH dạ dày có thể tăng lên, làm cho một số vi khuẩn phát triển gây ung thư.
- Omeprazol ức chế Cyt P_{450} nên có thể ảnh hưởng đến tác dụng của các thuốc khác khi dùng đồng thời.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Loét dạ dày ác tính.
- Thận trọng: khi mang thai và thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

- Omeprazol (*Losec, Mopral*): viên nén, viên bao tan trong ruột 20mg.

Điều trị loét dạ dày – tá tràng: dùng 20 – 40mg/ngày × 4 – 6 tuần.

Điều trị trào ngược dạ dày – thực quản: 4 – 12 tuần, liều dùng như trên.

Điều trị hội chứng Zollinger – Ellison liều ≥ 120mg/ngày chia 2 – 3 lần vào buổi sáng trước khi ăn, dùng trong 4 tuần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Lansoprazol (*Lanzor*): viên nang 30mg, 1 viên/ngày × 4 tuần để điều trị loét dạ dày – tá tràng.
- Pantoprazol (*Pantoloc*): viên tan trong ruột 40mg, lọ chứa bột pha tiêm 40mg pha trong 10ml dung dịch NaCl 0,9% tiêm tĩnh mạch chậm. Uống 40mg/ngày. Dùng không quá 8 tuần.
- Rabeprazol (*Pariet*): viên bao phim 10mg. Uống 20mg/ngày.

2.3. Thuốc kháng acid (antacid)

Antacid là những thuốc có tác dụng trung hòa acid dịch vị, nâng pH của dạ dày lên xấp xỉ bằng 4. Thuốc hiện đang được dùng là các hydroxyd magnesi, nhôm, calci hoặc natri.

Dược động học

Mức độ hấp thu ở ruột của các antacid là khác nhau. Các antacid chứa Mg^{++}, Al^{+++} được hấp thu rất ít nên có tác dụng tại chỗ.

Tác dụng và cơ chế

- Trung hòa acid dịch vị.
- Làm tăng pH dịch vị, ức chế hoạt tính của pepsin, tăng tác dụng của hàng rào chất nhày, kích thích khả năng đề kháng của niêm mạc dạ dày.
- Tác dụng cắt cơn đau và giảm triệu chứng nhanh nhưng ngắn (15 – 30 phút), nên phải dùng nhiều lần trong ngày.

Chỉ định

- Loét dạ dày – tá tràng. $Al(OH)_3$ kết tủa pepsin nên điều trị tốt trong loét dạ dày do tăng pepsin.
- Hội chứng Zollinger – Ellison và trào ngược dạ dày – thực quản: antacid kết hợp với thuốc kháng H_2 và omeprazol.

Tác dụng không mong muốn

- $Mg(OH)_2$:
  + Rất ít tan trong nước, xuống ruột tác dụng với SO_4^{--} hoặc CO_3^{--} carbonat tạo muối ít tan, tránh được hấp thu base nên không gây nhiễm base máu.
  + Dùng lâu, Mg^{++} sẽ giữ nước, có tác dụng nhuận tràng.
- $Al(OH)_3$:
  + Dùng lâu do kết hợp với protein niêm mạc ruột, làm săn niêm mạc ruột và gây táo bón.
  + Không gây base máu nhưng do kết hợp với gốc phosphat nên có thể phải huy động gốc phosphat ở xương ra dễ gây nhuyễn xương, cần ăn chế độ nhiều phosphat và protid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tương tác thuốc

Các antacid làm giảm hấp thu nhiều thuốc khi dùng cùng như: thuốc kháng H_2, digoxin, tetracyclin, atenolol, propranolol, cloroquin, quinidin, fluoroquinolon, indometacin, glucocorticoid, INH, ethambutol, thuốc an thần nhóm phenothiazin...

Chống chỉ định

- Suy thận nặng.
- Có thể làm giảm hấp thu các thuốc khác khi dùng cùng với antacid.
- Không nên dùng antacid quá mạnh và kéo dài vì dễ gây viêm dạ dày do base hóa.

Chế phẩm

Trong thực tế dùng chế phẩm kết hợp.

- *Maalox*: viên nén chứa 0,4g $Al(OH)_3$ và 0,4g $Mg(OH)_2$. Ngậm hoặc nhai 1 – 2 viên, 1 giờ sau bữa ăn hoặc khi khó chịu lúc đau.
- *Gastropulgite*: gói bột uống có 2,5g attapulgite hoạt hoá + 0,5g gen khô nhôm hydroxyd và magnesi carbonat. Liều dùng: 2 – 4g/ngày.
- *Phosphalugel*: gói 100g có chứa 13g nhôm phosphat ở dạng keo. Uống 1 – 2 gói/ lần × 2 – 3 lần/ngày.

  Nên uống 1 – 2 giờ sau khi ăn thì tác dụng của antacid kéo dài hơn (3 – 4 giờ).

2.4. Các thuốc khác

2.4.1. Thuốc kháng cholinergic

- Có tác dụng kháng acetylcholin, làm giảm tiết acid dịch vị. Thuốc làm giảm tiết dịch 40 – 50%, có thể phối hợp với các thuốc kháng H_2.
- Có nhiều tác dụng không mong muốn như: khô miệng, táo bón, bí tiểu tiện, tăng nhãn áp, tim đập nhanh...
- Hai thuốc đang được dùng có tác dụng chọn lọc trên receptor M_1 - Muscarinic (R_{M1}), ít độc hơn: pirenzepin, telenzepin.

  Liều dùng: 50mg/lần × 2 – 3 lần/ngày.

2.4.2. Thuốc kháng gastrin

Gastrin tiết ra ở hang vị do tác dụng của thức ăn hay do kích thích dây thần kinh X. Gastrin gắn vào receptor trên tế bào thành làm tiết dịch vị, pepsin và yếu tố nội dạ dày.

Thuốc thường dùng: proglumid (*Milid, Promit*) 200 – 400mg/ lần × 3 lần/ngày, uống trước bữa ăn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.4.3. Sucralfat (Ulcar)

Là một disaccarid được sulfat hóa (Aluminium sucrose sulfat).

Công thức: $C_{12}H_6O_{11}[SO_3Al(OH)_5^+]_8.H_2O$

Tác dụng

- Tạo hàng rào bảo vệ dạ dày: do tan trong acid, giải phóng Al^{+++}, phần anion sulfat sẽ polimer hóa (trùng hợp) tạo gel nhày, dính, bao bọc ổ loét.
- Kích thích sản xuất prostaglandin tại chỗ.
- Nâng pH của dịch vị.
- Tác dụng kéo dài khoảng 6 giờ.

Chỉ định

Điều trị loét dạ dày – tá tràng.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc gây táo bón.

Tương tác thuốc

Sucralfat làm giảm hấp thu các thuốc khi dùng cùng như: digoxin, tetracyclin, phenytoin, sulpirid... nên dùng cách xa các thuốc này khoảng 2 giờ.

Chống chỉ định

Suy thận nặng.

Chế phẩm và liều dùng

Sucralfat: viên 1g. Uống 1 viên/lần × 3 lần/ngày, trước mỗi bữa ăn và 1 viên trước khi đi ngủ. Dùng 4 – 6 tuần.

2.4.4. Hợp chất bismuth

Tác dụng

- Tạo hàng rào bảo vệ niêm mạc dạ dày tránh tác động của acid.
- Tăng bài tiết chất nhày bảo vệ,
- Kích thích tổng hợp prostaglandin.
- Chống lại vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP).

Tác dụng không mong muốn

- Dùng lâu có thể gây suy nhược thần kinh trung ương.
- Loạn dưỡng xương, đen vòm miệng.

Chống chỉ định

- Người mang thai, trẻ dưới 16 tuổi.
- Suy thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

– Bismuth subsalicylat (*Pepto – Bismol*) có 151mg bismuth + 102mg salicylat.

Người lớn uống 2 – 10g/ngày dưới dạng potio hoặc dạng bột. Trẻ em: 0,1 – 0,2g/mỗi tuổi/ngày.

– Bismuth subcitrat (*tripotassium dicitrato bismuthat, Bimex, Telen, Trymo*): viên nén 120mg, lọ 560m L (5mL chứa 120mg) dung dịch uống.

Liều dùng: người lớn uống 2 viên/lần × 2 lần/ngày, hoặc 10mL dung dịch, khoảng nửa giờ trước ăn. Nhai kĩ viên thuốc và uống kèm với một cốc nước. Đợt dùng 28 ngày. Nếu cần có thể dùng thêm đợt nữa cách 1 tháng.

Do thuốc có phân tử lượng cao, không bị hấp thu nên ít gây tác dụng phụ.

– Bismuth aluminat (*Ultin, Almuth I*): viên nén 1g, gói bột 10g.

Điều trị đau - loét dạ dày do tăng tiết dịch vị: 1 gói/lần × 2 lần/ngày.

Điều trị tiêu chảy: 2 viên/lần × 3 lần/ngày.

2.4.5. Các dẫn xuất của prostagladin

Các PGE_1, PGI_2 có khả năng chống loét do kích thích tiết dịch nhày ở dạ dày; kích thích tiết bicarbonat ở dạ dày và tá tràng, duy trì lưu lượng máu đến niêm mạc dạ dày, kích thích tăng sinh tế bào niêm mạc dạ dày.

Misoprostol (*Cytotec*): dùng rộng rãi ở châu Âu để điều trị loét dạ dày – tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid.

– Liều dùng: 200μg/lần × 4 lần/ngày, uống lúc no để tránh tiêu chảy.

– Tác dụng không mong muốn: đau bụng, tiêu chảy, chuột rút.

– Không dùng cho phụ nữ có thai (tránh sảy thai).

Enprostil (*Gardrin*): tác dụng kéo dài hơn misoprostol.

2.4.6. Nhóm thuốc điều trị nhiễm Helicobacter pylori *(HP)*

– HP trước đây gọi là *Campylobacter pylori* là vi khuẩn hình xoắn Gram âm (Gr –) cư trú ở ổ loét dạ dày – tá tràng, làm tổn thương các tế bào niêm mạc và thoái hóa lớp dịch nhày bảo vệ niêm mạc, do sản xuất độc tố và amoniac gây viêm mạnh niêm mạc dạ dày, tá tràng.

– Các thuốc có tác dụng diệt vi khuẩn HP là:

+ Bismuth.

+ Kháng sinh: amoxicilin, tetracyclin, clarithromycin.

+ Nhóm imidazol: metronidazol, tinidazol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tùy theo từng phác đồ, điều trị nhiễm khuẩn này thường dùng hai loại thuốc diệt HP kết hợp thuốc ức chế tiết acid dịch vị, hiệu quả đạt 85 - 90%.

– Một số chế phẩm phối hợp:

Pylokit (*Dorokit*):

Omeprazol	20mg
Tinidazol	500mg
Clarithromycin	250mg

Pantoprazol	40mg
Amoxicillin	1000mg
Clarithromycin	500mg

Pantoprazol	40mg
Amoxicillin	1000mg
Metronidazol	500mg

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 5

THUỐC TÁC DỤNG TRÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU VÀ TIÊU FIBRIN

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của vitamin K.*
2. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc chống đông máu được đề cập đến trong bài.*
3. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn của các thuốc tiêu fibrin được đề cập đến trong bài.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Cơ chế đông máu

Đông máu là trạng thái tự bảo vệ của cơ thể khi có chảy máu. Sau khi ra khỏi lòng mạch 2 – 4 phút, máu đông lại. Đông máu nghĩa là máu chuyển từ thể lỏng sang thể đặc nhờ chuyển fibrinogen hoà tan trong huyết tương thành fibrin không hoà tan dưới xúc tác của thrombin. Thrombin được thành lập từ prothrombin nhờ xúc tác của prothrombinase (hay thrombokinase). Thrombokinase được sinh ra theo hai đường:

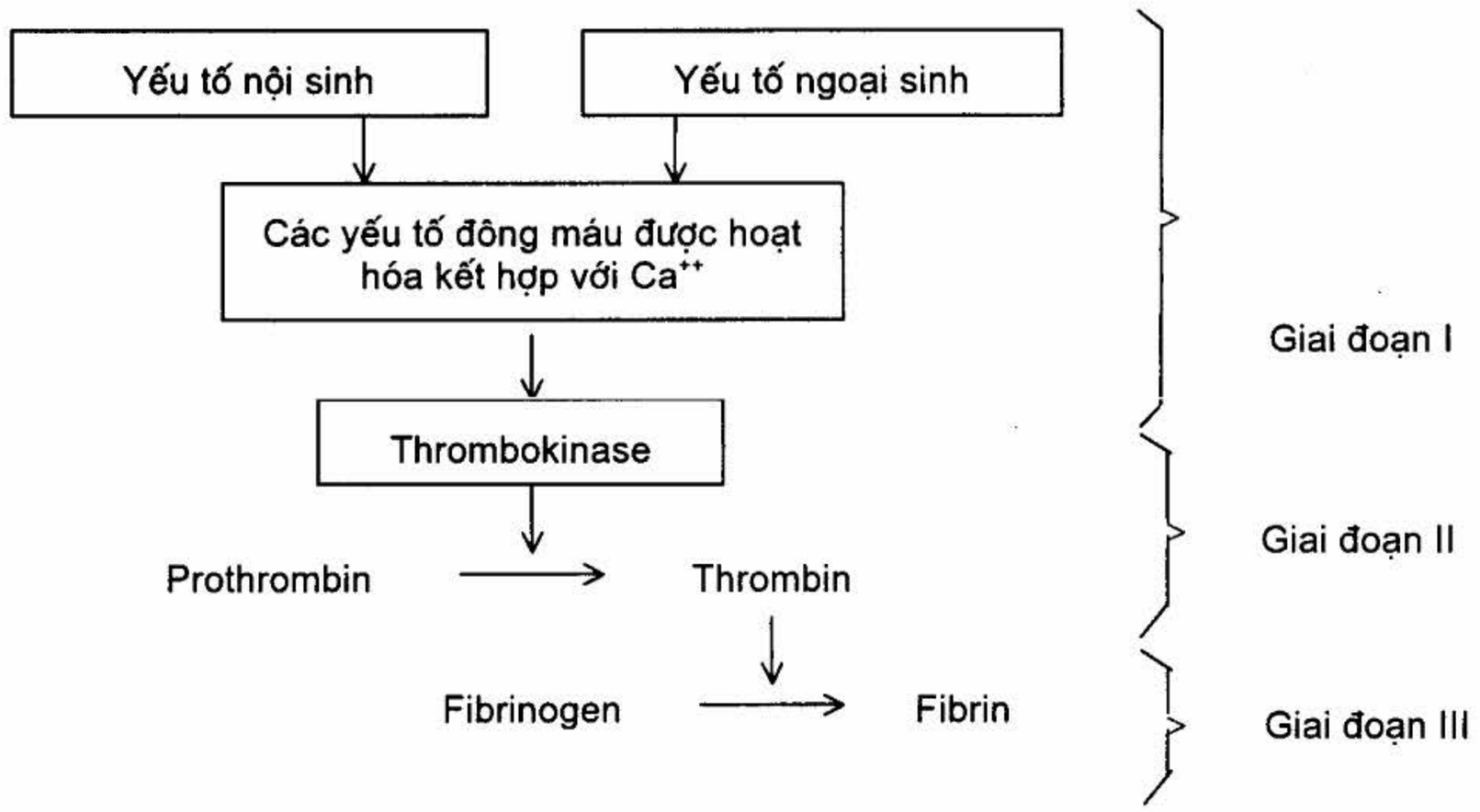
- Ngoại sinh: khi mô bị tổn thương, giải phóng thromboplastin (yếu tố III) và phospholipid của mô. Hai yếu tố trên kết hợp với Ca^{++} hoạt hoá yếu tố VII. Yếu tố VII kết hợp với Ca^{++} hoạt hoá yếu tố IX. Yếu tố IX hoạt hoá kết hợp với Ca^{++} và phospholipid mô hoạt hoá yếu tố V. Yếu tố V hoạt hoá tạo thrombokinase ngoại sinh.
- Nội sinh (chất hoạt hoá ở máu): khi thành mạch bị tổn thương, các sợi collagen hoạt hoá XII trong máu. Yếu tố XII hoạt hoá IX. Yếu tố IX hoạt hoá VIII; phospholipid tiểu cầu hoạt hoá XI. Yếu tố XI hoạt hoá IX. Yếu tố IX hoạt hoá X. Yếu tố X hoạt hoá V. Yếu tố V hoạt hoá kết hợp với Ca^{++} tạo thrombokinase nội sinh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hai loại thrombokinase trên nhờ các yếu tố X, V và Ca^{++} được hoạt hoá xúc tác prothrombin chuyển thành thrombin. Thrombin chuyển fibrinogen thành fibrin. Fibrin có tác dụng kìm huyết cầu trong mạng lưới dần dần co thắt lại làm cho máu đông (Sơ đồ 5.1).

Quá trình đông máu diễn ra qua 3 giai đoạn:

- Giai đoạn I: hình thành thrombokinase.
- Giai đoạn II: hình thành thrombin.
- Giai đoạn III: hình thành fibrin.



Sơ đồ 5.1. Tóm tắt quá trình đông máu

1.2. Phân loại

- *Thuốc làm đông máu*

– Thuốc làm đông máu toàn thân: vitamin K, calci clorid.

– Thuốc làm đông máu tại chỗ: thrombokinase.

- *Thuốc chống đông máu* (ngăn chặn không cho máu đông):

– Thuốc chống đông máu toàn thân:

+ Thuốc ức chế các yếu tố đông máu: heparin.

+ Thuốc kháng vitamin K: dẫn xuất coumarin, indandion.

+ Thuốc chống ngưng kết tiểu cầu: aspirin, dipyridamol, ticlopidin, clopidogrel.

– Thuốc chống đông máu tại chỗ: natri citrat.

- *Thuốc tiêu fibrin* (thuốc làm tan cục máu đông): streptokinase.
- *Thuốc chống tiêu fibrin:* aprotinin, acid ε aminocaproic (EACA).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. CÁC THUỐC

2.1. Thuốc làm đông máu

Thuốc làm đông máu có tác dụng cầm máu nhanh, chống sự phân giải fibrin, giảm tính thấm của thành mao mạch, làm cho máu ngừng chảy.

2.1.1. Thuốc làm đông máu toàn thân

2.1.1.1. Nhóm vitamin K (K= Koagulation)

Nguồn gốc: là vitamin tan trong dầu, được tổng hợp ở gan. Có 4 loại:

- Vitamin K_1 (phetomenadion): có ở thực vật, như bắp cải, cà chua...
- Vitamin K_2: do vi khuẩn ruột tổng hợp.
- Vitamin K_3 và vitamin K_4: tổng hợp. Vào cơ thể vitamin K_3 chuyển thành vitamin K_2 có hoạt tính vì thế vitamin K_3 có tác dụng chậm.

Dược động học

Vitamin K tan trong dầu, cần acid mật, dịch tụy nhũ hoá mới hấp thu qua ruột được. Loại vitamin K tổng hợp tan được ở trong nước, vào được tuần hoàn. Thuốc qua máu tới gan. Xuất hiện tác dụng sau tiêm 1 – 2 giờ hoặc sau uống 6 – 12 giờ và kéo dài 8 – 12 giờ. Vitamin K thải qua mật, dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và một phần thải qua thận (15%).

Tác dụng và cơ chế

Vitamin K có tác dụng làm đông máu bằng cách:

Các tiền chất của yếu tố đông máu II, VII, IX, X – gọi là PIVKA (Protein induced by vitamin K absence) chỉ có hoạt tính khi gốc glutamat trong cấu trúc hoá học của nó được carboxyl hoá bởi hệ enzym ở microsom gan. Khi huyết tương chưa đủ vitamin K, các tiền chất đó chưa chuyển thành các yếu tố đông máu có hoạt tính được. Khi có mặt vitamin K thì vitamin K hoạt hoá hệ thống enzym ở microsom gan, nên PIVKA được carboxyl hoá, chuyển thành các yếu tố đông máu II, VII, IX, X có hoạt tính và kết hợp với Ca^{++} trên bề mặt tiểu cầu, chuyển fibrinogen thành fibrin cùng với xúc tác của thrombin tạo nên quá trình đông máu.

Chỉ định

- Chảy máu do giảm prothrombin máu thứ phát như: sau ngộ độc các thuốc coumarin, indandion, salicylat...
- Chảy máu ở trẻ sơ sinh.
- Chảy máu do dùng thuốc chống đông.
- Cơ thể kém hấp thu vitamin K (bệnh gan, mật...) hoặc thiếu vitamin K do loạn khuẩn.
- Chuẩn bị cho người bệnh sắp mổ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

Vùng điều trị rộng; vitamin K_3 liều độc gấp 100 lần liều điều trị.

- Tiêm bắp: có thể gây chai cứng vùng tiêm.
- Tiêm tĩnh mạch: phải tiêm thật chậm, nếu nhanh sẽ gây co thắt khí quản, tim đập nhanh, tím tái, tụt huyết áp, toát mồ hôi, đỏ bừng mặt.
- Trẻ sơ sinh thiếu tháng dùng liều cao (> 5mg/ kg/ngày) gây tăng bilirubin huyết, thiếu máu tan máu.
- Vitamin K_3, K_4 hay gây rối loạn tiêu hoá: kích ứng niêm mạc tiêu hoá, buồn nôn, nôn. Kích ứng niêm mạc thận gây albumin niệu và làm nặng thêm bệnh gan ở người suy gan.

Chống chỉ định

Không dùng vitamin K khi chảy máu mà nguyên nhân không phải do thiếu vitamin K, ví dụ chảy máu mất máu trong chấn thương, trong chảy máu đường tiêu hoá nặng do viêm, loét dạ dày - tá tràng hoặc thủng dạ dày; sốc mất máu...

Chế phẩm

- Phytonadion (*Vitamin K_1, Phylloquinon, Phytomenadion*): viên nén 5mg, ống tiêm 2mg/ 1mL, 10mg/1mL. Tuỳ theo từng chỉ định mà sử dụng với liều khác nhau. Trung bình 10 - 20mg/ngày.
- Menadion (Vitamin K_3): viên nén 5mg, ống tiêm 2mg/1mL.
- Menadiol natri diphosphat (Vitamin K_4): viên nén 5mg, ống tiêm 2mg/ 1mL. Uống, tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, liều trung bình 15 – 20mg/ngày.

2.1.1.2. Calci clorid

- Ca^{++} cần để hoạt hoá các yếu tố đông máu, nhất là yếu tố VIII, IX, X và chuyển prothrombin thành thrombin để tham gia vào quá trình đông máu.
- Liều trung bình: uống 2 – 4g/ngày. Dùng cách quãng 3 – 4 ngày/đợt.

2.1.1.3. Coagulen

- Là tinh chất máu toàn phần, đặc biệt có tinh chất của tiểu cầu có tác dụng làm đông máu và cầm máu.
- Coagulen ống 20mL, uống 1 – 5 ống/ngày.
- Hemocoagulen: ống 5ml, tiêm tĩnh mạch 1 – 2 ống/ngày. Trường hợp nặng có thể dùng tới 4 ống/ngày.

2.1.1.4. Adrenoxyl (Carbazochrom)

Tác dụng

Làm tăng sức đề kháng của mao mạch, giảm tính thấm thành mạch nên giảm thời gian chảy máu. Tác dụng kéo dài 6 – 24 giờ sau tiêm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Điều trị chảy máu do mao mạch kém bền vững. Phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, phẫu thuật tai mũi họng, cắt bỏ tiền liệt tuyến, rong kinh.

2.1.1.5. Ethamsylat và dobesylat calci

Tác dụng và cơ chế tương tự adrenoxyl.

Uống 750 – 1500mg/ngày, tiêm bắp 250 – 500mg/ngày.

2.1.2. Thuốc làm đông máu tại chỗ

Gồm các enzym làm đông máu

- Thrombokinase: là tinh chất não và phổi của động vật, có thrombokinase và các yếu tố đông máu khác. Dùng khi chảy máu ít, tại chỗ, thường xuyên (chảy máu cam, răng miệng). Nếu chảy máu nhiều kết hợp với băng chặt.
- Thrombin: chuyển fibrinogen thành fibrin đơn phân, sau đó fibrin đơn phân kết hợp thành fibrin polyme không tan trong huyết tương. Thuốc chỉ dùng tại chỗ, không dùng tiêm tĩnh mạch, tránh đông máu trong lòng mạch. Uống để điều trị chảy máu dạ dày.

2.2. Các thuốc chống đông máu

2.2.1. Heparin

Dược động học

- Thuốc không hấp thu qua tiêu hoá, nên phải tiêm. Sinh khả dụng theo đường tiêm tĩnh mạch, heparin phân tử lượng thấp tốt hơn heparin phân tử lượng cao (90% so với 20%).
- Thuốc không qua được rau thai và sữa mẹ.
- Thời gian bán thải của heparin tuỳ vào phân tử lượng. Phân tử lượng càng cao thì càng nhanh thải trừ. Heparin phân tử lượng cao (10.000 – 30.000 DA) có thời gian bán thải theo đường tiêm tĩnh mạch tuỳ thuộc vào liều: liều 100µg/ kg, thời gian bán thải là 1 giờ; liều 200µg/ kg thì thời gian bán thải là 1,6 giờ; liều 400µg/ kg thời gian bán thải là 2,5 giờ. Heparin phân tử lượng thấp có thời gian bán thải dài hơn 2 – 3 lần (khoảng 4 – 6 giờ).
- Chuyển hoá ở gan bởi hệ võng nội mô và thải trừ qua thận phụ thuộc vào liều.

Tác dụng và cơ chế

Heparin có tác dụng chống đông máu nhanh cả in vitro và in vivo theo cơ chế sau:

Bình thường trong máu antithrombin III (kháng thrombin III) có tác dụng chống đông máu do làm mất hiệu lực của thrombin III và các yếu tố đông máu IX, X, XI, XII đã hoạt hoá. Khi có mặt heparin, heparin tạo phức với antithrombin III, phức này tăng cường tác dụng của antithrombin III lên 1000

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lần, nên các yếu tố đông máu trên và thrombin mất nhanh hiệu lực dẫn đến máu không đông được.

- Heparin có thể bám vào thành tế bào nội mạc mạch, kích thích tổng hợp và bài tiết yếu tố hoạt hoá plasminogen của mô (tissue Plasminogen Activator – tPA), do đó có khả năng chống huyết khối nhẹ.
- Liều cao heparin làm tăng liên kết fibrinogen với tiểu cầu hình thành các vi kết tập tiểu cầu gây giảm tiểu cầu...
- Heparin phân tử lượng thấp có hoạt tính cao hơn và chuyên biệt hơn, ít tương tác với tiểu cầu và chỉ ức chế yếu tố X hoạt hoá, không ức chế thrombin nên giảm được nguy cơ chảy máu.
- Heparin còn có tác dụng chống viêm, ức chế các phản ứng quá mẫn, kháng histamin, serotonin, bradykinin, ức chế tiết aldosteron và làm giải phóng lipoproteinlipase ở mô.
- Thuốc làm hạ triglycerid huyết tương.

Chỉ định

- Phòng và chữa các bệnh tắc nghẽn mạch, như viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc mạch phổi, viêm mạch vành, nghẽn mạch sau mổ, nhồi máu (heparin được dùng trong 1 – 2 tuần ngay sau nhồi máu cơ tim). Do tác dụng nhanh nên heparin được dùng ngay khi bắt đầu điều trị khi có tắc mạch. Thuốc dùng được cho người mang thai và thời kỳ cho con bú.
- Heparin phân tử lượng thấp dùng ngăn huyết khối ở các mô (các cơ bắp sâu, các tạng...) sau phẫu thuật (dùng sau phẫu thuật 3 – 4 ngày).
- Dùng trong các thử nghiệm in vitro.
- Các trường hợp tăng lipid máu.

Tác dụng không mong muốn

- Chảy máu: đái ra máu, chảy máu các khớp, chảy máu đường tiêu hoá. Khi có tai biến nên ngừng thuốc; trung hoà bằng protamin: 1mg protamin sulfat trung hoà được 100 đơn vị heparin.
- Dị ứng; giảm tiểu cầu. Heparin phân tử lượng thấp ít làm giảm tiểu cầu hơn heparin phân tử lượng cao và ít độc hơn.
- Rụng tóc, loãng xương và gãy xương tự phát (nếu dùng kéo dài).

Chống chỉ định

- Có vết thương, vết loét bên ngoài hoặc bên trong cơ thể: chảy máu trong loét dạ dày – tá tràng; chảy máu não; bệnh nhân mới mổ hoặc sau mổ não, tuỷ sống, mắt.
- Bệnh về máu: bệnh ưa chảy máu, giảm tiểu cầu.
- Tăng huyết áp khó kiểm soát (tăng huyết áp không ổn định).
- Suy gan, thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tương tác thuốc

- Phối hợp với các thuốc chống đông khác và các thuốc chống kết dính tiểu cầu làm tăng tác dụng chảy máu.
- Kết tủa, mất tác dụng khi trộn lẫn với gentamicin, colistin, cephaloridin.

Chế phẩm và liều dùng

- Heparin phân tử lượng thấp (1000 – 10000 DA):
  + Enoxaparin (*Lovenox*): ống 20mg/0,2ml, ống 40mg/0,2mL.

    Phòng bệnh: tiêm dưới da 20mg/lần/ngày.

    Điều trị: tiêm dưới da 1mg/ kg/lần × 2 lần/ngày.
  + Dalteparin (*Fragmin*): ống 2500 IU/0,2mL, 5000 IU/0,2mL, 10000IU/ mL.

    Phòng bệnh: tiêm dưới da 2500 IU/lần/ngày.

    Điều trị: tiêm dưới da 100 IU/ kg × 2 lần/ngày, hoặc truyền tĩnh mạch 15 000 IU/24 giờ.
  + Nadroparin (*Fraxiparin*): ống 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8, 1mL (1mL chứa 25000 IU).

    Phòng bệnh: tiêm dưới da 5000 – 7500 IU/lần/ngày.

    Điều trị: tiêm dưới da 225 IU/lần × 2 lần/ngày, hoặc truyền tĩnh mạch 1000 IU/24 giờ.
- Heparin phân tử lượng cao (10 000 – 30 000DA):
  + Natri heparin: lọ 5mL chứa 25 000 IU.
  + Calci heparin: ống 1mL/ 1000, 5000, 10.000, 20.000, 25000 IU.

Thường truyền tĩnh mạch liều đầu 3000 – 5000 IU, sau đó truyền 400 – 500 IU/ kg/24 giờ. 4 – 6 giờ sau khi bắt đầu truyền xét nghiệm kiểm tra tình hình đông máu. Liều tiếp theo căn cứ vào kết quả xét nghiệm trên.

2.2.2. Các dẫn xuất coumarin và indandion

Còn gọi là các thuốc chống đông kháng vitamin K.

Các dẫn xuất 4 – hydroxy coumarin gồm: dicumarol, , warfarin, ethyl bicoumacetat, phenprocoumon.

Các dẫn xuất indandion gồm: phenyl – indandion, fluorophenyl – indandion, clophenindion.

Dược động học

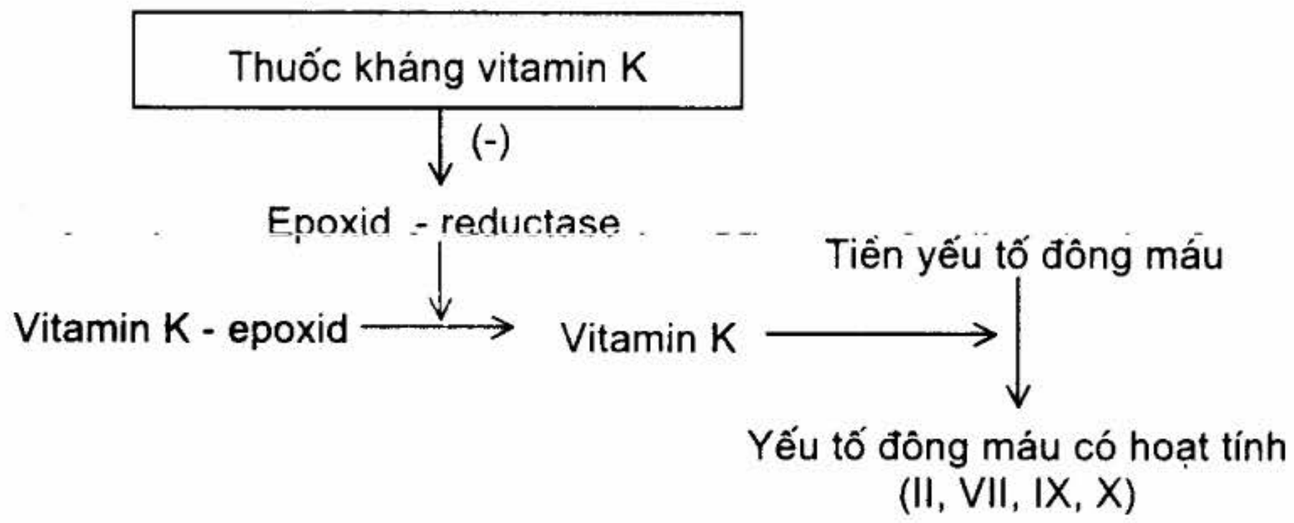
- Hấp thu tốt qua tiêu hoá. Liên kết mạnh với protein huyết tương: dicoumarol, marcoumar 99%, warfarin 97%, tremoxan 90%.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thời gian bán thải của các thuốc nhìn chung hơi dài: dicoumarol khoảng 24 – 96 giờ, marcoumar là 156 giờ, warfarin natri là 37 giờ, acenocoumarin là 24 giờ, riêng tromexan thời gian bán thải ngắn (1 – 2 giờ).
- Thời gian tác dụng kéo dài thường là 2 – 5 ngày.
- Chuyển hoá qua microsom gan tạo chất chuyển hoá mất hoạt tính. Có chu kỳ gan – ruột.
- Thuốc qua được rau thai và sữa mẹ. Nếu dùng thuốc trong ba tháng đầu của thai kỳ, có thể gây cho trẻ sơ sinh một số dị thường ở mắt, mũi, xương.
- Thải trừ qua thận, một phần được thải qua phân.

Tác dụng và cơ chế

- Các dẫn xuất coumarin và indandion có cấu trúc gần giống vitamin K, ức chế cạnh tranh enzym epoxid – reductase, làm cản trở việc khử vitamin K – epoxid thành vitamin K cần cho sự carboxyl hoá các chất tiền yếu tố đông máu II, VII, IX, X thành các yếu tố II, VII, IX, X có hoạt tính để tham gia vào quá trình đông máu. Vì vậy thuốc có tác dụng chống đông (Sơ đồ 5.2).
- Vì thuốc kháng lại tác dụng của vitamin K, tác động trên các yếu tố đông máu ở gan nên thuốc chỉ tác dụng in vivo.



Sơ đồ 5.2. Cơ chế tác dụng của thuốc kháng vitamin K

Chỉ định

Phòng hoặc điều trị các bệnh huyết khối tắc mạch tương tự heparin.

Tác dụng không mong muốn

- Chảy máu khi quá liều hoặc khi có tổn thương từ trước như loét dạ dày, tai biến chảy máu của tăng huyết áp, chấn thương.
- Khi mang thai: có thể sảy thai, thai lưu, chảy máu ở trẻ sơ sinh.
- Dùng lâu, liều cao gây rối loạn thẩm thấu mao mạch, có thể hoại tử da vùng ngực, chi dưới.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Dị ứng: viêm da, viêm niêm mạc (họng, hầu), sốt, nổi mẩn, rụng tóc, viêm gan, thận. Các dẫn xuất indandion hay gây dị ứng hơn.
- Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu hạt, nước tiểu đỏ.

Tương tác thuốc

- Một số thuốc làm tăng tác dụng và tăng độc tính của coumarin và indandion:
  + Kháng sinh neomycin, tetracyclin, sulfamid..., nhiễm độc thyroxin làm tăng chuyển hoá các yếu tố đông máu.
  + Các thuốc đẩy thuốc chống đông ra khỏi protein huyết tương: aspirin, salicylat, phenylbutazon, cloral hydrat, sulfamid, acid ethacrynic...
  + Các thuốc ức chế chuyển hoá coumarin ở gan: cloramphenicol, nortriptylin, allopurinol, cimetidin, diazepam, metronidazol...
  + Các thuốc chống kết dính tiểu cầu: aspirin, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), dipyridamol.
- Ngược lại một số thuốc làm giảm tác dụng và giảm độc tính của coumarin và indandion:
  + Thuốc làm tăng pH dạ dày, thuốc nhuận tràng, thuốc kháng cholinergic, than hoạt, cholestyramin (tạo phức với coumarin) làm giảm hấp thu coumarin qua tiêu hoá.
  + Thuốc gây cảm ứng enzym microsom gan như: barbiturat, glutethimid, spironolacton, meprobamat, griseofulvin, rifampicin.
  + Bản thân các coumarin cũng là những chất ức chế microsom gan, nên cũng kìm hãm chuyển hoá của nhiều thuốc khác như: tolbutamid, diphenylhydantoin và làm tăng độc tính của nó.

Chống chỉ định

- Người cao tuổi (trên 70 tuổi), yếu, cao huyết áp, loét dạ dày - tá tràng tiến triển; chảy máu đường tiêu hoá, viêm tụy cấp.
- Tai biến mạch máu não, chấn thương.
- Suy gan, thận, người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Các thuốc chống đông này liều dùng phụ thuộc vào từng cá thể, vì vậy trong điều trị cần duy trì tỉ lệ prothrombin là 20% so với bình thường.

- Dicoumarol: liều cho người lớn: 2 – 3 ngày đầu 0,05 – 0,1g/lần × (2 – 3) lần/ngày. Những ngày sau: 0,15 – 0,2g/lần/ngày. Sau đó duy trì 0,05 – 0,1g/ngày. Tối đa 0,1g/lần; 0,3g/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Warfarin natri (*Coumadin*): viên nén 2mg; 2,5mg; 5mg; 7,5mg; 10mg. Uống 2 – 6mg/ngày, dùng 5 – 6 ngày. Tuỳ theo tỉ lệ prothrombin giữ liều duy trì 2 – 5mg/ngày.
- Acenocoumarol (*Sintrom*): viên nén 4mg. Uống 2 – 12mg/ngày.
- Phenprocoumon (*Marcoumar*): viên nén 1mg, 2mg. Uống 1 – 6mg/ngày chia 2 lần.
- Ethyl bicoumacetat (*Tromexan*): uống ngày đầu 0,9g; ngày thứ hai: 0,6 – 0,9g; những ngày sau: 0,3 – 0,45g/ngày. Tuỳ theo tỉ lệ prothrombin giữ liều duy trì 0,45 – 0,6g/ngày.
- Phenyl indandion (*Pindion*): uống hai ngày đầu 0,03 – 0,04g/lần × (3 – 4) lần/ngày. Những ngày sau 0,03 – 0,04g/lần × (2 – 3) lần/ngày. Sau đó mỗi ngày 1 lần liều 0,03 – 0,04g.
- Fluorophenyl – indandion (*Prevican*): viên nén 20mg. Uống 3 – 4 ngày đầu liều 1 viên/ngày, sau đó chỉnh liều theo tỷ lệ prothrombin.

2.2.3. Các thuốc chống kết tập tiểu cầu

2.2.3.1. Một số nét về hiện tượng tập kết tiểu cầu

Tiểu cầu có chức năng làm đông máu. Bình thường nó không bám vào thành mạch và không tập kết được, do bề mặt của nó có một lớp glycoprotein ngăn cản tiểu cầu dính vào nội mạc bình thường. Khi thành mạch bị tổn thương, tiểu cầu nhanh chóng được hoạt hoá, dính vào collagen ở lớp dưới nội mạc, phủ chỗ nội mạc bị tổn thương, đồng thời giải phóng các chất, như adenosin diphosphat (ADP), serotonin, fibronectin, yếu tố Willebrand làm tăng Ca^{++} trong tiểu cầu, hoạt hoá receptor GP II_b/III_a trên màng tiểu cầu, giúp cho việc gắn fibrin vào màng tiểu cầu, làm chúng tập kết lại, tham gia vào quá trình đông máu.

Các thuốc chống kết tập tiểu cầu có tác dụng chống đông máu, được dùng để phòng, chống huyết khối – nghẽn mạch.

2.2.3.2. Aspirin

Tuy với tác dụng kinh điển là chống viêm, hạ sốt, giảm đau, song nhiều năm gần đây, aspirin đang được quan tâm dùng trong các bệnh tim mạch với tác dụng ngăn kết tập tiểu cầu để phòng, chống huyết khối – nghẽn mạch.

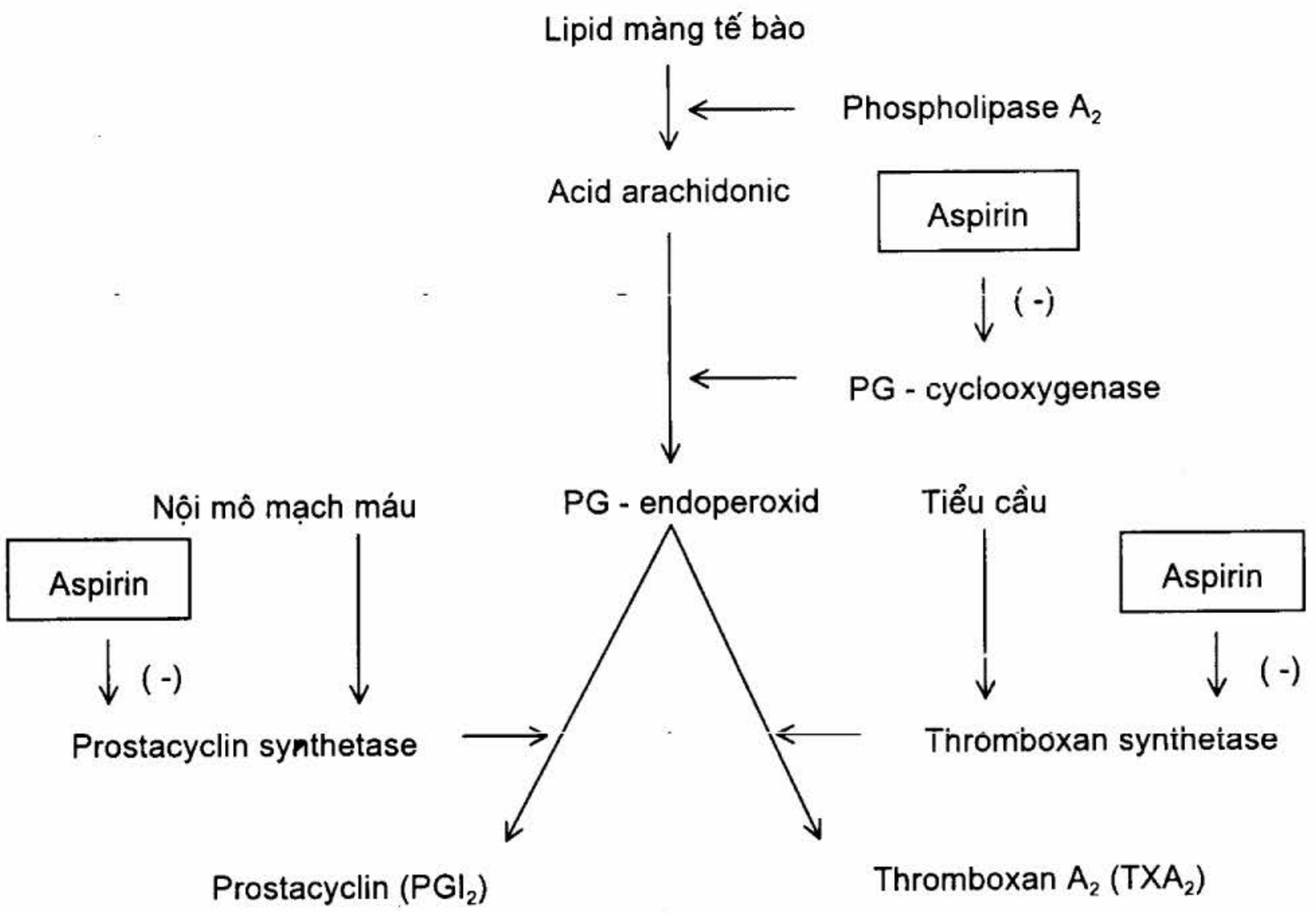
- *Tác dụng và cơ chế*

Aspirin có tác dụng chống kết tập tiểu cầu bằng cách:

- Aspirin và các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) ức chế enzym thromboxan synthetase, dẫn đến giảm tổng hợp thromboxan A_2 (TXA_2) của tiểu cầu làm cho tiểu cầu không kết tập được (vì TXA_2 có tác dụng làm ngưng kết tiểu cầu).
- Aspirin còn acetyl hoá phần có hoạt tính của cyclooxygenase, làm mất tác dụng của enzym này nên làm giảm tổng hợp thromboxan A_2 của tiểu cầu. Vì vậy máu không đông được (Sơ đồ 5.3).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Liều 300mg – 1g thuốc đã ức chế mạnh cyclooxygenase của tiểu cầu, làm giảm tổng hợp TXA_2 nên có tác dụng chống đông máu.
- Liều cao (> 2g) ức chế cả cyclooxygenase của thành mạch, làm giảm tổng hợp prostaglandin I_2 (PGI_2). PGI_2 là chất đối kháng tác dụng với TXA_2 nên tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của thuốc bị hạn chế.
- Liều cao aspirin cũng làm giảm tổng hợp prothrombin, có thể do đối kháng với vitamin K.
- Aspirin còn có ái lực với receptor ở màng tiểu cầu giúp ổn định màng, làm cho ADP không giải phóng ra được khỏi màng và không tham gia được vào kết tập tiểu cầu.



Sơ đồ 5.3. Cơ chế chống kết dính tiểu cầu của aspirin

Tương tác thuốc

- Phối hợp nhiều loại thuốc chống kết tập tiểu cầu cho tác dụng hiệp đồng, có thể gây chảy máu, ví dụ: aspirin phối hợp dipyridamol.
- Những thuốc khi dùng đơn lẻ thì ức chế yếu sự kết tập tiểu cầu, nhưng khi kết hợp với thuốc tác dụng mạnh cũng có thể gây chảy máu nguy hiểm, như aspirin, các dẫn xuất indandion dùng cùng clopromazin, imipramin, amitriptylin, prometazin, cloroquin, furosemid, nitrofurantoin, penicillin liều cao, dextran.
- Tăng tác dụng chống đông máu khi dùng thuốc chống kết dính tiểu cầu với các thuốc chống đông có cơ chế khác như coumarin, heparin... có thể gây chảy máu nguy hiểm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Dự phòng trong huyết khối tim mạch.
- Dự phòng trong đau thắt ngực, đặc biệt trong đau thắt ngực không ổn định.
- Dự phòng tránh tái phát của cơn đột quị (thiếu máu não, thiếu máu tim cục bộ).

Chống chỉ định

- Loét đường tiêu hoá, những tổn thương có thể gây chảy máu (chấn thương, tai biến mạch máu não...), tăng huyết áp.
- Rối loạn cầm máu do mọi nguyên nhân.
- Suy gan, tổn thương gan.
- Người mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

Chế phẩm: xem bài thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm.

Liều dùng: thường dùng liều thấp 100 – 160mg/ngày.

2.2.3.2. Các thuốc khác

- ***Dipyridamol** (Persantin, Curantyl):*

Ức chế sát nhập adenosin vào tiểu cầu và vào tế bào nội mô mao mạch, ức chế phosphodiesterase, làm tăng AMP_v tiểu cầu nên có tác dụng chống kết dính tiểu cầu.

Viên 25, 75 mg. Uống 75 – 150mg/ngày chia 2 lần.

- ***Ticlopidin** (Ticlid):*

Là dẫn xuất thienopyridin.

Hấp thu nhanh qua tiêu hoá. Thời gian bán thải khoảng 30 giờ. Tác dụng kéo dài 4 ngày sau dùng thuốc và còn kéo dài 4 ngày sau ngừng thuốc.

Ức chế gắn ADP vào receptor của nó trên màng tiểu cầu, nên cản trở hoạt hoá receptor GP II_b/ III_a, là một loại receptor giúp cho fibrin gắn vào màng tiểu cầu để ngưng kết tiểu cầu. Do vậy làm giảm quá trình kết tụ tiểu cầu.

Làm tăng lượng PGD_2 và PGE_1 trong tiểu cầu, có tác dụng chống kết dính tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu.

Viên 125mg. Uống 2 viên/ngày, trong bữa ăn.

- ***Clopidogrel:***

Là dẫn xuất thienopyridin, có cấu trúc hoá học giống ticlopidin, cũng có tácdụng chống kết tập tiểu cầu cơ chế như ticlopidin.

Liều thường dùng uống 75mg/lần/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– ***Các chất ức chế receptor GP II_b/III_a của tiểu cầu:*** tirofiban và lamifiban đang được ứng dụng ở lâm sàng. Dùng phối hợp với heparin có hiệu quả tốt trong nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực không ổn định.

2.3. Các thuốc làm tiêu fibrin

Các thuốc này làm tiêu fibrin giúp cho cục máu đông mới hình thành có thể tan trở lại, như vậy sẽ tránh được tắc nghẽn mạch, máu đọng ở phổi, màng phổi, nhồi máu cơ tim.

Sự phân huỷ fibrin

Fibrin phân huỷ được là nhờ plasmin. Bình thường trong máu chỉ có plasminogen chưa có hoạt tính. Trong điều kiện nhất định các chất hoạt hoá sẽ giải phóng khỏi các mô và hoạt hoá được plasminogen thành plasmin làm tiêu fibrin và fibrinogen.

2.3.1. Streptokinase

Tác dụng và cơ chế

– Streptokinase phân lập từ liên cầu khuẩn tan máu nhóm A. Thuốc tạo phức với tiền chất plasminogen để xúc tác phản ứng chuyển plasminogen thành plasmin để plasmin làm tiêu fibrin.

– Streptokinase còn xúc tác phản ứng thuỷ phân nucleoproein thành base purin tự do và pyrimidin nucleotid giúp cho việc làm tan sợi huyết, tiêu fibrin.

– Streptokinase là "protein lạ" nên có tính kháng nguyên.

Chỉ định

– Tắc động mạch cấp ở chân, tay; huyết khối mạch vành cấp; nghẽn mạch phổi thể nặng. Huyết khối tĩnh mạch ở sâu; nhồi máu cơ tim.

– Viêm mủ màng phổi; đọng máu màng phổi, ở khớp xương, hạch viêm (dùng tại chỗ).

– Thông ống dẫn lưu mủ khỏi tắc.

Tác dụng không mong muốn

– Chảy máu, đặc biệt là chảy máu não rất nguy hiểm.

– Dị ứng: sốt, lạnh, ban đỏ, sốc phản vệ; liều cao tiêm tĩnh mạch gây hạ huyết áp.

Chống chỉ định

– Sau phẫu thuật chưa quá 8 ngày; mới đẻ hoặc sảy thai chưa quá 4 ngày.

– Tăng huyết áp nghiêm trọng, rối loạn huyết động; có ổ nhiễm khuẩn.

– Dị ứng, dùng streptokinase chưa quá 6 tháng; mới bị bệnh do liên cầu.

– Tuổi cao; mang thai (thuốc không qua rau thai, nhưng đề phòng bong rau sớm).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều dùng

Liều khởi đầu: tiêm truyền tĩnh mạch 250 000 – 600 000 IU pha trong nước muối sinh lý 0,9% (1500 000 IU trong 100mL) trong 30phút.

Sau đó mỗi giờ 100 000 – 150 000 IU. Dùng 24 – 48 giờ, có thể dùng tới 1 tuần.

2.3.2. Các thuốc khác

Urokinase, Anistreplase (Aminase), Alteplase (tissue Plasminogen Activator – tPA).

2.4. Thuốc chống tiêu fibrin

Trong một số các trạng thái bệnh lý làm tiêu nhanh fibrin gây chảy máu trầm trọng, như bệnh tăng plasmin trong máu; rối loạn đông máu; tiêu fibrin cấp; những trường hợp này cần phải dùng các thuốc chống tiêu fibrin.

2.4.1. Thuốc ức chế protease (Aprotinin)

- Là các đa peptid lấy từ tụy, tuyến mang tai, phổi, gan của động vật, điều chế đắt tiền.
- Thời gian bán thải ngắn, uống mất tác dụng nên phải tiêm. Thuốc thải qua thận, dưới dạng mất hoạt tính, không dùng chống tiêu fibrin đường tiết niệu.
- Thuốc tạo phức với plasmin – "aprotinin – plasmin" không còn hoạt tính của plasmin.
- Aprotinin còn ức chế được các enzym huỷ protein khác: trypsin, chymotrypsin, kalikrein.

  Thuốc có thể gây dị ứng.

2.4.2. Thuốc tổng hợp có tác dụng chống tiêu fibrin

- EACA: acid ε aminocaproic.
- PAMBA: acid para aminometylbenzoic.
- AMCA: acid trans – 4 aminometylcyclohexacarbonic.

Các thuốc tổng hợp chống tiêu fibrin bằng cách:

- Thuốc ức chế hoạt hoá của plasminogen.
- Kìm hãm không cho plasmin tác động lên fibrin, làm cho fibrin không bị giáng hoá bởi plasmin nữa.

Thuốc được dùng: phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình; phẫu thuật tai, mũi, họng; cắt bỏ tiền liệt tuyến, trạng thái thiếu fibrin nguyên phát, tiêu fibrin cấp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 6

THUỐC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc điều trị thiếu máu được đề cập đến trong bài.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm thiếu máu

Thiếu máu là tình trạng giảm số lượng hồng cầu, huyết sắc tố hoặc cả hai dưới mức bình thường so với người cùng tuổi và cùng giới khỏe mạnh.

1.2. Nguyên nhân thiếu máu

Có nhiều nguyên nhân: thiếu máu cấp tính (sau chấn thương, phẫu thuật), thiếu máu mạn tính (loét dạ dày – tá tràng, nhiễm giun móc, suy tủy, ...).

2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU

2.1. Sắt

Vai trò và nhu cầu của sắt với cơ thể

Sắt hàng ngày cung cấp cho cơ thể chủ yếu từ các thức ăn như: gan, tim, trứng, thịt nạc, giá đậu, hoa quả.

Cơ thể người trưởng thành chứa khoảng 3 – 5 gam sắt, có trong hồng cầu, cơ (myoglobulin), một số enzym và dự trữ trong một số mô như gan, lách, tủy xương...

Ở người bình thường , nhu cầu sắt hàng ngày khoảng 0,5 – 1mg trong 24 giờ. Ở người hành kinh, nhu cầu sắt cao hơn khoảng 1 – 2mg, khi mang thai, nhu cầu sắt khoảng 5 – 6mg trong 24 giờ.

Khi thiếu hụt sắt, cơ thể không chỉ có thay đổi sự tạo mầu, mà còn thay đổi chức năng của nhiều enzym quan trọng. Do vậy, bổ sung sắt là biện pháp rất quan trọng để điều trị thiếu máu nhược sắc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Động học của sắt trong cơ thể

- Ở dạ dày: sắt từ nguồn thức ăn có thể ở dạng ion Fe^{++} hoặc Fe^{+++}. Fe^{++} được hấp thụ dễ dàng qua niêm mạc dạ dày, ruột; còn Fe^{+++} sẽ kết hợp với albumin niêm mạc đường tiêu hóa, nên không hấp thu được. Muốn hấp thu được, Fe^{+++} phải được chuyển thành Fe^{++} nhờ tác dụng của acid hydroclorid ở dạ dày.
- Tại ruột: Fe^{++} được gắn với một albumin ở tế bào niêm mạc ruột là apoferritin để tạo thành ferritin đi vào máu. Apoferritin là chất mang sắt, có nhiệm vụ đưa sắt vào máu xong quay trở lại niêm mạc ruột để vận chuyển tiếp sắt. Khi cơ thể thiếu sắt thì số lượng apoferritin tăng lên để làm tăng hấp thu sắt và ngược lại. Một số chất như vitamin C, protein có chứa nhóm – SH làm Fe^{+++} chuyển thành Fe^{++} dễ hấp thu, nhưng có một số chất cản trở sự hấp thu như: phosphat, acid nucleic, acid phytic.
- Trong máu: ferritin giải phóng sắt và sắt được gắn với β – glycoprotein, chất vận chuyển sắt đặc hiệu gọi là transferring. Thông qua transferring, sắt được chuyển đến các mô như tủy xương, có một phần ở dạng dự trữ còn một phần để tạo ra hồng cầu và các enzym.
- Trong mô: sắt đi vào trong tế bào nhờ transferritin receptor ở màng tế bào. Sắt được chuyển vào trong nội bào để tham gia cấu trúc của hem trong hồng cầu, sắc tố trong cơ và cấu trúc các enzym.... Khi lượng sắt trong cơ thể tăng cao, thì số lượng transferritin receptor giảm xuống và tăng dạng dự trữ sắt lên (ferritin) và tăng thải trừ sắt qua phân, mồ hôi và nước tiểu.

Chỉ định

- Cơ thể kém hấp thu sắt: cắt đoạn dạ dày, viêm teo niêm mạc dạ dày, viêm ruột mạn...
- Thiếu máu nhược sắc do thiếu sắt: rong kinh, trĩ, giun móc.
- Người mang thai, thời kỳ cho con bú khi thiếu máu do thiếu sắt.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sắt.

Thiếu máu tan máu, nhiễm mô hemosiderin.

Trẻ dưới 12 tuổi và người cao tuổi không được dùng viên sắt mà chỉ dùng dạng siro hoặc thuốc giọt.

Tác dụng không mong muốn

- Khi dùng đường uống: kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa (lợm giọng, buồn nôn, nôn...), táo bón.
- Dạng tiêm có thể gây nhức đầu, buồn nôn, nôn, sốt, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch có thể gây sốc kiểu phản vệ, cần phải tiêm tĩnh mạch chậm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Dùng sắt quá liều có thể gây tử vong. Khi có dấu hiệu ngộ độc: buồn nôn, nôn, chảy máu dạ dày, tụt huyết áp cần định lượng sắt huyết thanh. Nếu sắt huyết thanh cao (trên 500µg/100ml) thì dùng deferoxamin tiêm tĩnh mạch liều tối đa không vượt quá 6g trong 24 giờ.

Chế phẩm và liều dùng

- Sắt gluconat *(Gluconat ferreux, Cerrovon, Fergon)* viên nén 0,3g.
- Sắt sulfat (*Ferrosi sulfat, Feospan*) viên nén bao phim, viên nang giải phóng chậm 160mg, 200mg hoặc 325mg; dạng siro chứa 90mg sắt (II) sulphat heptahydrat trong 5ml; thuốc giọt chứa 75mg sắt (II) sulphat heptahydrat trong 0,6ml dùng cho trẻ em. Ngoài ra, sắt (II) sulphat còn được dùng dưới dạng phối hợp với acid folic, vitamin C, hỗn hợp vitamin B.
- Sắt oxalat (*Feroxalat*) viên nén 50mg.

Liều dùng trung bình cho người lớn 200mg/ ngày, hoặc 2 – 3mg/kg/24 giờ.

Uống sau bữa ăn. Không dùng thuốc kèm với nước chè, các chất kiềm và khi suy gan, thận.

- Sắt dextran, ống 100mg sắt (II)/2ml, ống 50mg sắt (II)/10ml. Dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 1 – 2 ống/ ngày.

2.2. Vitamin B_{12}

Xem bài Vitamin.

2.3. Acid folic

Xem bài Vitamin.

2.4. Các thuốc chống thiếu máu khác

Erythropoietin

Chủ yếu do tế bào cạnh cầu thận tiết ra có tác dụng kích thích tủy xương sinh sản hồng cầu. Thuốc thường được dùng trong các trường hợp thiếu máu do viêm thận, do tổn thương tủy xương hoặc do thiếu sắt. Ngoài ra còn được dùng trong thiếu máu do AIDS, hỗ trợ điều trị thiếu máu do mất máu sau phẫu thuậthuốc và do dùng thuốc chống ung thư.

Chế phẩm: epoetinalpha (*Epogen, Eprex*) lọ 2000, 4000 và 10 000 đơn vị. Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 50 - 100 đơn vị/kg/24 giờ.

Ngoài ra còn có: đồng, cobalt clorid, vitamin B_6, vitamin B_2.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 7

KHÁNG SINH

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được kháng sinh theo cơ chế và theo cấu trúc hóa học.*
2. *Trình bày được các cơ chế tác dụng của kháng sinh.*
3. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc kháng sinh được đề cập đến trong bài.*
4. *Phân tích được những điểm khác nhau về dược động học, phổ tác dụng của các thuốc trong:*
   - *Phân nhóm penicilin (giữa penicilin tự nhiên, penicilin chậm, penicilin kháng penicilinase, penicilin A, penicilin kháng pseudomonas).*
   - *Phân nhóm cephalosporin (giữa các thế hệ 1, 2 và 3).*
   - *Nhóm quinolon (giữa thế hệ 1 và 2).*

ĐẠI CƯƠNG VỀ KHÁNG SINH

1. ĐỊNH NGHĨA

Thuật ngữ kháng sinh theo quan niệm truyền thống được định nghĩa là những chất do các vi sinh vật (vi khuẩn, nấm, xạ khuẩn...) tạo ra có khả năng ức chế sự phát triển hoặc tiêu diệt vi khuẩn khác.

Ngày nay, kháng sinh không chỉ được tạo ra bởi các vi sinh vật mà còn được tạo ra bằng quá trình bán tổng hợp hoặc tổng hợp hoá học, do đó định nghĩa về kháng sinh cũng thay đổi, hiện nay kháng sinh được định nghĩa như sau:

Kháng sinh là những chất có nguồn gốc vi sinh vật, được bán tổng hợp hoặc tổng hợp hoá học. Với liều thấp có tác dụng kìm hãm hoặc tiêu diệt vi sinh vật gây bệnh.

2. PHÂN LOẠI

2.1. Dựa vào tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh

Tính nhạy cảm của kháng sinh được xác định dựa vào nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) và nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC – Minimal Inhibitory Concentration) của một kháng sinh là nồng độ thấp nhất mà kháng sinh có khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn sau khoảng 24 giờ nuôi cấy. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC – Minimal Bactericidal Concentration) là nồng độ thấp nhất làm giảm 99,9% lượng vi khuẩn.

Dựa vào tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh, người ta chia kháng sinh thành 2 nhóm chính: kháng sinh diệt khuẩn và kháng sinh kìm khuẩn.

- *Kháng sinh diệt khuẩn*

Là kháng sinh có MBC tương đương với MIC (tỉ lệ MBC/MIC xấp xỉ bằng 1) và dễ dàng đạt được MBC trong huyết tương. Nhóm này bao gồm: penicilin, cephalosporin, aminosid, polymyxin.

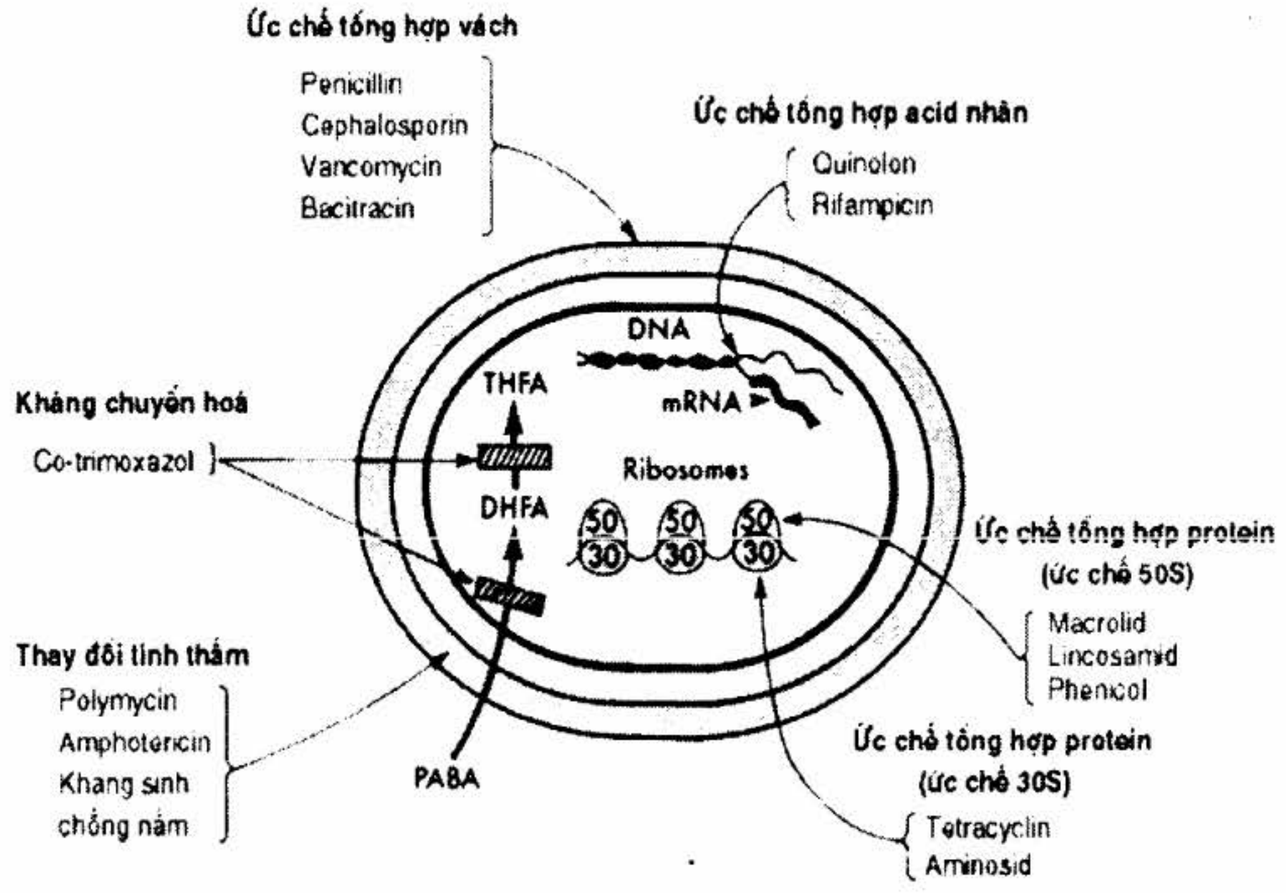
- *Kháng sinh kìm khuẩn*

Là kháng sinh có MBC lớn hơn MIC (tỉ lệ MBC/MIC > 4) và khó đạt được nồng độ bằng MBC trong huyết tương. Nhóm này gồm: tetracyclin, cloramphenicol, macrolid.

Cách phân loại này có ý nghĩa trong lâm sàng, giúp thày thuốc sử dụng kháng sinh có hiệu quả hơn. Cụ thể là:

Các nhiễm khuẩn nhẹ có thể dùng kháng sinh kìm khuẩn để hạn chế sự sinh sản và ức chế sự phát triển của vi khuẩn tạo điều kiện cho cơ thể tiêu diệt vi khuẩn.

Các nhiễm khuẩn nặng hoặc những người có sức đề kháng kém, nên sử dụng kháng sinh diệt khuẩn.



Hình 7.1. Cơ chế và vị trí tác dụng của kháng sinh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. 2. Dựa vào cơ chế tác dụng của kháng sinh

Dựa vào cơ chế tác dụng, chia thành các nhóm:

- Thuốc ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn: β – lactam, vancomycin, bacitracin, fosfomycin.
- Thuốc ức chế hoặc thay đổi tổng hợp protein của vi khuẩn: cloramphenicol, tetracyclin, macrolid, lincosamid và aminoglycosid.
- Thuốc ức chế tổng hợp acid nhân: quinolon, rifampicin.
- Thuốc ức chế chuyển hoá: co – trimoxazol.
- Thuốc làm thay đổi tính thấm của màng tế bào: polymyxin, amphotericin.

2.3. Dựa vào cấu trúc hoá học

Chia kháng sinh thành các nhóm chính sau:

- *Nhóm beta lactam*

- Penicilin: benzylpenicilin, oxacilin, ampicilin...
- Cephalosporin: cephalexin, cefaclor, cefotaxim...
- Các betalactam khác: carbapenem, monobactam, chất ức chế beta lactamase.

- *Nhóm aminoglycosid (aminosid):* streptomycin, gentamicin, tobramycin...
- *Nhóm macrolid:* erythromycin, clarithromycin, spiramycin...
- *Nhóm lincosamid:* lincomycin, clindamycin.
- *Nhóm phenicol:* cloramphenicol, thiamphenicol.
- *Nhóm tetracyclin:* tetracyclin, doxycyclin...
- *Nhóm peptid*

- Glucopeptid: vancomycin.
- Polypeptid: polymyxin, bacitracin.

- *Nhóm quinolon:* acid nalidixic, ciprofloxacin, ofloxacin...
- *Nhóm co - trimoxazol:* co – trimoxazol

3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA KHÁNG SINH

3.1. Ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn

Vách tế bào vi khuẩn chủ yếu được cấu tạo từ peptidoglycan, là thành phần quan trọng đảm bảo tính vững chắc của tế bào, vì vậy rất cần cho sự tồn tại và phát triển của tế bào vi khuẩn. Các kháng sinh diệt khuẩn ức chế quá trình tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Vi khuẩn không có vách che chở sẽ bị tiêu diệt.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Peptidoglycan là những polysaccharid mạch thẳng gồm các chuỗi disaccharid lặp lại, đan chéo nhau bởi các dây peptid tạo thành một cơ cấu giống như mạng lưới. Các polysaccharid gồm có N – acetylglucosamin xen kẽ với acid acetylmuramic, trên acid acetylmuramic có nhánh pentapeptid với trình tự thông thường là L – alanin (L – ala), D – glutamic (D – glu), L – lysin (L – lys), D – alanin (D – ala), D – alanin (D – ala). Các kháng sinh can thiệp vào sự thành lập peptidoglycan thông qua các giai đoạn sau (Hình 7.2):

- ***Giai đoạn 1:*** hình thành uridin diphosphat (UDP) – acetylmuramin– pentapeptid. Phản ứng cuối cùng của giai đoạn này là sự thêm dipeptid D – alanyl – D – alanin vào tận cùng để tạo thành pentapeptid.

Fosfomycin ức chế giai đoạn sớm của quá trình tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Do có cấu trúc tương tự phosphoenolpyruvat nên thuốc ngăn cản gắn phosphoenolpyruvat vào UDP – N – acetyl glucosamin. Phản ứng này là bước đầu tiên để tạo thành acid UDP – N – acetylmuramic, tiền thân của acid N – acetylmuramic.

Cycloserin có cấu trúc tương tự D – alanin nên ức chế gắn D – alanin để thành lập pentapeptid của chuỗi peptidoglycan.

- ***Giai đoạn 2:*** phản ứng kết hợp UDP – acetylmuramin – pentapeptid và UDP – acetylglucosamin thành chuỗi dài.

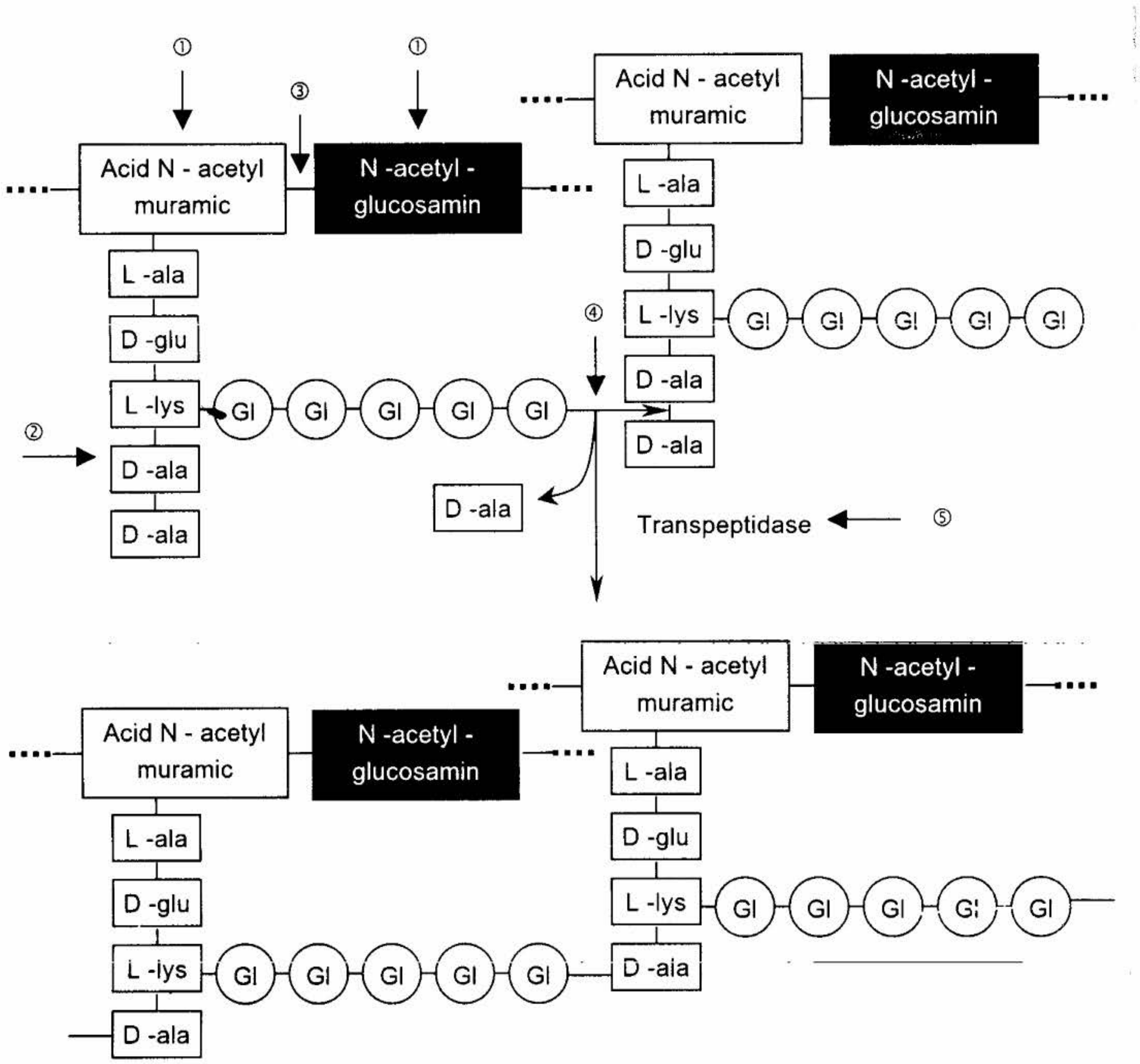
Bacitracin ức chế gián tiếp giai đoạn này bằng cách can thiệp vào quá trình dephosphoryl của lipid mang. Do đó, sự vận chuyển UDP – acetylmuramin – pentapeptid bị gián đoạn, không kết hợp được với UDP – acetylglucosamin.

- ***Giai đoạn 3:*** hoàn tất dây nối ngang với sự có mặt của transpeptidase. Glycin (Gl) tận cùng trong cầu pentaglycin của pentapeptid thứ nhất liên kết với D – alanin thứ 4 của pentapeptid thứ hai và giải phóng ra D – alanin thứ 5.

Vancomycin gắn vào D – ala – D – ala tận cùng của pentapeptid mới hình thành trong chuỗi peptidoglycan do đó ức chế phản ứng transglycosylase, ngăn cản tạo lưới peptidoglycan của vách tế bào vi khuẩn. Vi khuẩn kháng vancomycin thường bằng cách thay đổi vị trí gắn D – ala – D – ala. D – ala tận cùng được thay bằng D – lactat.

Các β – lactam có khả năng acyl hoá các D – alanin transpeptidase, ức chế giai đoạn cuối của quá trình tổng hợp vách tế bào vi khuẩn (giai đoạn tạo liên kết ngang giữa các peptidoglycan). Quá trình sinh tổng hợp vách tế bào bị ngừng lại, vi khuẩn không có vách che chở sẽ bị tiêu diệt.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 7.2. Sự hình thành peptidoglycan và vị trí tác động của các kháng sinh ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn:
① Fosfomycin; ② Cycloserin; ③ Bacitracin; ④ Vancomycin; ⑤ Các β - lactam.

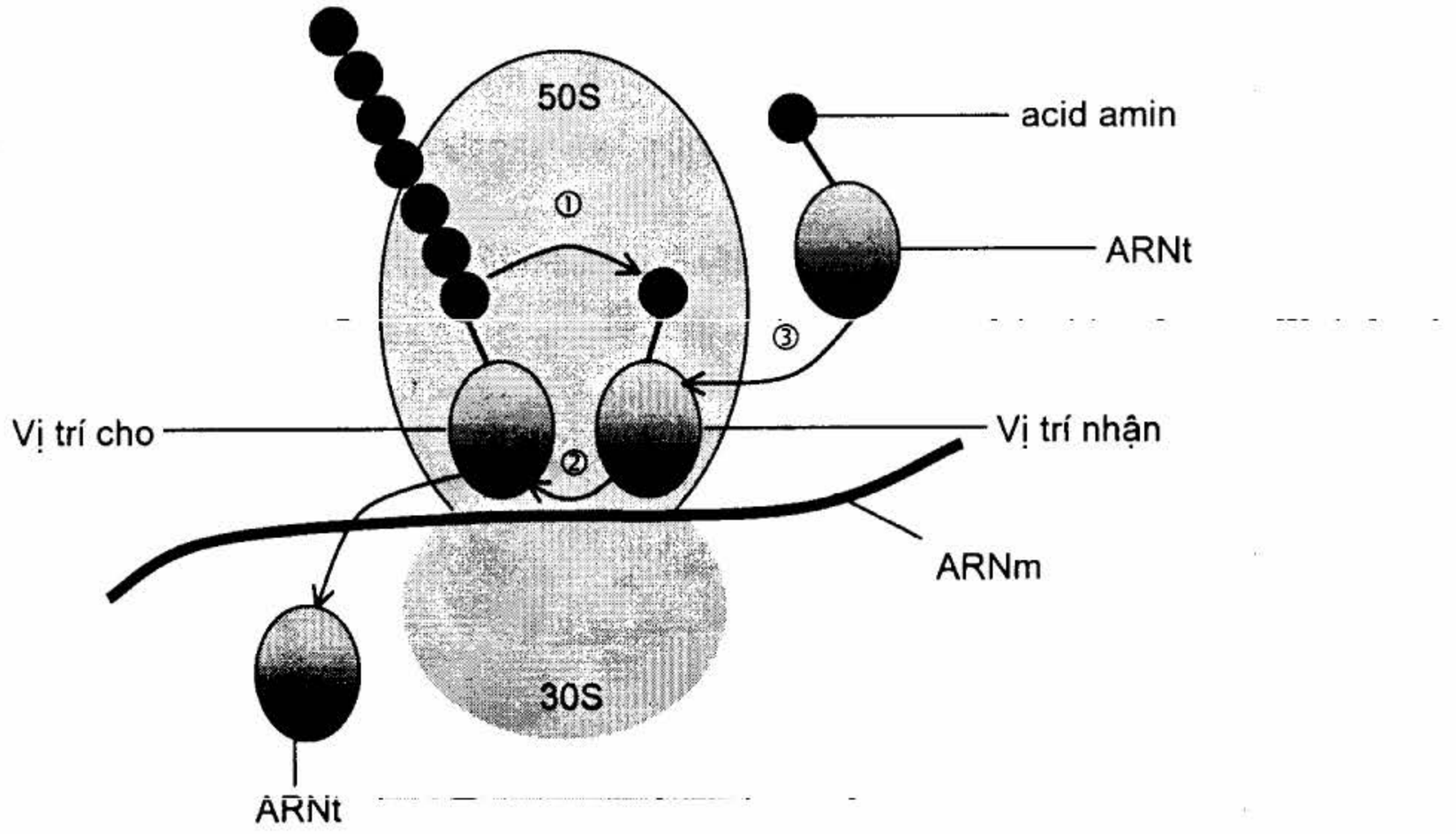
3.2. Tác động lên quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn

- *Gắn vào các tiểu đơn vị 30S hoặc 50S, làm gián đoạn quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn nên có tác dụng kìm khuẩn:* cloramphenicol, tetracyclin, macrolid và lincosamid (Hình 7.3).

– Cloramphenicol ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn do gắn vào phần 50S của ribosom, ức chế phản ứng chuyển peptid (transpeptidation reaction), ức chế tạo thành liên kết peptid. Vì vậy, cloramphenicol ngăn cản việc gắn thêm acid amin vào chuỗi peptid đang được thành lập.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Macrolid và lincosamid ức chế tổng hợp protein của tế bào vi khuẩn do gắn vào tiểu đơn vị 50S của ribosom, ngăn cản sự chuyển vị peptidyl – ARNt từ vị trí tiếp nhận sang vị trí cho nên các aminoacyl - ARNt mới không thể vào vị trí tiếp nhận, làm cho các acid amin không gắn vào chuỗi peptid đang thành lập.
- Tetracyclin ức chế sự tổng hợp protein của tế bào vi khuẩn bằng cách gắn vào phần 30S của ribosom nên ức chế gắn aminoacyl - ARNt mới vào vị trí tiếp nhận trên phức hợp ARNm - ribosom. Vì vậy, việc gắn thêm các acid amin vào chuỗi peptid đang được tổng hợp sẽ bị gián đoạn. Chính vì vậy, tetracyclin có tác dụng kìm khuẩn.



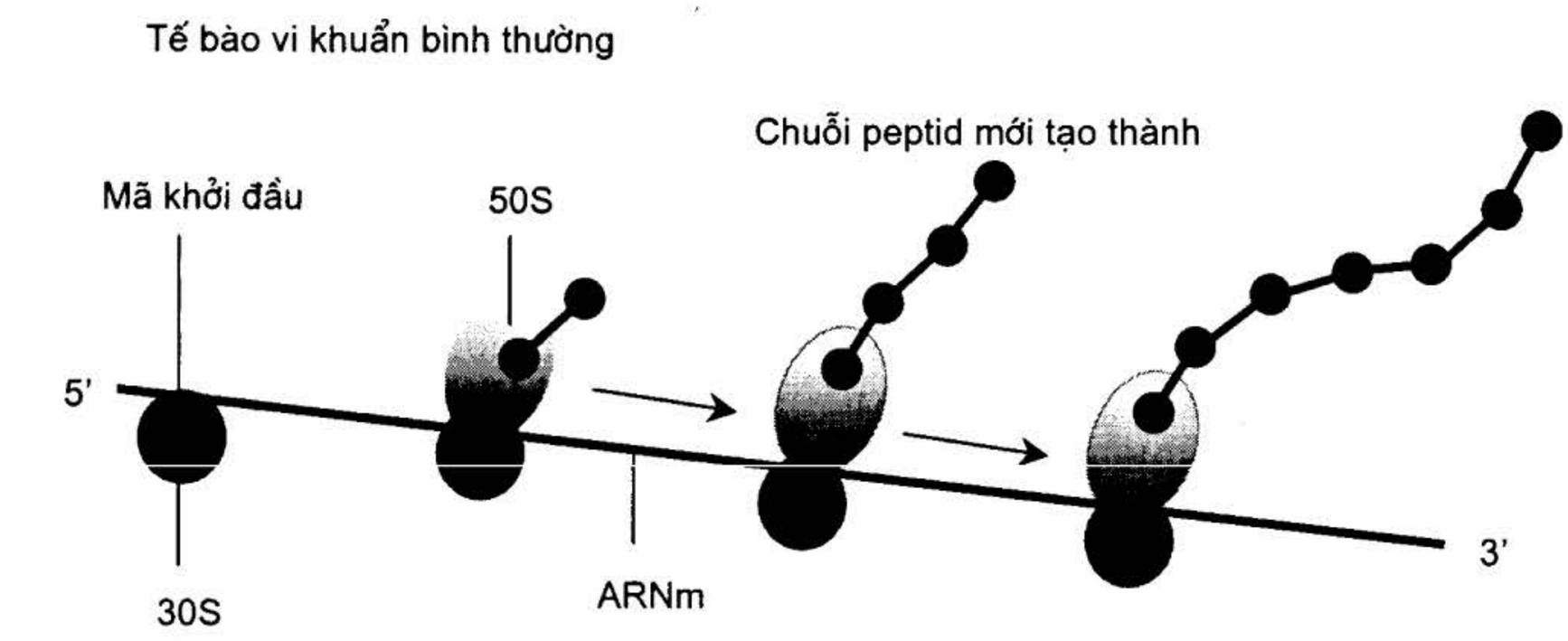
Hình 7.3. Các bước của quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn và vị trí tác động của:
① Cloramphenicol; ② Macrolid và lincosamid; ③ Tetracyclin

- *Gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom làm sai lệch quá trình tổng hợp protein cần thiết của vi khuẩn nên có khả năng tiêu diệt vi khuẩn.*

Các aminoglycosid và spectinomycin gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom, gây biến dạng ribosom và tác động đến quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn theo 3 cách sau (xem Hình 7.4):

- Cản trở việc tạo thành phức hợp khởi đầu.
- Gây đọc sai mã ở tiểu đơn vị 30S nên trình tự sắp xếp các acid amin không đúng. Kết quả là tạo ra các protein của tế bào vi khuẩn không có hoạt tính, làm vi khuẩn bị tiêu diệt.
- Chuyển các polysom thành monosom nên chỉ một ribosom tiếp cận với sợi ARNm và không thể trượt dọc theo sợi ARNm để tổng hợp chuỗi peptid mới.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 7.4. Cơ chế tác dụng của aminoglycosid

3.3. Ức chế tổng hợp acid nhân

- *Quá trình tổng hợp acid nhân:* được thực hiện qua 2 giai đoạn sao chép (replication), phiên mã (transcription).

Sao chép: phân tử ADN tự nhân đôi để tạo ra các ADN mới giống hệt ADN mẹ nhờ ADN polymerase. Sau đó các ADN này liên kết lại với nhau tạo thành vòng xoắn. Quá trình đóng mở vòng xoắn ADN để sao chép được thực hiện nhờ ADN – gyrase.

Phiên mã: là quá trình chuyển thông tin từ ADN cho ARN_m nhờ ARN polymerase phụ thuộc ADN.

- *Quá trình ức chế tổng hợp acid nhân :* Quinolon gắn với topoisomerase II của vi khuẩn (ADN – gyrase) làm mất hoạt tính enzym. Do không có khả năng mở vòng xoắn để thực hiện việc sao chép mã di truyền được nên vi khuẩn bị tiêu diệt.

Rifampicin gắn vào tiểu đơn vị β của ARN polymerase phụ thuộc AND nên ức chế tổng hợp ARN.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.4. Thay đổi tính thấm của màng

Màng tế bào vi khuẩn là nơi trao đổi chất giữa tế bào vi khuẩn với môi trường bên ngoài. Màng có tính thấm chọn lọc đối với các ion để duy trì sự ổn định cho các thành phần bên trong màng. Các kháng sinh tác động lên màng, làm thay đổi tính thấm của màng (các ion Mg^{++}, Ca^{++}, K^{+} thoát ra ngoài tế bào nhiều), gây rối loạn quá trình trao đổi chất giữa tế bào vi khuẩn với môi trường làm vi khuẩn bị tiêu diệt.

Polymyxin là một cation, thuốc gắn vào lớp phospholipid của màng tế bào vi khuẩn, phá vỡ cấu trúc của màng, các thành phần trong tế bào thoát ra ngoài làm vi khuẩn bị tiêu diệt. Polymyxin cũng có khả năng gắn và bất hoạt nội độc tố vi khuẩn.

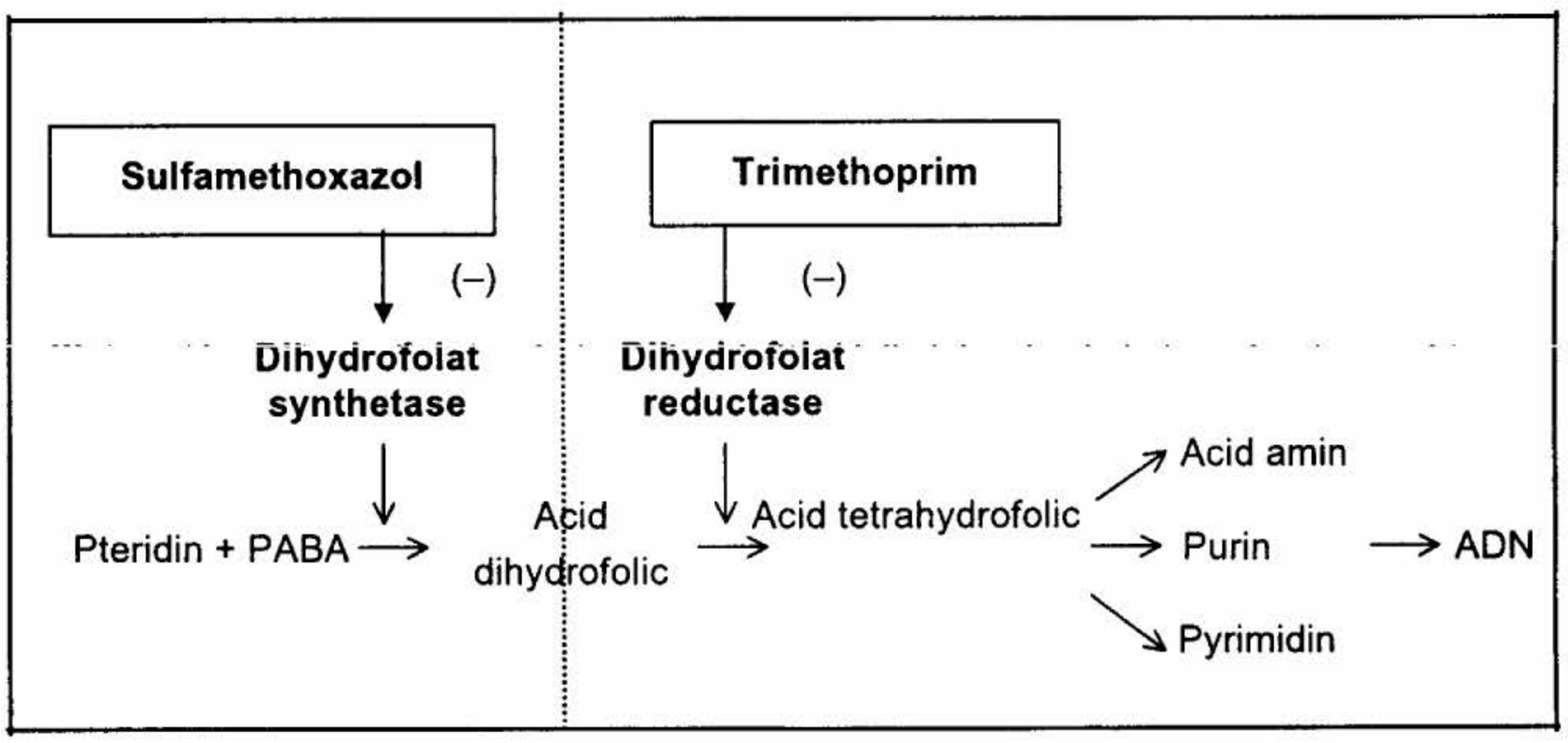
3.5. Kháng chuyển hoá (ức chế tổng hợp acid folic)

Acid folic cần cho sự tồn tại và phát triển của vi khuẩn. Quá trình tổng hợp và chuyển hóa acid folic được thực hiện nhờ 2 enzym là dihydrofolat synthetase và dihydrofolat reductase.

Các kháng sinh kháng chuyển hoá như Co – trimoxazol (gồm sulfamethoxazol và trimethoprim) có khả năng ức chế cạnh tranh với các enzym này. Kết quả là quá trình tổng hợp và chuyển hoá acid folic bị ngừng lại làm cho vi khuẩn bị tiêu diệt.

Sulfamethoxazol có cấu trúc tương tự acid para aminobenzoic (PABA). Nó cạnh tranh với PABA nhờ có ái lực cao với dihydrofolat synthetase (dihydropteroat synthetase), thuốc ức chế giai đoạn I của quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn.

Trimethoprim gắn cạnh tranh và ức chế dihydrofolat reductase, là enzym xúc tác cho phản ứng chuyển acid dihydrofolic thành acid tetrahydrofolic, thuốc ức chế giai đoạn II của quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn.



Hình 7. 5. Cơ chế tác dụng của sulfamethoxazol và trimethoprim

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Như vậy, nếu dùng riêng rẽ thì sulfamethoxazol và trimethoprim là những chất kìm khuẩn, nhưng khi phối hợp với nhau sẽ tạo tác dụng diệt khuẩn do đồng thời tác dụng vào 2 khâu trong quá trình tổng hợp và chuyển hóa acid folic. Hơn nữa, sulfamethoxazol tăng cường tác dụng của trimethoprim bằng cách làm giảm lượng acid dihydrofolic cạnh tranh với trimethoprim trong việc gắn dihydrofolat reductase. (Xem Hình 7.5).

4. SỰ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA VI KHUẨN

Kháng sinh muốn phát huy được tác dụng thì phải xâm nhập được vào ổ viêm và gắn được vào receptor ở tế bào vi khuẩn gây tác dụng ức chế hoặc diệt khuẩn. Trong thực tế, nhiều khi sử dụng kháng sinh thất bại, đó chính là do vi khuẩn kháng lại kháng sinh.

4.1. Thế nào là vi khuẩn kháng kháng sinh

Vi khuẩn được coi là kháng một kháng sinh nào đó nếu sự phát triển của nó không bị ngừng lại khi kháng sinh đó đã được dùng ở nồng độ tối đa mà bệnh nhân còn dung nạp thuốc.

4.2. Các kiểu kháng kháng sinh của vi khuẩn

Kháng thuốc giả *(kháng không do di truyền)*

Có 3 nguyên nhân chính gây kháng thuốc giả.

- Hệ thống miễn dịch của bệnh nhân bị suy giảm, không đủ khả năng tiêu diệt các vi khuẩn đã bị kháng sinh ức chế. Kiểu kháng này chủ yếu gặp ở người già yếu hoặc người dùng thuốc ức chế miễn dịch (corticoid, thuốc điều trị ung thư...).
- Vi khuẩn chui sâu vào tế bào, tạo vỏ bọc, không sinh sản và phát triển, do đó không chịu tác động của kháng sinh (tuy nhiên, khi phân chia sẽ lại chịu tác động của kháng sinh). Cách này thường gặp ở trực khuẩn lao và một số ký sinh vật như ký sinh trùng sốt rét, amip.
- Khi có vật cản, tuần hoàn ứ trệ... kháng sinh không thấm được vào ổ viêm nên không tác động vào vi khuẩn được. Khi loại bỏ vật cản, kháng sinh lại phát huy tác dụng.

Kháng thuốc thật

- *Kháng thuốc tự nhiên*: là tính kháng thuốc vốn có của một số vi khuẩn đối với một số kháng sinh.

Ví dụ: các vi khuẩn gram âm luôn kháng vancomycin và penicilin. Các vi khuẩn không có vách tế bào như *Mycoplasma* không chịu tác dụng của các kháng sinh ức chế tổng hợp vách tế bào như các penicilin, cephalosporin, vancomycin. *Escherichia coli* không chịu tác dụng của erythromycin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– *Kháng thuốc thu được:* là kháng thuốc do biến đổi di truyền. Vi khuẩn từ chỗ không có trở thành có gen kháng thuốc. Nghĩa là, ADN của vi khuẩn có khả năng đột biến gen hoặc nhận gen đề kháng từ vi khuẩn khác truyền cho.

+ Đột biến gen: là đột biến tự phát trên một điểm của nhiễm sắc thể kiểm soát sự nhạy cảm với kháng sinh (làm thay đổi cấu trúc receptor gắn với thuốc ở vi khuẩn). Những tế bào mang gen đột biến sống sót sau đột biến sẽ truyền các đặc tính đột biến cho tế bào con.

+ Nhận gen kháng thuốc (kháng thuốc qua plasmid): các gen kháng thuốc có thể truyền từ vi khuẩn này sang vi khuẩn khác qua các hình thức vận chuyển chất liệu di truyền sau:

Tiếp hợp: là 2 vi khuẩn tiếp xúc trực tiếp với nhau và truyền cho nhau đoạn ADN mang gen đề kháng.

Biến nạp: khi vi khuẩn mang gen kháng thuốc bị phân giải, sẽ giải phóng ra đoạn ADN tự do, những đoạn ADN này sẽ xâm nhập vào tế bào vi khuẩn khác.

Tải nạp: là cách chuyển gen kháng thuốc từ vi khuẩn này sang vi khuẩn khác thông qua thể thực khuẩn.

4.3. Cơ chế kháng thuốc

Tạo enzym phân huỷ hoặc biến đổi kháng sinh

Các vi khuẩn có khả năng tạo ra các enzym phân huỷ hoặc biến đổi do đó làm mất tác dụng của kháng sinh. Ví dụ:

Các vi khuẩn *Streptococcus* tạo ra beta lactamase phá huỷ vòng beta lactam nên kháng được các kháng sinh beta lactam.

Các vi khuẩn kháng cloramphenicol là do nó tạo ra enzym acetyl transferase làm mất hoạt tính của cloramphenicol.

Thay đổi tính thấm của màng tế bào

Tính thấm của màng tế bào vi khuẩn thay đổi làm cho thuốc không xâm nhập được vào tế bào vi khuẩn. Ví dụ:

Các kháng sinh thân nước (tetracyclin, beta lactam) vận chuyển tích cực vào tế bào vi khuẩn qua các lỗ lọc (porin) rồi tập trung thuốc gắn lên các receptor tại tế bào vi khuẩn. Các vi khuẩn không có kênh porin sẽ kháng lại kháng sinh này.

Aminoglycosid vào tế bào vi khuẩn nhờ hệ vận chuyển phụ thuộc oxy, các vi khuẩn kỵ khí thiếu hệ vận chuyển này sẽ kháng lại aminoglycosid.

Thay đổi đích tác dụng

Các vi khuẩn kháng thuốc có thể do thay đổi các receptor gắn thuốc. Ví dụ: các vi khuẩn kháng aminosid do nó thay đổi các receptor trên tiểu đơn vị 30S. Các vi khuẩn kháng macrolid do thay đổi các receptor trên tiểu đơn vị 50S.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các vi khuẩn kháng thuốc có thể do thay đổi vị trí receptor gắn với thuốc, ví dụ: một số vi khuẩn kháng beta lactam do thay đổi receptor PBP (Penicilin Binding Protein), penicilin không gắn được vào receptor trên vi khuẩn nên không có tác dụng diệt khuẩn.

5. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA KHÁNG SINH

Phần lớn các kháng sinh an toàn khi được sử dụng đúng. Tuy nhiên dù ít hay nhiều chúng đều có thể gây ra các tác dụng không mong muốn và tai biến.

5.1. Phản ứng dị ứng

- Sốc phản vệ: là một trong những phản ứng dị ứng nguy hiểm nhất có thể xảy ra khi sử dụng kháng sinh, đặc biệt là các kháng sinh penicilin.

  Hội chứng Stevens – Johnson và Lyell: cũng là những hội chứng dị ứng rất nguy hiểm gây tỉ lệ tử vong cao.
- Các phản ứng dị ứng khác: nổi ban, mày đay, viêm mạch hoại tử, viêm đa khớp, giảm bạch cầu...
- Cách xử trí (xin đọc thêm "Dược lâm sàng đại cương").

Trước khi dùng thuốc phải khai thác tiền sử của bệnh nhân và làm test. Các test thông dụng hiện nay có test nội bì, test hoa thị và test kích thích.

Khi gặp phản ứng dị ứng: các trường hợp nhẹ chỉ cần ngừng thuốc và điều trị bằng các kháng histamin. Trường hợp nặng, ví dụ sốc phản vệ thì phải có biện pháp xử trí khẩn cấp bằng các thuốc kháng histamin, các glucocorticoid, thuốc trợ tuần hoàn, trợ hô hấp...

5.2. Bội nhiễm

Bội nhiễm là hiện tượng nhiễm khuẩn trong hoặc sau khi dùng kháng sinh, đặc biệt là các kháng sinh phổ rộng hoặc khi phối hợp nhiều loại kháng sinh mà các kháng sinh này thải nhiều qua phân. Các kháng sinh này tiêu diệt hệ vi sinh vật có ích nên tạo điều kiện thuận lợi cho các chủng vi khuẩn gây bệnh phát triển. Ví dụ:

Dùng các lincosamid lâu ngày gây viêm ruột kết màng giả.

Dùng tetracyclin lâu ngày gây bội nhiễm nấm âm đạo.

5.3. Các tác dụng không mong muốn khác

Rối loạn tiêu hoá (erythromycin).

Độc với thận, thính giác (các aminoglycosid, cephalosporin).

Độc với hệ tạo máu (cloramphenicol).

Ảnh hưởng tới sự phát triển của răng, xương (tetracyclin)...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH

Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn

Các kháng sinh thường chỉ có tác dụng với các vi khuẩn (trừ một số ít có tác dụng trên cả sinh vật đơn bào, nấm, virus). Chính vì thế phải xác định xem cơ thể có nhiễm vi khuẩn hay không thì mới dùng kháng sinh. Có 2 cách xác định: xét nghiệm cận lâm sàng (cấy tìm vi khuẩn trong bệnh phẩm) và chẩn đoán lâm sàng (dựa vào dấu hiệu sốt cao trên 39°C).

Lựa chọn kháng sinh hợp lý

Để lựa chọn kháng sinh đúng, hợp lý cần dựa vào phổ tác dụng, tính chất dược động học, vị trí nhiễm khuẩn và tình trạng người bệnh.

Sử dụng kháng sinh đúng liều, đúng cách và đủ thời gian

- Để chọn được liều phù hợp cần phải dựa vào mức độ nhiễm khuẩn, tuổi tác và thể trạng bệnh nhân.
- Dùng kháng sinh phải dùng ngay liều điều trị mà không tăng dần liều, điều trị liên tục, không ngắt quãng và không giảm liều từ từ để tránh kháng thuốc.

Thời gian điều trị kháng sinh cho các nhiễm khuẩn nhẹ, thông thường là 7 – 10 ngày. Các nhiễm khuẩn nặng (như nhiễm khuẩn huyết) hoặc nhiễm khuẩn ở mô mà kháng sinh khó xâm nhập (như màng não, tuỷ xương...) thì đợt điều trị thường kéo dài hơn, có khi tới 4 – 6 tuần. Cá biệt với bệnh lao, phong, đợt điều trị kháng sinh thường kéo dài trên 6 tháng.

Phối hợp kháng sinh hợp lý

Mục đích của việc phối hợp kháng sinh là nới rộng phổ tác dụng, tăng hiệu quả điều trị và giảm kháng thuốc. Muốn phối hợp kháng sinh hợp lý, cần hiểu rõ đặc tính của kháng sinh sao cho khi phối hợp sẽ tạo ra tác dụng hiệp đồng, tránh tác dụng đối kháng và tương kỵ.

- Các phối hợp tạo tác dụng hiệp đồng là: các penicilin với các chất ức chế beta lactamase, các penicilin với các aminosid, sulfamethoxazol với trimethoprim.
- Các phối hợp gây tác dụng đối kháng là: kháng sinh kìm khuẩn với kháng sinh diệt khuẩn (penicilin với tetracyclin). Các kháng sinh có cùng đích tác dụng (erythromycin với lincosamid hoặc với cloramphenicol).
- Các kháng sinh tương kỵ với nhau (như gentamicin với penicilin), không nên trộn lẫn với nhau trong cùng một bơm tiêm hoặc dịch truyền để tránh làm mất tác dụng của thuốc.

Dự phòng kháng sinh hợp lý

Dự phòng kháng sinh là dùng kháng sinh để phòng nhiễm khuẩn hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn tái phát. Tuy nhiên, việc dùng kháng sinh dự phòng dễ tạo ra các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh nên chỉ dùng kháng sinh dự phòng trong một số trường hợp sau:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Dự phòng trong ngoại khoa: nhằm tránh nhiễm khuẩn từ dụng cụ và môi trường và hạn chế nhiễm khuẩn sau phẫu thuật.
- Dự phòng thấp tim do liên cầu: với mục đích dự phòng biến chứng vào tim trong đợt thấp khớp "dự phòng cấp I" hoặc dùng ngăn chặn tái phát "dự phòng cấp II".

BETA LACTAM

1. CÁC PENICILIN

1.1. Đặc điểm chung

1.1.1. Nguồn gốc

- Tự nhiên: benzyl penicilin (penicilin G), phenoxymethylpenicilin (penicilin V) thu được từ môi trường nuôi cấy nấm Penicillium notatum và Penicillium chryrogenum.
- Bán tổng hợp: từ acid 6 aminopenicilanic (6APA) gắn thêm các gốc R.
- Tổng hợp toàn phần: hiệu suất thấp, giá thành cao.

1.1.2. Cấu trúc hoá học

- Các penicilin đều có cấu trúc cơ bản gồm 2 vòng:

  Vòng A: thiazolidin.

  Vòng B: betalactam.

- Có 2 vị trí vi khuẩn thường tác động:

Vị trí 1: penicilinase tác động vào làm mở vòng beta lactam tạo ra acid penicilloic làm mất tác dụng kháng sinh.

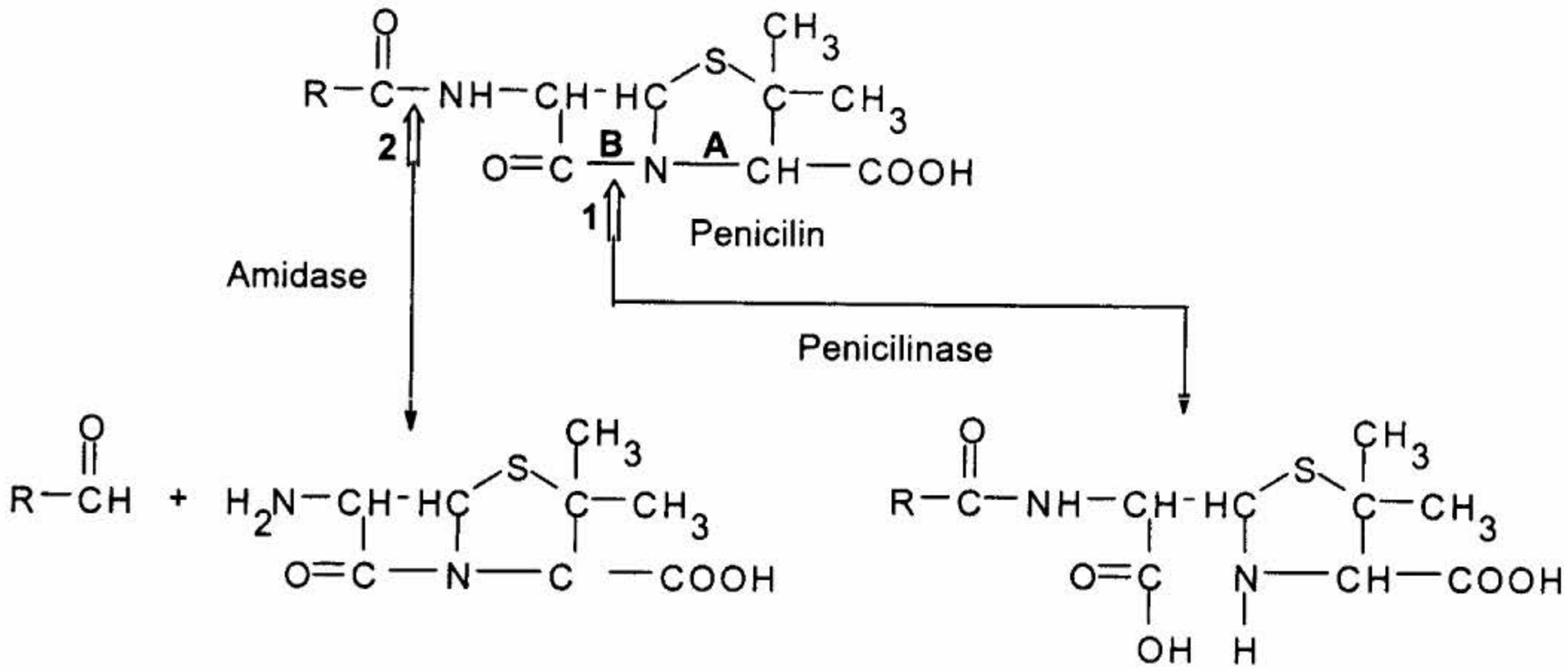
Vị trí 2: amidase tác động vào tạo 6APA dùng để bán tổng hợp ra các penicilin khác có ưu điểm hơn penicilin tự nhiên.

- Khi thay thế R bằng các gốc khác nhau, ta có các penicilin có độ bền, dược động học và phổ kháng khuẩn khác nhau.

  Ví dụ:

Gốc R	Loại penicilin
Benzyl	Benzylpenicilin (penicilin G)
Phenoxymethyl	Phenoxymethylpenicilin (penicilin V)
3 -phenyl, 5 - methylisoxazolyl	Oxacilin
Alpha amonobenzyl	Ampicilin
Alpha carboxybenzyl	Carboxycillin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 7.6. Công thức của penicilin và vị trí tác động của enzym phân huỷ thuốc

1.1.3. Cơ chế tác dụng chung

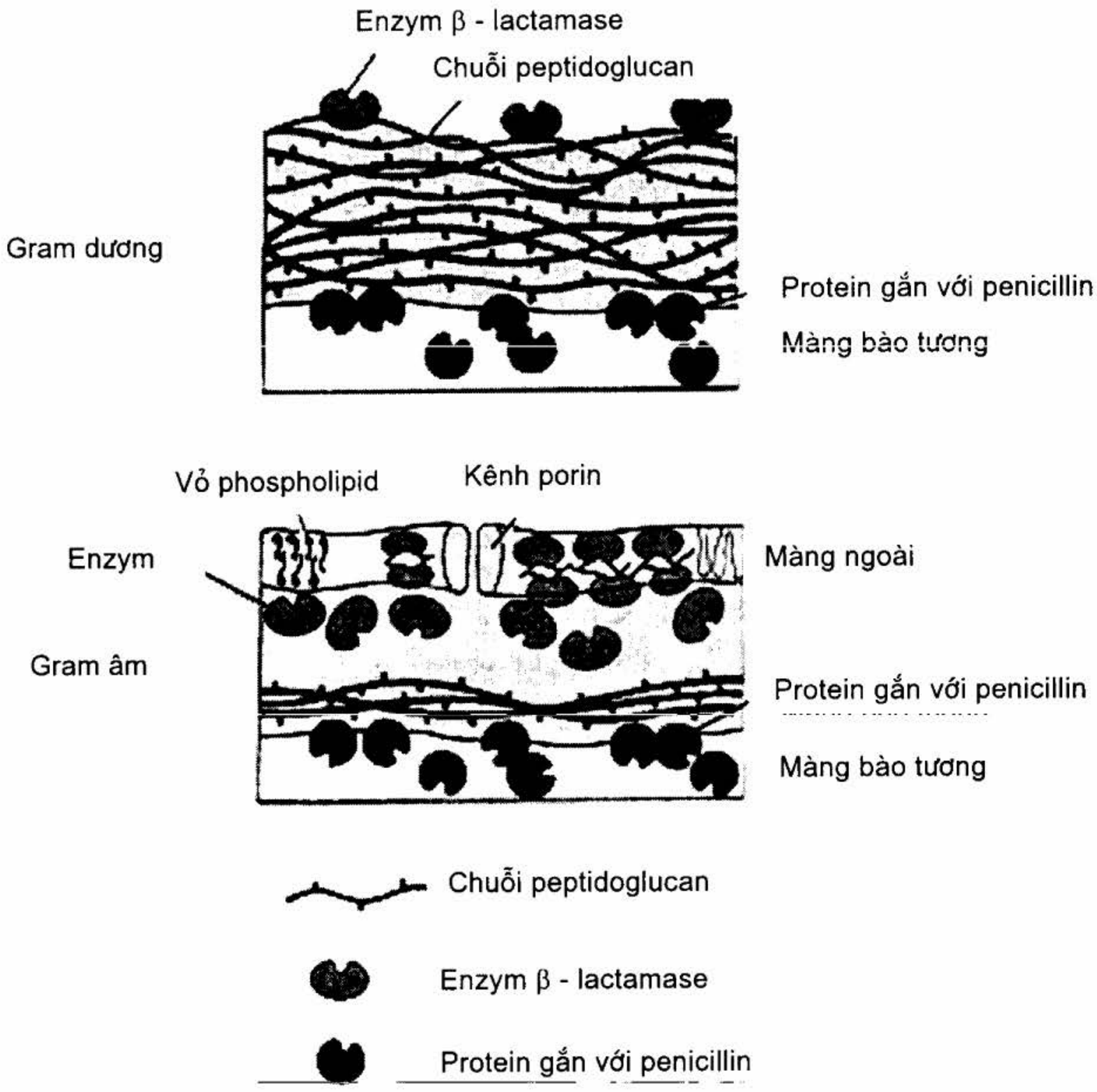
- Các penicilin có khả năng acyl hoá các D – alanin tranpeptidase, làm cho quá trình tổng hợp peptidoglycan không được thực hiện. Sinh tổng hợp vách tế bào bị ngừng lại (Xem mục 3.1 – Bài "Đại cương về kháng sinh").
- Mặt khác, các penicilin còn hoạt hoá enzym tự phân giải murein hydroxylase làm tăng phân huỷ vách tế bào vi khuẩn. Kết quả là vi khuẩn bị tiêu diệt.
- Các vi khuẩn gram âm do vách tế bào ít peptidoglycan nên ít nhạy cảm với penicilin. Hơn nữa các vi khuẩn gram âm có lớp vỏ phospholipid bao phủ bên ngoài làm các penicilin khó thấm qua, vì vậy nói chung penicilin ít tác dụng trên vi khuẩn gram âm (trừ một số ít penicilin phổ rộng như amoxicilin ưa nước có thể đi qua các kênh porin trên màng tế bào vi khuẩn gram âm) Xem Hình 7.7.

1.1.4. Cơ chế kháng thuốc

Các vi khuẩn có thể kháng penicilin gồm:

- Vi khuẩn không có vách tế bào.
- Vi khuẩn tạo ra beta lactamase (penicilinase).
- Vi khuẩn không có receptor của penicilin hoặc cấu tạo vách tế bào ngăn không cho penicilin thấm qua hoặc không cho penicilin gắn vào receptor.
- Enzym tự phân giải (murein hydroxylase) của vi khuẩn không được hoạt hoá.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 7.7. Cấu trúc vách tế bào vi khuẩn gram âm và dương

1.1.5. Phân loại

- Penicilin tự nhiên.
- Penicilin kháng penicilinase.
- Penicilin phổ rộng.
- Penicilin kháng pseudomonas.

1.2. Penicilin tự nhiên

Bao gồm: benzylpenicilin (penicilin G), phenoxymethylpenicilin (penicilin V), penicilin chậm (procain benzylpenicilin, benzathin benzylpenicilin và benethamin penicilin).

Benzylpenicilin là một penicilin tự nhiên thu được từ môi trường nuôi cấy nấm *Penicillium chrysogenum*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

Khi uống, penicilin G bị mất hoạt tính bởi dịch vị. Thuốc dùng được các đường tiêm nhưng chủ yếu là tiêm bắp. Penicilin V là kháng sinh tự nhiên, bền với acid dịch dạ dày, nên chủ yếu dùng đường uống, sinh khả dụng khoảng 60%. Thức ăn, các chất gôm, nhựa và neomycin làm giảm hấp thu penicilin V.

Sau khi tiêm bắp 15 – 30 phút, penicilin G đạt nồng độ tối đa trong máu và duy trì tác dụng khoảng 4 giờ. Sau khi uống 800.000 IU (500mg) penicilin V khoảng 30 – 60 phút, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu khoảng 3 – 5µg/mL. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 60 – 80%, phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Ở người bình thường thuốc qua hàng rào máu não rất kém, nhưng khi màng não bị viêm thì thuốc xâm nhập tốt hơn. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải là 30 – 60 phút ở người bình thường, còn ở người suy thận có thể kéo dài 7 – 10 giờ, nếu suy cả gan thì kéo dài tới 20 – 30 giờ. Vì vậy, cần phải giảm liều ở người suy gan, suy thận và trên 60 tuổi.

Các penicilin chậm là những benzylpenicilin gắn thêm một chất làm tăng trọng lượng phân tử, gồm procain benzylpenicilin, benzathin benzylpenicilin và benethamin penicilin. Khi vào cơ thể, các chất này sẽ thuỷ phân dần dần giải phóng ra benzylpenicilin, kéo dài tác dụng. Nhờ đó các penicilin chậm khắc phục được nhược điểm phải dùng nhiều lần trong ngày của benzylpenicilin.

Procain benzylpenicilin: dùng tiêm bắp, sau khi tiêm 1 – 4 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu và duy trì tác dụng trong khoảng 12 – 24 giờ.

Benethamin penicilin: hấp thu qua đường tiêm, duy trì tác dụng 4 – 5 ngày.

Benzathin benzylpenicilin: dùng cả qua đường uống và tiêm. Sau khi tiêm bắp 6 – 12 giờ thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, duy trì tác dụng 7 – 14 ngày.

Phổ tác dụng

Penicilin là kháng sinh phổ hẹp, có tác dụng chủ yếu trên vi khuẩn gram dương, như cầu khuẩn: tụ cầu (*Staphylococcus)*, liên cầu *(Streptococcus*), phế cầu (*Pneumococcus*); trực khuẩn: uốn ván, than, hoại thư sinh hơi, bạch hầu; xoắn khuẩn giang mai. Cũng có tác dụng lên một số vi khuẩn gram âm như lậu cầu (*Neisseria gonorrhoeae*), màng não cầu (*Neisseria meningitidis*).

Chỉ định

Penicilin được chỉ định trong nhiều bệnh nhiễm khuẩn thông thường.

- Nhiễm khuẩn ở đường hô hấp, tai mũi họng.
- Nhiễm khuẩn huyết.
- Viêm xương tuỷ cấp và mạn.
- Viêm màng trong tim do liên cầu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Giang mai, lậu.
- Các chỉ định khác: uốn ván, than, hoại thư sinh hơi, bạch hầu do vi khuẩn nhạy cảm.

Do thời gian tác dụng kéo dài nên các penicilin chậm hay được dùng điều trị lậu, giang mai, dự phòng thấp khớp và viêm màng trong tim do liên cầu.

Tác dụng không mong muốn

- Penicilin độc tính thấp nhưng cũng dễ gây dị ứng thuốc: mẩn ngứa, mày đay, ngoại ban, hội chứng Stevens – Johnson và Lyell, nguy hiểm nhất là sốc phản vệ.
- Ngoài ra, thuốc có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu...

Chống chỉ định

Dị ứng với penicilin.

Tương tác thuốc

- Dùng kết hợp với các kháng sinh kìm khuẩn như tetracyclin, erythromycin sẽ làm giảm tác dụng của penicilin do làm chậm tốc độ phát triển của vi khuẩn.
- Dùng đồng thời với probenecid sẽ làm chậm thải trừ, tăng nồng độ penicilin trong huyết tương và kéo dài tác dụng của penicilin.
- Một số thuốc chống viêm không steroid, như aspirin, indomethacin, phenylbutazon... kéo dài thời gian bán thải của penicilin.

1.3. Penicilin kháng penicilinase

Các penicilin kháng penicilinase là những thuốc bền vững với penicilinase do cầu khuẩn tiết ra, bao gồm: methicilin, oxacilin, cloxacilin, dicloxacilin, flucloxacilin, nafcilin. Nói chung, nhóm này giống penicilin G về dược động học, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, độc tính và tương tác thuốc. Tuy nhiên, có một số điểm cần chú ý:

Dược động học

Tất cả các thuốc (trừ methicilin) đều bền với acid dạ dày và hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Thức ăn làm giảm hấp thu nên thường dùng trước hoặc sau bữa ăn ít nhất 1 giờ.

Phổ tác dụng

Các penicilin kháng penicilinase có tác dụng tốt với các vi khuẩn tiết ra penicilinase. Tác dụng kém penicilin G trên các vi khuẩn không tiết ra penicilinase. Thuốc cũng không có tác dụng với hầu hết các vi khuẩn gram âm.

Cơ chế kháng penicilinase có thể là do thuốc có cấu trúc cồng kềnh tạo cản trở không gian làm cho penicilinase không tác động vào vòng beta lactam được.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Điều trị các bệnh do vi khuẩn gram dương tiết ra penicilinase nhất là liên cầu như viêm màng trong tim, viêm tuỷ xương, nhiễm khuẩn da và mô mềm.

Tác dụng không mong muốn

Thường gây vàng da, ứ mật, độc với gan, thận, viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối. Thuốc không dùng cho trẻ sơ sinh và trong thời kỳ cho con bú.

Methicilin là thuốc tìm thấy đầu tiên trong nhóm nhưng do gây độc với thận nhiều, nên hiện nay không dùng.

1.4. Penicilin phổ rộng *(Aminopenicilin, penicilin nhóm A)*

Nhóm này gồm ampicilin và amoxicilin. Hai thuốc này có phổ kháng khuẩn tương tự nhau và đều là các kháng sinh có phổ rộng hơn các penicilin khác.

Dược động học

Các aminopenicilin bền vững với acid dịch vị nên có thể dùng qua đường tiêu hoá. Amoxicilin hấp thu qua đường tiêu hoá nhanh và hoàn toàn hơn ampicilin (khi uống cùng lượng, nồng độ đỉnh trong huyết tương của amoxicilin cao gấp 2 lần ampicilin). Thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống từ 1 – 2 giờ, sau khi tiêm bắp khoảng 1 giờ. Phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ, vào dịch não tuỷ kém trừ khi màng não bị viêm. Thải trừ chủ yếu qua thận.

Phổ tác dụng chung

Các aminopenicilin có tác dụng với cả vi khuẩn gram dương và âm.

- Với vi khuẩn gram dương: tác dụng kém penicilin và cũng bị mất hoạt tính bởi beta lactamase, nên hầu như không có tác dụng với các vi khuẩn tiết ra penicilinase.
- Với vi khuẩn gram âm: các thuốc này có tác dụng trên các chủng ưa khí và kị khí gram âm như: *Escherichia coli, Enterococci, Salmonella, Shigella*.

Các chủng vi khuẩn kháng aminopenicilin: *Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Acinetobacter, Bacteroid và các Proteus indol (+).*

Ampicilin và amoxicilin có hoạt phổ tương tự nhau nhưng do amoxicilin hấp thu qua đường tiêu hoá tốt hơn nên hay được dùng điều trị nhiễm khuẩn toàn thân hơn ampicilin.

Chỉ định chung

- Các nhiễm khuẩn hô hấp trên do các vi khuẩn nhạy cảm: viêm xoang, viêm tai giữa, viêm phế quản cấp và mạn, viêm nắp thanh quản...
- Nhiễm khuẩn đường niệu không biến chứng do *E. coli, Enterobacter*.
- Các nhiễm khuẩn khác: nhiễm khuẩn tiêu hoá, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn nhạy cảm với aminopenicilin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 7.1. Liều dùng của các penicilin

Tên thuốc	Liều dùng	
	Người lớn	Trẻ em
Penicilin tự nhiên		
Penicilin G	1 - 4 triệu IU/24h, chia 2 - 4 lần	50.000 IU - 100.000IU/kg/24h, chia 2 - 4 lần
Penicilin V	250 - 500mg × 3 - 4 lần/24h	25 -50mg/kg/24h, chia 3 - 4 lần
Procain benzylpenicilin	Tiêm bắp 400.000 - 1.200.000IU/24h	200.000 - 500.000 IU/24h
Benzathin benzylpenicilin	- Điều trị giang mai - lậu: 1.200.000 - 2.400.000 IU/lần, 1 - 2 tuần tiêm 1 lần - Dự phòng khớp: 1.200.000 IU/lần, 4 tuần tiêm 1 lần	
Benethamin penicilin	Uống hoặc tiêm bắp 300.000 - 600.000 IU/24h	
Penicilin kháng penicilinase		
Oxacilin	Uống: 2 - 4g/24h Tiêm: 2 - 12g/24h	Uống: 50 - 100mg/kg/24h Tiêm: 100 - 30mg/kg/24h
Cloxacilin	250 - 500mg × 4 lần/24h	50 - 100mg/kg/24h
Dicloxacilin	250mg × 4 lần/24h	25mg/kg/24h, chia 4 lần
Flucloxacilin	250 - 500 mg × 4 lần/24h	1/4 – 1/2 liều người lớn
Nafcilin	250 - 500mg × 3 - 4 lần/24h	25 - 50mg/kg/24h
Penicilin phổ rộng		
Ampicilin	Uống: 0,25 - 1,0g × 3 - 4 lần/24h Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 0,5 - 2g/lần, 4 - 6h tiêm 1 lần	25 - 50mg/kg/24h, chia 3 - 4 lần
Amoxicilin	Uống: 250 - 500mg × 3 lần/24h Tiêm bắp, tĩnh mạch: 1g/lần × 2 - 3 lần/24h, tối đa 6g/24h	Uống:125 - 250mg × 3 lần/24h Tiêm bắp: 50 -100mg/kg/24h, chia 3 - 4 lần
Penicilin kháng Pseudomonas		
Carbenicilin	4 - 8g/24h, chia 3 - 4 lần	
Ticarcilin	200 - 300mg/kg × 4 - 6 lần/24h	
Azlocilin	3 - 5g/24h, chia 2 - 3 lần	50 - 100mg/kg × 2 - 3 lần/24h
Mezlocilin	2 - 5g/24h, chia 3 lần	
Piperacilin	2 - 4g/24h, chia 3 lần	

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các thuốc khác: bacampicilin, pivampicilin.

Hiện nay, để nới rộng phổ tác dụng của các kháng sinh nhóm này với các chủng tiết ra beta lactamase, người ta thường phối hợp với các chất ức chế betalactamase như sulbactam, acid clavulanic, tazobactam.

(Một số dạng phối hợp xem ở phần "Thuốc ức chế betalactamase").

1.5. Các penicilin kháng Pseudomonas aeruginosa
(Penicilin diệt trực khuẩn mủ xanh)

Carboxypenicilin

Gồm các thuốc carbenicilin, ticarcilin, temocilin... có phổ kháng khuẩn giống aminopenicilin nhưng rộng hơn. Thuốc có tác dụng trên cả *Enterobacter, Bacteroides, Proteus indol* (+), *Pseudomonas* kháng aminopenicilin. Ticarcilin có hoạt tính mạnh hơn carbenicilin 2 – 4 lần. Nhóm thuốc này chủ yếu dùng điều trị các nhiễm khuẩn nặng do *Pseudomonas aeruginosa* gây ra. Thuốc thường gây tác dụng không mong muốn với tim mạch và máu như gây suy tim sung huyết, chảy máu do rối loạn chức năng tiểu cầu, giảm kali huyết.

Ureidopenicilin

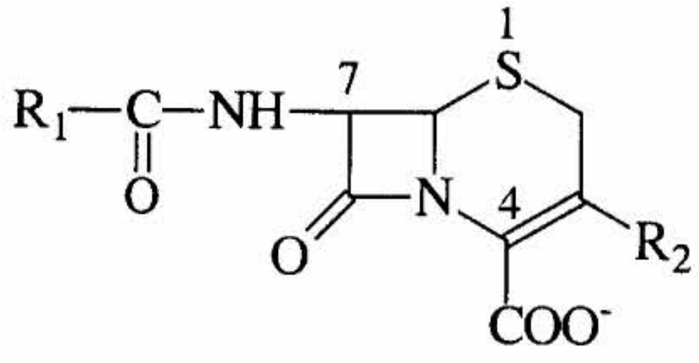
Gồm các thuốc azlocilin, mezlocilin, piperacilin, có phổ kháng khuẩn giống carboxypenicilin cộng thêm *Klebsiella* và một số vi khuẩn gram âm khác. Azlocilin có hoạt tính kháng *Pseudomonas* mạnh hơn carbenicilin khoảng 10 lần, mạnh hơn ticarcilin và mezlocilin. Tác dụng trên *Enterobacter* yếu hơn mezlocilin và piperacilin.

Chú ý: trừ mezlocilin và piperacilin thải trừ chủ yếu qua mật, các thuốc khác trong nhóm thải trừ chủ yếu qua thận và cần giảm liều ở người suy thận.

2. CÁC CEPHALOSPORIN

2.1. Nguồn gốc - cấu trúc

Cephalosporin tự nhiên được phân lập từ môi trường nuôi cấy nấm *Cephalosporin acremonium* có hoạt tính kháng khuẩn yếu nên không được dùng trong lâm sàng. Các cephalosporin hiện đang dùng là các chất bán tổng hợp từ acid 7 – amino – cephalosporinic (7ACA). Cấu trúc vòng 7ACA cũng dễ bị cephalosporinase phá huỷ làm mất tác dụng kháng khuẩn.



Hình 7.8. Công thức hoá học chung của cephalosporin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cấu trúc chung gồm 2 vòng: vòng β – lactam 4 cạnh gắn với 1 dị vòng 6 cạnh.

Khi thay đổi các gốc R được các cephalosporin có độ bền, tính kháng khuẩn và dược động học khác nhau.

Dựa vào phổ kháng khuẩn, chia các cephalosporin thành 4 thế hệ. Các cephalosporin thế hệ trước tác dụng trên vi khuẩn gram dương mạnh hơn, nhưng trên gram âm yếu hơn thế hệ sau và ngược lại.

2.2. Các cephalosporin thế hệ I

Gồm các thuốc cephalexin, cefazolin, cephalothin, cefradin, cephapirin, cefadroxil...

Dược động học

Cephalexin, cefradin và cefadroxil hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Cefazolin, cephalothin và cephapirin ít hấp thu qua đường tiêu hoá, nên thường dùng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Cephradin hấp thu được cả qua đường uống và tiêm. Sau khi uống liều 500mg khoảng 1 – 2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu khoảng 15 – 120µg/mL. Phân bố rộng khắp cơ thể, qua nhau thai và sữa mẹ, nhưng ít qua dịch não tuỷ. Thuốc hầu như không chuyển hoá trong cơ thể. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải trung bình từ 1 – 1,5 giờ, kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và người suy thận. Probenecid làm chậm thải trừ các cephalosporin qua nước tiểu.

Phổ tác dụng và cơ chế tác dụng

Các cephalosporin thế hệ I có phổ tác dụng trung bình, tác dụng trên các vi khuẩn gram dương như tụ cầu, liên cầu, phế cầu (trừ liên cầu kháng methicilin).

Thuốc cũng có tác dụng trên một số vi khuẩn gram âm, như *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* và *Shigella*.

Các chủng kháng: Enterococcus (Strep. faecalis), Staphylococcus kháng methicilin (MRSA), Proteus có phản ứng indol dương tính, các Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroid.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn thông thường do vi khuẩn nhạy cảm như:

- Nhiễm khuẩn hô hấp và tai mũi họng.
- Nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục.
- Nhiễm khuẩn da, mô mềm, xương, răng.

Tác dụng không mong muốn

- Các phản ứng dị ứng như: ngứa, ban da, mày đay... nặng hơn là sốc phản vệ, phù Quink, hội chứng Stevens – Johnson, nhưng tần suất ít hơn các penicilin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thuốc gây độc với thận như viêm thận kẽ.
- Rối loạn tiêu hoá như: buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy.
- Bội nhiễm nấm ở miệng, âm đạo, viêm ruột kết màng giả, có thể tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, nhức đầu, chóng mặt...

Chống chỉ định

Dị ứng với cephalosporin.

Thận trọng với người suy thận và có tiền sử dị ứng với penicilin vì có thể dị ứng chéo.

Tương tác thuốc

- Khi dùng đồng thời với các thuốc gây độc với thận như aminosid, furosemid, acid ethacrynic... sẽ làm tăng độc tính với thận.
- Probenecid làm chậm thải trừ, do đó kéo dài tác dụng của cephalosporin.

2.3. Cephalosporin thế hệ II

Gồm các thuốc cefaclor, cefuroxim, cefotetan, cefonicid, ceforanid, cefamandol, cefprozil, cefoxitin, cefmetazol...

Dược động học

Cefaclor, cefuroxim, cefprozil và loracarbef dùng đường uống. Cefonicid, ceforanid, cefamandol, cefoxitin, cefmetazol, cefotetan dùng đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1g, đạt nồng độ tối đa trong máu là 75 – 125µg/mL đối với hầu hết các cephalosporin thế hệ 2. Thuốc qua nhau thai và sữa mẹ ở nồng độ thấp nhưng không vào dịch não tuỷ (trừ cefuroxim qua một phần). Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dạng không đổi. Các thuốc khác nhau về khả năng liên kết với protein huyết tương, thời gian bán thải.

Phổ tác dụng và cơ chế tác dụng

Nói chung các cephalosporin thế hệ II có phổ tác dụng tương tự cephalosporin thế hệ I. Tuy nhiên, tác dụng trên vi khuẩn gram dương yếu hơn, còn trên các vi khuẩn gram âm (*Klebsiella, H. influenzae*...) mạnh hơn thế hệ I.

Các cephalosporin thế hệ II cũng không có tác dụng với *Pseudomonas* và *Enterococcus*.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm:

- Nhiễm khuẩn hô hấp và tai mũi họng.
- Nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục không biến chứng.
- Nhiễm khuẩn da, mô mềm, xương và răng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và tương tác thuốc

Tương tự cephalosporin thế hệ I.

Ngoài ra, các cephalosporin có nhóm methylthiotetrazol như cefamandol, moxalactam, cefmetazol, cefotetan... làm giảm prothrombin nên gây rối loạn đông máu (khắc phục bằng cách dùng vitamin K). Thuốc gây hội chứng giống disulfiram, vì vậy tránh uống rượu và các thuốc chứa cồn trong thời gian dùng thuốc.

2.4. Cephalosporin thế hệ III

Gồm các thuốc cefotaxim, cefixim, cefoperazon, ceftazidim, ceftizoxim, ceftriaxon...

Dược động học

Các cepholosporin thế hệ III (trừ cefixim) hấp thu kém qua đường tiêu hoá, chỉ dùng đường tiêm. Sau khi tiêm 1g thuốc đạt nồng độ trong huyết tương là 60 – 140µg/mL, phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể, xâm nhập tốt vào dịch não tuỷ, nhất là khi màng não bị viêm. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ. Thuốc chuyển hoá ở gan và thải trừ chủ yếu qua thận.

Phổ tác dụng

Ưu điểm chính của các cephalosporin thế hệ III là tác dụng tốt trên vi khuẩn gram âm, bền vững với betalactamase và đạt được nồng độ diệt khuẩn trong dịch não tủy. Tuy nhiên, trên vi khuẩn gram dương thì tác dụng kém penicilin và cephalosporin thế hệ I. Thuốc tác dụng cả với *P. aeruginosa*, trong đó tốt nhất là ceftazidim và cefoperazon.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn đã kháng cephalosporin thế hệ I và thế hệ II.

- Viêm màng não, áp xe não.
- Nhiễm khuẩn huyết.
- Viêm màng trong tim.
- Nhiễm khuẩn hô hấp nặng.
- Nhiễm khuẩn tiêu hoá, nhiễm khuẩn đường mật.
- Nhiễm khuẩn tiết niệu và sinh dục.

Tác dụng không mong muốn, chống chỉ định, tương tác thuốc

Tương tự cephalosporin thế hệ I, II.

2.5. Cephalosporin thế hệ IV

Cefepim, cefpirom có đặc điểm về dược động học, phổ tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn tương tự cephalosporin thế hệ III

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc ít hấp thu qua đường uống, chủ yếu dùng đường tiêm. Qua được hàng rào máu não. Thải trừ gần như hoàn toàn qua thận.

Phổ tác dụng

Thế hệ IV có phổ tác dụng rộng tương tự, nhưng mạnh hơn thế hệ III. Thuốc có tác dụng tốt với các vi khuẩn *Enterobacteriaceae, Haemophilus, Pseudomonas, Streptococcus*, lậu cầu, não mô cầu.

Thuốc bền vững với betalactamase do vi khuẩn gram âm tiết ra, vì vậy có tác dụng cả trên một số vi khuẩn đã kháng cephalosporin thế hệ III.

3. CÁC KHÁNG SINH BETA LACTAM KHÁC

3.1. Carbapenem

Dẫn xuất tự nhiên là thienamycin được lấy từ *Streptomyces catteifa* nhưng không bền nên không được dùng trong điều trị. Imipenem là dẫn xuất N – formidoyl và meropenem là dẫn xuất demethylcarbamoyl pyrolidinyl của thienamycin bền vững hơn.

- *Dược động học*

Carbapenem không hấp thu qua đường tiêu hoá, chỉ dùng tiêm tĩnh mạch. Thuốc khuyếch tán tốt vào các mô và dịch cơ thể. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Imipenem dễ bị phân huỷ bởi enzym dipeptidase ở ống thận, nên thường phối hợp với chất ức chế dipeptidase là cilastatin để kéo dài thời gian bán thải và ức chế tạo chất chuyển hoá gây độc cho thận. Meropenem bền với dipeptidase hơn.

Phổ tác dụng

Là kháng sinh diệt khuẩn có phổ kháng khuẩn rộng nhất hiện nay. Có tác dụng trên nhiều loại vi khuẩn gram âm và dương, vi khuẩn ưa khí và kỵ khí, các vi khuẩn tiết ra beta lactamase kể cả chủng kháng methicilin.

Chỉ định

– Điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm:

– Nhiễm khuẩn hô hấp, mô mềm, xương khớp, hệ tiết niệu, sinh dục.

– Nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

– Nhiễm khuẩn huyết.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Ngoài ra có thể gặp hạ huyết áp, đánh trống ngực, viêm tĩnh mạch và đau nơi tiêm. Độc với thần kinh (gây ra cơn động kinh, lú lẫn, bệnh não) nhất là người có tiền sử bệnh ở hệ thần kinh, người suy thận hoặc dùng liều cao, giảm bạch cầu, tiểu cầu, kéo dài thời gian chảy máu và gây thiếu máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 7.2. Liều dùng của một số kháng sinh cephalosporin

Tên thuốc (biệt dược)	Liều dùng	
	Người lớn	Trẻ em
Thế hệ I		
Cefadroxil *(Oracefal, Biodroxil)*	0,5 - 1g/lần × 1 - 2 lần	25 - 50 mg/kg, chia 2 lần
Cephalexin *(Cefacet, Cefalin)*	0,25 - 0,5/lần × 4 lần	25 - 50 mg/kg, chia 4 lần
Cefazolin *(Cefzone, Ancef)*	0,5 - 2g, mỗi 8 giờ	25 - 100mg/kg, chia 3 - 4 lần
Thế hệ 2		
Cefaclor *(Ceclor, Keflor)*	250 - 500mg × 2 - 3 lần	20 - 40mg/kg, chia 2 - 3 lần
Cefoxitin *(Mefoxin, Mefoxitin)*	3 - 12g, chia 3 - 4 lần	80 - 160mg/kg (tối đa 12 g)
Cefotetan *(Cepacef, Cefotan)*	1 - 2g × 2 lần	
Cefuroxim *(Zinnat, Zinacef)*	Uống: 0,25 - 0,5mg × 3 lần Tiêm: 0,75 - 1,5g × 3 lần	30 - 100mg/kg, chia 3 lần
Thế hệ III		
Cefotaxim *(Claforan)*	1 - 2g/lần × 2 - 4 lần	100 - 200mg/kg, chia 2 - 3 lần
Ceftazidim *(Fortum, Tazicef)*	1 - 2g/lần × 2 - 3 lần	75 - 150mg/kg, chia 3 lần
Ceftriaxon *(Rocephin)*	1 - 4g dùng 1 lần	50 - 100mg/kg, chia 1 -2 lần
Thế hệ IV		
Cefepim *(Maxipim, Acepim)*	0,5 - 2g/lần × 2 lần	75 - 12mg/kg, chia 2 - 3 lần

Chống chỉ định

Mẫn cảm với carbapenem.

Block nhĩ thất, choáng váng.

Không phối hợp với các thuốc gây độc với thận.

Chế phẩm và liều dùng

Imipenem (*Tienam*), lọ bột pha tiêm chứa 500mg imipenem/500mg cilastin.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 1,5 – 3g/24h, chia 3 – 4 lần. Tối đa 4g/24h.

Trẻ em dưới 12 tuổi: 12 – 25mg/kg/lần, 3 – 4 lần/24h.

Lưu ý: không được trộn với các thuốc khác trong cùng bơm tiêm vì thuốc bị mất hoạt tính ở pH acid và kiềm.

3.2. Monobactam

Aztreonam (*Azactam*): là chất duy nhất của nhóm, được phân lập từ *Chromobacterium violacerum*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phổ kháng khuẩn

Phổ hẹp, tác dụng chủ yếu trên trực khuẩn gram âm (kể cả vi khuẩn tiết ra betalactamase).

Thuốc không tác dụng trên vi khuẩn gram dương, vi khuẩn kỵ khí.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram âm như:

- Các nhiễm khuẩn hô hấp.
- Các nhiễm khuẩn da, mô mềm.
- Nhiễm khuẩn huyết.
- Các nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục.
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

Liều dùng

Tiêm bắp: 1 – 2g/24h, chia 1 – 2 lần.

Tiêm tĩnh mạch 2 – 3g/24h, chia 2 – 3 lần, tối đa 8g/24h.

Giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

3.3. Các chất ức chế beta lactamase

Các chất ức chế beta lactamase là những chất có cấu trúc tương tự β - lactam nhưng có hoạt tính kháng khuẩn rất yếu, vì vậy không dùng đơn độc trong lâm sàng. Khi gắn vào beta lactamase, chúng làm mất hoạt tính của enzym này nên bảo vệ các kháng sinh có cấu trúc β - lactam khỏi bị phân huỷ. Chính vì thế các chất ức chế beta lactamase chỉ dùng phối hợp với nhóm penicilin để nới rộng phổ tác dụng của penicilin với các vi khuẩn tiết ra beta lactamase.

Các chất trong nhóm gồm acid clavulanic, sulbactam và tarobactam.

Một số chế phẩm phối hợp:

Với acid clavulanic

Amoxicilin kết hợp với acid clavulanic theo tỉ lệ 4:1 (biệt dược: *Augmentin*). Phổ tác dụng trên *Staphylococci, H. influenzae, Gonococci và E.coli* tiết ra beta lactamase.

Ticarcilin 3g kết hợp với acid clavulanic 100mg (biệt dược: *Timentin, Claventin*). Phổ tác dụng trên trực khuẩn gram âm ưa khí: *Staph. aureus, Bacteroides*.

Với sulbactam

Ampicilin kết hợp với sulbactam theo tỉ lệ 2:1 (biệt dược: *Unasyn*). Phổ tác dụng trên cầu khuẩn gram dương, như *Staph. aureus* sinh ra beta lactamase, vi khuẩn ưa khí và kị khí gram âm (trừ *Pseudomonas*).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Với tazobactam

Tazobactam 375mg phối hợp với Piperacilin 3g (biệt dược *Zosyn*). Phổ tác dụng trên các vi khuẩn *E. coli, Gonococci, Streptococci* và *H. influenzae.* Không có tác dụng trên *Enterobacter và Pseudomonas*.

Liều dùng của các dạng chế phẩm phối hợp này được tính theo liều của các penicilin phối hợp với nó.

PHENICOL

1. CLORAMPHENICOL

Cloramphenicol tự nhiên được phân lập từ *Streptomyces venezuelae* vào năm 1947. Hiện nay, cloramphenicol dùng trong lâm sàng chủ yếu lấy từ nguồn tổng hợp.

Dược động học

Hấp thu cả qua đường uống và đường tiêm. Sau khi uống liều 1 gam khoảng 2 – 3 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu là 10 – 13µg/mL. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 50%, phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, qua nhau thai, sữa mẹ và dịch não tuỷ (nồng độ thuốc ở dịch não tuỷ bằng 60% trong huyết tương, nếu màng não bị viêm thì đạt nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương). Thuốc chuyển hoá ở gan, tạo chất chuyển hoá không còn hoạt tính. Thải chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 4 giờ.

Phổ tác dụng và cơ chế tác dụng

Cloramphenicol là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng lên nhiều vi khuẩn gram dương và âm. Thuốc có tác dụng tốt với *Salmonella, Salmonella typhi, Shigella, Vibrio cholerae* và các vi khuẩn kị khí gram âm như *Bacteroides fragilis*, nhưng không có tác dụng trên *P. aeruginosa*. Thuốc cũng có tác dụng với *Rickettsia, Brucella, Klebsiella*, các xoắn khuẩn, virus lớn.

Cơ chế: là kháng sinh kìm khuẩn, ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn do gắn vào phần 50S của ribosom (xem mục 3.2 – Bài "Đại cương về kháng sinh").

Chỉ định

- Các nhiễm khuẩn ở đường tiêu hoá: bệnh thương hàn, phó thương hàn, lị trực khuẩn và bệnh tả.
- Viêm màng não do vi khuẩn gram âm, nhất là *Haemophilus*.
- Các nhiễm khuẩn nặng ở đường hô hấp, tiết niệu.
- Các bệnh do vi khuẩn nội bào *Brucella, Rickettsia, Klebsiella*.
- Dùng tại chỗ điều trị các nhiễm khuẩn ở mắt, tai.

Cloramphenicol dùng toàn thân chỉ sử dụng giới hạn trong các trường hợp mà các kháng sinh khác ít độc hơn bị chống chỉ định hoặc bị kháng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

Thường nặng và nguy hiểm hơn các kháng sinh khác.

- Suy tuỷ: giảm hồng cầu lưới, mất khả năng liên kết với sắt, gây thiếu máu bất sản... hay gặp khi dùng liều cao. Cần theo dõi công thức máu trước và trong khi trị liệu, không nên dùng thuốc quá 3 tuần.
- Hội chứng xanh xám "Grey baby syndrom" thường gặp ở trẻ sơ sinh, nhất là trẻ đẻ non. Nguyên nhân là do trẻ thiếu UDP - glucuronyl transferase ở gan, nên thuốc không được chuyển hoá. Mặt khác, chức năng thận chưa hoàn chỉnh nên chậm thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể. Kết quả là thuốc tích luỹ lâu và gây độc cho cơ thể.
- Các tác dụng không mong muốn khác: rối loạn tiêu hoá, viêm dây thần kinh ngoại biên, viêm da, viêm mạch...

Chống chỉ định

- Suy tuỷ, giảm bạch cầu, tiểu cầu.
- Người mang thai, trẻ em dưới 5 tháng tuổi.
- Người mẫn cảm với thuốc.

Tương tác thuốc

- Cloramphenicol ức chế enzym gan, nên làm tăng tác dụng của một số thuốc khi dùng đồng thời: phenytoin, tolbutamid, clopropamid, dicoumarin...
- Các thuốc gây cảm ứng enzym, như phenobarbital, rifampicin làm giảm tác dụng của cloramphenicol.
- Ngoài ra, khi phối hợp cloramphenicol với các macrolid, lincosamid, aminosid thì tác dụng kháng khuẩn bị giảm do các kháng sinh này có cùng đích tác dụng, khi dùng cùng nhau sẽ cạnh tranh vị trí gắn với receptor.

Chế phẩm và liều dùng

Cloramphenicol (*Clorocid*), viên nén, nang 250 và 500mg; thuốc bột pha tiêm 1g; thuốc mỡ 1,5 và 2%, dung dịch nhỏ mắt 0,4%.

Đường uống: Người lớn 250 – 500mg × 2 – 4 lần/24h. Trẻ em 50 mg/kg/24h, chia 2 – 4 lần. Tiêm bắp: 1 – 3g/24h, chia nhiều lần.

2. THIAMPHENICOL

- Thiamphenicol là dẫn xuất tổng hợp, cấu trúc khác cloramphenicol do nhóm nitro thơm trong phân tử được thay bằng nhóm methyl sulfon.
- Phổ tác dụng, cơ chế tác dụng tương tự như cloramphenicol, nhưng có một số ưu điểm sau:
  + Thấm nhiều vào phế quản nên hay dùng điều trị các nhiễm khuẩn ở phổi, khí phế quản nhất là khi vi khuẩn đã kháng các kháng sinh khác.
  + Ít chuyển hoá ở gan nên ít gây hội chứng xanh xám ở trẻ sơ sinh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính nên còn được dùng trị nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục.

– Liều dùng:

Người lớn: uống: 500mg × 3 – 4 lần/24h. Tiêm: 750 – 1500mg/24h.

Trẻ em: 20mg/kg/24h, chia nhiều lần.

TETRACYCLIN

1. CÁC TETRACYCLIN TỰ NHIÊN

Các tetracyclin tự nhiên được phân lập từ các loài *Streptomyces* (oxytetracyclin lấy từ *Strep. rimosus*, clotetracyclin lấy từ *Strep. aureofaciens).* Các tetracyclin đều có cấu trúc cơ bản là vòng octahydronaphtaxen.

Dược động học

Hấp thu qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng khoảng 70% khi uống thuốc vào lúc đói. Thức ăn làm giảm hấp thu thuốc tới 50%. Các thức uống hoặc các thuốc có chứa các ion hoá trị II và III như Ca^{++}, Mg^{++}, Al^{+++} làm giảm hấp thu thuốc. Sau khi uống 1 – 4 giờ thuốc sẽ đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể (trừ dịch não tuỷ), qua được nhau thai và sữa mẹ với nồng độ cao. Đặc biệt thuốc gắn mạnh vào xương, răng. Thuốc chuyển hoá ở gan và thải chủ yếu qua phân, một phần thải qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 6 – 12 giờ.

Phổ tác dụng và cơ chế tác dụng

Tetracyclin nguyên là kháng sinh có phổ tác dụng rất rộng, tác dụng lên nhiều vi khuẩn gram âm và dương, cả ưa khí và kị khí, xoắn khuẩn và vi khuẩn nội bào *Clamydia, Rickettsia, Mycoplasma*. Thuốc cũng có tác dụng lên cả các virus mắt hột, sinh vật đơn bào và ký sinh trùng sốt rét.

Tuy nhiên, hiện nay ít dùng nhất là các bệnh do vi khuẩn gram dương vì tỉ lệ kháng thuốc rất cao.

Cơ chế tác dụng: ức chế tổng hợp protein của tế bào vi khuẩn do gắn vào phần 30S của ribosom (xem mục 3.2 – Bài "Đại cương về kháng sinh").

Chỉ định

Hiện nay chủ yếu dùng trong các trường hợp sau:

– Bệnh do vi khuẩn nội bào, bệnh dịch tả, dịch hạch, đau mắt và trứng cá.

– Ngoài ra, tetracyclin còn được phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị loét dạ dày tá tràng (diệt *Helicobacter pylori*), các bệnh do sinh vật đơn bào, ký sinh trùng sốt rét và các vi khuẩn kháng thuốc khác.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp nhất là rối loạn tiêu hoá, bội nhiễm nấm ở miệng, thực quản và nấm *Candida* âm đạo.
- Làm xương, răng ở trẻ em kém phát triển và biến màu (kể cả khi người mang thai và thời kỳ cho con bú dùng thuốc).
- Các tác dụng không mong muốn khác là mày đay, ban đỏ, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm chức năng gan thận, tăng áp lực nội sọ...

Chống chỉ định

- Trẻ em dưới 9 tuổi.
- Người mang thai (đặc biệt ba tháng cuối của thai kỳ), thời kỳ cho con bú.
- Người mẫn cảm với thuốc.

Tương tác thuốc

Các đồ ăn thức uống và thuốc có chứa các kim loại hoá trị II, III như sữa, thuốc nhuận tràng, thuốc kháng acid, các thuốc bổ có chứa Fe^{++}, Ca^{++}... làm giảm tác dụng của các tetracyclin vì các ion kim loại này tạo chelat với tetracyclin.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén, nang 250mg. Thuốc mỡ tra mắt 1%.
- Liều dùng: Người lớn: 250 – 500mg × 3 – 4 lần/24h. Trẻ em trên 8 tuổi: 25 – 50mg/kg/24h chia 2 – 4 lần.

Thuốc nên uống trước khi ăn và uống ở tư thế đứng.

2. CÁC TETRACYCLIN BÁN TỔNG HỢP

2.1. Doxycyclin

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng trên 90%, vì vậy ít gây rối loạn tiêu hoá hơn tetracyclin. Sự hấp thu của thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thuốc dùng được cả qua đường tiêm tĩnh mạch. Thải trừ chủ yếu qua mật nên có thể dùng được cho người bị suy thận, thời gian bán thải kéo dài, nên chỉ cần dùng ngày một lần.

Chỉ định

Tương tự tetracyclin, thuốc đặc biệt hay dùng điều trị bệnh trứng cá.

Tác dụng không mong muốn và chống chỉ định

So với tetracyclin thì doxycyclin ít độc, ít tác dụng không mong muốn hơn, thuốc ít gắn vào xương, răng nhưng vẫn không dùng cho trẻ em dưới 9 tuổi, người mang thai và thời kỳ cho con bú.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

Tetradox, Doxin, Cyclidox, viên nang, viên nén 100mg. Ống tiêm 100mg. Hỗn dịch 10mg/mL.

Người lớn: 100 – 200mg/24h, chia 1 – 2 lần.

Trẻ em trên 9 tuổi: 4mg/kg/24h.

2.2. Minocyclin

Minocyclin cũng có các đặc điểm tương tự tetracyclin, nhưng bền vững hơn nên chủ yếu dùng điều trị tụ cầu đã kháng tetracyclin khác. Thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, khuếch tán tốt vào các mô.

Nhược điểm: minocyclin tan nhiều trong lipid nên thường gây ra các tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương như nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi. Các tác dụng không mong muốn khác cũng tương tự tetracyclin.

Liều dùng: Người lớn: 100mg × 2 lần/24h.

Trẻ em trên 9 tuổi: 4mg/kg/24h, chia 2 lần.

2.3. Các thuốc khác

Tương tự tetracyclin, nhưng có một số điểm riêng:

Methylencyclin: hấp thu tốt qua đường uống, thải trừ rất chậm và tác dụng kéo dài.

Rolitetracyclin: hoà tan tốt trong nước, không hấp thu qua đường uống, chủ yếu dùng tiêm tĩnh mạch.

Lymecyclin: dễ tan, hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, đạt nồng độ cao ở các mô nhất là phổi, gan, thận. Thuốc dung nạp tốt và ít gây tổn hại tới hệ vi khuẩn có ích ở ruột.

Một số thuốc khác: demeclocyclin, amicyclin, sancyclin, mepicyclin.

MACROLID VÀ LINCOSAMID

1. MACROLID

Macrolid đầu tiên là erythromycin, được phân lập từ xạ khuẩn *Streptomyces erythreus*. Sau đó dựa vào cấu trúc của erythromycin, người ta đã tổng hợp ra các macrolid có nhiều ưu điểm hơn.

Cấu trúc cơ bản của các macrolid đều có vòng macrocyclolacton. Các macrolid chỉ khác nhau ở nhóm chức và số lượng nguyên tử carbon ở vòng lacton.

1.1. Erythromycin

Dược động học

Erythromycin chỉ có tác dụng khi ở dạng base nhưng khi uống thì dạng base bị mất hoạt tính bởi acid dịch vị. Hơn nữa, dạng base rất đắng, không tan trong nước nên thường dùng dạng muối và ester (như erythromycin stearat,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

erythromycin ethylsuccinat...) hoặc bào chế erythromycin dưới dạng viên bao tan trong ruột. Khi vào cơ thể, các dạng này sẽ thuỷ phân tạo ra dạng base để phát huy tác dụng. Thuốc hấp thu được qua đường uống và trực tràng. Sinh khả dụng của erythromycin thay đổi từ 30 – 60% tùy theo dạng bào chế. Dạng muối gluceptat và lactobionat dễ tan trong nước nên có thể dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Sau khi uống 500mg khoảng 1 – 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương 0,5 – 1,9µg/mL. Thuốc liên kết với protein huyết tương 70 – 90%, phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể, vào cả dịch gỉ tai giữa, tinh dịch, tuyến tiền liệt, nhau thai và sữa mẹ. Thuốc đạt nồng độ cao ở gan, mật và lách, nhưng hầu như không vào dịch não tuỷ (đây cũng là điểm chung của các macrolid). Erythromycin và các macrolid đều chuyển hoá qua gan và thải trừ chủ yếu qua phân (riêng clarithromycin thải qua nước tiểu).

Phổ tác dụng và cơ chế tác dụng

Erythromycin và các macrolid nói chung có phổ tác dụng trung bình, chủ yếu tác dụng lên vi khuẩn gram dương, như *Streptococcus, Staphylococcus, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Corynebacterium diphteriae*... Chỉ có tác dụng lên một số ít vi khuẩn gram âm tương tự như penicilin.

Ưu điểm của erythromycin và các macrolid so với các kháng sinh khác là có tác dụng với các vi khuẩn nội bào *Mycoplasma, Clamydia, Rickettsia, Brucella, Legionella*, các xoắn khuẩn *Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi*, vi khuẩn cơ hội *Mycobacterium kansasii.*

Erythromycin hầu như không có tác dụng trên vi khuẩn ưa khí gram âm.

Cơ chế tác dụng: ức chế tổng hợp protein của tế bào vi khuẩn do gắn vào phần 50S của ribosom, ngăn cản phản ứng chuyển vị (xem mục 3.2. - Bài "Đại cương về kháng sinh").

Chỉ định

Điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm bao gồm:

- Các nhiễm khuẩn hô hấp, da, mô mềm, hệ tiết niệu - sinh dục.
- Dự phòng thấp khớp cấp (thay thế penicilin).

Tác dụng không mong muốn

Erythromycin ít độc, ít tác dụng không mong muốn nên thường được sử dụng trong khoa nhi.

Các tác dụng không mong muốn phổ biến là rối loạn tiêu hoá như: nôn nao, khó chịu, đau bụng, tiêu chảy. Ngoài ra có thể gặp các phản ứng dị ứng, viêm gan, vàng da, loạn nhịp, điếc có hồi phục.

Để hạn chế sự khó chịu ở đường tiêu hoá, nên dùng thuốc sau khi ăn.

Chống chỉ định

- Viêm gan, rối loạn porphyrin.
- Mẫn cảm với thuốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tương tác thuốc

- Erythromycin và các macrolid 14 cacbon gây ức chế enzym chuyển hoá thuốc ở microsom gan của nhiều thuốc, như theophylin, methylprednisolon, ergotamin, lovastatin, carbamazepin, acid valproic và hiệp đồng tác dụng với các thuốc warfarin, bromocriptin, digoxin. Hậu quả của các tương tác trên là làm tăng tác dụng và độc tính của thuốc phối hợp. Đặc biệt khi phối hợp với các chất gây độc với tim như terfenadin, astemizol có thể gây xoắn đỉnh.
- Ngược lại, nếu phối hợp với các kháng sinh macrolid khác hoặc lincosamid thì sẽ làm giảm tác dụng kháng khuẩn vì có sự cạnh tranh vị trí tác dụng.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

Erythromycin (*Erythrocin, Adamycin*), bột pha hỗn dịch uống 125mg/5mL; viên nén, viên nang, viên bao tan trong ruột 250 và 500mg.

Các dạng dùng ngoài: thuốc tra mắt 0,5% (*Acneryne*), dung dịch nước, dung dịch cồn (*Eryfluid*), kem, thuốc mỡ (*Erythrogen*) 2%, 4%.

- Liều dùng:

Người lớn: 1 – 2g/24h, chia 2 – 4 lần.

Trẻ em: 30mg/kg/24h.

1.2. Spiramycin

Dược động học

Hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn qua đường tiêu hoá, thức ăn không ảnh hưởng tới sự hấp thu thuốc. Thuốc phân phối nhiều vào dịch phế quản, phổi, nước bọt, các xoang, xương, khớp và sữa mẹ nhưng không vào dịch não tuỷ. Thuốc liên kết với protein kém (10%), chuyển hoá ở gan và thải chủ yếu qua phân, thời gian bản thải khoảng 8 giờ.

Phổ kháng khuẩn

Phổ tác dụng tương tự erythromycin nhưng rộng hơn và hiệu lực cũng mạnh hơn. Có tác dụng cả *với Toxoplasma gondii, Branhamella catarhalis* và *Streptococcus* nhạy cảm với methicilin.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn ở đường hô hấp.

Nhiễm khuẩn ở da, cơ, xương; nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục.

Phòng ngừa viêm màng não do mô não cầu.

Dự phòng thấp tim cấp ở bệnh nhân dị ứng với penicilin.

Nhiễm *Toxoplasma* ở người mang thai.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.3. Clarithromycin

Clarithromycin có thời gian bán thải kéo dài hơn erythromycin và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, cho nên có lợi cho các nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục hơn các thuốc khác trong nhóm.

Clarithromycin tác động trên các vi khuẩn *Staphylococcus, Streptococcus, H. pylori* và các vi khuẩn cơ hội mạnh hơn erythromycin. Vì vậy, ngoài chỉ định giống erythromycin thì còn dùng diệt *H. pylori* và điều trị nhiễm vi khuẩn cơ hội ở bệnh nhân AIDS.

Chế phẩm và liều dùng:

Claritex, Klacid, viên 250mg, 500mg; hỗn dịch 125mg/5mL.

Người lớn: 250 – 500mg × 2 lần/24h.

Trẻ em: 7,5mg/kg × 2 lần/24h.

1.4. Roxithromycin

Roxithromycin hấp thu mạnh và ổn định ở pH dạ dày, sinh khả dụng qua đường uống tốt hơn erythromycin nên ít gây rối loạn tiêu hoá hơn.

Thuốc có tác dụng lên cả Haemophilus influenzae, Ureaplasma urealyticum, Vibrio cholaerae, Enterococcus faecalis và các Staphylococcus, Streptococcus đã kháng erythromycin.

Chế phẩm và liều dùng

- *Rulid*, viên nén 50, 100 và 150mg; gói bột 50mg.

  Người lớn: 300mg/24h, chia 2 lần. Trẻ em: 5 – 8mg/kg/24h, chia 2 lần.
- *Rovamycin*, viên nén 1,5 và 3 triệu đơn vị; bột pha hỗn dịch uống 0,375 và 0,75 triệu IU.

  Người lớn: 6 – 9 triệu IU/24h, chia 2 – 3 lần.

  Trẻ em: 0,75 – 3 triệu IU/24h, chia 2 – 3 lần.

1.5. Azithromycin

Azithromycin hấp thu nhanh và phân bố rộng khắp cơ thể. Đặc biệt thuốc đạt nồng độ trong tế bào cao hơn trong huyết tương (từ 10 - 100 lần) vì vậy dùng điều trị nhiễm vi khuẩn nội bào tốt. Thức ăn làm giảm hấp thu thuốc.

Thuốc có tác dụng mạnh trên *H. influenzae, M. catarhalis, Neisseria*, vi khuẩn nội bào, vi khuẩn cơ hội ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS.

Chế phẩm và liều dùng

Azithromycin (*Zithromax, Azithromax, Aziwok*), viên nang, nén 125mg, 250mg và 500mg; hỗn dịch uống 250mg/5mL.

Người lớn: ngày đầu 500mg/24h, chia 1 – 2 lần. Các ngày sau 250mg/24h, đợt 5 ngày (hoặc 500mg/lần/24 giờ × 3 ngày).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.6. Các thuốc khác

Dirithromycin, josamycin, flurithromycin, midecamycin, rokitamycin, virginiamycin cũng tương tự các macrolid trên.

2. LINCOSAMID

Nhóm này gồm 2 thuốc chính là clindamycin và lincomycin. Các chất này có cấu trúc hoá học khác với các macrolid nhưng do có phổ tác dụng và cơ chế tác dụng tương tự các kháng sinh macrolid nên nhiều tài liệu xếp chung vào nhóm macrolid. Đặc điểm nổi bật của nhóm là xâm nhập vào mô xương tốt hơn và tác dụng tốt trên vi khuẩn kị khí.

2.1. Clindamycin

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường uống và đường tiêm. Qua đường uống hấp thu gần như hoàn toàn. Sau khi uống khoảng 1 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc khuếch tán tốt vào các mô và dịch cơ thể, xâm nhập được cả vào các mô xương, qua được nhau thai và sữa mẹ nhưng ít vào dịch não tuỷ. Thuốc liên kết với protein huyết tương trên 90%, chuyển hoá ở gan, thải chủ yếu qua phân, thời gian bán thải 2 – 3 giờ.

Phổ tác dụng

- Tương tự erythromycin, clindamycin tác dụng chủ yếu trên vi khuẩn ưa khí gram dương như: *Streptococcus pyogenes, Strep. viridans, Pneumococcus, Staph. aureus* nhạy cảm với methicilin. Trên vi khuẩn kị khí, clindamycin tác dụng tốt hơn macrolid.
- Vi khuẩn ưa khí gram âm thường kháng clindamycin.

Chỉ định

Các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn kị khí và ưa khí nhạy cảm.

- Nhiễm khuẩn hô hấp: viêm phổi, áp xe phổi, viêm xoang, viêm tai...
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng: viêm màng bụng, áp xe hoặc phẫu thuật.
- Nhiễm khuẩn vùng khung chậu và đường sinh dục.
- Nhiễm khuẩn huyết.
- Nhiễm khuẩn xương khớp.
- Dự phòng viêm màng trong tim hoặc nhiễm khuẩn do cấy ghép cơ quan.
- Bệnh trứng cá do vi khuẩn đã kháng các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn

- Gây viêm ruột kết màng giả do bội nhiễm *Clostridium difficile*: đau bụng, tiêu chảy kéo dài.
- Tác dụng không mong muốn khác: buồn nôn, nôn, viêm thực quản, ban da, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng aminotransferase gan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

Dalacin C, viên nang 75, 150 và 300mg, dung dịch uống 1%; dạng thuốc tiêm 300mg/2mL, 600mg/4mL và 900mg/6mL.

Dạng dung dịch dùng ngoài 1% (*Dalacin T*) điều trị trứng cá.

- Liều dùng:

Người lớn: 600 – 1200mg/24h, chia 2 – 4 lần.

Trẻ em: 10 – 40mg/kg/24h.

2.2. Lincomycin

Thuốc có thể dùng đường uống và đường tiêm. Thức ăn làm giảm hấp thu thuốc, nên cần uống cách xa bữa ăn. Thời gian bán thải kéo dài hơn clindamycin (thời gian bán thải khoảng 5 giờ). Nói chung, lincomycin có các đặc điểm tác dụng tương tự clindamycin. Tuy nhiên hiệu lực kém clindamycin và độc hơn.

Chế phẩm: *Lincocin*, viên 250 và 500mg; ống tiêm 300 và 600mg.

Liều dùng: Uống: 500mg × 3 lần/24h.

Tiêm bắp, tĩnh mạch: 600mg – 1000mg/24h, chia 1 – 2 lần.

AMINOGLYCOSID VÀ SPECTINOMYCIN

1. AMINOGLYCOSID

1.1. Đặc điểm chung

Các aminoglycosid (còn gọi là aminosid) đều có chung một số đặc điểm sau:

- Không hấp thu qua đường tiêu hoá nên thường dùng đường tiêm.
- Hoạt phổ rộng, có tác dụng mạnh trên vi khuẩn gram âm, còn trên vi khuẩn gram dương thì tác dụng kém penicilin.
- Cơ chế tác dụng: gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom, gây biến dạng ribosom và tác động đến quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn (xem mục 3.2 – Bài "Đại cương về kháng sinh").
- Độc với thận và thần kinh thính giác.

Các thuốc thông dụng là: streptomycin, gentamicin, tobramycin, amikacin, kanamycin và neomycin.

1.2. Gentamicin

Gentamicin là hỗn hợp kháng sinh có cấu trúc gần nhau, được chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Micromonospora purpura, Micromonospora echnospora*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

Cũng như các aminosid khác, gentamicin ít hấp thu qua đường tiêu hoá nhưng hấp thu tốt qua đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm bắp 30 – 60 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc ít liên kết với protein huyết tương, duy trì tác dụng 8 – 12 giờ. Khuếch tán chủ yếu vào dịch ngoại bào, vào được nhau thai và sữa mẹ lượng nhỏ nhưng ít vào dịch não tuỷ kể cả khi màng não bị viêm. Gentamicin ít chuyển hoá trong cơ thể. Thải chủ yếu qua nước tiểu, khoảng 70% thuốc thải trừ trong vòng 24 giờ đầu. Thời gian bán thải 2 – 4 giờ và kéo dài hơn ở bệnh nhân suy thận, người cao tuổi hoặc trẻ sơ sinh.

Phổ tác dụng

Gentamicin có tác dụng chủ yếu trên các vi khuẩn ưa khí gram âm và một số ít vi khuẩn gram dương như liên cầu, phế cầu, tụ cầu (kể cả tụ cầu kháng methicilin và tụ cầu sinh penicilinase). Ngoài ra, gentamicin còn có tác dụng với một số *Actinomyces* và *Mycoplasma*.

Vi khuẩn kháng gentamicin: *Mycobacterium*, vi khuẩn kị khí và nấm.

Chỉ định

- Điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn gram âm mắc phải ở bệnh viện, như nhiễm khuẩn đường mật, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, viêm phổi, nhiễm khuẩn xương khớp, nhiễm khuẩn trong ổ bụng, nhiễm khuẩn tiết niệu và dự phòng phẫu thuật.
- Gentamicin thường được phối hợp với penicilin, quinolon, clindamycin và metronidazol để nâng cao hiệu lực kháng khuẩn.

Tác dụng không mong muốn

- Với thính giác: gây rối loạn tiền đình, ốc tai do đó làm rối loạn chức năng thính giác như ù tai, chóng mặt, giảm thính lực, điếc không hồi phục.
- Với thận: tổn thương, hoại tử ống thận hoặc viêm thận kẽ có hồi phục.
- Dị ứng: mày đay, ban da, viêm da tróc vảy, viêm miệng, sốc phản vệ.
- Các tác dụng không mong muốn khác: ức chế dẫn truyền thần kinh – cơ giống các chất cura, trường hợp nặng gây suy hô hấp, liệt cơ, liệt hô hấp.

Chống chỉ định

Người có tổn thương thận hoặc thính giác.

Dị ứng với gentamicin.

Tương tác thuốc

- Dùng đồng thời với các thuốc gây độc với thận như: các aminosid khác, vancomycin, cephalosporin, thuốc lợi tiểu furosemid hoặc acid ethacrynic sẽ tăng độc tính với thận.
- Với các thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh – cơ gây tăng nguy cơ giãn cơ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Gentamicin tương kị với penicilin, cephalosporin, furosemid, heparin và có phản ứng với các chất có pH kiềm hoặc với các thuốc không bền ở pH acid. Vì vậy không được trộn lẫn các thuốc này với gentamicin trong cùng một dung dịch tiêm truyền.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 2mg/mL, 10mg/mL, 40mg/2mL, 80mg/2mL và 160mg/2mL.

Người lớn và trẻ em: 3 - 5mg/kg/24h, chia 2 - 3 lần.

Giảm liều ở bệnh nhân suy thận, người cao tuổi và trẻ sơ sinh.

1.3. Streptomycin

Streptomycin được phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces griseus*.

Dược động học

Thuốc ít hấp thu qua đường tiêu hoá, nhưng không bị phá huỷ bởi acid dịch vị và bền vững với penicilinase. Thuốc chủ yếu dùng tiêm bắp, ngoài ra có thể dùng đường uống để diệt khuẩn tại đường tiêu hoá. Các đặc điểm khác tương tự gentamicin.

Phổ tác dụng

Tương tự gentamicin, tuy nhiên tác dụng với *Pseudomonas* kém gentamicin. Ưu điểm nổi bật của streptomycin là có tác dụng tốt trên trực khuẩn lao, nhất là vi khuẩn lao ở giai đoạn sinh sản nhanh.

Ngoài ra, thuốc còn tác dụng cả trên trực khẩn gây bệnh phong, dịch hạch và trực khuẩn đường ruột.

Chỉ định

– Hiện nay chủ yếu dùng điều trị bệnh lao và phải phối hợp với các thuốc.
– Các nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram âm, bệnh dịch hạch.
– Nhiễm khuẩn tiêu hoá, chuẩn bị cho phẫu thuật đường tiêu hoá.
– Phối hợp với nhóm penicilin để điều trị viêm màng trong tim do liên cầu.

Tác dụng không mong muốn

– Streptomycin gây độc với thính giác mạnh nhất trong nhóm, như rối loạn tiền đình, ốc tai, gây ù tai, giảm thính lực và điếc không hồi phục.
– Thuốc cũng gây độc với thận (mức độ nhẹ hơn gentamicin).
– Các tác dụng không mong muốn khác tương tự gentamicin.

Chế phẩm và liều dùng

– Chế phẩm: thuốc bột pha tiêm, lọ 1 gam dạng muối sulfat.
– Liều dùng:
  + Điều trị bệnh lao: 15 – 20mg/kg/24h, đợt điều trị ≥ 2 tháng, phối hợp với thuốc trị lao khác. (Xem thêm bài Thuốc điều trị lao).
  + Các bệnh khác: 1 – 2g/24h, chia 2 lần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.4. Tobramycin

Tobramycin thu được từ *Streptomyces tenebrarius*.

Tobramycin tác dụng mạnh hơn gentamicin 2 – 4 lần, nhất là trên *Pseudomonas aeruginosa*. Thuốc này được ưu tiên dùng diệt trực khuẩn mủ xanh và cũng thường phối hợp với các penicilin diệt trực khuẩn mủ xanh để tăng hiệu quả trị liệu.

Chế phẩm và liều dùng

Tobramycin (*Novamin, Tobracin, Nebcin, Tobrex*): dung dịch hoặc mỡ tra mắt 0,3 %. Lọ hoặc ống tiêm 25, 75 và 80mg.

Người lớn: 2 – 3mg/kg/24h, chia 2 – 3 lần, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Trẻ em: 3 – 4mg/kg/24h.

1.5. Neomycin

Neomycin ít hấp thu qua đường tiêu hoá và do có độc tính cao với thận và thần kinh thính giác nên chủ yếu dùng ngoài điều trị tại chỗ (thường phối hợp với bacitracin, polymyxin) hoặc uống để diệt vi khuẩn ưa khí ở ruột chuẩn bị cho phẫu thuật tiêu hoá.

Chế phẩm và liều dùng

Framycetin, Neomin, Negamycin, viên nén 500mg, thuốc tra mắt, kem, mỡ bôi ngoài da các hàm lượng.

Uống 1g × 3 – 4 lần/24h, dùng 1 – 2 ngày trước khi phẫu thuật.

1.6. Amikacin

Amikacin bền vững, có khả năng kháng các enzym làm bất hoạt gentamycin và tobramycin, có tác dụng với trực khuẩn lao và không kháng chéo với streptomycin. Do đó, thuốc thường được dùng điều trị bệnh lao hoặc điều trị các bệnh nhiễm vi khuẩn gram âm kháng các aminosid khác.

Chế phẩm và liều dùng

Amikacin (*Amiklin*), lọ tiêm 50mg/mL, 250mg/2mL, 500mg/4mL

Tiêm bắp, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da: 15mg/kg/24h, chia 2 – 3 lần. Không tiêm tĩnh mạch trực tiếp.

1.7. Các thuốc khác

Kanamycin (*Tokomycin*), netilmicin (*Netillin*), arbekacin (*Habekacin*), astomicin (*Fostimicin*), bekanamicin (*Kanendox*), dibekacin (*Dikacin*), micronomicin (*Sagamicin*), sisomicin (*Sisilin*).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. SPECTINOMYCIN

Spectinomycin (*Trobicin*) có cấu trúc và cơ chế tác dụng gần giống các aminoglycosid.

Thuốc kháng nhiều loại vi khuẩn gram dương và gram âm in vitro. Tuy nhiên, trên thực tế spectinomycin chỉ được dùng để điều trị lậu trên những người bị dị ứng penicilin hoặc điều trị lậu kháng thuốc. Thuốc hấp thu nhanh sau khi tiêm bắp, thường dùng liều duy nhất 2g (hoặc 40mg/kg).

PEPTID

1. GLYCOPEPTID

1.1. Vancomycin

Vancomycin là kháng sinh glucopeptid 3 vòng, được phân lập từ *Streptomyces orientalis.*

Dược động học

Vancomycin ít hấp thu qua đường tiêu hóa, thuốc không dùng được qua đường tiêm bắp vì gây hoại tử nơi tiêm, chủ yếu dùng tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương, liên kết với protein huyết tương khoảng 55%. Thuốc phân bố nhiều vào dịch ngoại bào và đạt được nồng độ điều trị. Thuốc ít vào dịch não tuỷ trừ khi màng não bị viêm. Thải chủ yếu qua thận, thời gian bán thải khoảng 6 giờ.

Phổ tác dụng và cơ chế tác dụng

Vancomycin là kháng sinh diệt khuẩn, có phổ hẹp, chỉ có tác dụng trên vi khuẩn gram dương, đặc biệt là *Streptococcus và Staphylococcus*, kể cả chủng đã kháng methicilin.

Các vi khuẩn nhạy cảm khác: Bacillus anthracis, Corynebacterium diphteriae, Clostridium dificile, Clostridium tetani.

Vancomycin không có tác dụng trên vi khuẩn gram âm, vi khuẩn lao.

Cơ chế: ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn (xem mục 3.1 – Bài "Đại cương về kháng sinh").

Chỉ định

- Đường uống:
- Trị viêm ruột kết màng giả thứ phát do kháng sinh.
- Diệt vi khuẩn ở đường tiêu hoá.
- Đường tiêm:

Trị các nhiễm khuẩn nặng do *Staphylococcus* và *Streptococcus* như viêm màng bụng, viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn do phẫu thuật và các nhiễm khuẩn ở người suy giảm miễn dịch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

- Hay gặp nhất là viêm tĩnh mạch và phản ứng giống dị ứng khi dùng đường tĩnh mạch (sốt phát ban, ngứa, chóng mặt, hạ huyết áp...) do giải phóng nhiều histamin. Khắc phục bằng cách tiêm, truyền thật chậm hoặc dùng kháng histamin trước để dự phòng.
- Với tai: giảm thính lực, có thể gây điếc.
- Với thận: dùng đơn độc thuốc ít gây độc với thận, nhưng nếu phối hợp với aminosid thì độc tính trên thận tăng lên nhiều.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng với người suy thận và người có tiền sử bị điếc.

Chế phẩm và liều dùng

Vancomycin (*Diatracin, Vancolin*): viên 125mg và 250mg, bột pha tiêm lọ 500mg và 1000mg.

Đường tiêm:

Người lớn: 500mg/lần × 4 lần/24h hoặc 1000mg/lần × 2 lần/24h.

Trẻ em: 10mg/kg/lần, cứ 6 giờ tiêm 1 lần.

Đường uống: người lớn 500mg – 2000mg/24h, chia 3 – 4 lần.

1.2. Teicoplanin

Teicoplanin được phân lập từ *Actinomyces teicomyceticus*. Ít hấp thu qua đường tiêu hoá, hấp thu tốt qua đường tiêm bắp và tĩnh mạch.

Phổ tác dụng tương tự vancomycin, chủ yếu trên vi khuẩn gram dương, nhất là *Streptococcus* và *Staphylococcus*. Teicoplanin có tác dụng tốt hơn vancomycin trên các vi khuẩn kị khí *Clostridium*.

Thuốc chủ yếu được dùng để thay thế vancomycin.

Liều dùng: khởi đầu 400mg/ngày, sau đó 200mg/ngày, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

1.3. Các thuốc khác

Daptomycin, ramoplanin cũng tương tự vancomycin.

2. POLYPEPTID

2.1. Các polymyxin

Các polymyxin hiện đang dùng trong lâm sàng là: polymyxin B (Polymyxin) được phân lập từ *Bacillus polymyxa*; polymyxin E (Colistin) được lấy từ *Bacillus colistinus*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

Các polymyxin không hấp thu qua đường tiêu hoá nên chỉ dùng đường uống để điều trị nhiễm khuẩn tiêu hoá. Thuốc dùng được đường tiêm bắp và tĩnh mạch. Sau khi tiêm bắp 2 – 3 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương, qua hàng rào sinh học kém. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 4 giờ. Bệnh nhân suy thận thải thuốc chậm, thuốc tích luỹ lâu trong cơ thể nên dễ bị ngộ độc.

Phổ tác dụng và cơ chế

Cả 2 chất đều có phổ hẹp và tương tự nhau, đều tác dụng trên vi khuẩn gram âm như: *E. coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Pasteurella,* đặc biệt là *Pseudomonas aeruginosa*. Các polymyxin không tác dụng trên vi khuẩn gram dương.

Cơ chế: thay đổi tính thấm màng tế bào vi khuẩn (xem mục 3.4 – Bài "Đại cương về kháng sinh").

Chỉ định

- Đường tiêm: điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn gram âm như nhiễm khuẩn nội tạng, nhiễm khuẩn huyết, tiết niệu, sinh dục, màng não...
- Đường uống điều trị nhiễm khuẩn tiêu hoá.
- Dùng tại chỗ điều trị viêm tai, mắt, da và niêm mạc.

Tác dụng không mong muốn

- Với thận: gây suy thận cấp, viêm ống thận cấp, bí tiểu tiện...
- Với thần kinh: chóng mặt, nhức đầu, rối loạn thị giác, mất phương hướng, dị cảm, ức chế thần kinh - cơ.
- Ngoài ra còn gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Chống chỉ định

- Suy thận nặng.
- Nhược cơ.
- Người mang thai, thời kỳ cho con bú.
- Người mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

Polymyxin (*Aerosporin*): bột pha tiêm 500.000 IU, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch 15.000 – 25.000 IU/kg/24 giờ.

Colistin (*Colymycin*): bột pha tiêm 500.000 IU, 1.000.000 IU; viên nén 1.500.000 IU, siro 250.000 IU/5mL.

Đường tiêm: Người lớn: 6.000.000 IU/24 giờ, chia 3 lần.
Trẻ em: 50.000 IU/kg/24h, chia 3 lần.

Đường uống: Người lớn: 1.500.000 – 3.000.000 IU/8 giờ.
Trẻ em > 15kg: 750.000 – 1.500.000 IU/8 giờ.
Trẻ em < 15kg: 250.000 – 500.000 IU/8 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các polymyxin rất độc, đặc biệt là polymyxin B, nên hạn chế dùng toàn thân mà chủ yếu dùng tại chỗ như thuốc nhỏ mắt, nhỏ tai, thuốc mỡ đơn thành phần hoặc phối hợp với các thuốc khác.

Ví dụ: phối hợp với neomycin trong các chế phẩm nhỏ tai (*Neosporin, Otosporin*); phối hợp với bacitracin và trimetoprim trong các chế phẩm nhỏ mắt (*Polyfax, Polytrim*)...

2.2. Bacitracin

Bacitracin được phân lập từ *Bacillus subtilis*. Bacitracin là polypeptid nhưng khác với polymyxin là tác dụng chủ yếu trên vi khuẩn gram dương kể cả *Staphylococus aureus* và *Streptomyces*. Thuốc ít tác dụng trên vi khuẩn gram âm.

Cơ chế tác dụng: ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn (xem mục 3.1 – Bài "Đại cương về kháng sinh").

Dùng đường tiêm, bacitracin gây độc với thận. Do thuốc có độc tính cao, không hấp thu qua đường tiêu hoá nên chỉ dùng tại chỗ trị viêm mắt, viêm da và niêm mạc (thường phối hợp với neomycin). Hiện nay còn có dạng viên ngậm để điều trị viêm miệng, hầu, họng.

2.3.Tyrothricin

Tyrothricin cũng tương tự bacitracin, chủ yếu tác dụng trên vi khuẩn gram dương. Thuốc gây độc với máu nên cũng chủ yếu dùng tại chỗ trị nhiễm khuẩn da và niêm mạc, dạng viên ngậm trị viêm họng.

QUINOLON

Là nhóm kháng sinh có nguồn gốc tổng hợp, được chia thành 2 thế hệ:

- Quinolon thế hệ I: gồm acid nalidixic, cinoxacin, oxolinic, pipemidic, piromidic, flumequin... Trong cấu trúc không có nhân piperidin và không có nguyên tử fluor. Quinolon thế hệ I có phổ tác dụng hẹp, chỉ tác dụng trên vi khuẩn gram âm và chủ yếu dùng điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu. Trong nhóm này, acid nalidixic được tìm ra đầu tiên, cũng là chất điển hình của nhóm.
- Quinolon thế hệ II: đều có nguyên tử fluor trong phân tử, nên còn được gọi là fluoroquinolon. Các quinolon thế hệ II có hoạt tính trên vi khuẩn gram âm mạnh hơn thế hệ I, đặc biệt là *Pseudomonas aeruginosa*; tác dụng nhanh và mạnh hơn do khả năng xâm nhập vào tế bào vi khuẩn cao hơn. Ngoài các vi khuẩn gram âm, chúng còn tác dụng lên cả vi khuẩn gram dương. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn toàn thân (tác dụng ở mức độ tuần hoàn và mô).

Cơ chế tác dụng: ức chế tổng hợp ADN của vi khuẩn do ức chế ADN gyrase (xem mục 3.3 – Bài "Đại cương về kháng sinh").

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1. ACID NALIDIXIC

Dược động học

Acid nalidixic hấp thu nhanh và gần hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Khi uống 1g sau khoảng 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương là 20 – 50μg/mL. Thuốc đạt được nồng độ cao trong nước tiểu (từ 25 – 250μg/mL trong khi đó hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm bị ức chế ở nồng độ ≤ 16μg/mL). Thuốc ít qua nhau thai và sữa mẹ. Trong cơ thể, acid nalidixic chuyển hoá một phần thành acid hydroxy nalidixic có hoạt tính kháng khuẩn giống chất mẹ. Thải chủ yếu qua nước tiểu, thải hết trong vòng 24 giờ.

Phổ tác dụng

Acid nalidixic chủ yếu tác dụng trên vi khuẩn ưa khí gram âm như: E.coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, trừ Pseudomonas aeruginosa.

Thuốc không có tác dụng trên vi khuẩn gram dương và vi khuẩn kị khí.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, sinh dục do các vi khuẩn gram âm, như viêm bàng quang, viêm bể thận, viêm niệu quản...

Nhiễm khuẩn đường tiêu hoá do vi khuẩn gram âm như viêm dạ dày, viêm ruột...

Tác dụng không mong muốn

Nói chung, thuốc dung nạp tốt, tác dụng không mong muốn có thể gặp là nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn thị giác, tiêu chảy, buồn nôn, phát ban, đau xương khớp, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu (ở người thiếu enzym G6PD).

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với thuốc.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

Bệnh nhân suy thận, rối loạn tạo máu, động kinh, tăng áp lực sọ não.

Tương tác thuốc

Acid nalidixic có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương, tăng tác dụng của theophylin, cafein, dẫn xuất coumarin, cyclosporin...

Nitrofurantoin, các chất kiềm hoá nước tiểu và các thuốc kháng acid dạ dày làm giảm tác dụng của acid nalidixic.

Chế phẩm và liều dùng

Negram, Negradixid, viên nén, viên nang 500mg.

Người lớn: 1g × 4 lần/24h × 7 ngày (hoặc 1g × 2 lần/24 h × 14 ngày).

Trẻ em trên 3 tháng: 50mg/kg/24h, chia 4 lần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. FLUOROQUINOLON

Dược động học

Fluoroquinolon hấp thu nhanh và dễ dàng qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng khoảng 70 – 95%. Thức ăn và các thuốc kháng acid làm chậm hấp thu thuốc. Phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể. Ít qua hàng rào máu não ở người bình thường nhưng khi màng não bị viêm thì xâm nhập tốt hơn. Qua được nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ chủ yếu qua thận, thời gian bán thải từ 3 giờ (norfloxacin, ciprofloxacin) đến 10 giờ (pefloxacin, fleroxacin), hoặc trên 10 giờ (sparfloxacin) và kéo dài hơn nếu bệnh nhân suy thận. Các thuốc có thời gian bán thải kéo dài như levofloxacin, lomefloxacin, sparfloxacin chỉ dùng 1 lần/ngày.

Phổ tác dụng

Các fluoroquinolon có tác động mạnh trên vi khuẩn ưa khí gram âm như Enterobacter, E. coli, Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae, Haemophilus, Pseudomonas aeruginosa...

Ngoài ra, tác dụng trên một số cầu khuẩn gram dương (chủ yếu là Staphylococcus, Streptococcus) và vi khuẩn nội bào.

Thuốc ít tác dụng trên vi khuẩn kị khí.

Chỉ định

Các nhiễm khuẩn do vi khuẩn ưa khí gram âm và vi khuẩn gram dương nhạy cảm.

- Các nhiễm khuẩn đường tiết niệu, sinh dục, đường tiêu hoá, hô hấp.
- Các nhiễm khuẩn xương, khớp, mô mềm.
- Các nhiễm khuẩn khác: viêm màng não, viêm màng trong tim, viêm màng bụng, nhiễm khuẩn huyết.

Nói chung, nhóm này nên dùng cho các nhiễm khuẩn nặng và các nhiễm khuẩn đã kháng các thuốc thông thường.

Tác dụng không mong muốn

- Tiêu hoá: gây rối loạn tiêu hoá như buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy.
- Xương khớp: gây đau nhức, kém phát triển xương khớp nhất là ở tuổi đang phát triển (do thuốc chuyển hoá ở sụn liên hợp, gây tổn thương sụn).
- Thần kinh: nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, có trường hợp kích động, động kinh nhất là khi dùng cùng với theophylin.
- Máu: tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu đa nhân, giảm tiểu cầu, thiếu máu.
- Các tác dụng không mong muốn khác: nhạy cảm với ánh sáng, các phản ứng dị ứng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với thuốc.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Trẻ em dưới 16 tuổi.

Tương tác thuốc

- Thuốc làm chậm hấp thu các fluoroquinolon: các antacid, các chế phẩm có chứa kim loại hoá trị II và III như sắt, magnesi, kẽm, các thuốc chống ung thư (vincristin, cyclophosphamid, doxorubicin)...
- Thuốc chống viêm không steroid (ibuprofen, indomethacin...) làm tăng tác dụng của quinolon do cạnh tranh liên kết với protein huyết tương.
- Quinolon ức chế enzym chuyển hoá, do đó làm tăng tác dụng của theophylin, thuốc chống đông máu đường uống...

Các thuốc chính (được tóm tắt trong Bảng 7.3).

Bảng 7.3. Tóm tắt đặc tính của fluoroquinolon

Tên thuốc (biệt dược)	Sinh khả dụng (%)	Nồng độ đỉnh trong huyết tương (µg/mL)	Thời gian bán thải (giờ)	Liều uống (24h)
Ciprofloxacin *(Ciprobay)*	70	2,4	3 -5	250 - 500mg × 2 lần
Enoxacin	90	2,0	3 -6	400 mg
Levofloxacin	95	5,7	5 -7	500mg
Lomefloxacin	95	2,8	8	400 mg
Norfloxacin *(Floxacin, Norocin)*	80	1,5	3,5 -5	400 mg × 2 lần
Ofloxacin *(Zanocin, Oflocet)*	95	2,9	5 -7	400 mg × 1 - 2 lần
Sparfloxacin	92		18	
Pefloxacin (*Peflacin*)				400mg × 2 lần

(*) Liều dùng còn tuỳ thuộc vào mức độ bệnh

TRIMETHOPRIM VÀ SULFAMETHOXAZOL

CO - TRIMOXAZOL

Là kháng sinh hỗn hợp gồm 2 chất: trimethoprim là kháng sinh tổng hợp dẫn xuất pyrimidin và sulfamethoxazol là sulfamid. Hai chất này thường phối hợp với nhau theo tỉ lệ 1 trimethoprim và 5 sulfamethoxazol. Sự phối hợp này tạo tác dụng hiệp đồng tăng cường làm tăng hiệu quả điều trị và giảm kháng thuốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

Trimethoprim tan trong lipid mạnh hơn sulfamethoxazol và có thể tích phân bố lớn hơn. Khi phối hợp trimethoprim với sulfamethoxazol theo tỉ lệ 1: 5 thì sẽ đạt được nồng độ trong huyết tương với tỉ lệ 1: 20, đây là tỉ lệ tối ưu cho tác dụng của thuốc.

Cả 2 chất đều hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng cao, đạt nồng độ trong huyết tương xấp xỉ đường tiêm tĩnh mạch. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể kể cả dịch não tuỷ. Cả 2 chất đều chuyển hoá ở gan và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu ở dạng nguyên vẹn và dạng đã chuyển hoá. Thời gian bán thải 9 – 11 giờ ở người bình thường và kéo dài hơn ở bệnh nhân suy thận.

Phổ tác dụng và cơ chế

Co – Trimoxazol có phổ kháng khuẩn rộng, tác dụng lên nhiều vi khuẩn ưa khí gram âm và dương bao gồm: *Staphylococcus, Streptococcus, Legionella pneumophilia, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, E. coli, Salmonella, Shigella, Enterobacter, Proteus mirabilis, Proteus indol dương tính, Klebsiella, Haemophilus influenzae...*

Các vi khuẩn kháng thuốc là: *Enterococcus, Campylobacter* và các vi khuẩn kỵ khí.

Cơ chế: ức chế tổng hợp acid folic của tế bào vi khuẩn (xem mục 1.3.3 Bài "Đại cương về kháng sinh").

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm:

- Nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục.
- Nhiễm khuẩn hô hấp: viêm phế quản, viêm phổi, viêm xoang, viêm tai giữa...
- Nhiễm khuẩn đường tiêu hoá.

Tác dụng không mong muốn

Thường do sulfamethoxazol gây ra.

- Tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm miệng, viêm lưỡi...
- Thận: viêm thận kẽ, suy thận, sỏi thận.
- Da: ban da, mụn phỏng, mày đay, hội chứng Stevens - Johnson và Lyell.
- Máu: thiếu máu hồng cầu to do thiếu acid folic, thiếu máu tan máu, giảm huyết cầu tố, nhất là người thiếu G6PD.
- Các tác dụng không mong muốn khác: vàng da ứ mật, tăng K^+ huyết, ù tai, ảo giác. Tiêm tĩnh mạch có thể gây viêm tĩnh mạch, tổn thương mô.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Suy gan, suy thận nặng.
- Thiếu máu hồng cầu to.
- Người mang thai, trẻ sơ sinh, trẻ đẻ non.

Chế phẩm và liều dùng

Bactrim, Biseptol, viên nén 960, 480, 240 và 120mg; hỗn dịch uống 48mg/mL; dung dịch tiêm truyền lọ 10 và 30 mL, hàm lượng 96mg/mL.

Người lớn: 480 – 960mg/lần × 2 lần/24h.

Trẻ em: 48mg/kg/24h, chia 2 lần.

Các thuốc tương tự

- Trimethoprim phối hợp với sulfadiazin.
- Tetroxoprim phối hợp với sulfadiazin.
- Các sản phẩm này cũng có các đặc tính tương tự co – trimoxazol về tỉ lệ phối hợp, dược động học, cơ chế, phổ tác dụng và các tác dụng không mong muốn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 7.4. Các vi khuẩn thường gây bệnh trên các cơ quan

Cơ quan	Vi khuẩn	Chủng gram	Cơ quan	Vi khuẩn	Chủng gram
Mắt	Neisseria gonorrheae	-	Tai	Haemophilus influenzae	-
	Chlamydia trachomatis	-		Streptococcus pneumoniae	+
	Staphylococcus aureus	+		Moraxella catarrhalis	-
	Haemophilus spp	-		Streptococcus pyogenes	+
	Streptococcus pneumoniae	+			
	Pseudomonas aeruginosa	-			
Miệng	Actinomyces	+	Thanh quản	Streptococcus pneumoniae	+
	Vi khuẩn kị khí	+		Moracella catarrhalis	-
Họng	Streptococcus pyogenes	+	Phổi	Streptococcus pneumoniae	+
	Corynebacterium diphteriae	+		Mycoplasma pneumoniae	
	Corynebacterium hemolyticum	+		Legionella spp	
	Neisseria gonorrhoeae	-		Chlamydia pneumoniae	
	Pseudomonas spp	-		Mycobacterium tuberculosis	
				Enterobacteriaceae	-
Phổi (áp xe)	Vi khuẩn kị khí các loại	+/-	Xương (viêm tuỷ xương)	Staphylococcus aureus	+
	Staphylococcus aureus	+		Haemophilus influenzae	-
	Mycobacterium tuberculosis			Salmonella các loại	-
				Pseudomonas aeruginosa	-
Tim	Streptococcus viridans	+	Tiết niệu	Escherichia coli	-
	Staphylococcus aureus	+		Staphylococcus saphrophyticus	+
	Enterococci	+		Enterobacteriaceae	-
				Pseudomonas aeruginosa	-
Màng não	Streptococcus agalactiae	+	Màng bụng (viêm)	Enterobacteriaceae	-
	Escherichia coli	-		Bacteroides spp	-
	Streptococcus pneumoniae	+		Streptococci kị khí	+
	Haemophilus influenzae	-		Enterococci	+
	Neisseria meningitidis	-		Clostridium các loại	+
	Listeria monocytogenes	+			
Não (áp xe)	Vi khuẩn kị khí các loại	+/-	Da	Streptococcus pyogenes	+
	Staphylococcus aureus	+		Staphylococcus aureus	+
	Nocardia	-		Clostridium perfringens	+
				Pseudomonas spp	-
				Bacteroides spp	-
				Enterobacteriaceae	-
Xoang	Haemophilus influenzae	-	Máu	Staphylococcus aureus	+
	Moraxella catarrhalis	-		Enterobacteriaceae*	-
	Streptococcus pneumoniae	+		Pseudomonas aeruginosa	-
	Streptococcus pyogenes	+		Staphylococcus epidermidis	+
	Streptococci kị khí	+		Haemophilus influenzae	-
				Streptococcus pneumoniae	+
				Neisseria meningitidis	-

* Enterobacteriaceae. E.coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 7.5. Mối liên quan giữa vi khuẩn - bệnh và kháng sinh điều trị

Tên vi khuẩn	Bệnh	Kháng sinh lựa chọn	
		Lựa chọn 1	Lựa chọn 2
Cầu khuẩn gram dương			
Staphylococcus aureus (tụ cầu vàng)	Áp xe, nhiễm khuẩn huyết Viêm màng trong tim Viêm phổi Viêm xương tuỷ, viêm mô tế bào	Nafcilin (oxacilin)	Cephalosporin I, clindamycin, erythromycin, vancomycin
		Nếu kháng methicilin Vancomycin	Ciprofloxacin + Rifampicin
Streptococcus pyogenes	Viêm thanh quản, viêm xoang, viêm phổi, viêm tai giữa, viêm mô tế bào, nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm độc và các nhiễm khuẩn toàn thân khác	Penicilin Amoxicilin	Cephalosporin I, erythromycin, clindamycin, vancomycin
Streptococcus viridans Streptococcus bovis	Viêm màng trong tim Nhiễm khuẩn huyết	Penicilin G ± gentamycin	Ceftriaxon, vancomycin
Streptococcus agalactiae (nhóm B)	Nhiễm khuẩn huyết Viêm màng trong tim	Ampicilin (penicilinG) ± 1 aminosid	Cephalosporin I, vancomycin
	Viêm màng não		Ceftriaxon, cefotaxim, cloramphenicol
Streptococcus ưa khí	Nhiễm khuẩn huyết Viêm màng trong tim, viêm xoang, áp xe não và các áp xe khác	Penicilin G	Cephalosporin I Clindamycin Erythromycin Cloramphenicol
Streptococcus pneumoniae	Viêm phổi Viêm xoang Viêm tai Viêm xương	Nhạy cảm với penicilin Penicilin, amoxicilin	Cephalosporin I Co - trimoxazol
		Kháng penicilin Ceftriaxon, cefotaxim, Vancomycin	Clindamycin Cefotaxim, ceftriaxon
	Viêm màng trong tim Viêm não Các nhiễm khuẩn nặng	Nhạy cảm với penicilin Penicilin Cefotaxim, ceftriaxon	Vancomycin + rifampicin Cloramphenicol
		Kháng penicilin Vancomycin + cefotaxim Cefotaxim + rifampicin Vancomycin+rifampicin	Cloramphenicol
Enterococcus	Viêm màng trong tim Các nhiễm khuẩn nặng khác (nhiễm khuẩn huyết)	Gentamycin+penicilinG (ampicilin)	Vancomycin + gentamycin
	Nhiễm khuẩn đường niệu	Ampicilin (penicilin)	Vancomycin, ciprofloxacin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên vi khuẩn	Bệnh	Kháng sinh lựa chọn	
		Lựa chọn 1	Lựa chọn 2
Trực khuẩn gram dương ưa khí			
Bacillus anthracis	Viêm phổi mủ	Penicilin G	Erythromycin, doxycyclin, cephalosporin I, cioramphenicoi
Corynebacterium diphteria	Bạch hầu, viêm thanh quản, viêm phổi và các viêm khác	Erythromycin,	Clindamycin, cephalosporin I, rifampicin
Listeria monocytogenes	Tổn thương thần kinh (viêm màng não), nhiễm khuẩn huyết	Penicilin G (ampicilin) + gentamycin	Co -trimoxazol, erythromycin, cloramphenicol
Trực khuẩn gram dương kị khí			
Clostridium perfringens và các chủng khác	Hoại thư sinh hơi Ngộ độc thức ăn	Penicilin G	Cefoxitin, cefotetan, ceftizixim, clindamycin, imipenem
Clostridium tetani	Uốn ván	Penicilin G, vancomycin	Clindamycin, doxycyclin
Clostridium difficile	Viêm ruột kết màng giả	Metronidazol uống	Metronidazol uống
Cầu khuẩn gram âm			
Moraxella catarrhalis	Viêm tai, xoang, phổi	Amoxicilin+acid clavulanic, Ampicilin + sulbactam, Co - trimoxazol	Cephalosphorin II, III ciprofloxacin, erythromycin, tetracyclin.
Neisseria gonorhoeae = Gonococcus	Lậu cầu	Nhạy cảm với penicilin: Ampicilin (amoxicilin, penicilin G) + probenecid Kháng penicilin: Ceftriaxon, cefixim	Ceftriaxon, cefixim, cefoxitin, doxycyclin, erythromycin, ciprofloxacin, ofloxacin, spectinomycin
Neisseria meningitidis = Meningococcus	Viêm màng não Nhiễm khuẩn huyết	Penicilin G, rifampicin	Cefotaxim, ceftriaxon, cloramphenicol, ciprofloxacin, minocylin
Trực khuẩn gram âm			
Enterobacteriaceae	Nhiễm khuẩn tiết niệu	Imipenem, aminosid	Penicilin phổ rộng, Co - trimoxazol, ciprofloxacin, ofloxacin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên vi khuẩn	Bệnh	Kháng sinh lựa chọn	
		Lựa chọn 1	Lựa chọn 2
Escherichia coli	Nhiễm khuẩn tiết niệu Nhiễm khuẩn huyết và các nhiễm khuẩn khác	Co - trimoxazol, cephalosporin I, ciprofloxacin, ofloxacin Ampicilin +1 aminosid	Penicilin + ức chế betalactamase Aminosid, aztreonam, doxyciiiin, nitrofurantoin
Proteus mirabilis (Proteus indol -)	Nhiễm khuẩn đường niệu, viêm màng não	Ampicilin, amoxiclilin	Aminosid, cephalosporin, ciprofloxacin, ofloxacin
Pseudomonas aeruginosa	Nhiễm khuẩn tiết niệu	Penicilin kháng Pseudomonas, ceftrazidim, quinolon	Aminosid, aztreonam, imipenem
	Viêm phổi Nhiễm khuẩn huyết Nhiễm khuẩn cơ hội	Penicilin kháng Pseudomonas + 1 aminosid	Aaminosid + ceftazidim (Ciprofloxacin, aztreonam, imipenem)
Klebsiella pneumoniae	Nhiễm khuẩn tiết niệu	Cephalosporin	Aminosid, Mezlocilin (Piperacilin) Co - trimoxazol, quinolon
	Viêm phổi	Cephalosporin + aminosid	Mezlocilin (Piperacilin) ± 1 aminosid Penicilin + ức chế betalactamase Aztreonam, imipenem
Salmonella	Sốt thương hàn, phó thương hàn, nhiễm khuẩn huyết	Ciprofloxacin, ofloxacin, ceftriaxon, Co - trimoxazol	Cloramphenicol, ampicilin
	Viêm ruột cấp	Ciprofloxacin (norfloxacin)	Co - trimoxazol, ampicilin
Shigella	Viêm ruột cấp	Ciprofloxacin (norfloxacin)	Co - trimoxazol, ampicilin
Serratia	Nhiễm khuẩn cơ hội Nhiễm khuẩn bệnh viện	Imipenem, cefoxitin, cefotetan (cephalosporin III) Penicilin phổ rộng+ aminosid	Aztreonam Ticarcilin + acid clavulanic Piperacilin + tazobactam
Acinetobacter	Nhiễm khuẩn cơ hội Nhiễm khuẩn bệnh viện	Imipenem, amonosid	Cephalosporin III, Co – trimoxazol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên vi khuẩn	Bệnh	Kháng sinh lựa chọn	
		Lựa chọn 1	Lựa chọn 2
Haemophilus influenzae	Viêm tai giữa, viêm xoang, viêm phổi	Co - trimoxazol Amoxycillin + acid clavulanic	Cefuroxim, ampicilin, amoxycillin, ciprofloxacin, azithromycin
	Viêm màng não, viêm nắp thanh môn	Ceftriaxon, cefotaxim hoặc cloramphenicol	Co - trimoxazol Ampicilin + sulbactam
Haemophilus ducreiji	Hạ cam	Ceftriaxon, Co -trimoxazol, erythromycin	Ciprofloxacin, doxyciclin, sulfamid
Brucella	Bệnh nhiễm brucella	Doxycyclin + gentamycin Doxycyclin + rifampicin Co - trimoxazol + rifampicin	Co - trimoxazol ± gentamycin Cloramphenicol
Yersinia perstis	Dịch hạch	Streptomycin ± tetracyclin	Doxycyclin, ciprofloxacin, cloramphenicol
Yersinia enterocolitica	Nhiễm khuẩn huyết Bệnh giả lao	Co - trimoxazol, aminosid, cloramphenicol	Cephalosporin III, ciprofloxacin (ofloxacin)
Pasteurella multocida	Nhiễm khuẩn súc vật cắn, áp xe, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não	Penicilin G Amoxycillin+ acid clavulanic	Cephalosporin I hoặc ceftriaxon, doxycyclin
Vibrio cholerae	Bệnh tả	Doxycyclin, ciprofloxacin (ofloxacin)	Co - trimoxazol, cloramphenicol
Legionella pneumophilia	Viêm phổi không điển hình	Erythromycin + rifampicin	Ciprofloxacin, azithromycin (clarithromycin), Co - trimoxazol
Campylobacter jejuni	Viêm ruột	Ciprofloxacin, ofloxacin	Erythromycin, clindamycin, azithromycin, clarithromycin
Campylobacter fetus	Nhiễm khuẩn huyết Viêm màng trong tim Viêm màng não	Gentamicin, ampicilin	Ceftriaxon, imipenem, ciprofloxacin (ofloxacin), cloramphenicol
Trực khuẩn kháng acid			
Mycobacterium tuberculosis	Bệnh lao	INH + rifampicin + ethambutol + pyrazinamid theo phác đồ	
Mycobacterium avium Mycobacterium kansasii ...	Nhiễm khuẩn cơ hội ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch	Clarithromycin + ethambutol, ± clofazimin, ciprofloxacin	Rifabutin, amikacin, rifampicin
Mycobacterium laprae	Bệnh phong	Dapson + rifampicin theo phác đồ	Clofazimin, ofloxacin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tên vi khuẩn	Bệnh	Kháng sinh lựa chọn	
		Lựa chọn 1	Lựa chọn 2
Xoắn khuẩn			
Treponema pallidum	Giang mai	Penicilin G	Ceftriaxon, doxycyclin
Treponema pertenue	Ghẻ, cóc	Penicilin G, streptomycin	Doxycyclin
Borrelia burgdorferi	Ban da (bệnh Lyme)	Doxycyclin	Amoxycillin, ceftriaxon, azithromycin, clarithromycin
	Giai đoạn tổn thương thần kinh, tim mạch và khớp	Ceftriaxon	Penicilin G, tetracyclin
Borrelia recurrentis	Sốt tái phát	Doxycyclin	Erythromycin, penicilin G
Leptospira	Bệnh Weil, viêm màng não	Penicilin G	Doxycyclin
Campylobacter (Helicobacter pylori)	Viêm dạ dày, ruột		
Các actinomyces			
Actinomyces israelii	Các tổn thương cổ, mặt ngực và các nơi khác	Penicilin G, ampicilin	Doxycyclin, erythromycin
Norcadia asteroid	Tổn thương phổi, áp xe não và các tổn thương khác	Co - trimoxazol	Minocyclin + sulfamid, Amoxycilin + acid clavulanic Imipenem, amikacin, ceftriaxon
Các vi khuẩn nội bào			
Ureaplasma urealyticum	Viêm niệu đạo không đặc hiệu	Doxycyclin	Erythromycin
Mycoplasma pneumoniae	Viêm phổi không điển hình	Erythromycin, doxycyclin	Azithromycin, clarithromycin
Rickettsia	Sốt các loại do Ricketsia, Sốt hồi qui	Doxycyclin	Cloramphenicol
Chlamydia psittaci	Bệnh do chim	Doxycyclin	Cloramphenicol
Chlamydia trachomatis	Bệnh của tổ chức lymphô, (Hodgkin), đau mắt hột, viêm kết mạc, viêm niệu đạo không đặc hiệu.	Doxycyclin	Erythrromycin, azithromycin, clarithromycin, sulfamid
Chlamydia pneumoniae	Viêm phổi	Doxycyclin	Erythrromycin, azithromycin, clarithromycin, sulfamid
Pneumocystis carinii	Viêm phổi	Co - trimoxazol	Clindamycin ± primaquin, pentamidin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 8

THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được các nguyên tắc sử dụng và phân loại thuốc điều trị lao.*
2. *Trình bày được các đặc điểm dược động học cơ bản, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc điều trị lao nhóm I.*
3. *Phân tích ưu nhược điểm của các thuốc isoniazid, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Vài nét về bệnh lao

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, những năm gần đây bệnh lao có chiều hướng gia tăng, nhất là ở những nước đang phát triển. Là bệnh gây tỷ lệ tử vong hàng đầu trong số các bệnh nhiễm khuẩn chỉ do một loại vi khuẩn gây ra.

- Bệnh lao do vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* (trực khuẩn BK; bacillus Koch) gây nên. Trực khuẩn lao ưa khí, kháng cồn, kháng acid, có vỏ phospholipid dày khó thấm, không bắt màu khi nhuộm gram và có tính kháng thuốc cao.
- Nhiễm lao có thể xảy ra ở các cơ quan khác nhau trong cơ thể, nhưng chủ yếu là ở phổi, chiếm 80 – 85%. Lao phổi là thể bệnh duy nhất gây lây sang người xung quanh.
- Để xác định chính xác có nhiễm lao hay không phải xét nghiệm vi khuẩn 3 lần liền vào buổi sáng sớm khi chưa ăn uống gì.

1.2. Nguyên tắc điều trị lao

- *Phải phối hợp thuốc*

Vì trực khuẩn lao có tính kháng thuốc cao và thời gian điều trị lao thường kéo dài, nên phải phối hợp thuốc để tránh kháng thuốc đột biến. Khi phối hợp thuốc cần lưu ý:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Không nên phối hợp các thuốc có độc tính trên cùng một cơ quan.

– Liều dùng của từng thuốc phải giữ nguyên như khi dùng đơn độc.

• *Phải dùng thuốc đúng liều và đủ thời gian quy định*

Thời gian dùng thuốc tuỳ thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh, ít nhất là 6 tháng, bình thường là 9 – 12 tháng.

• *Phải dùng thuốc liên tục, đều đặn*

Nên dùng thuốc vào một giờ nhất định trong ngày để khỏi quên.

• *Điều trị thường chia hai giai đoạn:*

– Giai đoạn tấn công: phối hợp 3 thuốc trở lên và dùng hàng ngày.

– Giai đoạn duy trì: phối hợp 2 thuốc trở lên và có thể dùng hàng ngày hoặc ngắt quãng 2 – 3 lần/tuần.

• *Điều trị có kiểm soát*

Điều trị có kiểm soát theo chương trình DOTS nhằm mục đích:

– Điều trị khỏi hẳn, rút ngắn thời gian lan truyền bệnh và tránh kháng thuốc.

– Xử lý kịp thời các biến chứng và tác dụng không mong muốn của thuốc.

• *Cải thiện chế độ dinh dưỡng*

Nâng cao thể trạng, tăng cường sức đề kháng của cơ thể.

1.3. Phân loại thuốc chống lao

• *Nhóm I* (hạng 1, nhóm cơ bản)

Các thuốc chống lao nhóm I là các thuốc thường dùng, có hiệu quả điều trị cao, gồm isoniazid, streptomycin, rifampicin, ethambutol và pyrazinamid.

• *Nhóm II* (hạng 2, tuyến 2)

Các thuốc chống lao nhóm II được dùng thay thế thuốc chống lao nhóm I khi vi khuẩn lao kháng thuốc hoặc bệnh nhân dị ứng với các thuốc nhóm I, gồm ethionamid, kanamycin, amikacin, PAS, cycloserin, capreomycin, viomycin, ansamycin...

1.4. Một số phác đồ điều trị lao theo Chương trình Chống lao quốc gia

1.4.1. Lao mới

Phối hợp 5 thuốc như sau: **2HSZR/6HE**

– Hai tháng đầu dùng kết hợp 4 thuốc: isoniazid, streptomycin, pyrazinamid và rifampicin, dùng liều hàng ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Sáu tháng sau điều trị duy trì bằng 2 thuốc isoniazid và ethambutol, dùng liên tục hàng ngày.
- Nếu dùng phác đồ điều trị lao mới sau 2 tháng tấn công nhưng xét nghiệm AFB (+) thì dùng thêm 1 tháng HRZ, sau đó điều trị duy trì. Nếu tháng thứ 5 mà AFB (+) thì chuyển sang phác đồ điều trị lao kháng thuốc và lao tái phát.

1.4.2. Lao kháng thuốc và lao tái phát

Kết hợp 5 thuốc như sau: **2 REHSZ/REHZ/5$R_3E_3H_3$.**

- Hai tháng đầu dùng phối hợp 5 thuốc rifampicin, ethambutol, isoniazid, streptomycin và pyrazinamid, dùng liên tục hàng ngày.
- Một tháng sau phối hợp 4 thuốc rifampicin, ethambutol, isoniazid và pyrazinamid, dùng liên tục hàng ngày.
- Năm tháng tiếp theo dùng phối hợp 3 thuốc rifampicin, ethambutol, isoniazid dùng ngắt quãng 3 lần trong tuần.

Trẻ em nhiễm lao

Dùng phác đồ phối hợp 3 thuốc như sau: **2HRZ/4HR**

- Hai tháng đầu dùng phối hợp 3 thuốc rifampicin, isoniazid và pyrazinamid, dùng hàng ngày.
- Bốn tháng sau phối hợp 2 thuốc isoniazid và rifampicin dùng hàng ngày.

Trường hợp nặng có thể bổ sung thêm streptomycin trong 2 tháng đầu.

Nói chung, các trường hợp nhiễm lao nặng thì tuỳ mức độ có thể dùng kéo dài hơn các công thức trên để điều trị triệt để.

Bảng 8.1. Bảng tóm tắt liều tối ưu của các thuốc chữa lao thiết yếu
(Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới 1997)

Tên thuốc	Liều hằng ngày (mg/kg)	Liều cách quãng	
		3lần/tuần (mg/kg)	2 lần/tuần (mg/kg)
Isoniazid (H)	5 (4–6)	10 (8–12)	15 (13–17)
Rifampicin (R)	10 (8–12)	10 (8–12)	10 (8–12)
Pyrazinamid (Z)	25 (20–30)	35 (30–40)	50 (40–60)
Ethambutol (E)	15 (15–20)	30 (25–35)	45 (40–50)
Streptomycin (S)	15 (12–18)	15 (12–18)	15 (12–18)

* Phần viết trong ngoặc là khoảng liều được phép điều chỉnh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO

2.1. Isoniazid

Là hydrazid của acid isonicotinic (INH), là dẫn xuất tổng hợp.

Dược động học

Isoniazid hấp thu tốt qua đường uống, trực tràng và đường tiêm. Sau khi uống thuốc 1 – 2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu là 3 – 5 µg/mL, duy trì tác dụng 10 – 24 giờ, thức ăn và các antacid làm giảm hấp thu của thuốc. Thuốc phân bố vào tất cả các mô và dịch cơ thể, đạt nồng độ cao ở hoạt dịch, dịch màng bụng, màng phổi. Nồng độ thuốc trong dịch não tuỷ tương đương trong huyết tương. Chuyển hoá ở gan bằng phản ứng acetyl hoá, tốc độ phản ứng acetyl hoá tuỳ thuộc nhiều vào yếu tố di truyền (người châu Á chủ yếu thuộc loại chuyển hoá nhanh). Thuốc thải trừ qua thận 75 – 95% trong vòng 24 giờ đầu chủ yếu dưới dạng đã chuyển hoá.

Tác dụng và cơ chế

Isoniazid vừa có tác dụng kìm khuẩn, vừa có tác dụng diệt khuẩn. Nồng độ ức chế tối thiểu đối với trực khuẩn lao từ 0,025 – 0,05 µg/mL.

Thuốc có tác dụng tốt với mọi dạng lao cả trong và ngoài phổi, cả thể cấp và thể mạn. Ngoài ra, ở nồng độ cao còn có tác dụng với vi khuẩn lao cơ hội như *Mycobacterium kansasii*.

Cơ chế: thuốc ức chế tổng hợp acid mycolic là thành phần chủ yếu tạo nên lớp vỏ phospholipid của vi khuẩn lao. Vì acid mycolic chỉ có ở vi khuẩn lao nên điều này giải thích được vì sao thuốc chỉ có tác dụng đặc hiệu trên vi khuẩn lao mà không có tác dụng trên các vi khuẩn khác.

Một số tác giả cho rằng isoniazid tạo được chelat với đồng và ức chế cạnh tranh với nicotinamid và pyridoxin làm rối loạn chuyển hoá ở trực khuẩn lao.

Tác dụng không mong muốn

- Với gan: viêm gan, hoại tử tế bào gan, tăng aminotransferase gan (AST, ALT). Độc tính với gan tăng lên nhiều nếu bệnh nhân dùng đồng thời isoniazid với các thuốc gây độc với gan như rifampicin, pyrazinamid hoặc uống rượu. Để hạn chế độc tính với gan cần dùng kèm với thuốc bảo vệ gan trong thời gian điều trị và theo dõi định kỳ AST, ALT.
- Với thần kinh và tâm thần: viêm dây thần kinh ngoại biên, rối loạn tâm thần thể hưng cảm, tăng cơn động kinh, co giật, hay gặp ở người suy dinh dưỡng, nghiện rượu và người có tiền sử bệnh tâm thần. Để hạn chế tác dụng không mong muốn trên thần kinh, cần bổ sung vitamin B_6 trong thời gian điều trị.
- Các tác dụng không mong muốn khác: thiếu máu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, các phản ứng dị ứng, rối loạn tiêu hoá...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Phòng và điều trị mọi thể lao trong và ngoài phổi, sơ nhiễm và tái phát

Chống chỉ định

Bệnh nhân động kinh, rối loạn tâm thần hưng cảm.

Bệnh gan, thận nặng.

Mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

Isoniazid (*Rimifon, INH*): viên nén 50, 100 và 150mg. Ống tiêm 500mg/5ml.

Liều tấn công: 5mg/kg/24h dùng hàng ngày.

Liều duy trì: 10mg/kg/lần × 3 lần/tuần hoặc 15mg/kg/24h × 2 lần/tuần.

2.2. Rifampicin

Kháng sinh tự nhiên là rifamycin được lấy từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces mediterian*, có hoạt tính kháng sinh yếu.

Rifampicin là kháng sinh bán tổng hợp từ rifamycin B.

Dược động học

Rifampicin hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng trên 90%. Khi uống liều 600mg sau 2 – 4 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu là 7 – 9µg/mL, duy trì tác dụng 8 – 12 giờ. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu của thuốc. Khoảng 80% thuốc liên kết không bền với protein huyết tương. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể đặc biệt là phổi và dịch phế quản. Thuốc qua được nhau thai, sữa mẹ và dịch não tuỷ khi màng não bị viêm, thể tích phân bố là 1,6L/kg. Thuốc chuyển hoá ở gan bằng phản ứng acetyl hoá, thải trừ khoảng 65% qua phân và khoảng 30% qua nước tiểu, phần còn lại thải qua mồ hôi, nước bọt, nước mắt. Sản phẩm thải trừ có màu đỏ, thời gian bán thải 3 – 5 giờ.

Phổ tác dụng và cơ chế

Rifampicin có tác dụng tốt với các chủng vi khuẩn *Mycobacterium* đặc biệt là *Mycobacterium tuberculosis*, vi khuẩn phong *Mycobacterium laprae* và các vi khuẩn cơ hội *M. bovis, M. avium*. Nồng độ ức chế tối thiểu với trực khuẩn lao là 0,1 – 2 µg/ml.

Ngoài ra, rifampicin còn là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng tốt với các vi khuẩn gram dương và âm (trừ cầu khuẩn đường ruột) như lậu cầu, não mô cầu, liên cầu kể cả chủng kháng methicillin, *Haemophilus influenzae*.

Cơ chế: rifampicin gắn vào *tiểu đơn vị β của ARN – polymerase, làm sai lệch thông tin của enzym này, do* đó ức chế sự khởi đầu của quá trình tổng hợp ARN mới. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trên người, ARN – polymerase ít nhạy cảm với thuốc nên ít độc, trừ khi dùng liều rất cao.

Vi khuẩn kháng rifampicin là do có sự thay đổi cấu trúc ở tiểu đơn vị β của enzym ARN – polymerase. Tuy nhiên, kháng thuốc của các vi khuẩn lao với rifampicin thường thấp hơn các vi khuẩn khác. Vì vậy, rifampicin nên giành riêng cho điều trị nhiễm khuẩn lao và các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm đã kháng nhiều thuốc.

Chỉ định

- Điều trị mọi dạng lao (phối hợp với các thuốc khác theo phác đồ).
- Điều trị bệnh phong (phối hợp thuốc theo phác đồ).
- Phòng và điều trị viêm màng não do *H. influenzae* và *N. meningitidis*.
- Điều trị nhiễm khuẩn nặng do *Staphylococcus* kháng methicillin.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn.
- Viêm gan và rối loạn chuyển hoá porphyrin, nhất là người có tiền sử bệnh gan, người nghiện rượu, cao tuổi hay khi phối hợp với các thuốc cũng độc với gan (ví dụ dùng cùng với INH).
- Ngoài ra: đau đầu, mệt mỏi, ban da, thiếu máu, giảm tiểu cầu.
- Khi dùng chế độ ngắt quãng 2 lần/tuần có thể gặp hội chứng giả cúm.

Chống chỉ định

Suy gan nặng, rối loạn chuyển hoá porphyrin, mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng với người mang thai, nhất là 3 tháng cuối của thai kỳ vì dễ gây xuất huyết.

Tương tác thuốc

Rifampicin gây cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc ở microsom gan P_{450}, nên làm giảm tác dụng của một số thuốc khi dùng đồng thời với nó.

- Các thuốc không được dùng đồng thời với rifampicin: thuốc chẹn kênh Ca^{++} như nifedipin, nimodipin, isradipin.
- Các thuốc khi phối hợp với rifampicin phải điều chỉnh liều: viên uống tránh thai, digoxin, dicoumarin, diazepam, macrolid 14 carbon, phenytoin, glucocorticoid, theophylin, verapamil, ketoconazol, cloramphenicol...
- Các thuốc làm giảm hấp thu của rifampicin là các antacid, clofazimin, bentonid. Khắc phục bằng cách uống các thuốc này cách rifampicin ít nhất 2 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

Rifampicin (*Rimactan*), viên nang 150, 300 và 500mg; hỗn dịch 1% lọ 120mL dùng uống; lọ thuốc bột pha tiêm 300mg và 600mg chỉ tiêm tĩnh mạch.

– *Điều trị lao*

Giai đoạn tấn công: 10mg/kg/24h tối đa 600mg/24h dùng hàng ngày.

Giai đoạn duy trì: 10mg/kg/24h, dùng 2 – 3 lần/tuần.

– *Điều trị bệnh phong*: 600mg/lần/tháng, liên tục 2 năm hoặc đến khi khỏi

Kết hợp với dapson và clofazimin dùng hàng ngày (theo phác đồ).

Thuốc nên uống khi đói.

2.3. Ethambutol

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường uống (80%). Khi uống liều 25mg/kg sau 2 – 4 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương là 2 – 5µg/mL. Thuốc phân bố rộng khắp cơ thể, đặc biệt thấm tốt vào hồng cầu, qua được nhau thai, sữa mẹ và dịch não tuỷ khi màng não bị viêm. Thuốc chuyển hoá ở gan khoảng 20%, thải trừ qua nước tiểu, khoảng 75% thuốc thải trừ trong vòng 24 giờ đầu. Thời gian bán thải 3 – 4 giờ (có thể tăng tới 7 giờ nếu bệnh nhân suy thận nặng).

Tác dụng và cơ chế

Ethambutol kìm trực khuẩn lao *M. tuberculosis* và *M. kansasii* ở nồng độ 2µg/mL. Tác dụng mạnh nhất vào giai đoạn nhân lên. Không có tác dụng trên các vi khuẩn khác.

Phối hợp ethambutol với rifampicin và INH sẽ tạo được tác dụng hiệp đồng và giảm kháng thuốc.

Cơ chế: ethambutol ức chế sự nhập acid mycolic vào vách tế bào vi khuẩn lao, làm rối loạn quá trình tạo vách tế bào.

Ethambutol tạo chelat với các kim loại và cạnh tranh với polyamin làm rối loạn tổng hợp acid nhân.

Chỉ định

Điều trị lao các thể, nhất là vi khuẩn lao đã kháng streptomycin và INH.

Phải phối hợp với các thuốc điều trị lao khác theo phác đồ.

Tác dụng không mong muốn

– Với thị giác: viêm hoặc teo dây thần kinh thị giác, giảm thị lực, loạn thị, không phân biệt được màu đỏ và xanh lá cây.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Tác dụng không mong muốn khác: rối loạn tiêu hoá, dị ứng, sốt, đau khớp, nhức đầu, chóng mặt. Hiếm gặp là cơn gút cấp do ethambutol làm giảm thải trừ acid uric.

Chống chỉ định

Bệnh nhân dị ứng, trẻ em dưới 5 tuổi, người có các bệnh ở mắt.

Chế phẩm và liều dùng

Ethambutol (*Myambutol, Servambutol*): viên nén 100, 250 và 400mg.

Tấn công: 15mg/kg/lần/24h × 2 tháng.

Duy trì: 30mg/kg/24h × 3 lần/tuần hoặc 45mg/kg/24h × 2 lần/tuần.

2.4. Pyrazinamid

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sau 1 – 3 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, duy trì tác dụng 8 – 12 giờ. Thuốc phân bố tốt vào cơ thể, như nội bào, gan, phổi, thận, nhau thai, sữa mẹ và dịch não tuỷ khi màng não bị viêm. Thuốc chuyển hoá ở gan, thải trừ qua thận, thời gian bán thải khoảng 6 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Có tác dụng diệt khuẩn ở pH từ 5 – 5,5 và có tác dụng yếu ở pH trung tính. Có tác dụng với mọi thể lao nhưng tốt nhất là các vi khuẩn lao trong các đại thực bào vì thuốc thấm tốt vào nội bào.

Chỉ định

Điều trị lao các thể, phối hợp với các thuốc trị lao khác theo phác đồ.

Tác dụng không mong muốn

Gây độc với gan, tăng acid uric máu nên dễ gây các cơn gút cấp. Ngoài ra có thể gây buồn nôn, nôn, mệt mỏi...

Chống chỉ định

Người suy gan, suy thận, acid uric máu cao và rối loạn chuyển hoá porphyrin.

Chế phẩm và liều dùng

Pyrazinamid (*PZA, Novamid, Zinamid*): viên nén 100mg và 500mg.

Tấn công 25mg/kg/24h, dùng hàng ngày.

Duy trì 35mg/kg/24h × 3 lần/tuần hoặc 50mg/kg/24h × 2 lần/tuần.

2.5. Streptomycin (xem bài Kháng sinh)

2.6. Ethionamid

Ethionamid hấp thu tốt qua đường uống, phân bố rộng rãi vào dịch não tuỷ với nồng độ tương đương trong huyết tương. Thuốc chuyển hoá ở gan và thải trừ qua thận, thời gian bán thải khoảng 2 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc có tác dụng kìm trực khuẩn lao, hoạt lực yếu, dễ kháng thuốc, thường dùng thay thế thuốc kháng lao nhóm I khi trực khuẩn lao kháng nhóm I hoặc bệnh nhân bị dị ứng với thuốc nhóm I.

Thuốc cũng có tác dụng với trực khuẩn phong, nên cũng được dùng thay thế clofazimin trong phác đồ để điều trị bệnh phong.

Tác dụng không mong muốn: chán ăn, rối loạn tiêu hoá, miệng có vị kim loại, đau đầu, chóng mặt, viêm dây thần kinh ngoại biên và dị ứng.

Liều dùng: Người lớn 500 – 750mg/24h.

Trẻ em dưới 10 tuổi 10mg/kg/24h.

2.7. Acid para aminosalicylic (PAS)

Thuốc có tác dụng kìm khuẩn, ức chế hầu hết các vi khuẩn lao, tác dụng theo cơ chế ức chế cạnh tranh với PABA trong quá trình tổng hợp acid folic.

Tác dụng không mong muốn thường gặp là rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy (khoảng 30%). Ngoài ra gây đau cơ, đau khớp, mệt mỏi, ban da... Thuốc này hiện nay ít dùng.

2.8. Cycloserin

Là kháng sinh phổ rộng, ngoài tác dụng trên vi khuẩn lao, thuốc còn có tác dụng trên *E. coli, Staph. aureus, Enterobacter, Chlamydia...*

Cycloserin chủ yếu dùng điều trị lao tái phát đã kháng thuốc nhóm I.

Tác dụng không mong muốn thường gặp là rối loạn thần kinh như: đau đầu, chóng mặt, động kinh, co giật. Vì vậy thuốc không dùng cho bênh nhân bị động kinh.

Liều dùng: 250 – 500mg × 2 lần/ngày.

2.9. Capreomycin *(Caprocin)*

Dùng tiêm bắp trị các thể lao đã kháng với các thuốc trị lao nhóm I.

Tác dụng không mong muốn là độc với thận, chóng mặt, ù tai, tăng các ion Mg^{++}, Ca^{++}, K^{+} ở nước tiểu.

Liều dùng: tiêm bắp 1 gam/ngày × 2 lần/tuần.

2.10. Các thuốc khác: *kanamycin, amikacin*... (xem bài "Aminoglycosid" Chương "Kháng sinh").

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 9

THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các nhóm thuốc diệt ký sinh trùng sốt rét.*
2. *Trình bày được các đặc điểm dược động học cơ bản, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc điều trị sốt rét.*
3. *Phân tích được ưu, nhược điểm của quinin và cloroquin.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Vài nét về bệnh sốt rét

- Là bệnh truyền nhiễm do ký sinh trùng sốt rét Plasmodium gây ra, có 4 loài là: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae và Plasmodium ovale.
- Ở Việt Nam bệnh sốt rét chủ yếu do *P. falciparum* (chiếm 80 – 85%) – là loài thường gây sốt rét ác tính. *P. vivax* chiếm 15 – 20%, *P. malariae* chiếm 1 – 2%.
- Bệnh sốt rét lây truyền qua đường máu: qua côn trùng trung gian là muỗi Anophen, qua đường truyền máu hoặc từ mẹ truyền sang con trong lúc mang thai.

1.2. Chu kỳ phát triển của ký sinh trùng sốt rét

Sự phát triển của ký sinh trùng sốt rét trải qua các giai đoạn cơ bản sau:

- *Chu kỳ tiền hồng cầu:* muỗi đốt người, thoa trùng sẽ truyền từ muỗi vào người, tới tế bào gan, phát triển rồi phân chia thành tiểu thể hoa cúc gọi là ký sinh trùng non (thể phân liệt mô).
- *Chu kỳ hồng cầu:* các ký sinh trùng non đổ vào máu, chui vào các hồng cầu, phát triển rồi phân chia tiếp thành tiểu thể hoa cúc (thể phân liệt trong hồng cầu) sau đó phá vỡ hồng cầu ra ngoài tiếp tục chui vào hồng cầu khác gây nên cơn sốt rét có tính chu kỳ. Thời gian của chu kỳ hồng cầu khác nhau giữa các loài: với P. falciparum và P. vivax là 48 giờ, còn P. malariae là 72 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Chu kỳ ngoại hồng cầu:* với P. vivax và P. malariae, sau chu kỳ tiền hồng cầu, một số ký sinh trùng ở lại gan phát triển thành thể ẩn gây sốt rét tái phát.
- *Thể giao tử (thể hữu tính):* một số ký sinh trùng ở lại huyết thanh phát triển thành giao tử. Khi muỗi hút máu, giao tử vào cơ thể muỗi rồi phát triển thành thoa trùng đến cư trú ở tuyến nước bọt của muỗi tiếp tục lây truyền bệnh cho người khác.

1.3. Phân loại thuốc điều trị sốt rét

– Thuốc cắt cơn sốt (thuốc diệt thể phân liệt trong hồng cầu): quinin, chloroquin, mefloquin, artemisinin, artesunat, halofantrin...

– Thuốc chống tái phát (diệt thể vô tính ở chu kỳ ngoại hồng cầu của P.vivax và P. malariae): primaquin.

– Thuốc chống lây truyền (diệt giao tử): primaquin.

– Thuốc dự phòng (diệt thể vô tính ở chu kỳ tiền hồng cầu): chloroquin, cloguanid, pyrimethamin, fansidar, mefloquin.

1.4. Phác đồ điều trị và dự phòng sốt rét

(Theo hướng dẫn của Bộ Y tế 27/6/2003).

1.4.1. Điều trị sốt rét

1.4.1.1. Điều trị sốt rét thường

Dựa vào kết quả xét nghiệm và chẩn đoán lâm sàng để chọn thuốc theo Bảng 9.1.

Bảng 9.1. Lựa chọn thuốc điều trị sốt rét theo nhóm bệnh nhân và chủng loại ký sinh trùng sốt rét

Nhóm bệnh nhân	Nghi sốt rét	Sốt rét do *P.falciparum*	Sốt rét do *P.vivax*	Sốt rét nhiễm phối hợp
Dưới 3 tuổi	Artesunat hoặc chloroquin	Artesunat	Chloroquin	Artesunat
Từ 3 tuổi trở lên	Artesunat hoặc chloroquin	CV -8 hoặc artesunat + primaquin	Chloroquin +primaquin	Artesunat + primaquin
Người mang thai dưới 3 tháng	Artesunat hoặc chloroquin	Quinin	Chloroquin	Quinin
Người mang thai từ 3 tháng trở lên	Artesunat hoặc chloroquin	Artesunat	Chloroquin	Artesunat

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.4.1.2. Điều trị sốt rét ác tính

Sử dụng ưu tiên các thuốc:

- Artesunat: lọ thuốc tiêm 60mg, viên đạn 50 và 100mg.
- Quinin dihydroclorid hoặc quinin hydroclorid ống 500mg.

1.4.2. Dự phòng sốt rét

- Người mang thai uống 2 viên chloroquin hàng tuần trong suốt thai kỳ.
- Khách du lịch, người đến công tác (trong vòng 6 tháng), uống thuốc hàng tuần trong thời gian ở vùng sốt rét và 4 tuần sau khi ra khỏi vùng sốt rét. Uống mefloquin hoặc chloroquin nếu ký sinh trùng sốt rét còn nhạy cảm.
- Người mới đến định cư trong vùng sốt rét, uống thuốc trong vòng 6 tháng đầu. Uống mefloquin hoặc chloroquin nếu ký sinh trùng sốt rét còn nhạy cảm.

2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

2.1. Quinin

Là alcaloid chiết xuất từ vỏ cây canhkina, được dùng điều trị sốt rét từ lâu và hiện nay vẫn là thuốc trị sốt rét ác tính quan trọng ở nước ta.

Dược động học

Hấp thu qua đường uống và đường tiêm. Sau khi uống 1 - 3 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, liên kết với protein huyết tương 90%. Phân bố nhiều vào gan, lách, phổi, qua được nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố là 1,5L/kg. Chuyển hoá ở gan và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hoá, thời gian bán thải khoảng 11 giờ, kéo dài nếu bệnh nhân suy thận. Khi pH nước tiểu acid, tốc độ bài xuất sẽ tăng.

Tác dụng và cơ chế

- Với ký sinh trùng sốt rét: Quinin có tác dụng diệt thể phân liệt trong máu của tất cả các ký sinh trùng sốt rét, thuốc cắt cơn nhanh và ít bị kháng. Quinin có tác dụng cả với ký sinh trùng đã kháng chloroquin (tuy nhiên ở vùng chưa kháng chloroquin thì tác dụng của quinin kém hơn chloroquin).

  Quinin cũng diệt được thể giao tử của *P.vivax* và *P. malariae*.

- Cơ chế tác dụng: nhân quinolein trong phân tử quinin gắn vào chuỗi ADN của ký sinh trùng làm mất khả năng tách đôi và sao chép mã di truyền.
- Các tác dụng khác:
  + Trên thần kinh trung ương: liều nhỏ kích thích nhẹ, liều cao ức chế gây buồn ngủ, giảm đau và có tác dụng hiệp đồng với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Trên thân nhiệt: hạ sốt do ức chế trung tâm điều nhiệt ở vùng dưới đồi.
+ Trên tuần hoàn: bình thường thuốc ít ảnh hưởnthuốc, nhưng khi dùng liều cao, nhất là tiêm tĩnh mạch thuốc gây ức chế tim, giãn mạch và hạ huyết áp. Thuốc có tác dụng chống loạn nhịp tim giống quinidin nhưng yếu hơn, cụ thể là thuốc làm giảm dẫn truyền, giảm hưng phấn và kéo dài thời kỳ trơ của tim.
+ Trên cơ trơn: làm tăng co bóp cơ trơn tử cung giống oxytocin nhưng yếu.
+ Trên tiêu hoá: tăng tiết dịch tiêu hoá, liều nhỏ giúp ăn ngon dễ tiêu, liều cao gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Chỉ định

Diệt thể phân liệt trong máu, đặc biệt là *P. falciparum* kháng chloroquin và các thuốc khác. Thuốc nên dùng phối hợp với primaquin và sulfadoxin.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là nhức đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn thị giác, chóng mặt, ù tai, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và hạ đường huyết. Ngoài ra có các phản ứng quá mẫn như ban da, khó thở...

Quá liều gây các rối loạn tiêu hóa, rối loạn thị giác, rối loạn tim mạch và rối loạn thần kinh (nhức đầu, lú lẫn, mê sảng), nếu không cấp cứu kịp sẽ hôn mê, trụy tim mạch, liệt hô hấp và tử vong.

Chống chỉ định

Bệnh nhân ù tai, viêm dây thần kinh thị giác, nhược cơ và người mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

Quinamin, Quinine lafran (dạng muối sulfat, hydroclorid), Quinoform (dạng muối formiat) viên nén, viên bao 125, 200, 250 và 300mg.

Quinoserum (dạng muối dihydroclorid) viên nén 300mg, dung dịch tiêm 100mg/5mL, 300mg/mL, 600mg/2mL.

Quinostovasolat viên 250, dung dịch tiêm 250mg/10mL.

Liều dùng: xem bảng 9.4, 9.10, 9.11.

2.2. Chloroquin

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường uống, tiêm bắp và tiêm dưới da. Sau khi uống từ 3 – 5 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc phân bố nhanh và rộng rãi vào các mô, V_d = 100L/kg.

Tập trung nhiều ở gan. Nồng độ thuốc ở gan cao gấp hơn 200 lần trong huyết tương. Thuốc vào được dịch não tuỷ, thai và sữa mẹ. Liên kết với protein huyết tương khoảng 55%. Chuyển hóa ở gan khoảng 60%, chất chuyển hoá chính là desethylchloroquin. Thải trừ chậm và chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải 5 – 7 ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng và cơ chế

– Với ký sinh trùng sốt rét: chloroquin diệt thể vô tính ở giai đoạn tiền hồng cầu và trong hồng cầu, thể giao tử của các ký sinh trùng sốt rét (trừ vùng *P. falciparum* kháng chloroquin). Tác dụng cắt cơn sốt rét nhanh và thời gian bán thải kéo dài hơn quinin, nên chloroquin thường dùng dự phòng và điều trị cắt cơn sốt rét do *P. vivax* và *P. malariae*.

Thuốc không có tác dụng trên giai đoạn ngoại hồng cầu nên để chống tái phát, phải phối hợp với primaquin.

– Các tác dụng khác: diệt sán lá gan và amip gan, ức chế miễn dịch nên dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ, rối loạn chuyển hoá porphyrin và các loại ban da.

– Cơ chế tác dụng: các ký sinh trùng tiêu hoá hemoglobin của tế bào vật chủ, giải phóng ra một số chất là sắt, Feriprotoporphyrin IX (FP IX), acid amin, hem. Đồng thời polyme hoá hem thành sắc tố hemozoin làm thức ăn cho ký sinh trùng sốt rét. Chloroquin có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét có thể do các cơ chế sau:

+ Ức chế quá trình polyme hoá, làm thiếu hemozoin và tích luỹ hem gây độc cho ký sinh trùng.
+ Tạo phức hợp chloroquin – FP IX gây tiêu huỷ màng tế bào và diệt ký sinh trùng.
+ Do là base yếu, nên khi xâm nhập vào nội bào (có bản chất acid) tạo hệ đệm làm mất khả năng tiêu hoá hemoglobin của ký sinh trùng.

Chỉ định

– Dự phòng và điều trị sốt rét (trừ vùng *P.falciparum* kháng thuốc).

– Điều trị amip gan và sán lá gan

– Điều trị viêm đa khớp dạng thấp và lupus ban đỏ.

Tác dụng không mong muốn

– Liều điều trị sốt rét gây rối loạn tiêu hoá nhẹ, chán ăn, nhức đầu.

– Liều cao gây rối loạn tiêu hoá nhiều, độc với thần kinh và tâm thần như viêm dây thần kinh ngoại biên, rối loạn thính giác, thị giác, tổn thương da, suy tim, thiếu máu tan máu...

Chống chỉ định

– Mẫn cảm với thuốc

– Bệnh võng mạc.

– Người mang thai.

– Thận trọng với người bệnh gan, máu và rối loạn thần kinh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

Chloroquin (*Nivaquin, Delagyl*), viên 250mg. Liều dùng: bảng 9.2, 9.13.

2.3. Mefloquin

Dược động học

Chỉ dùng đường uống (vì đường tiêm gây kích ứng mạnh), sinh khả dụng khoảng 80%, hấp thu tốt khi có mặt thức ăn. Liên kết với protein huyết tương 98%. Phân bố rộng rãi trong cơ thể, tập trung nhiều ở gan và phổi. Thải trừ chậm và chủ yếu qua phân, thời gian bán thải khoảng 20 ngày.

Tác dụng và cơ chế

Diệt thể phân liệt trong máu của tất cả các ký sinh trùng sốt rét, kể cả *P. falciparum* kháng chloroquin. Thuốc không có tác dụng lên giai đoạn ngoại hồng cầu.

Cơ chế: chưa biết chính xác nhưng có thể thuốc cũng ức chế khâu lấy thức ăn của ký sinh trùng hoặc tạo phức với hem gây phá vỡ màng tế bào ký sinh trùng hoặc làm tăng pH trong ký sinh trùng, ngăn cản sự xâm nhập thuốc vào trong hồng cầu.

Chỉ định

Phòng và điều trị sốt rét do chủng *P. falciparum* kháng chloroquin và đa kháng thuốc.

Vì tác dụng chậm và không dùng được đường tiêm nên không thay thế được quinin trong điều trị cơn sốt rét nặng và cấp tính.

Tác dụng không mong muốn

Liều điều trị có thể gây rối loạn tiêu hoá nhẹ, nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn.

Với liều cao, các rối loạn tiêu hoá ở mức độ nặng, có các triệu chứng rối loạn thần kinh, tâm thần, co giật, rối loạn thị giác, ù tai.

Chống chỉ định

Động kinh và rối loạn tâm thần

Suy gan, thận nặng.

Người mang thai 3 tháng đầu.

Thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc, làm việc trên cao, bên bờ vực...

Blốc tim.

Tương tác thuốc

Khi phối hợp với quinin, quinidin, nhóm chẹn beta adrenergic làm tăng độc tính trên tim, gây ức chế tim mạnh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm

Lariam, Meflam (dạng muối hydroclorid), viên nén 250mg (tương đương 28mg mefloquin base). Liều dùng: xem bảng 9.12.

Fansimef, viên nén phối hợp với fansidar: 250mg mefloquin + 25mg yrimethamin + 500mg sulfadoxin.

.4. Artemisinin và dẫn xuất (*Quing hao su*)

Artemisinin được chiết xuất từ cây Thanh hao hoa vàng, ít tan nên chủ ếu dùng đường uống và đặt trực tràng. Hai dẫn xuất bán tổng hợp của rtemisinin là artesunat tan trong nước dùng tiêm tĩnh mạch và artemether an trong dầu dùng tiêm bắp.

Artemisinin cắt cơn sốt nhanh và ít tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên lo thải trừ quá nhanh nên tỉ lệ tái phát cao, vì vậy hiện nay chủ yếu dùng các dẫn :uất bán tổng hợp là artesunat, artemether và dihydroartemisinin.

Artemether dùng đường uống, tiêm bắp. Artesunat dùng đường uống, iêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc đặt trực tràng. Sau tiêm bắp 4 - 9 giờ thuốc đạt ồng độ tối đa trong máu, liên kết với protein huyết tương 77%. Các chất này :hi vào cơ thể đều được chuyển hóa thành dihydroartemisinin có tác dụng nạnh gấp 5 lần artemisinin. Các thuốc thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng

Thuốc diệt thể phân liệt trong máu của mọi ký sinh trùng sốt rét đặc biệt ốt với sốt rét thể não do chủng *P. falciparum* gây ra, kể cả *P. falciparum* kháng chloroquin. Thuốc không diệt giao bào và không có tác dụng lên giai đoạn ngoại hồng cầu, hơn nữa thời gian tác dụng ngắn, nên không dùng làm thuốc dự phòng và không dùng chống tái phát.

Tác dụng không mong muốn

Thường nhẹ và thoáng qua như rối loạn tiêu hoá, nhức đầu, chóng mặt, ù tai, chậm nhịp tim...

Chế phẩm và liều dùng

- Artemisinin:

  Uống: ngày đầu 1g/24h, chia 2 lần. Những ngày sau 500mg/24h × 4 ngày.

  Đặt hậu môn: ngày đầu 1,25g/24h. Những ngày sau 750mg/24h × 2 – 3 ngày.
- Artemether: ngày đầu 300mg/24h. Các ngày sau 100mg/24h × 4 ngày.
- Artesunat: xem bảng 9.3, 9.6, 9.7, 9.9.

2.5. Fansidar

Là thuốc phối hợp giữa pyrimethamin với sulfadoxin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

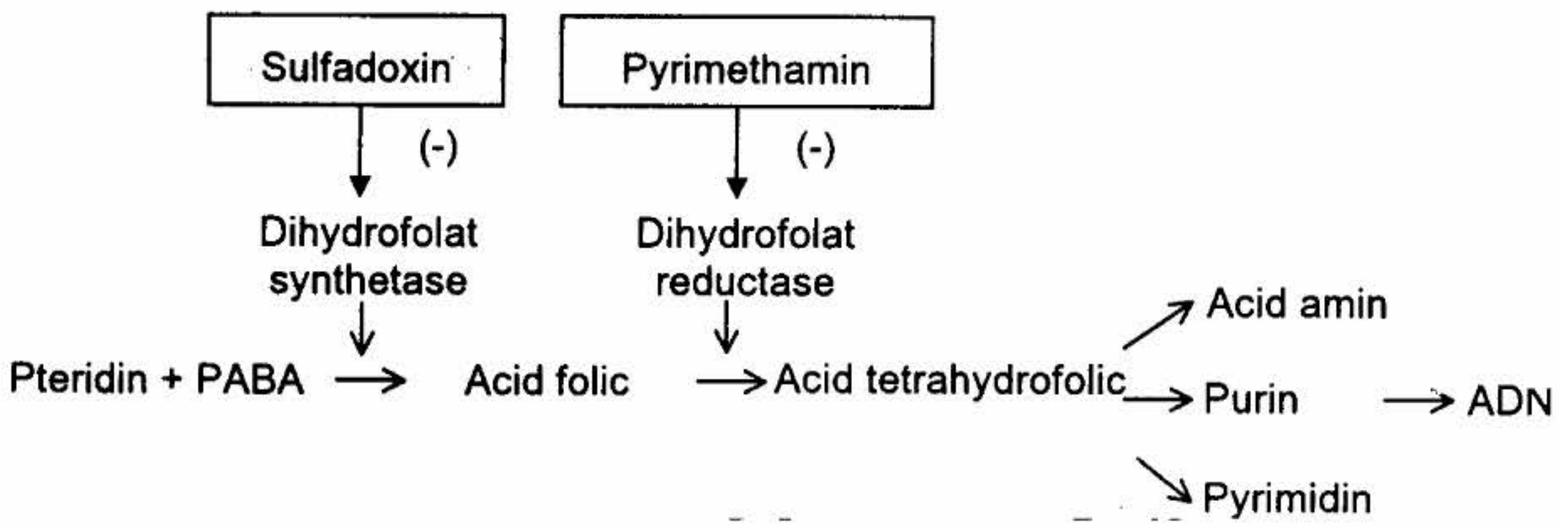
Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 2 -8 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Liên kết với protein huyết tương khoảng 90%. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải của sulfadoxin là 170 giờ, của pyrimethamin là 80 – 110 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Sulfadoxin là sulfamid chậm, có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của *P. falciparum*, tác dụng yếu với *P.vivax*. Thuốc không có tác dụng trên thể giao tử và thể vô tính ở giai đoạn ngoại hồng cầu. Cơ chế tác dụng là ức chế dihydrofolat synthetase.

Pyrimethamin là dẫn xuất pyrimidin có tác dụng yếu trên thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài *Plasmodium*. Thuốc còn diệt thể vô tính ở chu kỳ tiền hồng cầu và thể giao tử nên có tác dụng chống lây lan. Cơ chế tác dụng là ức chế enzym dihydrofolat reductase.

Khi phối hợp sulfadoxin với pyrimethamin sẽ tạo tác dụng hiệp đồng tăng cường do ức chế cả 2 khâu trong quá trình tổng hợp acid folic.



Sơ đồ 9.1. Cơ chế tác dụng của fansidar

Chỉ định

Điều trị sốt rét do *P.falciparum* kháng chloroquin.

Dự phòng cho người đi vào vùng sốt rét lưu hành.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gặp các phản ứng dị ứng (ngứa, mày đay...), rối loạn về máu (thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu hạt), các rối loạn tiêu hoá, rối loạn chức năng thận...

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc, suy gan nặng, người mang thai những tháng cuối và thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm và liều dùng

Fansidar, Fansipar, Madomin: viên nén 500mg sulfadoxin + 25mg pyrimethamin. Ống tiêm 400mg sulfadoxin + 20mg pyrimethamin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc tương tự là Maloprim: viên nén phối hợp pyrimethamin 12,5mg + dapson 100mg.

Điều trị sốt rét: người lớn uống liều duy nhất 3 viên hoặc tiêm bắp, truyền tĩnh mạch 2 ống.

Dự phòng: uống1 viên/tuần, 3 viên/tháng.

2.6. Halofantrin *(Halfan)*

Halofantrin thuộc dẫn xuất phenanthren methanol. Chỉ dùng đường uống.

Có tác dụng lên thể phân liệt trong máu của tất cả các loài *Plasmodium*, cả các loài đã kháng nhiều thuốc. Đặc biệt, hay dùng để điều trị sốt rét thể não. Halofantrin cũng được dùng thay thế quinin và chloroquin khi ký sinh trùng kháng 2 thuốc này.

- Tác dụng không mong muốn: chóng mặt, nhức đầu, đau bụng, nôn. Liều cao gây loạn nhịp thất, kéo dài khoảng QT. Thức ăn có nhiều dầu mỡ sẽ làm tăng hấp thu thuốc và tăng độc tính. Thuốc không dùng cho người mang thai.
- Liều dùng: 500mg/lần × 3 lần/24h, sau 1 tuần lặp lại liều như trên.

Thuốc nên uống lúc đói và tránh ăn dầu, mỡ trong vòng 24 giờ sau khi uống thuốc.

2.7. Primaquin

Dược động học

Hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống 1 -3 giờ, chuyển hoá nhanh ở gan. Trong số các chất chuyển hoá của primaquin, có 5 hydroxyprimaquin và 5 hydroxy 6 demethyl primaquin gây độc với máu, gây methemoglobin. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 6 giờ.

Tác dụng

Thuốc diệt thể vô tính ở giai đoạn ngoại hồng cầu của *P.vivax* và *P.malariae* và diệt thể giao tử nên chủ yếu dùng chống tái phát và chống lan truyền bệnh. Tác dụng cắt cơn sốt rét yếu, nên thường phối hợp với thuốc điều trị cắt cơn sốt như quinin, chloroquin...

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là rối loạn tiêu hoá, nhức đầu, chóng mặt, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, methemoglobin, thiếu máu tan máu, có huyết cầu tố trong nước tiểu, nhất là ở người thiếu enzym G_6PD.

Thuốc không được dùng cho người mang thai, thời kỳ cho con bú, trẻ em dưới 5 tuổi, người có tiền sử các bệnh về máu.

Chế phẩm và liều dùng

Viên primaquin phosphat 26,3mg và 13,2mg (tương đương 15mg và 7,5mg dạng base).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.8. Pyrimethamin

- Hấp thu chậm, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 24 giờ, duy trì tác dụng 1 tuần và thải trừ chậm nên có thể dùng dự phòng. Thuốc qua nhau thai, sữa mẹ.
- Thuốc diệt thể phân liệt trong máu chậm hơn quinin và chloroquin nên không dùng điều trị cắt cơn. Pyrimethamin chủ yếu phối hợp với sulfamid chậm như sulfadoxin, sulfon để dự phòng và điều trị sốt rét do *P. falciparum* kháng thuốc. (Đọc thêm fansidar).

2.9. Proguanil

Tương tự pyrimethamin, thuốc ít độc nhưng nếu dùng lâu dài có thể gây thiếu máu do thiếu folat. Thuốc không dùng cho người mang thai, thời kỳ cho con bú và trẻ em dưới 2 tuổi.

2.10. Các kháng sinh trị sốt rét

Tetracyclin

Có tác dụng tốt với cơn sốt rét cấp do các chủng *P. falciparum* đa kháng thuốc.

Liều điều trị sốt rét: 250 – 500mg × 3 – 4 lần/24h, đợt điều trị 7 – 10 ngày.

Không dùng tetracyclin để dự phòng trong thời gian dài, không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em dưới 8 tuổi (đọc thêm phần kháng sinh).

Doxycyclin

Tương tự tetracyclin, doxycyclin dùng điều trị các chủng *P. falciparum* kháng thuốc, nhưng doxycyclin an toàn hơn tetracyclin.

Liều điều trị sốt rét: 100mg × 2 lần/24h đợt điều trị 7 ngày.

3. LIỀU DÙNG CỦA MỘT SỐ THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

(Theo hướng dẫn của Bộ Y tế ngày 27/6/2003)

3.1. Thuốc điều trị sốt rét: Xem các bảng dưới.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 9.2. Chloroquin phosphat viên 250mg

Liều tính theo cân nặng: tổng liều 25mg chloroquin base/kg, chia 3 ngày:

Ngày 1: 10mg/kg

Ngày 2: 10mg/kg

Ngày 3: 5mg/kg

Liều tính theo lứa tuổi:

Tuổi	Ngày 1, 2 (viên)	Ngày 3 (viên)
< 1	1/2	1/4
1 - 5	1	1/2
5 - 12	2	1
12 - 15	3	1 ½
> 15	4	2

Bảng 9.3. Artesunat viên 50mg

Liều tính theo cân nặng: Ngày 1 uống 4mg/kg/ngày

Ngày 2 – 7: uống 2mg/kg/ngày

Liều tính theo lứa tuổi:

Tuổi	Ngày 1 (viên)	Ngày 2 – 7 (viên/ngày)
<1	1	1/2
1 - 5	2	1
5 - 12	3	1 ½
12 - 15	3	2
≥ 15	4	2
Có thể dùng đến ngày thứ 7 nếu mật độ ký sinh trùng cao		

Bảng 9.4. Quinin sulfat viên 250mg

Liều tính theo cân nặng: 30mg/kg/24h chia 3 lần × 7ngày.

Liều tính theo tuổi:

Tuổi	Viên/ngày
<1	1 × 7 ngày
1 - 5	1 ½ × 7 ngày
5 - 12	3 × 7 ngày
1 - 15	5 × 7 ngày
> 15	6 × 7 ngày

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 9.5. Primaquin phosphat viên 13,2mg chứa 7,5mg primaquin base

Liều tính theo cân nặng:

Điều trị giao bào *P. falciparum* 0,5mg base/kg, điều trị 1 ngày

Điều trị *P.vivax* 0,25mg base/kg/ngày × 10 ngày.

Liều tính theo lứa tuổi:

Tuổi	P.falciparum (viên)	P.vivax (viên)
3 - 5	1 × 1 lần	1 ½ × 10 ngày
5 - 12	2 × 1 lần	1 × 10 ngày
12 - 15	3 × 1 lần	1 ½ × 10 ngày
≥ 15	4 × 1 lần	2 × 10 ngày

Bảng 9.6. Artesunat viên đặt hậu môn

Liều dùng theo lứa tuổi: ngày đầu đặt 2 lần, ngày 2 – 7 mỗi ngày đặt 1 lần liều như sau:

Tuổi	Liều 1 lần đặt	Ghi chú
<1	50mg	- Không dùng cho người tiêu chảy - Khi bệnh nhân tỉnh, chuyển sang uống thuốc cho đủ 7 ngày
1 - 5	100mg	
5 - 15	200mg	
≥15	300mg	

Bảng 9.7. Artesunat + Mefloquin

Liều tính theo cân nặng:

Artesunat ngày đầu: 4mg/kg, ngày 2 và 3 mỗi ngày 2mg/kg.

Mefloquin 15mg/kg uống vào ngày thứ 3.

Liều tính theo tuổi:

Tuổi	Ngày 1	Ngày 2, 3	Ngày 3	
	Artesunat (viên)	Artesunat (viên)	Artesunat (viên)	Mefloquin (viên)
<1	1	1/2	1/2	1/4
1 - 5	2	1	1	1/2
5 - 12	3	1 ½	1 ½	1
12 - 15	3	2	2	2
> 15	4	2	2	3

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 9.8. Viên sốt rét CV - 8

Viên CV – 8 gồm có 4 thành phần: 32mg dihydroartemisinin + 320mg pyperaquin phosphat + 90mg trimethoprim + 5mg primaquin phosphat

Điều trị 3 ngày liều tính theo lứa tuổi:

Tuổi	Ngày 1 (viên)		Ngày 2 (viên)	Ngày 3 (viên)
	0 giờ	Sau 8 giờ		
3 - 7	1/2	1/2	1/2	1/2
7 -12	1	1	1	1
12 -15	1 ½	1 ½	1 ½	1 ½
≥15	2	2	2	2

Chú ý: không dùng CV – 8 cho trẻ em dưới 3 tuổi, người mang thai, người bệnh gan, người thiếu enzym G6PD.

Bảng 9.9. Artesunat lọ 60mg

(Pha loãng với natri bicarbonat và natri clorid 0,9% thành dung dịch 10mg/mL để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp).

Liều tính theo cân nặng: Ngày đầu: 2,4mg/kg/ngày.

Ngày 2 – 7: 1,2mg/kg.

Dùng cho tới khi bệnh nhân tỉnh chuyển sang uống cho đủ 7 ngày.

Liều tính theo tuổi:

Tuổi	Liều ngày 1	Liều ngày 2 - 7
<1	2mL	1mL
1 -5	4mL	2mL
5 -12	8mL	4mL
12 -15	10mL	5mL
≥15	12mL (2lọ)	6mL (1lọ)

Chú ý: không dùng artesunat cho người mang thai 3 tháng đầu trừ sốt rét nặng và sốt rét ác tính.

Bảng 9.10. Quinin clohydrat ống 500mg

Liều theo cân nặng: 30mg/kg/24h × 7 ngày, tiêm bắp

Liều theo tuổi:

Tuổi	Liều dùng
< 1	1/8 - 1/2 ống × 2 lần/24h
1 - 5	1/2 ống × 2lần/24h
5 - 12	2/3 ống × 2 lần/24h
12 - 15	1 ống × 2 lần/24h
> 15	1 ống × 3 lần/24h
Đợt điều trị 7 ngày	

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 9.11. Quinin diclohydrat, ống 500mg

Ngày đầu:	truyền tĩnh mạch 20mg/kg, 8 giờ sau 10mg/kg
Các ngày sau:	30mg/kg/24h chia 3 lần truyền tĩnh mạch
Khi bệnh nhân tỉnh chuyển sang tiêm bắp hoặc uống cho đủ 7 ngày	

2. THUỐC PHÒNG SỐT RÉT

Bảng 9.12. Mefloquin viên 250mg

Tuổi	Liều uống 1 lần/tuần (viên)
3 - 24 tháng	1/4
2 - 8 tuổi	1/2
8 - 15 tuổi	3/4
≥ 15 tuổi	1

Bảng 9.13. Chloroquin viên 250mg

Tuổi	Liều uống 1 lần/tuần (viên)
3 - 24 tháng	1/2
2 - 8 tuổi	3/4
8 - 15 tuổi	1
≥ 15 tuổi	2

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 10

THUỐC DIỆT AMIP VÀ TRICHOMONAS VAGINALIS

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được các đặc điểm dược động học cơ bản, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc điều trị giun.*
2. *Trình bày được các đặc điểm dược động học cơ bản, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc diệt amip và trichomonas.*
3. *Phân tích được ưu, nhược điểm của metronidazol và dehydroemetin.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Vài nét về bệnh do amip và trichomonas

- Bệnh do amip và do *Trichomonas* phổ biến ở nước ta và ở các nước nhiệt đới, điều kiện vệ sinh kém.
- Bệnh amip do sinh vật đơn bào *Entamoeba histolytica* gây ra với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau như lỵ ở đại tràng (gọi là lỵ amip), áp xe gan, não, phổi...
- *Trichomonas vaginalis* là sinh vật đơn bào sống ở âm đạo và tuyến tiền liệt nhưng chủ yếu gây bệnh cho phụ nữ, như viêm âm đạo, âm hộ, khí hư, viêm cổ tử cung... Nam giới nhiễm *Trichomonas* thường không có triệu chứng gì nhưng là nguồn lây cho nữ, làm bệnh dai dẳng khó chữa và gây tái phát bệnh.

1.2. Chu kỳ phát triển của amip

Trong cơ thể, amip tồn tại dưới 2 thể: thể bào tử (thể kén) và thể hoạt động (gồm 2 thể là *minuta* và *histolytica*).

Các bào tử sau khi xâm nhập vào cơ thể (qua đường phân - thức ăn, nước uống), sẽ thoát vỏ ở ruột non thành thể *minuta*.

Thể *minuta* sống trong đại tràng, chưa hút hồng cầu và chưa gây bệnh. Khi gặp thuận lợi, chúng nhân lên nhanh chóng và phát triển thành thể trưởng thành *histolytica*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thể *histolytica* là thể hút hồng cầu, chế ra enzym tiêu huỷ các mô ở đại tràng gây tổn thương niêm mạc đại tràng, tạo ra những rối loạn đặc trưng của bệnh lỵ amip cấp. Bên cạnh đó, một số còn di chuyển tới mạch máu và cơ quan nội tạng gây tắc mạch máu, áp xe gan, áp xe phổi, áp xe não và nhiều biến chứng nguy hiểm khác.

Khi gặp bất lợi, thể *histolytica* sẽ chuyển thành thể bào tử có sức bền lớn, sống trong đại tràng, không gây bệnh nhưng là nguồn tái phát nếu không điều trị triệt để. Khi thải ra ngoài theo phân sẽ là nguồn lây bệnh cho người lành.

1.3. Phân loại thuốc

1.3.1. Thuốc diệt amip

Diệt amip trong lòng ruột

- Dẫn xuất 5 nitroimidazol: metronidazol, tinidazol, secnidazol, ornidazol.
- Dẫn xuất halogen của hydroxyquinolein: diiodohydroxyquinolein, methylbromoxyquinolein, cloroiodoxyquinolein.
- Dẫn xuất amid: diloxanid, clefamid, ectofamid, tecloson.
- Các kháng sinh: paramomycin, tetracyclin, erythromycin.

Thuốc diệt amip ở mô

- Dẫn xuất 5 nitroimidazol: metronidazol, tinidazol, secnidazol, ornidazol.
- Emetin và dehydroemetin.
- Chloroquin.

1.3.2. Thuốc diệt Trichomonas vaginalis

Dẫn xuất 5 nitroimidazol: metronidazol, tinidazol, secnidazol, ornidazol.

2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ

2.1. Metronidazol

Metronidazol là dẫn xuất của 5 nitro imidazol thế hệ 1.

Dược động học

Metronidazol hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 500mg 1 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương là 10µg/mL. Metronidazol xâm nhập tốt vào các mô và dịch cơ thể, kể cả nước bọt, dịch âm đạo, tinh dịch, sữa mẹ và dịch não tuỷ. Liên kết với protein huyết tương 10% – 20%. Chuyển hoá ở gan bằng phản ứng oxy hoá (khoảng 50%), chất chuyển hoá còn hoạt tính, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 8 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng và cơ chế

Metronidazol có tác dụng tốt với amip ở trong và ngoài ruột, cả thể cấp và thể mạn. Với lỵ amip mạn ở ruột, thuốc có tác dụng yếu hơn do khó xâm nhập vào đại tràng.

Ngoài ra thuốc có tác dụng tốt với *Trichomonas vaginalis, Giardia*, các vi khuẩn kỵ khí gram âm kể cả *Bacteroid, Clostridium, Helicobacter*, nhưng không có tác dụng trên vi khuẩn ưa khí.

Cơ chế: nhóm nitro của metronidazol bị khử bởi protein vận chuyển electron hoặc bởi ferredoxin. Metronidazol dạng khử phá vỡ cấu trúc xoắn của ADN, tiêu diệt vi khuẩn và sinh vật đơn bào.

Chỉ định

- Điều trị lỵ amip các thể: amip ruột, amip gan và amip ở các mô.
- Trị nhiễm *Trichomonas vaginalis* và các bệnh do sinh vật đơn bào khác.
- Trị các nhiễm khuẩn răng miệng, tiêu hoá, ổ bụng, phụ khoa, hệ thần kinh trung ương, nhiễm khuẩn huyết do các vi khuẩn kỵ khí nhạy cảm.
- Dự phòng phẫu thuật đường tiêu hoá, phụ khoa (phối hợp với các kháng sinh khác).

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp: chán ăn, buồn nôn, khô miệng, nôn mửa, tiêu chảy, nhức đầu, miệng có vị kim loại. Nặng: co giật, mất điều hoà, bệnh não, giảm bạch cầu, rối loạn đông máu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Bệnh nhân động kinh.

Rối loạn đông máu.

Người mang thai 3 tháng đầu, thời kỳ cho con bú.

Tương tác thuốc

Metronidazol làm tăng tác dụng của warfarin, lithium, thuốc giãn cơ nhóm chống khử cực.

Các thuốc gây cảm ứng enzym như phenobarbital, rifampicin...làm giảm tác dụng của metronidazol.

Thuốc gây hội chứng giống disulfiram vì vậy không nên uống rượu trong thời gian điều trị.

Liều dùng và chế phẩm

Flagyl, Klion, viên nén 250mg và 500mg; thuốc đặt 500mg, 1000mg; dịch truyền 100ml chứa 500mg; dạng gel 10% và nhiều chế phẩm phối hợp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Lỵ amip ruột cấp và amip gan:

Người lớn: 500 – 750mg/lần × 2 – 3 lần/24h × 5 – 10 ngày.

Trẻ em: 35 – 40mg/kg/24h chia 3 lần, đợt điều trị 5 – 10 ngày.

Diệt Trichomonas vaginalis:

Uống 750mg/24h chia 3 lần × 5 - 7 ngày hoặc 2g/24h × 3 ngày.

Kết hợp đặt âm đạo 1 viên/ngày (điều trị đồng thời cả bạn tình).

Dự phòng phẫu thuật: 2g trước khi phẫu thuật 2 giờ.

2.2. Dẫn xuất của metronidazol

Tinidazol (*Fasigyn*), **secnidazol** (*Flagentyl*) và **ornidazol** (*Ornizol, Tiberal*) là dẫn xuất 5 – nitroimidazol thế hệ 2.

Các thuốc đều có đặc điểm tương tự như metronidazol, nhưng dung nạp tốt hơn, hiệu lực mạnh hơn, thời gian bán thải dài hơn nên rút ngắn được thời gian điều trị.

Liều dùng

- Trị amip ruột và amip gan:
  + Tinidazol: Người lớn 2g/ngày. Trẻ em 30mg/kg/24h.
  + Secnidazol: Người lớn liều duy nhất 2g (với amip ruột), hoặc 1,5g/ngày × 5 ngày (với amip gan). Trẻ em 30mg – 50mg/kg/ngày × 5 ngày.
  + Ornidazol: 1,5mg/ngày × 3 – 5 ngày.
- Trị *Trichomonas*: liều duy nhất 2g.
- Dự phòng phẫu thuật: liều duy nhất 2g.

2.2.1. Dehydroemetin

Dehydroemetin là dẫn xuất tổng hợp có tác dụng tương tự emetin, thời gian bán thải ngắn hơn và ít độc hơn emetin.

Dược động học

Thuốc gây kích ứng mạnh đường tiêu hóa nên chỉ dùng dạng viên bao để diệt amip ruột. Tiêm tĩnh mạch gây độc với tim nên thường dùng đường tiêm bắp sâu. Thuốc khuếch tán tốt vào các mô, tập trung nhiều ở gan, lách, phổi, thận. Thải trừ chậm qua thận, thời gian bán thải của dehydroemetin là 2 ngày.

Tác dụng và cơ chế

Thuốc diệt amip chủ yếu ở ngoài ruột, ít có tác dụng với amip trong lòng ruột (trừ khi dùng dạng uống dehydroemetin). Vì vậy, thuốc thường dùng phối hợp với chloroquin để điều trị các trường hợp bệnh nhân không dùng được dẫn xuất nitroimidazol. Thuốc không diệt được thể bào tử.

Cơ chế: thuốc ức chế sự di chuyển của ribosom dọc theo $_{m}$ARN, ức chế tổng hợp ARN do đó ức chế không hồi phục sự tổng hợp protein của amip.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Điều trị amip ruột và amip gan.

Chỉ nên dùng khi các thuốc an toàn hơn không thể dùng được. Phối hợp với thuốc trị thể kén để điều trị tận gốc và chống lây truyền bệnh.

Tác dụng không mong muốn

Trên tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Trên tim mạch: loạn nhịp, suy tim sung huyết.

Thần kinh cơ: yếu cơ, mỏi cơ, run nhất là cơ chi và cổ.

Để hạn chế tác dụng không mong muốn, cần dùng kèm vitamin B_1 và strychnin.

Chống chỉ định

Bệnh tim mạch, bệnh thận, viêm đa dây thần kinh và người mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 30mg/mL; 60mg/2mL và 20mg/2mL.

Liều dùng: 1 – 1,5mg/kg/24h (tối đa 60mg/24h), đợt điều trị 5 – 10 ngày.

2.2.2. Chloroquin

Chloroquin có khả năng tập trung nhiều ở gan, nên chủ yếu điều trị amip gan. Thuốc không có tác dụng với amip trong lòng ruột vì phần lớn được hấp thu ở ruột non. Chloroquin thường dùng phối hợp với thuốc điều trị amip ruột để tránh tái phát.

Các tác dụng khác (xin đọc bài thuốc phòng và điều trị sốt rét).

Liều dùng: 1g/24h trong 2 ngày đầu.

0,5g/24h trong các ngày sau. Đợt điều trị 2 – 3 tuần.

2.3. Thuốc diệt amip trong lòng ruột

2.3.1. Diloxanid

Dược động học

Diloxanid thường dùng dạng muối furoat. Sau khi uống, thuốc vào ruột thuỷ phân tạo diloxanid base và acid furoic. Chỉ có diloxanid được hấp thu vào máu và phần hấp thu này được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 48 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Diloxanid là dẫn xuất dicloroacetanilid, có tác dụng chủ yếu là diệt amip trong lòng ruột. Thuốc có hiệu quả cao với thể kén.

Cơ chế tác dụng: ức chế tổng hợp protein của amip.

Chỉ định

Điều trị amip ruột và amip thể kén.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 11

THUỐC ĐIỀU TRỊ GIUN SÁN

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được các đặc điểm dược động học cơ bản, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc điều trị giun.*
2. *Trình bày được các đặc điểm dược động học cơ bản, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định, chế phẩm và liều dùng của các thuốc điều trị sán.*
3. *Phân tích được ưu, nhược điểm của mebendazol và praziquantel.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Vài nét về bệnh giun sán

- Bệnh giun sán phổ biến trên thế giới và phân bố chủ yếu ở các nước kém phát triển, điều kiện vệ sinh kém.
- Ở Việt Nam, do khí hậu nóng ẩm, điều kiện vệ sinh kém nên tỉ lệ nhiễm giun sán rất cao.
- Giun sán có thể ký sinh ở nhiều cơ quan nhưng chủ yếu là ở ruột.
- Các loại giun sán khác nhau có sự nhạy cảm với thuốc khác nhau. Vì vậy, cần xét nghiệm xem cơ thể nhiễm loại giun sán nào để lựa chọn thuốc điều trị cho phù hợp.

1.2. Phân loại thuốc

- *Thuốc trị giun*

Trị giun trong lòng ruột: piperazin, mebendazol, albendazol, thiabendazol, pyrantel...

Trị giun ngoài ruột: diethylcarbamazin, suramin, thiabendazol.

- *Thuốc trị sán*

Trị sán trong ruột: nicloxamid, quinacrin.

Trị sán ngoài ruột: praziquantel, chloroquin, quinacrin...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. THUỐC TRỊ GIUN

2.1. Mebendazol

Mebendazol là dẫn xuất benzimidazol. Các thuốc cùng dẫn xuất là albendazol, thiabendazol và flubendazol.

Dược động học

Thuốc hấp thu qua đường uống, sinh khả dụng thấp (20%). Chất béo làm tăng hấp thu thuốc. Thải trừ chủ yếu qua phân (90 - 95%), chỉ một lượng nhỏ thải qua nước tiểu.

Tác dụng và cơ chế

Thuốc có phổ chống giun rộng, tác dụng trên nhiều loại giun, như giun đũa, giun tóc, giun móc, giun kim. Thuốc diệt cả trứng giun lẫn giun trưởng thành. Liều cao có tác dụng trên cả nang sán, trùng roi *Giardia lumblia*.

Hiệu quả điều trị: với giun đũa, giun kim, giun tóc là 90 – 100%, với giun móc khoảng 70%.

Cơ chế tác dụng: thuốc ức chế tổng hợp các vi cấu trúc hình ống nên ức chế sự sinh sản của giun. Thuốc còn ức chế không hồi phục sự hấp thu glucose, gây cạn kiệt dự trữ glycogen làm thiếu năng lượng cho hoạt động của giun.

Thuốc không ảnh hưởng tới chuyển hoá glucose ở người nên ít độc.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc dung nạp tốt và ít tác dụng không mong muốn, có thể gặp rối loạn tiêu hoá (đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn) phát ban, ngứa... Các tác dụng không mong muốn chủ yếu do độc tố của giun giải phóng ra khi bị phân huỷ.

Chỉ định và liều dùng

- Trị giun kim: liều duy nhất 100mg/lần, có thể lặp lại liều trên sau 2 tuần.
- Trị giun đũa và các giun khác: 100mg × 2 lần/ngày × 3 ngày hoặc dùng liều duy nhất 500mg/lần.
- Trị nang sán: 200mg × 2 – 3 lần/ngày, đợt điều trị 20 – 30 ngày.

Chống chỉ định

Người mang thai, trẻ em dưới 2 tuổi và người mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm

Vermox, Fugaca, viên nén 100mg vỉ 6 viên và 500mg vỉ 1 viên. Hỗn dịch uống 20mg/mL.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. 2. Albendazol

Tác dụng

Albendazol có phổ chống giun, cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn tương tự mebendazol.

Ưu điểm: tác dụng trên giun tóc mạnh hơn mebendazol. Tác dụng tốt trên giun xoắn, ấu trùng giun di chuyển dưới da, cơ, ấu trùng sán ở các mô và sán dây các loại. Vì vậy ngoài trị giun, albendazol còn dùng trị nang sán, sán lá gan, sán bò, sán lợn.

Chỉ định và liều dùng

- Trị các loại giun và ấu trùng: Người lớn 400mg/lần.

  Trẻ em 200mg/lần, liều duy nhất.
- Trị giun lươn và sán dây: 400mg/lần/ngày, đợt điều trị 3 – 14 ngày.
- Trị nang sán: 10 – 15mg/kg/ngày chia 3 lần, đợt điều trị 28 ngày.
- Trị ấu trùng sán thần kinh: 5mg/kg/lần × 3 lần/ngày, đợt 28 ngày.

Chế phẩm

Zentel, viên nén 200mg hoặc 400mg. Hỗn dịch uống 2% và 4%, lọ 10mL.

2.3. Thiabendazol *(Mintozol)*

Tác dụng

Thiabendazol có tác dụng tương tự như mebendazol. Ngoài ra, thiabendazol còn có tác dụng cả với ấu trùng giun di chuyển dưới da và làm giảm các triệu chứng viêm do các ký sinh trùng gây ra.

Chỉ định và liều dùng

- Trị giun lươn: 25mg/kg × 2 lần/24h. Có thể nghỉ 1 tuần rồi dùng tiếp đợt khác.
- Ấu trùng di chuyển dưới da: 25mg/kg × 2 lần/24h × 2 ngày. Kết hợp với đắp tại chỗ.

Thuốc nên uống sau bữa ăn để giảm tác dụng không mong muốn.

2.4. Pyrantel

Dược động học

Thuốc ít hấp thu qua đường tiêu hoá nên có tác dụng tốt với các loại giun ký sinh ở trong lòng ruột. Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân ở dạng không chuyển hoá, dưới 7% thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng và cơ chế

Pyrantel là thuốc chống giun phổ rộng, có hoạt tính cao trên giun đũa, giun kim, giun móc, giun xoắn... Hiệu quả diệt giun trên 90%.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc không có tác dụng trên giun tóc, không có tác dụng trên các loại ấu trùng giun di chuyển dưới da và ở mô.

Cơ chế: thuốc phong bế thần kinh cơ, làm liệt giun theo kiểu các chất cura gây khử cực lâu bền, co cứng và bất động giun rồi tống ra ngoài theo phân.

Chỉ định và liều dùng

- Trị giun đũa và giun kim: 10mg/kg/lần (tối đa 750mg) liều duy nhất.
- Trị giun móc: 10mg/kg/lần/24h × 2 – 3 ngày.

Tác dụng không mong muốn

Thường nhẹ, thoáng qua và ít gặp: nhức đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hoá.

Chế phẩm

Combantrin, Helmintox, viên 125mg hộp 6 viên và 250mg hộp 3 viên; hỗn dịch uống 125mg/5 mL và 250mg/5mL.

2.5. Piperazin

Dược động học

Piperazin hấp thu được qua đường tiêu hoá. Thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 2 - 4 giờ. Khoảng 25% thuốc chuyển hoá ở gan và thải trừ qua nước tiểu khoảng 20% trong 24 giờ đầu.

Tác dụng và cơ chế

Có tác dụng với giun đũa, giun kim. Tỉ lệ diệt giun đạt trên 90%.

Cơ chế: làm liệt giun theo kiểu cura chống khử cực ở cơ giun, nghĩa là làm giảm đáp ứng với acetylcholin, ngăn cản sự thấm ion qua màng tế bào, làm cơ giun bị liệt không còn khả năng bám vào thành ruột và bị nhu động ruột đẩy ra ngoài.

Thuốc còn làm giảm acid uric huyết, nên còn dùng điều trị bệnh gút.

Chỉ định và liều dùng

- Trị giun đũa: 75mg/kg/24h (tối đa 3,5g/24h) × 2 – 3 ngày.
- Trẻ em 2 – 12 tuổi: liều như trên nhưng tối đa 2,5g/24h.
- Trị giun kim: 50mg/kg/24h, đợt 7 ngày.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là rối loạn tiêu hoá, ban da, gây tắc ruột hoặc giun chui ống mật. Quá liều gây rối loạn thần kinh, nhức đầu, chóng mặt, rối loạn vận động.

Chế phẩm

Viên nén 200, 300 và 500mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Siro 500 và 750mg/5 mL.

Dung dịch, hỗn dịch uống 600mg/5 mL.

Các dạng muối piperazin phosphat, adipat, citrat và hexahydrat.

2.6. Diethylcarbamazin

Dược động học

Thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 1 – 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải 2 – 10 giờ tuỳ thuộc vào pH của nước tiểu. Nếu pH nước tiểu kiềm, thuốc thải trừ chậm.

Tác dụng và cơ chế

Diethylcarbamazin là dẫn xuất piperazin, có tác dụng diệt các loại giun trưởng thành và ấu trùng của một số loài giun chỉ *Wuchereria bancrofti, Brugia maleyi, Brugia timoji, Loa loa*, nhưng không có tác dụng với *Wuchereria bancrofti* trong thể thuỷ tinh.

Với giun chỉ *Onchocerca volvolus*, thuốc diệt được các ấu trùng giun di chuyển dưới da, nhưng ít có tác dụng trên giun trưởng thành nằm ở các hạch nhỏ.

Cơ chế: có thể thuốc tác dụng theo 2 cơ chế sau:

- Làm giảm hoạt động và gây liệt cơ giun do gây ưu cực hoá, làm giun rời khỏi vị trí cư trú rồi bị tống ra ngoài.
- Làm thay đổi màng ngoài của ấu trùng giun chỉ, làm lộ bề mặt phôi để tạo điều kiện thuận lợi cho hệ thống kháng thể của vật chủ tiêu diệt. Thuốc làm tăng phản ứng viêm và miễn dịch trên người.

Chỉ định và liều dùng

- Trị các loại giun chỉ: *W. bancrofti, B. malayi, L. loa*: 2mg/kg/lần × 3 lần/24 giờ, đợt điều trị 3 tuần. Để điều trị khỏi hẳn phải dùng nhiều đợt, liên tục trong 2 – 3 năm.
- Trị *O. volvolus*: 4 - 5mg/kg/24h, chia 2 lần, đợt 3 - 4 tuần.

Thuốc nên khởi đầu liều thấp sau tăng dần tới liều có hiệu quả, uống sau khi ăn. Nên phối hợp với suramin để diệt cả giun chỉ trưởng thành.

Tác dụng không mong muốn

- Do thuốc: thường gặp là nhức đầu, khó chịu, chán ăn, mệt mỏi. Ít gặp là buồn nôn, nôn, chóng mặt.
- Đo giun: gây phù, ngứa, tổn thương thị giác, sốt, nhức đầu, rối loạn tiêu hoá, khó chịu.

Để giảm các tác dụng không mong muốn, nên dùng liều tăng dần và dùng các corticoid hoặc các thuốc kháng histamin H_1 trước để dự phòng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm

Banocid, Notezin, viên nén 50mg và 100mg dạng muối citrat.

Siro hay dung dịch uống 10mg/mL, 24mg/mL.

2.7. Ivermectin

Thuốc được phân lập từ *Streptomyces avermitilis*, có tác dụng với nhiều loại giun như: giun đũa, giun kim, giun móc và giun chỉ. Tuy nhiên thuốc chủ yếu dùng điều trị ấu trùng giun chỉ *Onchocerca volvolus* di trú dưới da. Thuốc ít có tác dụng trên giun chỉ trưởng thành, không có tác dụng trên sán.

Cơ chế: thuốc làm liệt cơ giun do kích thích GABA ở thần kinh cơ giun.

Thuốc tương đối an toàn, các tác dụng không mong muốn chủ yếu do độc tố của giun tiết ra sau khi phân hủy, như ngứa, sốt, hoa mắt, chóng mặt, đau cơ, đau khớp, hạ huyết áp thế đứng...

Thuốc không dùng cho trẻ em dưới 5 tuổi.

Chế phẩm và liều dùng:

Mectizan, Ivomec, Stromectol, viên nén 5mg.

Người lớn và trẻ em trên 5 tuổi uống liều duy nhất 2,5 – 10mg/lần, 1 – 2 lần/năm. Thuốc nên uống vào buổi sáng trước khi ăn.

2.8. Suramin

Suramin có tác dụng diệt cả ấu trùng và giun chỉ trưởng thành. Thuốc gây độc tính cao, nhất là với gan và thận nên chỉ dùng khi có giám sát chặt chẽ của thày thuốc.

Liều dùng: liều tăng dần từ 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 và 1g/24h tiêm tĩnh mạch.

3. THUỐC TRỊ SÁN

3.1. Praziquantel

Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn khi uống (>80%). Thuốc đạt nồng độ tối đa sau 1 – 3 giờ. Liên kết với protein huyết tương 80 – 85%. Thuốc qua được vào dịch não tuỷ và sữa mẹ. Bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chuyển hoá. Thời gian bán thải của chất mẹ là 1 – 1,5 giờ và chất chuyển hoá là 4 giờ.

Tác dụng

Praziquantel có hoạt phổ chống sán rộng, bao gồm các loại sán lá, sán máng và sán dây. Có tác dụng trên cả ấu trùng và sán trưởng thành.

Cơ chế: thuốc xâm nhập nhanh vào toàn bộ cơ thể sán, làm tăng tính thấm của màng tế bào ở sán dẫn đến mất Ca^{++} nội bào, làm co cứng và liệt cơ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ngoài ra thuốc còn tạo ra các không bào trên da sán sau đó vỡ ra phân huỷ làm sán bị tiêu diệt.

Chỉ định và liều dùng

- Sán máng, sán lá: 25mg/kg/lần × 3 lần/24h, dùng 1 – 2 ngày.
- Sán dây: 5 – 10mg/kg liều duy nhất.
- Ấu trùng sán: 50mg/kg/24h chia 3 lần, đợt 15 – 20 ngày.

Thuốc nên uống trong bữa ăn, không được nhai.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là khó chịu, nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi. Các tác dụng không mong muốn chủ yếu do độc tố của sán tiết ra khi phân hủy là buồn nôn, nôn, kích thích thần kinh, nhức đầu, động kinh. Để giảm các tác dụng không mong muốn nên phối hợp với dexamethason hoặc prednisolon.

Chống chỉ định

Trẻ em dưới 4 tuổi, người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Chế phẩm

Biltricid, Cysticid, viên nén 600mg.

3.2. Niclosamid

Tác dụng

Hấp thu rất ít qua ruột, nên chủ yếu dùng điều trị sán ký sinh trong ruột. Có tác dụng với các loại sán dây. Hiệu quả trị sán đạt 85 - 95%. Không có tác dụng với ấu trùng ở các mô ngoài ruột.

Cơ chế: thuốc tác dụng vào khâu chuyển hoá năng lượng của sán. Có thể do ức chế tổng hợp adenosin triphosphat ở ty thể. Cũng có thể ức chế sự hấp thu glucose của sán làm cho đầu sán và các đốt sán bị chết rồi bị tống ra ngoài theo phân.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy. Hiếm gặp là ban đỏ, ngứa...

Chế phẩm và liều dùng

Niclocide, Cestocid, viên nén 500mg.

Uống liều duy nhất: Người lớn: 2 g

Trẻ em 11 – 34kg: 1g. Trẻ em trên 34 kg: 1,5g.

Thuốc nên uống vào buổi sáng, lúc đói nhai viên thuốc và uống với ít nước. Không uống rượu trong, trước và sau khi uống thuốc ít nhất 1 ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.3. Quinacrin

Quinacrin là thuốc trị sốt rét, nhưng do hiệu lực trị sốt rét kém nên ngày nay chủ yếu dùng trị amip và sán. Có tác dụng với sán cả trong và ngoài ruột.

Nhược điểm: tồn tại lâu trong cơ thể và gắn mạnh vào mô làm cho mô có màu vàng.

Viên nén 100mg. Liều dùng 1g kèm thuốc tẩy muối. Có thể phối hợp với niclosamid.

3.4. Chloroquin

Chủ yếu có tác dụng với sán lá gan (xin đọc bài thuốc phòng và trị sốt rét).

Liều dùng: 0,5 g/24 h, đợt điều trị 5 ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 12

THUỐC CHỐNG NẤM

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các thuốc điều trị nấm.*
2. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn của các thuốc chống nấm được đề cập đến trong bài.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1.Vài nét về bệnh nấm

Nhiễm nấm là một bệnh phổ biến, có thể xảy ra ở bề mặt cơ thể như da, tóc, móng, niêm mạc hoặc sâu trong nội tạng như não, tim, phổi... (Bảng 12.1). Nguy cơ nhiễm nấm đặc biệt cao khi cơ thể giảm sức đề kháng: ví dụ nhiễm HIV/AIDS, cấy ghép cơ quan, dùng thuốc ức chế miễn dịch, ốm lâu ngày hoặc bị bệnh tiểu đường...

Do các tổ chức nấm phát triển chậm và thường tồn tại ở các mô khó thấm thuốc nên điều trị các bệnh do nấm gây ra thường lâu dài và khó hơn bệnh nhiễm khuẩn.

Bảng 12.1. Một số loại nấm gây bệnh

Nấm bề mặt	Nấm hệ thống (nội tạng)
Epidermophyton spp *Microsporum spp* *Sporothrix spp* *Trichophyton spp*	*Aspegillus spp* *Candida spp* *Blastomyces dermatitidis* *Cryptococcus neoformans* *Coccidioides immitis* *Histoplasma capsulatum*

1.2. Phân loại thuốc trị nấm

- *Dựa vào vị trí tác dụng: chia 2 nhóm*

– Thuốc trị nấm bề mặt: kháng nấm ở bề mặt da và niêm mạc. Nhóm này gồm ketoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, griseofulvin, nystatin...

– Thuốc trị nấm nội tạng: trị nấm ở sâu trong cơ quan như não, phổi..., gồm amphotericin B, ketoconazol, fluconazol, flucytosin, itraconazol...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Dựa vào cấu trúc hoá học:* chia thành các nhóm

– Nhóm polyen: amphotericin B, nystatin, natamycin.

– Nhóm griseofulvin: griseofulvin.

– Nhóm flucytosin: flucytosin.

– Nhóm azol: ketoconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol.

– Các thuốc khác: naftilin, haloprogin, acid benzoic, acid salicylic...

2. NHÓM POLYEN

2.1. Amphotericin B

Dược động học

Hấp thu kém qua đường tiêu hoá, nên dùng đường uống để trị nhiễm nấm đường tiêu hoá. Dùng đường tiêm tĩnh mạch để trị nhiễm nấm nặng toàn thân và nội tạng. Thuốc ít vào dịch não tuỷ, bài tiết chậm qua thận, thời gian bán thải khoảng 24 giờ.

Phổ tác dụng và cơ chế tác dụng

Amphotericin B là thuốc kháng nấm phổ rộng, có tác dụng trên nhiều loại nấm bề mặt và nội tạng, như *Candida, Cryptococcus, Neoformans, Aspergillus, Histoplasma, Coccidioid, Blastomyces, Sporothrix*. Nồng độ ức chế tối thiểu với các loại nấm từ 0,03 – 1μg/mL.

– Cơ chế tác dụng: amphotericin B gắn vào ergosterol trên màng tế bào nấm, làm thay đổi tính thấm của màng tế bào với các ion, nhất là K^+, Mg^{++}, nên tế bào nấm bị tiêu diệt.

Các vi khuẩn và virus do không có ergosterol nên không nhạy cảm với amphotericin B và các polyen khác. Trên người và động vật, amphotericin gắn được vào cholesterol, gây các tác dụng không mong muốn.

Chỉ định

Trị các loại nấm bề mặt da, niêm mạc, miệng, âm đạo, bàng quang...

Trị các bệnh nấm nội tạng do các chủng nhạy cảm bằng đường tiêm.

Dự phòng và điều trị nấm cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Tác dụng không mong muốn

– Phản ứng chung: sốt, rét run, đau cơ, đau khớp, đau đầu khi mới tiêm truyền. Để giảm tác dụng không mong muốn này cần dùng trước kháng histamin H_1 hay glucocorticoid.

– Độc với thận: giảm sức lọc cầu thận, hoại tử thận.

– Tác dụng không mong muốn khác: thiếu máu, độc với gan, tim, giảm K^+ và Mg^{++} huyết, đau và viêm tắc tĩnh mạch nơi tiêm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tương tác thuốc

- Tăng độc tính với thận khi dùng cùng các thuốc gây độc với thận như aminosid, cyclosporin...
- Tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc: digitalis, flucytosin, thuốc giãn cơ tubocurarin và sucxamethonium.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: Amphotericin B (*Fugizon*).

  Dạng uống: viên nén 100mg (tương đương 100.000 UI), hỗn dịch, siro 10mg/mL và 100mg/mL.

  Dạng tiêm: lọ thuốc bột 50mg (50.000 UI).

  Dạng liposom hoặc phức hợp với lipid: hỗn dịch 100mg/20mL hay lọ bột đông khô 50 và 100mg.

  Các dạng dùng ngoài khác.

- Liều dùng:

  Tiêm truyền: khởi đầu 0,25mg/kg sau tăng dần lên tối đa 1,5mg/kg.

  Uống: 100 – 200mg × 4 lần /24h.

  Thời gian điều trị tuỳ theo mức độ bệnh, trường hợp nặng có thể kéo dài hàng tháng.

2.2. Nystatin

Được chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces noursei.*

Dược động học

Nystatin hấp thu kém qua đường tiêu hoá, không hấp thu qua da và niêm mạc. Thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng chưa chuyển hoá.

Phổ tác dụng và cơ chế

Thuốc có tác dụng kìm hoặc diệt nấm tuỳ thuộc vào liều dùng và độ nhạy cảm riêng của từng loại nấm. Nhạy cảm nhất với nystatin là các loại nấm men và nấm *Candida albicans*.

Cơ chế tác dụng: giống amphotericin B.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị nhiễm nấm *Candida* ở miệng, đường tiêu hoá và âm đạo.

Tác dụng không mong muốn

Dung nạp tốt, ít độc, có thể dùng cho mọi lứa tuổi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một số tác dụng không mong muốn là dị ứng (như mày đay, ban đỏ...), rối loạn tiêu hoá chủ yếu do candidum (sản phẩm phân giải của *Candida*) gây nên.

Chế phẩm và liều dùng

– Chế phẩm:

Nystatin (*Fungicidin, Mycostatin*). Dạng viên đặt âm đạo 100.000, 500.000 IU; viên nén 100.000, 500.000 IU hoặc hỗn dịch100.000 IU/mL. Ngoài ra, còn có các dạng viên đặt phối hợp với metronidazol (*Flagystatin*), chloroquin.

– Liều dùng:

Nấm *Candida* tiêu hoá: 500.000 – 1.000.000 UI × 3 – 4 lần/24h.

Nấm *Candida* miệng: 100.000UI × 4 lần/24h, ngậm hoặc dùng hỗn dịch.

Nấm Candida âm đạo: 100.000 – 200.000UI/24h, dạng viên đặt hoặc kem bôi âm đạo.

Nấm da: bôi 2 – 4 lần/24h, dạng kem hoặc thuốc mỡ.

2.3. Natamycin *(Natafucin, Pimafucin)*

Tương tự như nystatin, nhưng chủ yếu điều trị nấm da.

Dạng thuốc mỡ 2%.

3. NHÓM GRISEOFULVIN

Griseofulvin

Dược động học

Ít hấp thu qua đường tiêu hoá (dạng bột siêu mịn hấp thu tốt hơn). Hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa tăng lên khi uống trong hoặc sau các bữa ăn có nhiều chất béo. Phân bố nhiều tới da, tóc, móng, gan, mô mỡ và cơ xương. Tích luỹ nhiều trong các tế bào tiền thân keratin và có ái lực cao với mô nhiễm bệnh. Cũng thấm được qua da vào các mô keratin. Chuyển hoá ở gan tạo chất chuyển hoá chính là demethylgriseofulvin không còn hoạt tính.

Phổ tác dụng và cơ chế

Griseofulvin được phân lập chủ yếu từ *Penicillium griseofulvin*. Thuốc ức chế sự phát triển của nấm da *Trichophyton, Mycrosporum* và *Epidermophyton floccosum*. Thuốc không có tác dụng với các nấm *Candida* và các nấm nội tạng.

Cơ chế: griseofulvin chủ yếu ức chế phân bào do phá vỡ cấu trúc thoi gián phân. Ngoài ra, có thể tạo ra các ADN khiếm khuyết không có khả năng sao chép hoặc tạo môi trường bất lợi cho sự phát triển của tế bào nấm.

Chỉ định

Điều trị các loại nấm da, tóc và móng nhạy cảm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp là nhức đầu, rối loạn tiêu hoá (chán ăn, buồn nôn), ban da
- Các tác dụng không mong muốn khác: rối loạn cảm giác, viêm dây thần kinh ngoại biên, ngủ gà, chóng mặt, giảm bạch cầu.

Chống chỉ định

Rối loạn chuyển hoá porphyrin.

Suy gan.

Tương tác thuốc

Griseofulvin gây cảm ứng enzym gan nên làm giảm tác dụng của các thuốc: viên uống tránh thai, thuốc chống đông máu, theophylin.

Ngược lại, phenobarbital làm giảm nồng độ và tác dụng của griseofulvin.

Chế phẩm và liều dùng

Fulvicin, Fulvin. Dạng bột mịn: viên nén; viên nang 250 và 500mg; hỗn dịch 125mg/5 ml. Dạng bột siêu mịn: viên nén bao phim 125, 165, 250 và 330mg. Thuốc mỡ 5% grisefulin.

Liều dùng:

Dạng bột mịn: 500 – 1000mg/24h, uống 1 lần hoặc chia 2 – 4 lần.

Dạng bột siêu mịn: 5 – 10mg/kg/24h (tối đa 750mg/24h).

Thời gian điều trị ít nhất là từ 2 – 4 tuần liên tục, có thể kéo dài tới 1 năm.

4. NHÓM FLUCYTOSIN

Flucytosin

Dược động học

Hấp thu nhanh và dễ dàng qua đường tiêu hoá. Sau khi uống khoảng 2 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu. Phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, dễ dàng qua hàng rào máu não. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 2,4 – 4,8 giờ.

Phổ tác dụng và cơ chế tác dụng

Flucytosin có tác dụng ức chế nhiều loại nấm như: *Candida, Cryptococcus, Aspergillus....*

Cơ chế: flucytosin vào tế bào nấm nhờ enzym cytosin permease, rồi khử amin thành 5 – fluorouracil (5FU). Chất này tiếp tục chuyển hoá cuối cùng gắn vào ARN của tế bào nấm gây ức chế tổng hợp protein. 5FU cũng ức chế tổng hợp ADN thông qua ức chế tổng hợp thymidylat.

Thuốc có tác dụng chọn lọc trên nấm, ít ảnh hưởng tới người do ở người không có enzym khử amin của flucytosin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Điều trị các bệnh nấm nặng do các chủng *Candida* và *Cryptococcus* ở máu, tiết niệu sinh dục, màng trong tim, màng não và phổi.

Thường phối hợp với amphotericin B để tăng hiệu quả điều trị.

Tác dụng không mong muốn

- Thuốc gây ức chế tuỷ xương, làm giảm bạch cầu, tiểu cầu. Để hạn chế tác dụng không mong muốn trên máu, cần dùng thêm uracil.
- Trên tiêu hoá: nôn, đau bụng, chán ăn, loét dạ dày tá tràng.
- Các tác dụng không mong muốn khác: hạ đường huyết, hạ kali huyết, rối loạn thần kinh tâm thần và tim mạch.

Chế phẩm và liều dùng

Viên nang 250 và 500mg; lọ thuốc tiêm truyền 2,5g/250ml trong dung dịch NaCl đẳng trương.

Liều uống: 50 – 150mg/kg/24h, chia 3 – 4 lần.

Liều tiêm truyền: 200mg/kg/24h, chia 3 – 4 lần.

Giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

5. NHÓM AZOL

Các azol chống nấm chia 2 nhóm:

- *Nhóm imidazol:* gồm như: ketoconazol, clotrimazol, flutrimazol, miconazol, econazol, tioconazol, clomidazol...
- *Nhóm triazol:* gồm fluconazol, itraconazol, saperconazol.

Hai nhóm đều có phổ chống nấm và cơ chế tác dụng tương tự nhau nhưng nhóm triazol có nhiều ưu điểm như: hấp thu và phân bố tốt vào các mô của cơ thể, chuyển hoá chậm, ít ảnh hưởng tới sterol ở người, ít tác dụng không mong muốn.

5.1. Các imidazol

5.1.1 Ketoconazol

Dược động học

Ketoconazol hấp thu được qua đường uống, tốt nhất ở pH acid (người thiếu acid dịch vị hoặc đang dùng thuốc kháng acid, thuốc kháng thụ thể H_2 hấp thu ketoconazol sẽ bị giảm). Thuốc phân bố vào các mô mềm, da, gân và các dịch như nước bọt, dịch khớp, mật, nước tiểu. Thuốc qua nhau thai và sữa mẹ nhưng không qua được hàng rào máu não. Liên kết với protein huyết tương khoảng 90%, chuyển hoá ở gan, thải trừ qua mật, thời gian bán thải khoảng 8 – 12 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phổ tác dụng và cơ chế tác dụng

Ketoconazol là thuốc kháng nấm phổ rộng, tác dụng trên nhiều loại nấm gây bệnh, bao gồm các loại nấm bề mặt da, niêm mạc và nấm nội tạng.

Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng cả trên một số vi khuẩn gram dương.

Cơ chế tác dụng: ketoconazol và các thuốc chống nấm nhóm azol đều ức chế alpha demethylase (enzym tham gia vào quá trình tổng hợp ergosterol). Do đó, ketoconazol ngăn cản tổng hợp ergosterol và lipid của màng tế bào nấm, làm thay đổi tính thấm của màng tế bào.

Chỉ định

- Điều trị các bệnh do nhiễm nấm nhạy cảm ở da, tóc, móng, đường tiêu hoá và nội tạng.
- Dự phòng và trị nấm ở người suy giảm miễn dịch và viêm da do tăng tiết bã nhờn.

Tác dụng không mong muốn

- Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, táo bón, đầy hơi, tiêu chảy, chảy máu tiêu hoá.
- Rối loạn nội tiết: thiểu năng tuyến thượng thận, gây chứng vú to ở nam giới và giảm tình dục.
- Ít gặp là nhức đầu, chóng mặt, kích động hoặc ngủ gà, viêm da, phát ban, mày đay, tăng enzym gan.

Tương tác thuốc

- Ketoconazol ức chế enzym gan, làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống đông máu, thuốc chống ung thư (cyclosporin, sulfonylure), kháng histamin H_1 thế hệ 2 (terfenadin, astemizol), thuốc an thần và corticoid.
- Các thuốc làm giảm hiệu quả trị nấm của ketoconazol: kháng acid, kháng histamin H_2 và isoniazid.

Chế phẩm và liều dùng

Ketoconazol *(Nizoral, Ketoderm, Fungoral).*

Viên nén 200mg, hỗn dịch 100mg/5mL. Kem bôi 2%, dầu gội đầu 2%.

- Liều dùng:

Người lớn: 200 – 400mg/24h.

Trẻ em trên 2 tuổi: 3,3 – 6,6mg/kg/24h uống trong hoặc sau khi ăn.

Dạng kem bôi: ngày dùng 1 – 2 lần. Dầu gội trị nấm tóc: gội 2 lần/tuần.

5.1.2. Các thuốc khác

Miconazol (*Micatin, Ministat*), clotrimazol (*Canesten, Clomaz, Canazol*), butoconazol (*Fenstat*), terconazol (*Terazol*), tioconazol (*Vigistat*), econazol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(*Ecomi*)... đều là thuốc kháng nấm phổ rộng, nhưng do ít hấp thu nên chủ yếu điều trị nhiễm nấm da, niêm mạc và nấm *Candida* âm đạo.

Miconazol có thể tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, khi dùng đường tiêm thuốc thường gây nhiều tác dụng không mong muốn và có thể gây các tương tác thuốc nguy hiểm (như với sulfonamid hạ đường huyết, terfenadin, astemizol...).

5.2. Các triazol

5.2.1. Fluconazol

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và pH dịch dạ dày. Phân bố tốt vào dịch cơ thể kể cả dịch não tuỷ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 25 - 30 giờ.

Phổ tác dụng và chỉ định

Có tác dụng tốt với hầu hết các chủng nấm *Candida*, kể cả nhiễm nấm ở giai đoạn cuối của bệnh nhân AIDS đã kháng các thuốc trị nấm khác như nystatin, ketoconazol và clotrimazol, vì vậy thuốc được chỉ định cho các trường hợp sau:

- Nhiễm nấm màng não do *Cryptococcus*.
- Nhiễm nấm *Candida* thực quản ở bệnh nhân AIDS.

Tác dụng không mong muốn

Buồn nôn, nôn, đau bụng tiêu chảy, ban da và tăng enzym gan.

Tương tác thuốc

Fluconazol làm tăng nồng độ phenytoin trong máu nên làm tăng độc tính của phenytoin.

Chế phẩm và liều dùng

Fluconazol *(Diflu, Flucozal, Forcan)*.

Trị nấm ở đường tiêu hoá: 50mg/lần/24h, trong 1 – 5 tuần.

Trị nấm toàn thân: 200 – 400mg/lần/24h, trong 4 – 6 tuần.

Trị nấm âm đạo: liều duy nhất 150mg.

5.2.2. Itraconazol

Dược động học

Mặc dù cũng là triazol, nhưng itraconazol là chất ưa lipid và không tan trong nước. Sinh khả dụng của itraconazol kém và đòi hỏi hấp thu ở pH acid. Tập trung nhiều ở các mô mỡ, không xâm nhập vào dịch não tuỷ. Được chuyển hoá ở gan và thải trừ qua mật, thời gian bán thải khoảng 30 - 35 giờ nếu dùng liên tục.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phổ tác dụng và cơ chế

Hoạt tính chống nấm của itraconazol tương tự của ketoconazol, là thuốc lựa chọn để trị nấm *Blastomyces, Sporothrix*.

Thuốc cũng dùng trị nấm *Aspergillus* ở phổi lan tràn và toàn thân, nhiễm nấm nội tạng và ngoài da.

Tác dụng không mong muốn

Buồn nôn, rối loạn dạ dày, ruột, nhức đầu, chóng mặt. Liều cao gây hạ huyết áp, hạ kali máu, phù.

Tương tác thuốc

Làm giảm nồng độ trong huyết tương của rifampicin, phenytoin, carbamazepin.

Tăng nồng độ trong huyết tương của digoxin, cyclosporin các kháng histamin như terfenadin, astemizol (gây độc với tim, xoắn đỉnh) và ảnh hưởng tới chuyển hoá của các thuốc chống tiểu đường.

Bản thân itraconazol bị giảm hấp thu khi dùng cùng các thuốc kháng H_2, kháng acid.

Chế phẩm và liều dùng

Itraconazol (*Itranstad*).

Viên nang 100mg, dung dịch uống 10mg/mL (lọ 150mL).

Thường dùng 100 – 200mg/24h. Thời gian tuỳ thuộc vào mức độ bệnh và loại nấm bị nhiễm.

6. CÁC THUỐC KHÁC

Naftifin (*Naftin*) và terbinafin (*Lamisil*), haloprogin, tolmaftat (*Tinactin*), cyclopioxolamin, acid benzoic, acid udecylenic, acid caprylic... các chất này chủ yếu trị nấm da và niêm mạc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 13

THUỐC KHÁNG VIRUS

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các thuốc kháng virus.*
2. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn của các thuốc kháng virus được đề cập đến trong bài.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Vài nét về virus

Virus chưa có cấu tạo tế bào nên mỗi virus được gọi là các hạt virus hay virion, gồm 2 phần:

Lớp vỏ: được cấu tạo là lớp protein gọi là capsid. Một số virus còn có lớp vỏ lipoprotein bao bọc bên ngoài capsid. Lớp vỏ có tác dụng bảo vệ nhân acid nucleic và chứa các kháng nguyên gây khó khăn cho phản ứng bảo vệ của cơ thể.

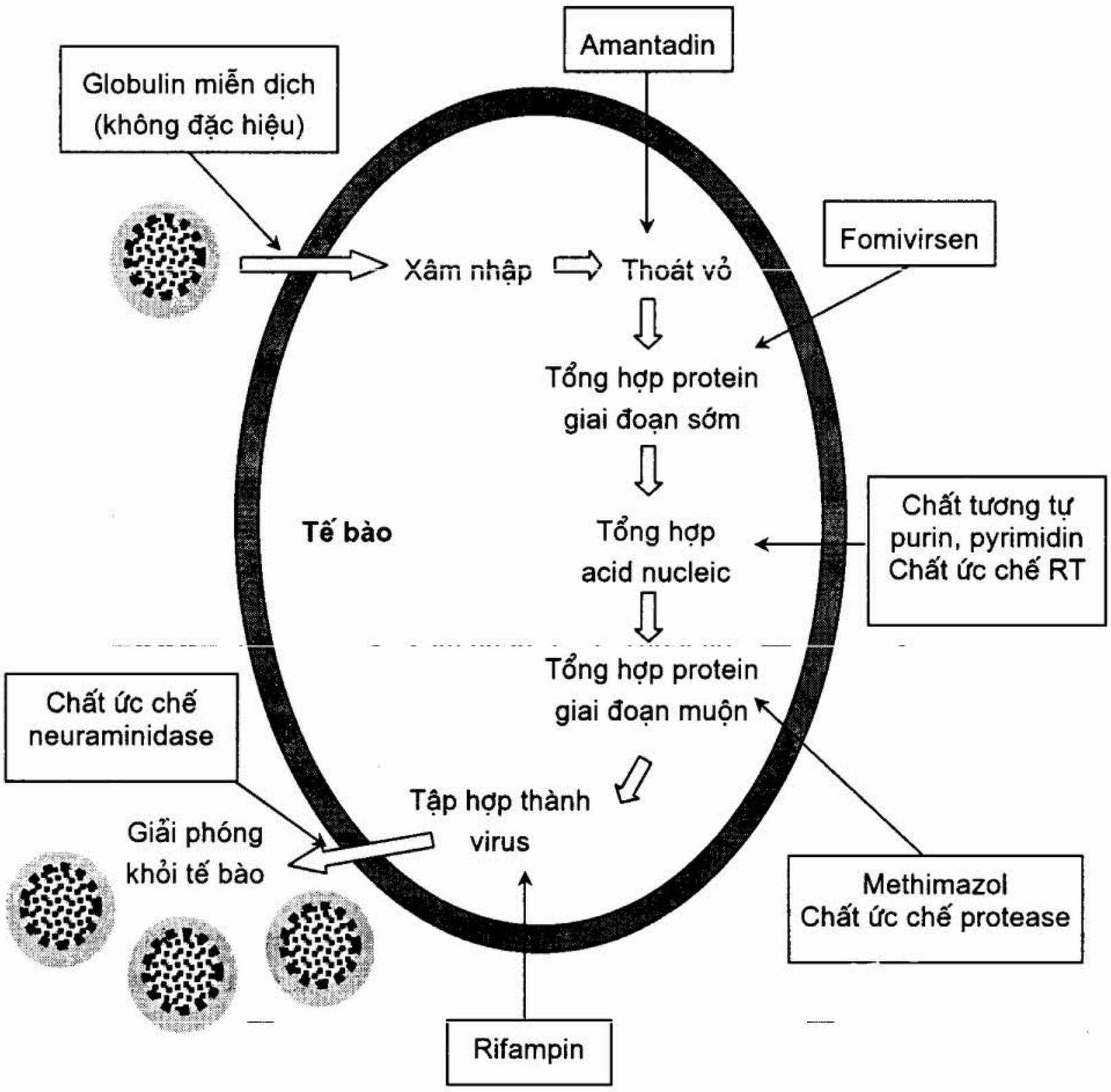
Nhân acid nucleic: mỗi loại virus chỉ có một loại acid nucleic là ADN hoặc ARN. Dựa vào đặc điểm này mà có thể chia virus thành 2 loại là virus có cấu trúc ADN và virus có cấu trúc ARN (bảng 13.1).

Bảng 13.1. Một số loại virus gây bệnh

Loại virus	Gây bệnh
Các virus ADN	
Các virus Herpes	Viêm da bọng nước, herpes sinh dục, thuỷ đậu, zona.
Các Adenovirus	Viêm đường hô hấp
Các Poxvirus	Bệnh đậu mùa
Virus Hepatitis B	Viêm gan B
Các virus ARN	
Rubellavirus	Bệnh Rubella (sởi Đức)
Các Enterovirus	Bệnh đường ruột
Các Orthomyxovirus (influenza)	Bệnh cúm
Các Paramyxovirus (meales)	Bệnh sởi, quai bị
Các Rabdovirus (rabies)	Bệnh dại
Virus Hepatitis A	Bệnh viêm gan A
Các Retrovirus (HIV)	Bệnh AIDS
Các Poliovirus	Bệnh bại liệt

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.2. Chu kỳ sao chép của virus



Hình 13.1. Chu kỳ sao chép của virus và vị trí tác dụng của thuốc kháng virus

Virus là ký sinh vật bắt buộc trong tế bào vật chủ. Sự nhân lên của virus được thực hiện trong tế bào và phụ thuộc vào sự sao chép của chính tế bào vật chủ đó theo các bước sau:

- Xâm nhập vào tế bào: virus xâm nhập vào tế bào vật chủ thông qua các receptor chuyên biệt trên màng tế bào.
- Thoát vỏ để phóng thích ADN (hoặc ARN): sau khi vào bên trong tế bào, lớp vỏ protein của virus tan ra nhờ đó ADN (hoặc ARN) của virus được phóng thích vào tế bào vật chủ.
- Sao mã (tổng hợp protein giai đoạn sớm): ADN của virus vào nhân tế bào vật chủ thực hiện sao chép từ ADN thành ARNm nhờ ARN polymerase của tế bào vật chủ. Các virus ARN không vào nhân tế bào mà trực tiếp sao mã từ ARN thành ARNm nhờ các enzym của virus.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Dịch mã (tổng hợp acid nucleic và protein giai đoạn muộn): ARNm vừa tạo thành ở giai đoạn trên sẽ truyền thông tin để tạo ra các protein đặc hiệu của virus. Một số protein này là các enzym sau đó tham gia tổng hợp ADN cũng như lớp vỏ protein hoặc lipoprotein.
- Tập hợp thành virus: từ các thành phần đã được tổng hợp, lắp ráp thành một virus hoàn chỉnh ở bào tương tế bào.
- Virus giải phóng khỏi tế bào: sau khi tạo thành, các hạt virus gần màng sinh chất bị đẩy qua màng này ra ngoài (được gọi là nảy chồi) để tiếp tục xâm nhập và gây nhiễm cho các tế bào khác.

Sự phóng thích virus ra khỏi tế bào thường làm tiêu huỷ tế bào và gây nên các triệu chứng lâm sàng của bệnh. Hầu hết các thuốc kháng virus muốn diệt virus phải xâm nhập được vào trong tế bào và tác dụng thường không chọn lọc, chính vì thế các thuốc kháng virus thường là chất gây độc tế bào.

1.3. Phân loại thuốc kháng virus

1.3.1. Phân loại theo cơ chế tác dụng

Thuốc kháng virus có khả năng tác động vào hầu hết các khâu trong chu kỳ sao chép của virus. Tuy nhiên, các thuốc kháng virus đang dùng hiện nay chủ yếu tác dụng theo các cơ chế sau:

- *Ức chế thoát vỏ*

Protein M_2 là thành phần cơ bản của màng virus, có vai trò hoà tan màng virus để phóng thích ADN hoặc ARN vào tế bào vật chủ. Một số thuốc có khả năng ức chế protein M_2 vì vậy ức chế sự thoát vỏ của virus: amantadin, rimantadin...

- *Ức chế ADN polymerase và ARN polymerase*

Một số thuốc có tác dụng ức chế ADN polymerase, vì vậy ức chế sự nhân đôi ADN của virus: acyclovir, valacyclovir, faciclovir, foscarnet...

Một số thuốc có tác dụng ức chế ARN polymerase, vì vậy ức chế tổng hợp ARNm của virus: ribavirin...

- *Ức chế giải phóng virus ra khỏi tế bào*

Một số virus (virus influenza A và B) có enzym neuraminidase có vai trò đối với sự nảy chồi và phóng thích virus ra khỏi tế bào. Thuốc ức chế enzym neuraminidase nên ức chế sự nhân lên của virus: zanamivir...

- *Điều hoà miễn dịch*

Globulin miễn dịch (γ – globulin) có chứa các kháng thể có tác dụng trực tiếp lên lớp vỏ envelop, làm bất hoạt một số virus (virus sởi, viêm gan, sởi đức, dại hoặc bại liệt).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Interferon gắn đặc hiệu vào receptor trên màng tế bào, ức các enzym tham gia quá trình dịch mã của ARNm virus thành các protein và vì vậy chấm dứt sự nhân lên của virus.

1.3.2. Phân loại theo tác nhân gây bệnh

- *Thuốc kháng virus herpes:* acyclovir, valacyclovir, faciclovir.
- *Thuốc kháng virus hô hấp:* amantadin, rimantadin, ribavirin, zanamivir, interferon...
- *Thuốc kháng HIV*

– Thuốc ức chế reverse transcriptase nucleosid (NRTI): zidovudin, didanosin, lamivudin, stavudin, zalcitabin, abacavir.

– Thuốc ức chế reverse transcriptase không nucleosid (NNRTI): nevirapin, delavirdin, efavirenz...

– Thuốc ức chế protease: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir...

- *Thuốc kháng virus viêm gan:* interferon.

2. THUỐC KHÁNG HERPES

Virus Herpes là virus thường gây bệnh da bọng nước, gồm có một số loại chính sau:

Loại virus	Viết tắt	Gây bệnh
Herpes simplex virus 1	HSV1	Gây bệnh ở đường sinh dục, trực tràng
Herpes simplex virus 2	HSV2	Gây bệnh ở da và niêm mạc, miệng, thực quản hoặc thần kinh
Varicella zoster virus	VZV	Gây bệnh thuỷ đậu và bệnh zona
Epsteinbarr virus	EBV	Gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân
Cytomegalovirus	CMV	Gây bệnh viêm võng mạc ở bệnh nhân AIDS

Ngoài ra còn có một số loại virus Herpes khác như: Human herpes 6 (HH6), Human herpes 7, Human herpes 8.

2.1. Acyclovir

Dược động học

Acyclovir có thể dùng đường uống, tiêm hoặc dùng tại chỗ. Sinh khả dụng đường uống từ 15 – 30%, thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thu thuốc. Sau khi uống 1 – 2 giờ, đạt nồng độ tối đa trong máu, phân bố rộng rãi vào dịch cơ thể và các cơ quan như não, thận, phổi, gan. Nồng độ thuốc ở dịch não tủy xấp xỉ 50% nồng độ trong huyết thanh. Liên kết với protein huyết tương thấp (khoảng 20%). Thải trừ qua thận, thời gian bán thải 3 – 4 giờ.

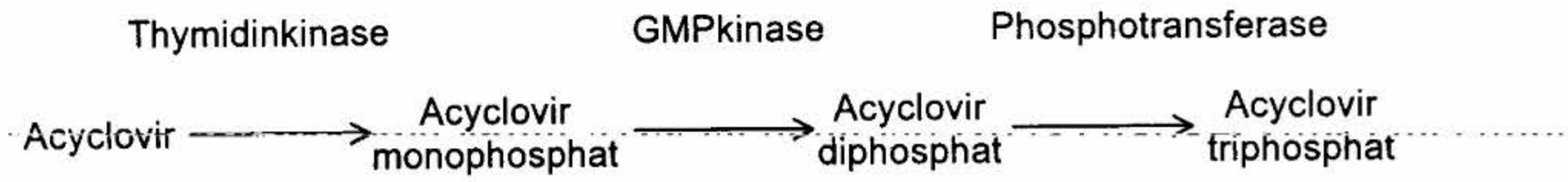
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng và cơ chế

Phổ tác dụng: acyclovir có tác dụng đặc hiệu trên các virus Herpes, như HSV1, HSV2, VZV và EBV.

Cơ chế: acyclovir là dẫn xuất guanosin, vào cơ thể dưới tác dụng của thymidin kinase và một số enzym khác tạo thành acyclovir triphosphat là dạng có hoạt tính (sơ đồ 13.1). Acyclovir triphosphat ức chế cạnh tranh với ADN polymerase của virus ức chế sự nhân đôi của ADN. Ngoài ra, acyclovir triphosphat gắn vào cuối chuỗi ADN và đóng vai trò là chất kết thúc của chuỗi ADN. Vì vậy, acyclovir ức chế sự phát triển của virus.

Do nồng độ acyclovir triphosphat trong tế bào nhiễm virus cao gấp 50 – 100 lần so với tế bào lành và ADN polymerase của virus nhậy cảm với acyclovir triphosphat hơn tế bào vật chủ nên độc tính của acyclovir triphosphat với tế bào lành ít hơn tế bào bị nhiễm virus.



Sơ đồ13.1. Chuyển hoá của của acyclovir trong cơ thể

Chỉ định

- Dự phòng và điều trị các bệnh do nhiễm HSV1 và HSV2 ở da, niêm mạc, thần kinh và sinh dục.
- Điều trị bệnh zona cấp do VZV, như zona mắt, phổi, thần kinh.
- Dự phòng và điều trị nhiễm virus ở người suy giảm miễn dịch, cấy ghép cơ quan, bệnh thuỷ đậu.

Tác dụng không mong muốn

Đường uống: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, nhức đầu, ban da.

Đường tiêm: đau và viêm tĩnh mạch nơi tiêm, rối loạn chức năng thận. Ít gặp là các rối loạn về thần kinh, tâm thần như ảo giác, ngủ lịm, động kinh.

Dùng ngoài, gây kích ứng, nóng rát, đau nơi bôi thuốc.

Tương tác thuốc

Kết hợp với zidovudin gây tăng trạng thái ngủ lơ mơ

Probenecid làm tăng thải trừ, giảm tác dụng của acyclovir.

Ketoconazol, amphotericin B tăng tác dụng của acyclovir.

Chế phẩm và liều dùng

Acyclovir *(Zovirax, Avirax),* viên 200 – 800mg. Bột pha tiêm 250 – 1000mg. Hỗn dịch uống 5g/125 mL, 4g/50mL. Các dạng kem, thuốc mỡ 3% và 5%.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Người lớn: 200 – 800mg/lần × 5 lần/ngày, đợt điều trị 5 – 7ngày.

Trẻ em: 20mg/kg (tối đa 800mg) × 4 lần/ngày.

Các thuốc tương tự acyclovir: ganciclovir, famociclovir, valacyclovir.

2.2. Foscarnet

Dược động học

Foscarnet hấp thu kém qua đường tiêu hoá, nên phải dùng tiêm tĩnh mạch, khuếch tán rộng rãi trong cơ thể, vào được tuỷ xương, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải 4 – 8 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Foscarnet là dẫn xuất pyrophosphat, có tác dụng ức chế các loại virus Herpes kể cả chủng kháng acyclovir và HIV.

Cơ chế: thuốc ức chế ADN polymerase của virus Herpes hoặc reverse transcriptase (enzym sao chép ngược) của HIV.

Chỉ định

Chủ yếu điều trị viêm võng mạc do CMV ở người suy giảm miễn dịch và các bệnh do HSV đã kháng acyclovir.

(Thuốc thường dùng phối hợp với zidovudin để điều trị nhiễm HIV hoặc CMV ở bệnh nhân AIDS).

Tác dụng không mong muốn

- Liều thấp độc với thận, hạ calci huyết, tăng creatinin huyết.
- Liều cao, truyền tĩnh mạch nhanh, người mất nước, suy thận có thể bị hoại tử ống thận cấp, viêm thận kẽ, sỏi thận.
- Tác dụng không mong muốn khác: sốt, buồn nôn, nôn, thiếu máu, giảm bạch cầu, viêm loét đường tiết niệu, sinh dục.

2.3. Các thuốc kháng virus Herpes khác

Vidarabin

Vidarabin là dẫn xuất adenosin có tác dụng kháng virus Herpes, Poxvirus, Rhabdovirus, Hepadenavirus và các virus gây u ARN, tác dụng trên cả các chủng đã kháng acyclovir. Thuốc dùng điều trị viêm não, viêm loét da, giác mạc và kết mạc do Herpes, nhưng không có tác dụng với Herpes sinh dục.

Idoxuridin

Idoxuridin là dẫn xuất thymidin có tác dụng trên virus Herpes và Poxvirus. Thuốc chủ yếu dùng điều trị viêm giác mạc, miệng, sinh dục do HSV và bệnh zona. Thuốc có độc tính cao nên không dùng đường toàn thân.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Sorivudin

Là dẫn xuất pyrimidin có tác dụng trên các HSV1, EBV, VZV. Tác dụng của sorivudin mạnh hơn acyclovir nhưng không có tác dụng trên HSV2 và CMV Thuốc dùng uống, tiêm và dùng tại chỗ.

Trifluridin

Dẫn xuất pyrimidin có tác dụng chống HSV1, HSV2, CMV, vaccinia và adenovirus. Thuốc chủ yếu dùng điều trị viêm giác mạc, kết mạc do Herpes.

3. THUỐC KHÁNG VIRUS HÔ HẤP

Gồm các thuốc: amantadin, rimantadin, zanamivir, oseltamivir, ribavirin, palivizumab, các interferon...

3.1. Amantadin và rimantadin

Dược động học

Cả hai thuốc đều hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Amantadin phân bố rộng khắp cơ thể và xâm nhập nhanh vào hệ thần kinh. Trong khi đó rimantadin lại không qua được hàng rào máu não. Amantadin ít chuyển hoá, còn rimantadin được chuyển hoá ở gan. Các thuốc đều thải trừ qua thận, thời gian bán thải của rimantadin là 24 – 36 giờ, của amantadin là 12 – 18 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Amantadin có tác dụng ức chế đặc hiệu sự sao chép của virus Influenza A và Rubella. Nồng độ ức chế từ 0,03 – 1μg/mL.

Rimantadin là dẫn xuất alpha methyl của amantadin, có tác dụng tương tự amantadin nhưng hoạt tính mạnh hơn từ 4 – 10 lần.

Cơ chế: ức chế thoát vỏ của virus làm cho virus không truyền được các vật liệu di truyền ADN, ARN vào tế bào vật chủ để thực hiện sao chép.

Chỉ định

Phòng và điều trị bệnh cúm do *Influenza A*.

Tác dụng không mong muốn

Gây kích ứng tiêu hoá, rối loạn thần kinh như chóng mặt, ảo giác, động kinh... vì vậy thận trọng ở bệnh nhân có rối loạn tâm thần. Rimantadin do không qua hàng rào máu não nên ít gây tác động trên thần kinh hơn amantadin. Cả hai thuốc đều gây độc với bào thai và có thể gây quái thai.

Liều dùng

Amantadin: 100mg × 2 lần/24h × 5 – 7 ngày.

Rimantadin: 200mg/24h. Người già, suy thận dùng 100mg/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.2. Ribavirin

Dược động học

Ribavirin có thể dùng qua đường uống, tiêm tĩnh mạch và phun mù. Phân bố tốt vào các mô trừ não. Chuyển hoá ở gan và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải 18 – 36 giờ.

Phổ tác dụng và cơ chế

Ribavirin là dẫn xuất guanosin tổng hợp, có tác dụng trên các virus hợp bào đường hô hấp, *Influenza, Herpes simplex*, sốt Lissa và viêm gan cấp.

Cơ chế tác dụng (chủ yếu nghiên cứu trên *Influenza*):

Thuốc ức chế tạo thành guanosin triphosphat, dẫn đến gián tiếp ức chế tổng hợp ARNm của virus và ức chế ARN polymerase nên có tác dụng kháng virus.

Các virus không tổng hợp ARNm trong tế bào vật chủ như *Rhinovirus, Enterovirus* thường kháng ribavirin.

Chỉ định

Nhiễm virus hợp bào hô hấp.

Bệnh cúm do virus *Influenza typ A, B*.

Trị sốt Lissa, sốt xuất huyết do virus.

Giai đoạn mới nhiễm HIV.

Viêm gan A, B cấp

Nhiễm Herpes.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gặp là thiếu máu, tăng bilirubin, tăng acid uric. Khi dùng kéo dài theo đường uống có thể gây các rối loạn tiêu hoá, thần kinh. Đường phun mù có thể gây kích ứng tại chỗ.

Chống chỉ định

Không dùng cho người mang thai.

Chế phẩm và liều dùng

Ribavirin *(Rivazole)*, viên 200mg, siro 100mg/mL. Thuốc tiêm lọ 200mg và ống tiêm 100mg/mL.

Uống: 15 – 20mg/kg/24h, chia 3 – 4 lần.

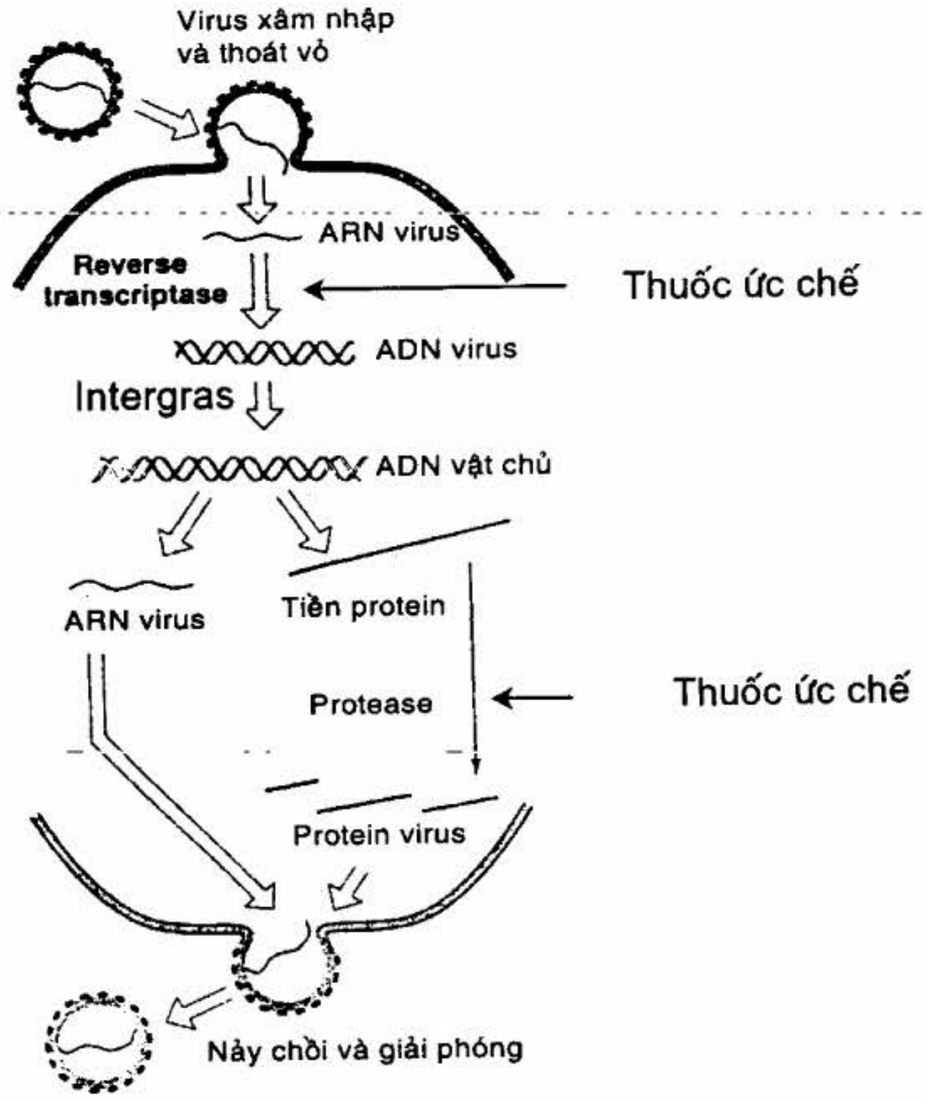
Tiêm: 20 – 35mg/kg/24h, tiêm tĩnh mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4. THUỐC KHÁNG HIV

HIV (Human Immunodeficiency Virus) thuộc họ retrovirus là virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (Acquired Immuno Deficiency Syndrom – AIDS). AIDS xảy ra do sự tấn công của HIV vào tế bào hệ miễn dịch đặc biệt là tế bào T – CD4. Dựa theo typ huyết thanh chia 2 loại HIV – 1 và HIV – 2, nhưng triệu chứng lâm sàng và đường lây nhiễm của 2 loại HIV hoàn toàn giống nhau.

Chu kỳ sao chép của HIV cũng tương tự như các virus khác. Tuy nhiên khác với các virus khác, ở chu kỳ sao chép của HIV có sự phiên mã ngược từ ARN thành ADN nhờ enzym reverse transciptase (RT) là enzym ADN polymerase phụ thuộc ARN, (các virus nói chung phiên mã từ ADN thành ADN hoặc ARN dưới sự xúc tác của ADN polymerase hoặc ARN polymerase) (xem hình 13.2).



Hình 13.2. Chu kỳ sao chép của HIV và vị trí tác dụng của thuốc

HIV xâm nhập vào thế bào vật chủ thông qua các receptor chuyên biệt trên màng tế bào là CD4 của lympho bào T hỗ trợ hoặc một số tế bào khác như bạch cầu đơn nhân lớn, đại thực bào và một số dòng lympho B. Sau khi vào bên trong tế bào, lớp vỏ protein của virus tan ra nhờ đó ARN của HIV được phóng thích vào tế bào vật chủ thực hiện quá trình sao chép ngược từ ARN thành ADN nhờ enzym RT. ADN vừa tạo thành chui vào nhân tế bào vật chủ rồi tích hợp vào ADN của tế bào vật chủ nhờ enzym intergrase để điều khiển tế bào chủ tổng hợp đầy đủ các thành phần của virus như ARNt, ARNm và các protein cần thiết. Sau đó, lắp ráp các thành phần lại tạo thành một virus hoàn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chỉnh ở bào tương tế bào. Các HIV rồi bị đẩy ra ngoài để tiếp tục xâm nhập và gây nhiễm cho các tế bào khác.

Thuốc kháng HIV: về mặt lý thuyết, thuốc có thể kháng được virus HIV nếu ngăn cản được bất kỳ giai đoạn nào của chu kỳ sao chép, nhưng hiện nay chủ yếu có 2 nhóm thuốc chính là:

- *Thuốc ức chế RT*

– Thuốc ức chế RT loại nucleotid (NRTI): zidovudin, didanosin, lamuvidin, stavudin, zalcitabin, abacavir.

– Thuốc ức chế RT loại không nucleotid (NNRTI): nevirapin, delavirdin, efavirenz...

- *Thuốc ức chế protease:* saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir...

4.1. Thuốc ức chế reverse transcriptase nucleosid

4.1.1. Zidovudin

Dược động học

Zidovudin hấp thu được qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng 60 – 70%, bị giảm khi uống cùng thức ăn có nhiều chất béo. Sau khi uống 30 – 90 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Liên kết với protein huyết tương khoảng 35%, phân bố rộng rãi trong cơ thể. Chuyển hoá ở gan thành chất không có hoạt tính. Thải trừ phần lớn qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 1giờ và kéo dài hơn ở bệnh nhân suy gan, suy thận.

Phổ tác dụng và cơ chế

Zidovudin là dẫn xuất thymidin, có tác dụng ức chế sự sao chép của các *Retrovirus*, nhất là HIV.

Cơ chế: zidovudin và các thuốc tương tự khi vào cơ thể được phosphoryl hoá 3 lần để tạo thành dạng có hoạt tính là triphosphat. Zidovudin triphosphat gắn cạnh tranh với thymidin triphosphat của RT, nhưng vì trong cấu trúc của zidovudin triphosphat thiếu nhóm – OH ở vị trí 3 nên dây nối phosphodiester ở vị trí 3', 5' không được tạo thành. Vì vậy quá trình tổng hợp ADN bị kết thúc sớm.

Chỉ định

Nhiễm HIV/AIDS (chủ yếu kéo dài cuộc sống, giảm nhiễm khuẩn cơ hội, cải thiện được triệu chứng bệnh và giảm tốc độ phát triển thành bệnh AIDS).

Phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con khi mang thai.

Tác dụng không mong muốn

Suy tuỷ: thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính.

Da: nổi ban, nhiễm sắc tố móng tay, rụng lông, tóc và hoại tử da.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Gan: viêm gan ứ mật, thoái hoá mỡ.

Ngoài ra, rối loạn tiêu hoá (đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy), rối loạn thần kinh (nhức đầu, mất ngủ, chóng mặt, lú lẫn, hưng cảm, co giật).

Chống chỉ định

Bạch cầu trung tính thấp dưới $0,75 \times 10^9$/lít, hoặc hemoglobin thấp dưới 75g/lít. Người mẫn cảm thuốc.

Tương tác thuốc

Các thuốc sau làm tăng độc tính của zidovudin khi dùng đồng thời:

- Thuốc làm giảm chuyển hoá của zidovudin: methadon, probenecid, acid valproic, paracetamol.
- Các thuốc làm giảm bài xuất của zidovudin qua thận: dapson, pentamidin, amphotericin B.
- Thuốc gây độc với tế bào, suy tuỷ, độc với thận như: pyrimethamin, ganciclovir, flucitosin, ribavirin, vincristin, vinblastin, doxorubicin...

Chế phẩm và liều dùng

Zidovudin (*Azidothymidin, AZT*): viên 100 – 300mg. Siro 50mg/mL. Dung dịch tiêm truyền 10mg/mL.

Liều dùng: 100 – 200mg × 3 – 4 lần/24h.

Các thuốc tương tự như zidovudin

Didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin.

4.1.2. Thuốc ức chế reverse transcriptase không nucleotid

Các thuốc nhóm này gắn trực tiếp vào vị trí của enzym RT nhưng khác với các thuốc nucleosid, các thuốc này không cần quá trình phosphoryl hoá để tạo thành dạng hoạt tính vì bản thân nó đã có hoạt tính. Khi gắn vào vị trí đặc hiệu trên enzym RT làm mất hoạt tính enzym. Các thuốc này thường có tác dụng đặc hiệu trên HIV – 1. Tuy nhiên các thuốc nhóm này thường không sử dụng đơn độc mà phải phối hợp với các thuốc khác để tránh kháng thuốc. Khi phối hợp với nhóm nucleosid hiệu lực của các thuốc tăng.

Nevirapin

Nevirapin hấp thu tốt qua đường tiêu hoá (sinh khả dụng đường uống >90%) và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 60%, qua được dịch não tuỷ với nồng độ khoảng 45% so với huyết tương, chuyển hoá bởi cyt P_{450} và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Thuốc thường dùng phối hợp trong các phác đồ điều trị nhiễm retrovirus. Ngoài ra, còn dùng ức chế sự lan truyền HIV từ mẹ sang con khi dùng cho bà mẹ lúc trở dạ và dùng cho trẻ trong vòng 3 ngày sau khi sinh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn thường gặp là các phản ứng dị ứng da như phát ban, hoại tử biểu bì, hội chứng Stevens – Johnson...

Các thuốc tương tự nevirapin: delavirdin và efavirenz.

Liều dùng:

- Nevirapin: khởi đầu 200mg/lần/24h, sau 14 ngày tăng lên 200mg/lần × 2 lần/24h.
- Delavirdin: 400mg × 3 lần/24h.
- Efavirenz: 600mg/lần/24h.

4.2. Các thuốc ức chế protease

Indinavir

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khoảng 1 giờ, sinh khả dụng khoảng 65%, hấp thu giảm khi thức ăn có nhiều chất béo, liên kết với protein huyết tương khoảng 60%. Chuyển hóa ở gan, thải trừ chủ yếu qua phân, thời gian bán thải khoảng 2 giờ.

Tác dụng

Indinavir và các chất ức chế protease của HIV khác có tác dụng bằng cách gắn thuận nghịch với protease của virus. Kết quả là các virus không trưởng thành và không lan truyền sang các tế bào lành khác.

Thuốc thường được phối hợp với các thuốc kháng RT.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Ngoài ra: rối loạn thị giác, mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt, dị cảm, suy thận, rối loạn phân bố mỡ, tăng đường huyết. Các phản ứng dị ứng như ban da, ngứa.

Tương tác thuốc

Indinavir làm tăng nồng độ trong huyết tương của nhiều thuốc: giảm đau gây ngủ, chống loạn nhịp (amiodazon, flecainid), kháng histamin, benzodiazepin, rifampicin.

Thuốc làm tăng nồng độ indinavir trong huyết tương là các azol chống nấm.

Liều dùng

Người lớn: 800mg × 3 lần/24h. Uống cách xa bữa ăn.

Các thuốc ức chế protease khác

Saquinavir, ritonavir, nelfinavir.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 14

THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được tác dụng không mong muốn, sự kháng thuốc và nguyên tắc sử dụng chung của thuốc điều trị ung thư.*
2. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn của các thuốc điều trị ung thư được đề cập đến trong bài.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Đại cương về bệnh ung thư

1.1.1. Vài nét về bệnh ung thư

- Ung thư là bệnh lý ác tính của tế bào. Khi bị kích thích bởi các tác nhân sinh ung thư, tế bào tăng sinh một cách vô hạn độ, vô tổ chức, không tuân theo các cơ chế kiểm soát về phát triển cơ thể.
- Tế bào ung thư có 4 đặc điểm khác với tế bào bình thường:
  + Tế bào tăng sinh không kiểm soát được.
  + Tế bào mất biệt hoá và mất chức năng trong khi tế bào bình thường có sự biệt hoá để thực hiện các chức năng đã được chương trình hoá.
  + Có sự xâm lấn: tế bào ung thư có thể phát triển xâm lấn sang các mô lân cận, tiết ra các enzym để phá huỷ các mô xung quanh và thành lập mạch máu riêng nuôi dưỡng khối u.
  + Có sự di căn: các tế bào ung thư ở mô nguyên phát có thể theo máu hoặc hệ bạch huyết đến thành lập mô thứ phát ở một cơ quan khác.
- Có 2 loại ung thư thường gặp:
  + Ung thư biểu mô (carcinom): xuất phát từ các tế bào biểu mô của các tạng, các cơ quan. Ung thư biểu mô thường di căn theo đường bạch huyết.
  + Ung thư tổ chức liên kết (sarcom): xuất phát từ các tế bào của tổ chức liên kết của cơ thể. Ung thư tổ chức liên kết thường di căn theo đường máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Quá trình tiến triển của bệnh ung thư thường chậm và kéo dài. Các rối loạn chức năng của cơ thể chỉ xuất hiện khi khối u phát triển to đủ để phát hiện được trên lâm sàng. Triệu chứng đau thường chỉ xuất hiện ở giai đoạn cuối của bệnh.

1.1.2. Chu kỳ tế bào

Giống như chu kỳ của tế bào bình thường, chu kỳ phân chia của tế bào ung thư gồm 4 pha theo thứ tự (xem hình 13.1):

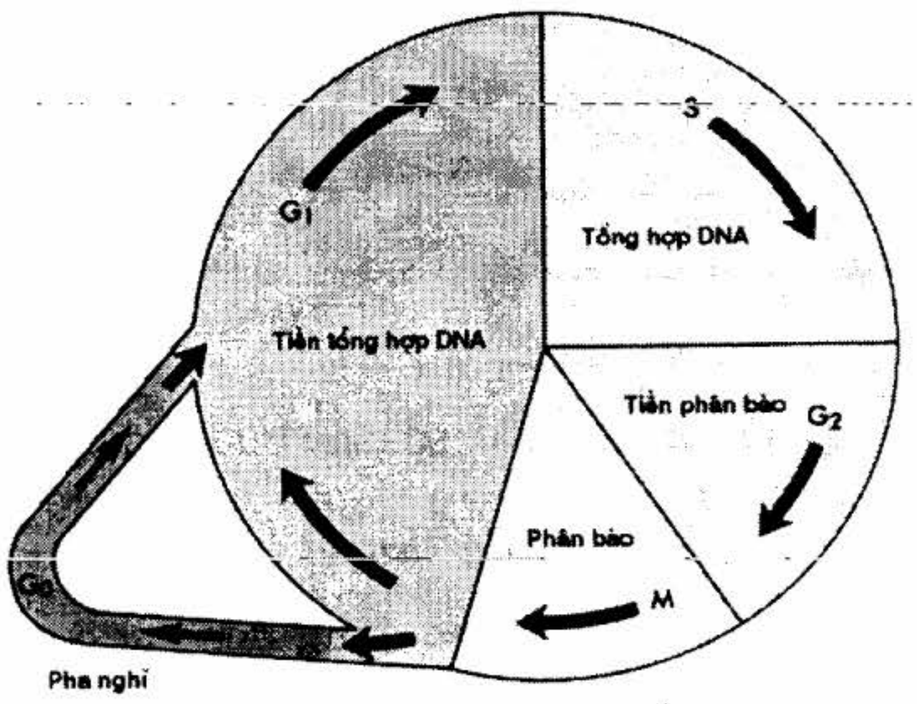
– Pha G_1 (tiền tổng hợp ADN): tổng hợp các thành phần cần thiết chuẩn bị cho tổng hợp ADN.

– Pha S: tổng hợp ADN.

– Pha G_2 (tiền gián phân): nhân được sắp xếp lại chuẩn bị cho gián phân.

– Pha M (gián phân): tế bào mẹ tách ra thành 2 tế bào con.

Trong các mô, đa số tế bào ung thư sau khi tạo thành lại tiếp tục phân chia để nhân lên. Một số tế bào không phân chia được xếp vào pha G_0 (pha nghỉ) chờ cơ hội thuận lợi sẽ trở lại chu kỳ tế bào gây tái phát. Thuốc rất khó tác động vào pha này, nên đây chính là nguyên nhân gây thất bại trong hoá trị ung thư.



Hình 14.1. Chu kỳ tế bào

1.1.3. Động học của sự phát triển tế bào ung thư

- *Sự phát triển của tế bào ung thư*

Tỉ lệ tăng trưởng của tế bào ung thư được xác định bởi thời gian thể tích khối u tăng gấp đôi. Nếu thời gian này ngắn thì tỉ lệ tăng trưởng cao chứng tỏ khối u đó phát triển nhanh. Do các thuốc trị ung thư tác động chủ yếu lên tế bào đang phân chia nên loại u nào có tỉ lệ tăng trưởng cao sẽ chịu tác dụng của thuốc nhiều hơn. Sự khác biệt tỉ lệ tăng trưởng giữa tế bào khối u và tế bào bình thường là yếu tố quan trọng cho sự thành công của hoá trị. Đường cong tăng trưởng gồm 3 giai đoạn:

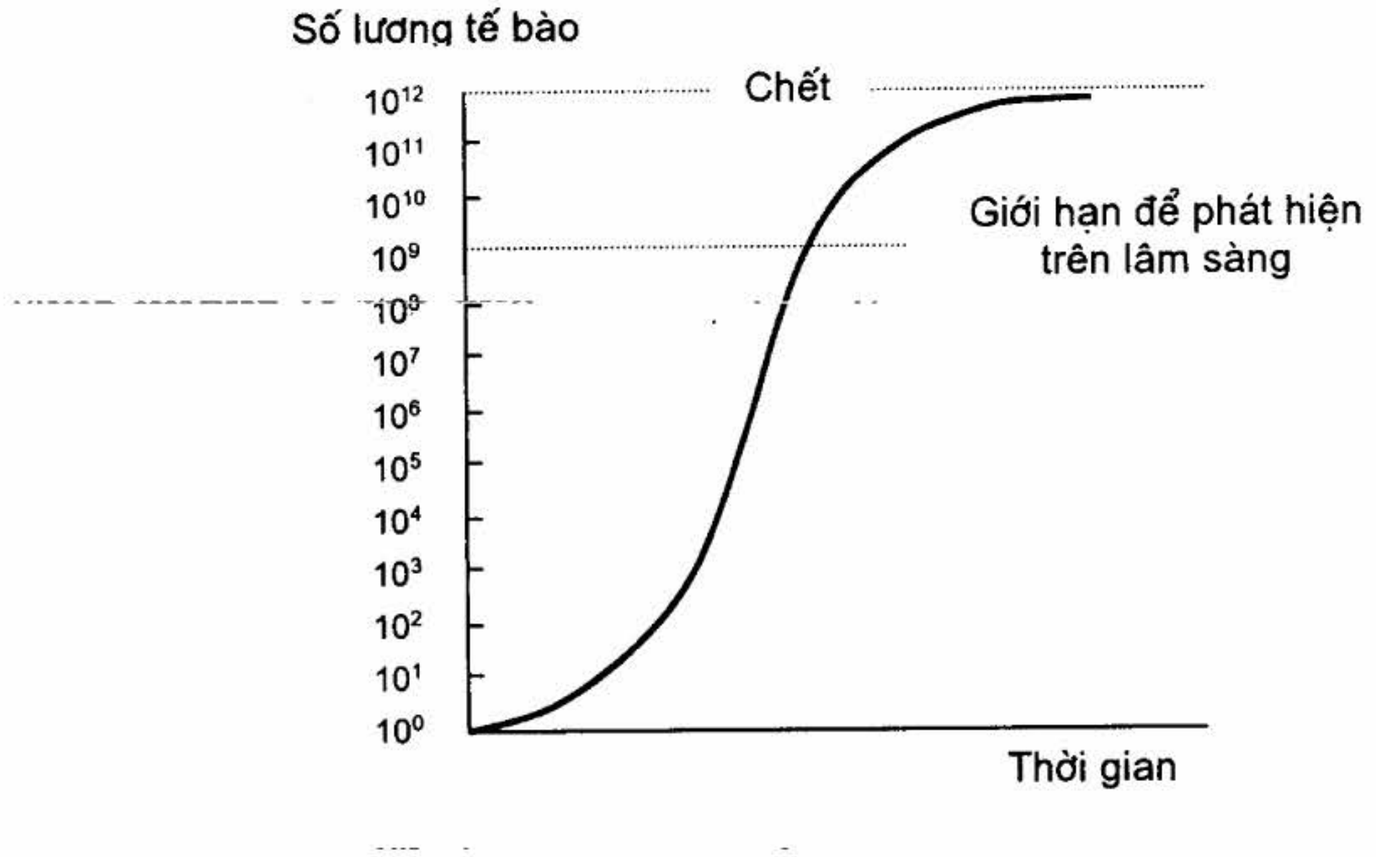
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Pha lag: tế bào ung thư phát triển chậm.

Pha log: tế bào ung thư phát triển rất nhanh. Giai đoạn này tế bào ung thư đáp ứng tốt nhất với hóa trị liệu. Tuy nhiên, ở giai đoạn này kích thước khối u còn nhỏ chưa phát hiện được trên lâm sàng nên đa số bệnh nhân không được điều trị ở giai đoạn này.

Pha bình nguyên: sự phát triển của tế bào ung thư chậm lại, tỉ lệ tăng trưởng thấp. Giai đoạn này kích thước khối u có thể phát hiện được trên lâm sàng nhưng tế bào ung thư ít đáp ứng với thuốc.

Vì vậy, để việc điều trị ung thư có hiệu quả, cần phát hiện ung thư sớm và điều trị bằng các hoá trị liệu sớm, tốt nhất là ở pha log.



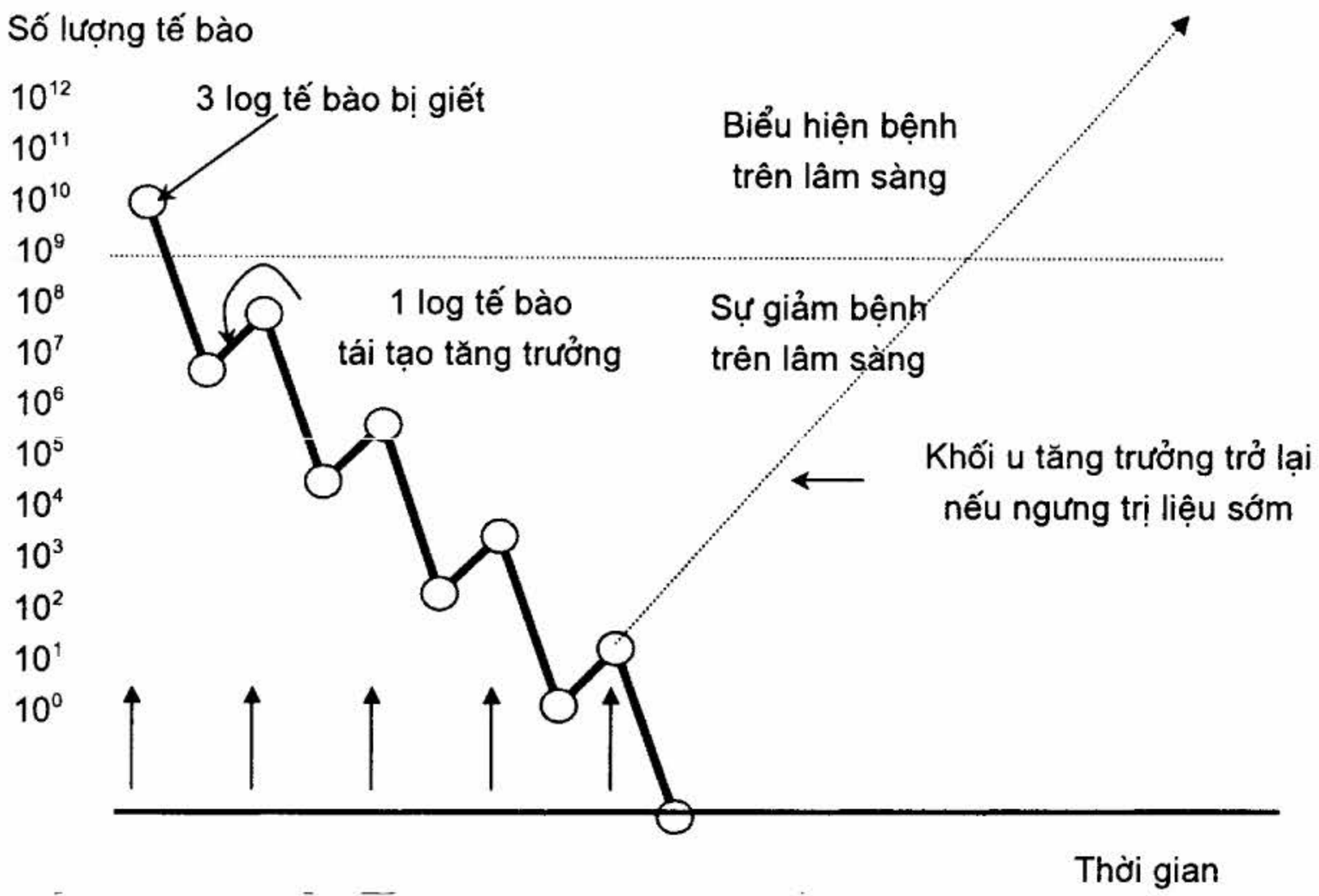
Hình 14.2. Đường biểu diễn sự tăng trưởng của khối u

- *Giả thuyết diệt tế bào theo tỉ lệ (giả thuyết log kill)*

Các thuốc trị ung thư tác dụng theo động học bậc 1 (diệt tế bào ung thư theo hàm số logarid), nghĩa là ở một liều nhất định thuốc trị ung thư thường diệt tế bào theo một tỉ lệ hơn là một số lượng nhất định. Ví dụ, với một liều nhất định, một thuốc có khả năng diệt được 3 log tế bào (3 log kill) tức là ở liều đó thuốc có thể là giảm khối u 10^{10} tế bào xuống 10^{7} tế bào (diệt được 999×10^{7} tế bào). Cũng liều trên sẽ làm giảm khối u 10^{6} tế bào xuống còn 10^{3} tế bào (diệt được 999×10^{3} tế bào). Như vậy, cùng một liều thuốc, khối u nào có nhiều tế bào hơn sẽ bị tiêu diệt nhiều hơn.

Vì thuốc diệt tế bào theo tỉ lệ nên cuối cùng vẫn còn một tỉ lệ tế bào chưa bị tiêu diệt. Ví dụ, nếu khối u có 10^{9} tế bào, sau khi diệt được 99,999% thì còn 0,001% (tương đương 10^{4} tế bào) còn sống sót. Ở thời điểm này bệnh nhân dường như không có triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, nếu không tiếp tục điều trị tế bào ung thư phát triển trở lại rất nhanh gây tái phát.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 14.3. Động học sự phát triển của tế bào ung thư

1.2. Phân loại thuốc điều trị ung thư

1.2.1. Dựa vào vị trí tác động trên chu kỳ tế bào

- *Thuốc tác động đặc hiệu theo một pha*

Các thuốc nhóm này tác dụng trên các tế bào ở một pha nhất định của chu kỳ tế bào:

– Tác động trên pha M: alcaloid dừa cạn, các dẫn xuất taxan.

– Tác động trên pha S: các thuốc kháng chuyển hoá.

– Tác động trên pha G_1: asparangin.

– Tác động trên pha G_2: podophyllotoxin, bleomycin.

- *Thuốc tác động trên nhiều pha của chu kỳ tế bào*

Các thuốc này tác dụng trên nhiều pha của chu kỳ tế bào. Gồm các nhóm alkyl hóa, các kháng sinh, dẫn xuất nitrourea.

- *Thuốc tác động không đặc hiệu trên chu kỳ tế bào*

Thuốc không chỉ tác dụng trên các pha của chu kỳ tế bào mà còn tác dụng cả trên pha G_0 tức là diệt cả tế bào đang phân chia và không phân chia, ví dụ: cytarabin. Nhóm thuốc này nên lựa chọn để điều trị khối u có tỉ lệ tăng trưởng thấp nhưng có nhược điểm là diệt tế bào ung thư và tế bào bình thường ở cùng mức độ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.2.2. Dựa vào cấu trúc hoá học và cơ chế

Dựa vào cấu trúc hoá học và cơ chế chia thành các nhóm:

- Nhóm kháng chuyển hoá.
- Nhóm alkyl hoá.
- Nhóm chống phân bào.
- Nhóm kháng sinh.
- Nhóm hormon và kháng hormon.
- Nhóm thay đổi đáp ứng miễn dịch.
- Các thuốc khác.

1.3. Cơ chế tác dụng của thuốc trị ung thư

- Nhóm kháng chuyển hoá: do có cấu trúc tương tự các chất nội sinh, nên khi vào cơ thể chúng ức chế cạnh tranh hoặc ức chế tổng hợp purin, pyrimidin hoặc acid folic là những chất quan trọng trong tổng hợp acid nucleic.
- Nhóm alkyl hoá: khi vào cơ thể, chuyển hoá tạo ra gốc alkyl. Các gốc alkyl sẽ liên kết cộng hoá trị với guanin ở vị trí N_7 của cả 2 mạch trên phân tử ADN tạo liên kết chéo giữa 2 mạch của phân tử ADN hoặc giữa 2 phân tử trên cùng 1 mạch, ngăn cản sự tách đôi và sao chép, do đó ức chế tổng hợp ADN, ARN. Hậu quả là tế bào ung thư không nhân lên, không phát triển được. Thuốc tác dụng trên nhiều pha của chu kỳ tế bào. Ngoài ra, các thuốc này còn có tác dụng ức chế miễn dịch.
- Nhóm chống phân bào: các thuốc gắn chọn lọc vào các tubulin nên ngăn cản sự tập hợp các dimer tubulin thành các cấu trúc vi ống là thành phần quan trọng của thoi gián phân, làm tan rã thoi gián phân và ức chế sự tách đôi của các nhiễm sắc thể làm tế bào ung thư bị tiêu diệt.
- Nhóm kháng sinh: Các kháng sinh thường xen vào giữa phân tử ADN hoặc tạo liên kết chéo giữa 2 phân tử ADN, gây tổn thương ADN nên ức chế sự phân chia tế bào.
- Nhóm hormon và kháng hormon: ức chế bài tiết hoặc đối kháng tác dụng hormon.
- Nhóm thay đổi đáp ứng miễn dịch: gồm nhiều thuốc với các cơ chế khác nhau: interferon kích thích tế bào NK của lympho bào và kích thích hoạt tính diệt khối u của bạch cầu đơn nhân. Interleukin kích thích miễn dịch ức chế sự tăng trưởng và lan truyền của khối u.

1.4. Sự kháng thuốc của tế bào ung thư

Việc điều trị ung thư bằng các hoá trị liệu thất bại là do các tế bào ung thư có khả năng kháng thuốc. Sự kháng thuốc có thể xảy ra theo nhiều cơ chế khác nhau.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tăng cường sửa chữa ADN bị tổn thương.
- Tạo các bẫy gắn vào thuốc làm mất tác dụng của thuốc.
- Giảm tích luỹ thuốc, làm cho không đạt nồng độ diệt tế bào ung thư.
- Thay đổi đích enzym hoặc hoạt tính enzym chuyển hoá làm giảm hoặc mất tác dụng của thuốc.

1.5. Tác dụng không mong muốn

Các thuốc trị ung thư hầu hết đều là chất gây độc tế bào, hơn nữa tính đặc hiệu không cao như các thuốc kháng khuẩn. Vì vậy, chúng có thể gây độc cho tế bào ngay ở liều điều trị. Các mô tăng sinh nhanh như tuỷ xương, hệ tiêu hoá, nang tóc là các nơi thường biểu hiện độc tính cấp của thuốc trị ung thư.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là:

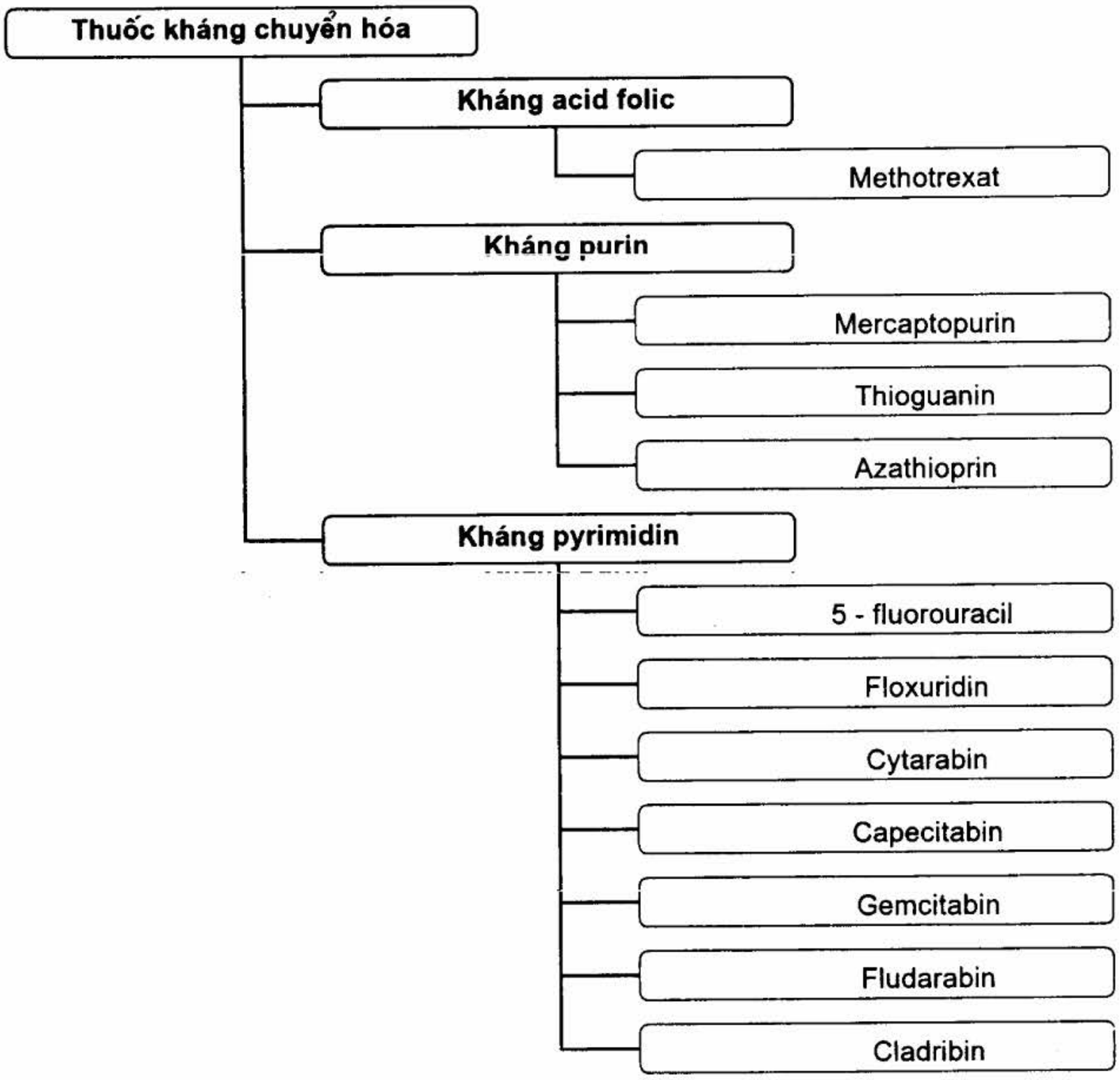
- Trên tuỷ xương: độc với tuỷ xương, biểu hiện là giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.
- Trên hệ tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, liệt ruột, loét miệng.
- Trên hệ thần kinh: dị cảm, rối loạn hành vi, cư xử, ngủ lịm, điếc.
- Với da, tóc: xạm da, rụng tóc, hói đầu.
- Trên sinh sản: dị dạng bào thai.
- Các tác dụng không mong muốn khác: suy tim, loạn nhịp, viêm phổi.....

1.6. Nguyên tắc sử dụng thuốc trị ung thư

- Chỉ dùng thuốc khi có chẩn đoán rõ ràng bằng mô bệnh học.
- Dùng thuốc phải kết hợp với phẫu thuật và chiếu xạ.
- Dùng phối hợp nhiều thuốc để tăng hiệu quả, giảm kháng thuốc và giảm tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên khi phối hợp cần lưu ý không phối hợp các thuốc có độc tính trên cùng một cơ quan và phải giảm liều so với khi dùng đơn độc.
- Lựa chọn thuốc phải phù hợp với loại ung thư, giai đoạn bệnh và tình trạng của bệnh nhân.
- Chọn liều dùng và đường dùng thích hợp.

2. THUỐC KHÁNG CHUYỂN HOÁ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 14.1. Phân loại thuốc kháng chuyển hóa

2.1. Thuốc kháng acid folic

Methotrexat

Dược động học

Thuốc hấp thu qua đường tiêu hoá, đường tiêm, đạt nồng độ tối đa sau khi uống 1 giờ, sau khi tiêm 30 phút. Thuốc liên kết với protein huyết tương 50 - 60%. Phân bố tốt vào các mô, ít vào dịch não tuỷ (< 10%). Chuyển hoá chủ yếu ở tế bào ung thư và gan, tạo 2 chất chuyển hoá chính là polyglutamin và 7 – hydroxy methotrexat. Thuốc thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng và cơ chế

Methotrexat ức chế cạnh tranh với enzym dihydrofolat reductase làm giảm tổng hợp acid tetrahydrofolic, thymidylat, methionin, serin và purin là các chất cần cho tổng hợp ADN và protein, do đó tế bào không nhân lên được (vì thế nhóm thuốc này còn gọi là *thuốc ức chế sự tăng sinh tế bào*).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Điều trị ung thư nhau, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư xương, và ung thư phổi tế bào nhỏ.
- Điều trị các bệnh bạch cầu lympho cấp, u lympho không Hodgkin.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp: viêm miệng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, suy tuỷ, phát ban, mày đay, rụng tóc. Để giảm các tác dụng này, nên dùng bổ sung leucovorin.
- Các tác dụng không mong muốn khác: suy gan, suy thận, độc với phổi và hệ thần kinh.

Chống chỉ định

Người mang thai vì thuốc có thể gây quái thai.

Chế phẩm và liều dùng

Viên nén 2,5mg. Ống, bột pha tiêm 5 – 50mg.

Liều khởi đầu: 25 – 50mg/m^2/24h tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

Duy trì: 15 – 25mg/m^2/24h uống.

2.2. Thuốc kháng pyrimidin

2.2.1. Fluorouracil

Dược động học

Dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc bôi ngoài da. Sau khi tiêm, thuốc khuếch tán nhanh vào các mô, đặc biệt thấm tốt vào các mô u, mô tăng trưởng nhanh như tuỷ xương, niêm mạc ruột (nồng độ thuốc ở các nơi này gấp 6 - 8 lần ở các mô bình thường) và vào được dịch não tuỷ. Thuốc chuyển hoá ở gan và thải trừ chủ yếu qua đường hô hấp (60%), một phần thải qua thận.

Tác dụng và cơ chế

Fluorouracil khi vào cơ thể chuyển thành 5 fluoro 2 deroxyuridin – 5'monophosphat (5 – FdUMP). Chất này cạnh tranh với deroxyuridin monophosphat (dUMP) nên ức chế thymidylat synthetase gây thiếu thymidin cho quá trình tổng hợp ADN làm cho tế bào ung thư bị tiêu diệt.

Chỉ định

Khối u ở đường tiêu hoá (ung thư thực quản, dạ dày, tụy, gan), ung thư biểu mô đường hô hấp, ung thư vú, buồng trứng và ung thư da.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là viêm loét da và niêm mạc, tiêu chảy, xuất huyết tiêu hoá, buồn nôn, nôn, độc với máu, rụng tóc, đau ngực và thay đổi điện tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 250mg/5mL, 500mg/10mL. Thuốc mỡ 5% – tuýp 20 gam.

Liều dùng: 6 – 12mg/kg/24h. Liều tối đa 80mg/24h.

Floxuridin

Tương tự như fluorouracil nhưng chủ yếu dùng điều trị ung thư đại tràng và dùng đường tiêm động mạch.

2.2.2. Cytarabin

Dược động học

Hấp thu kém qua đường tiêu hoá (< 20%), chủ yếu dùng đường tiêm. Khuếch tán tốt vào các mô và dịch não tuỷ. Chuyển hoá ở gan và thải trừ qua nước tiểu, 80% thuốc thải trong 24 giờ đầu.

Tác dụng và cơ chế

Thuốc chống chuyển hoá tác dụng đặc hiệu với pha S của chu kỳ tế bào.

Cơ chế: khi vào cơ thể, cytarabin chuyển thành arabino furanosyl cytosin triphosphat là chất có hoạt tính. Chất này liên kết với ADN tạo nên cấu trúc bất thường làm rối loạn chuyển hoá và ức chế sinh sản tế bào.

Ngoài ra, còn ức chế ADN polymerase và ảnh hưởng tới các enzym kinase.

Chỉ định

Các bệnh tăng bạch cầu cấp và bạch cầu thứ phát, các u lympho không Hodgkin và các u rắn.

Tác dụng không mong muốn

- Thường gặp là ức chế tuỷ xương, buồn nôn, nôn, rối loạn chức năng gan.
- Khi dùng liều cao hoặc tiêm trực tiếp vào tuỷ sống có thể gây co giật và rối loạn tâm thần.

Chế phẩm và liều dùng

Chế phẩm: bột pha tiêm 100mg, 500mg, 1g và 2g.

Khởi đầu 100 – 200mg/m^2/24h × 5 – 7 ngày, tiêm hoặc truyền tĩnh mạch.

Duy trì 1mg/kg/tuần tiêm dưới da.

2.3. Thuốc kháng purin

2.3.1. Mercaptopurin

Tác dụng và cơ chế

Thuốc tạo ra nucleotid không điển hình xen vào các acid nucleic của tế bào ung thư gây ức chế tổng hợp nucleotid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ngoài ra, mercaptopurin còn có tác dụng ức chế miễn dịch dịch thể.

Chỉ định

Điều trị các bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và dòng tuỷ.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là buồn nôn, nôn, ức chế tuỷ xương.

Ngoài ra: thuốc gây loét miệng, loét đường tiêu hóa và độc với gan.

Liều dùng

Bệnh bạch cầu cấp: 1 – 1,2mg/kg/24h × 8 – 15 ngày.

Bạch cầu mạn: 1,5 – 2,5mg/kg/24h.

2.3.2. Các thuốc tương tự mercaptopurin

- *Thioguanin*: là dẫn xuất của mercaptopurin có các đặc điểm tác dụng và chỉ định tương tự như mercaptopurin. Liều dùng 2 – 3mg/kg/24h.
- *Azathioprin*: là dẫn xuất của mercaptopurin nhưng tác dụng ức chế miễn dịch mạnh nên chủ yếu dùng làm thuốc ức chế miễn dịch.

3. NHÓM ALKYL HOÁ

3.1. Dẫn xuất nitrogen mustard (các mù tạc nitơ)

3.1.1. Cyclophosphamid và ifosfamid

Thuốc chống ung thư kìm tế bào, có tác dụng trên nhiều pha nhưng mạnh trên pha S và G_2 của chu kỳ tế bào.

Dược động học

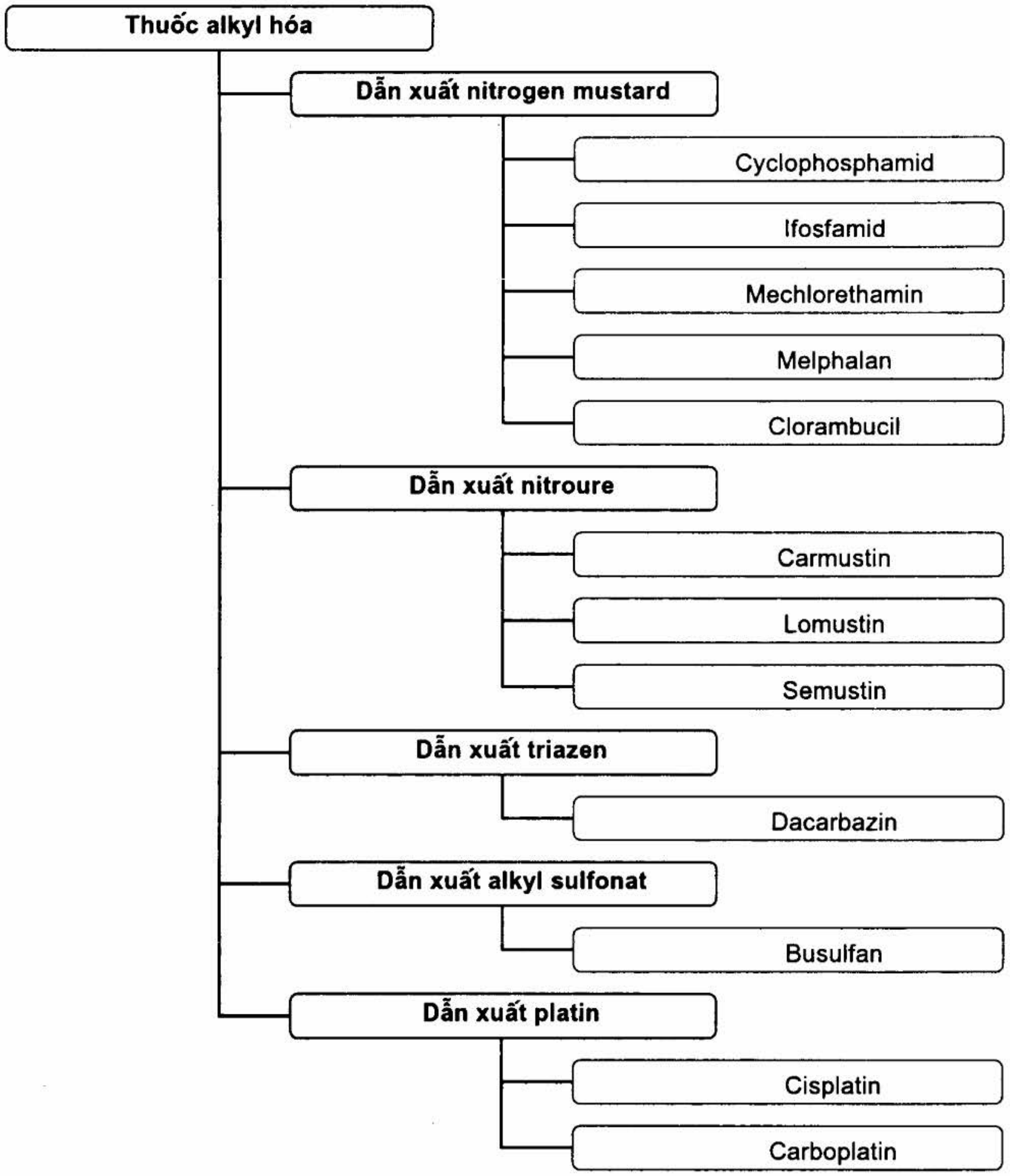
Cyclophosphamid dùng đường uống và đường tiêm (sinh khả dụng đường uống trên 70%). Ifosfamid chỉ dùng đường tiêm. Phân bố rộng rãi vào các mô, vào được dịch não tuỷ, nhau thai và sữa mẹ. Chuyển hoá ở gan tạo thành chất chuyển hoá có hoạt tính và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải của cyclophosphamid là 6 – 8 giờ, của ifosfamid khoảng 15 giờ.

Chỉ định

- Các loại ung thư carcinom và sarcom, như ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư tử cung, ung thư phế quản, u nguyên bào thần kinh...
- Các bệnh bạch cầu, u lympho Hodgkin và không Hodgkin.

Viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ, bệnh tự miễn và cấy ghép cơ quan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 14.2. Phân loại thuốc alkyl hóa

Tác dụng không mong muốn

Thuốc gây độc với máu, như giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu. Ngoài ra gây buồn nôn, nôn và xuất huyết bàng quang.

Liều cao gây độc với tim, rối loạn nội tiết.

Chống chỉ định

Người mang thai, thời kỳ cho con bú, suy tuỷ, suy thận nặng, viêm bàng quang và viêm đường niệu cấp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều dùng

Cyclophosphamid: uống 50 – 240mg/m^2/24h.

Tiêm tĩnh mạch: 400 – 600mg/m^2, 2 – 5 ngày 1 lần hoặc 800 – 1600mg/m^2, 10 – 20 ngày dùng 1 lần.

Ifosfamid: 1 – 2mg/m^2/24h × 5 ngày. Cứ 3 – 4 tuần truyền 1 đợt.

Dùng kèm Mesna với liều bằng 20% liều ifosfamid để giảm xuất huyết bàng quang.

3.1.2. Các nitrogen mustard khác

Mechlorethamin

Có tác dụng trên nhiều pha nhưng mạnh nhất là trên pha S và G_1. Gây kích ứng mạnh nên chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch. Có thời gian xuất hiện tác dụng nhanh nhất. Thường dùng điều trị u lympho không Hodgkin và bệnh bạch cầu. Dùng ngoài để điều trị bệnh vẩy nến và một số bệnh nấm.

Liều dùng: 6mg/m^2/lần, cứ 1 – 2 tuần tiêm 1 lần.

Melphalan

Trị đa u tuỷ, ung thư vú, buồng trứng và các loại ung thư tiến triển khác.

Liều dùng: 0,2 – 0,3mg/kg (6mg/m^2/24h).

Kết hợp với prednisolon 40mg, đợt 4 ngày.

Clorambucil

Trị các u lympho Hodgkin và không Hodgkin.

Liều dùng: 2 – 10mg/24h, liên tục hoặc 6 – 10mg/m^2/24h × 5 ngày.

3.2. Dẫn xuất nitroure

3.2.1. Carmustin, lomustin và semustin

Dược động học

Carmustin không bền trong nước và dịch cơ thể. Chuyển hoá rất nhanh, tạo chất chuyển hoá có hoạt tính. Lomustin và semustin hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Thuốc dễ dàng qua hàng rào máu não. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải của carmustin từ 15 – 90 phút, của lomustin khoảng 6 giờ.

Tác dụng

Có tác dụng trên tất cả các pha của chu kỳ tế bào.

Chỉ định

Trị các khối u ở thần kinh trung ương: u não, u đa tuỷ...

Các u lympho Hodgkin và không Hodgkin, u sắc tố, u tiêu hoá...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

Suy tuỷ, buồn nôn, nôn, độc với thận, phổi, tăng acid uric máu.

Chống chỉ định

Người mang thai, cho con bú, mẫn cảm với thuốc

Không phối hợp với các thuốc trị ung thư gây độc cho tuỷ xương khác.

Liều dùng

Carmustin 150 – 200mg/m^2/lần.

Lomustin: 130mg/m^2/lần.

Semustin: 20:0mg/m^2/lần. Cứ 6 – 8 tuần dùng 1 lần.

3.2.3. Streptozocin

Streptozocin là nitroure thiên nhiên, có ái lực cao với tế bào beta đảo Langerhans, tác dụng trên nhiều pha của chu kỳ tế bào.

Thuốc chủ yếu dùng điều trị ung thư đảo tụy. Ngoài ra, streptozocin còn dùng để gây đái đường thực nghiệm.

Liều dùng: tiêm tĩnh mạch: 500mg/m^2/24h × 5 ngày, 6 tuần dùng 1 đợt; hoặc 1000 – 1500mg/m^2/tuần.

3.3. Dẫn xuất triazen

Dacarbazin

Dacarbazin tác động lên nhiều pha của chu kỳ tế bào. Thuốc vừa ức chế tổng hợp ADN như các thuốc kháng chuyển hóa, vừa liên kết với ADN giống như thuốc alkyl hóa.

Chỉ định: u hắc tố ác tính, u lympho Hodgkin và không Hodgkin.

Đơn trị liệu: 150 – 250mg/m^2/24h × 4 – 5 ngày, 3 tuần dùng 1 đợt.

Phối hợp: 100mg/m^2/24h × 4 - 5 ngày, 3 tuần/đợt.

3.4. Dẫn xuất alkyl sulfonat

Busulfan

Busulfan là chất duy nhất của dẫn xuất alkylsulfonat còn dùng điều trị. Thuốc hấp thu qua đường uống và thải trừ qua nước tiểu, thời gian bán thải 2 – 3 giờ.

Thuốc có tác dụng ức chế chọn lọc tuỷ xương, nhất là sự tăng sinh của bạch cầu hạt nên chủ yếu điều trị hội chứng tăng sinh tuỷ như bệnh bạch cầu mạn dòng tuỷ, tăng hồng cầu nguyên phát, tăng tiểu cầu.

Tác dụng không mong muốn: thường liên quan đến tác dụng ức chế tuỷ xương như giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu, xơ hoá tuỷ thứ phát.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ngoài ra dùng lâu gây nhiễm sắc tố da, ban đỏ, rối loạn nội tiết, đục thể thuỷ tinh, suy thận.

Liều dùng: uống 2 – 10mg/24h, chia 2 – 3 lần. Duy trì 0,5 – 2mg/24h (viên 2mg).

3.5. Dẫn xuất platin

Cisplatin và carboplatin

Carboplatin là dẫn xuất thế hệ 2 của platin có hoạt tính mạnh hơn cisplatin.

Dược động học

Dùng đường tiêm tĩnh mạch, phân bố tốt vào các mô, nhất là gan, thận, ruột, ít vào hệ thần kinh. Liên kết với protein huyết tương 90%, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Chỉ định

Trị ung thư tinh hoàn, buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang.

Trị các ung thư biểu mô miệng, tai mũi họng, ung thư phổi tế bào nhỏ.

Tác dụng không mong muốn

Độc với thận, giảm thính lực, ức chế tuỷ xương gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, buồn nôn, nôn, rối loạn thần kinh ngoại vi, rối loạn nhịp tim.

So với cisplatin thì carboplatin ít độc với thận, thần kinh, ít gây nôn nhưng độc với tuỷ xương nhiều hơn.

Chống chỉ định

Tổn thương thận.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Không dùng cùng các thuốc độc với thính giác.

Liều dùng

Cisplatin (*Neoplatin*): 20 – 100mg/m^2/24h, tiêm tĩnh mạch.

Carboplatin: 360mg/m^2/24h, thường phối hợp với cyclophosphamid.

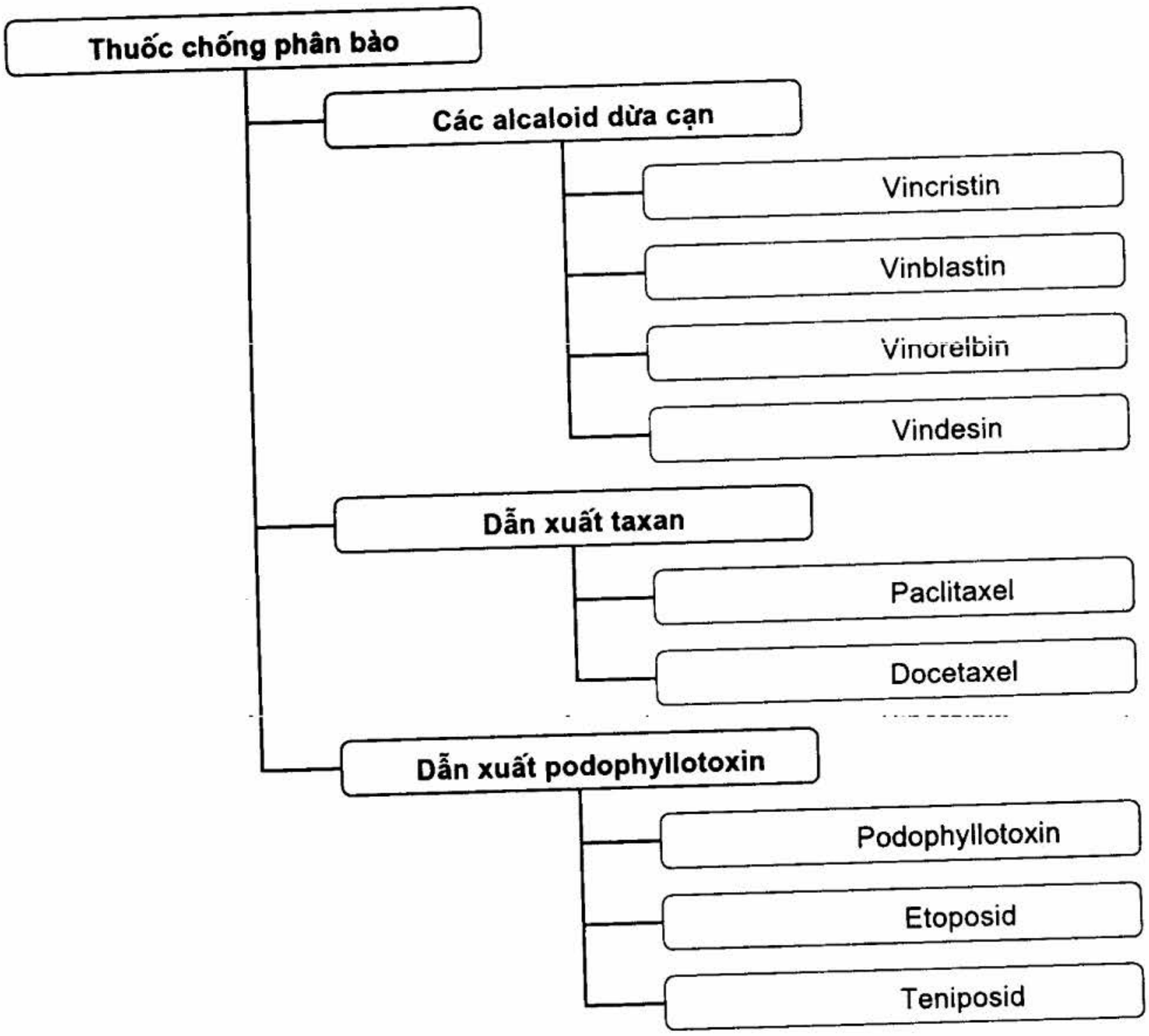
Các thuốc tương tự: omaplatin, oxaliplatin, enoplatin, laboplatin.

4. THUỐC CHỐNG PHÂN BÀO

4.1. Các alcaloid dừa cạn

Gồm các thuốc: vincristin, vinblastin, vinorelbin, vindesin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 14.3. Phân loại thuốc chống phân bào

Dược động học

Dùng đường tiêm tĩnh mạch (trừ vinorelbin có thể dùng đường uống). Sau khi tiêm, thuốc phân bố rộng rãi khắp cơ thể, tập trung nhiều ở gan, lách, mật, nhưng không vào dịch não tuỷ. Chuyển hoá ở gan và thải trừ qua mật (40 – 70%), một phần thải qua nước tiểu.

Tác dụng và cơ chế

Thuốc chống ung thư kìm tế bào, ức chế đặc hiệu pha M của chu kỳ tế bào.

Cơ chế: Thuốc gắn đặc hiệu vào tubulin nên ngăn cản tạo vi cấu trúc hình ống, là thành phần quan trọng của thoi gián phân và ức chế sự tách đôi của nhiễm sắc thể.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu cấp, bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin, sarcom xương, sarcom cơ vân, u bướu Wilm, u nguyên bào thần kinh, ung thư vú, tử cung, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư tuyến giáp...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp, độc với thần kinh, như co giật, dị cảm, giảm hoặc mất trương lực cơ, mất phản xạ sâu.

Tác dụng không mong muốn khác: rối loạn tiêu hoá, hô hấp, giảm bạch cầu, tiểu cầu, viêm lợi, rụng tóc, viêm da, viêm cơ, rối loạn kinh nguyệt, mất tinh trùng...

Chống chỉ định

Suy tuỷ, bệnh ở thần kinh, chiếu xạ tia X vùng tĩnh mạch cửa và gan.

Nhiễm khuẩn, nhiễm virus.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú và mẫn cảm với thuốc.

Không nên dùng cùng với mytomycin vì gây suy hô hấp nặng, với phenytoin gây cơn động kinh.

Liều dùng

Vincristin 1 – 2mg/m^2/tuần, 4 – 6 tuần.

Vinblastin: 5,5 – 7,4mg/m^2/tuần.

4.2. Dẫn xuất taxan

Gồm hai chất là paclitaxel và docetaxel.

Dược động học

Đều dùng đường tiêm tĩnh mạch, phân bố tốt vào các mô. Chuyển hoá ở gan và thải trừ chủ yếu qua mật, paclitaxel có thời gian bán thải 3 - 5 giờ còn docetaxel khoảng 11 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Thuốc gắn đặc hiệu với tiểu đơn vị β của tubulin của vi cấu trúc hình ống, ức chế sự tháo rời vi cấu trúc hình ống thành dạng monomer, là quá trình cần thiết để cung cấp năng lượng cho chu kỳ phân bào.

Chỉ định

Điều trị ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư vú khi bệnh nhân không dùng được các thuốc dòng đầu.

Tác dụng không mong muốn

Hay gặp: viêm dây thần kinh ngoại vi, độc với tuỷ xương (giảm bạch cầu, tiểu cầu).

Ngoài ra, gây rối loạn tuần hoàn như tăng huyết áp, hạ huyết áp, loạn nhịp tim, huyết khối tĩnh mạch đầu chi, đau cơ, đau khớp, rối loạn tiêu hoá, buồn nôn, nôn, viêm gan, rụng tóc, kích ứng và hoại tử nơi tiêm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều dùng

Paclitaxel (*Taxol*): 135 – 175mg/m^2/tuần × 3 tuần, tiêm truyền tĩnh mạch.

Docetaxel: 60 – 100mg/m^2/tuần × 3 tuần.

Nên dự phòng bằng corticoid hoặc kháng histamin H_1 trước khi điều trị.

4.3. Dẫn xuất podophyllotoxin

Podophyllotoxin có nguồn gốc tự nhiên, được chiết xuất từ rễ cây *Podophyllum peltatum*. Dẫn xuất bán tổng hợp là etoposid và teniposid.

Thuốc tác dụng vào cuối pha S và đầu pha G_2. Thuốc thường dùng điều trị bệnh bạch cầu cấp, u lympho, bệnh Hodgkin, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư tinh hoàn và tiền liệt.

Liều dùng:

- Etoposid: 50 – 100mg/m^2/24h × 5 ngày, cứ 3 – 4 tuần dùng 1 đợt.
- Teniposid: 165mg/m^2/lần × 2 lần/tuần.

5. KHÁNG SINH TRỊ UNG THƯ

Các kháng sinh trị ung thư chủ yếu được phân lập từ *Streptomyces*. Chất đầu tiên được tìm ra là actinomycin A. Các thuốc này ức chế đặc hiệu trên quá trình tổng hợp ADN.

Gồm các thuốc: các anthracyclin (daunorubicin và doxorubicin), dactinomycin, bleomycin...

Tác dụng và cơ chế

Các anthracyclin và dactinomycin xen vào giữa chuỗi xoắn kép ADN và gắn vào phân tử ADN ở vị trí giữa cặp base guanin – cytosin, tạo phức hợp bền vững, ức chế ADN phụ thuộc ARN - polymerase, gây rối loạn tổng hợp và chức năng của ADN. Ngoài ra, các thuốc này còn có tác dụng ức chế miễn dịch.

Bleomycin tác dụng trên pha G_2 của chu kỳ tế bào. Thuốc tạo phức với ADN và Fe^{++}, rồi oxy hoá Fe^{++} thành Fe^{+++}, đồng thời tạo gốc tự do, xen vào giữa 2 phân tử ADN làm gãy, đứt chuỗi ADN.

Chỉ định

Ung thư tinh hoàn, tử cung, buồng trứng.

Ung thư xương, lympho hạt, u hắc tố...

Thuốc thường phối hợp với vincristin, methotrexat, cyclophosphamid.

Tác dụng không mong muốn

Gây suy tuỷ, viêm miệng, buồn nôn, nôn, rụng tóc và đau nơi tiêm. Bleomycin có độc tính cao với phổi, gây suy hô hấp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

Nhiễm virus Herpes.

Giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu nặng, bệnh gan, thận nặng.

Người mang thai và mẫn cảm với thuốc.

Liều dùng

- Dactinomycin 500µg/24h × 5 ngày, cứ 2 – 4 tuần dùng 1 đợt.
- Daunorubicin (*Daunoxome, Daunobicin*): 40 – 60mg/m^2/ngày × 3 lần.
- Doxorubicin: 30 – 75mg/m^2, 21 ngày tiêm 1 lần.
- Bleomycin:
  + Đơn trị liệu: 10 – 20 IU/m^2, 1 – 2 tuần dùng 1 lần hoặc truyền tĩnh mạch 15 – 20 IU/m^2/24h, trong 4 – 5 ngày. Tổng liều tối đa 400 IU.
  + Điều trị phối hợp: 3 – 4 IU/m^2 × 5 ngày/tuần.

6. HORMON VÀ KHÁNG HORMON

Ở phần này chỉ trình bày riêng về tác dụng chống ung thư, các tác dụng khác xin đọc phần hormon.

Các thuốc trong nhóm được dùng điều trị các loại ung thư liên quan tới rối loạn hormon như ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư vú, ung thư tiền liệt.

6.1. Các glucocorticoid

Thuốc thường dùng là dexamethason và prednisolon, có tác dụng ức chế phân bào và tiêu diệt tế bào lympho, nên thường dùng điều trị bệnh bạch cầu cấp, u lympho, chứng thiếu máu tan máu ác tính và các biến chứng chảy máu do giảm tiểu cầu.

6.2. Các estrogen

Các thuốc: ethinylestradiol, diethylstilbestrol...

Ức chế sự phát triển quá mức của tuyến tiền liệt do ức chế sản xuất LH, làm giảm tổng hợp androgen ở tế bào tinh hoàn. Thuốc được chỉ định điều trị ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc hormon.

6.3. Tamoxifen

Tamoxifen là kháng estrogen, có cấu trúc tương tự estrogen, khi vào cơ thể cạnh tranh vị trí liên kết trên receptor của estrogen.

Thuốc dùng điều trị ung thư vú phụ thuộc hormon.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn hay gặp là nhức đầu, chóng mặt, rối loạn thị giác, buồn nôn, nôn, rối loạn kinh nguyệt, xuất huyết âm đạo, phù...

Liều dùng: 20 – 40mg/24h chia 2 lần.

6.4. Các progesteron

Là các thuốc lựa chọn thứ 2 cho điều trị ung thư vú, ung thư nội mạc tử cung phụ thuộc hormon.

Liều dùng: Medroxyprogesteron: 400 – 1000mg/24h.

Hydroxyprogesteron: 1000mg/lần × 1 – 2 lần/tuần.

Megestrol acetat 40 – 320mg/24h đường uống.

6.5. Androgen

Thuốc thường dùng là fluoxymesteron, có tác dụng kháng estrogen, dùng điều trị ung thư vú phụ thuộc hormon. Thuốc tương đối an toàn so với các thuốc trị ung thư khác.

6.6. Các kháng androgen không phải steroid

Flutamid và finasterid

Flutamid là chất đối kháng androgen do cạnh tranh ở receptor của androgen.

Finasterid là chất ức chế chuyển hoá testosteron thành dihydrotestosteron.

Các thuốc được dùng điều trị ung thư tuyến tiền liệt sau khi cắt tinh hoàn.

6.7. Dẫn xuất của hormon giải phóng gonadotropin (GnGH)

Các thuốc leucoprolid, goserelin, dùng đường uống và nafarelin dùng đường tiêm. Các thuốc này có tác dụng 2 pha trên tuyến yên. Đầu tiên thuốc kích thích bài tiết LH và FSH. Nếu dùng kéo dài sẽ ức chế giải phóng LH làm giảm tổng hợp androgen. Thuốc dùng điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

7. THUỐC ẢNH HƯỞNG TỚI HỆ MIỄN DỊCH

7.1. Interferon

Interferon là các glucoprotein nội sinh, do các tế bào khác nhau sản sinh ra sau khi tiếp xúc với các tác nhân gây cảm ứng, như virus, ARN, endotoxin hoặc polycarboxylat tổng hợp. Ngày nay đã tạo ra các interferon nhờ kỹ thuật tái tổ hợp gen. Dựa vào tính kháng nguyên, chia 3 loại interferon là α, β, γ. Trong đó interferon α hay được dùng điều trị ung thư.

Tác dụng

Interferon có nhiều tác dụng như kháng virus, chống tăng sinh và điều hoà miễn dịch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc có tác dụng chống tăng sinh một số loại ung thư như **sarcom** xương, u hắc tố, ung thư vú...

Cơ chế chưa rõ ràng nhưng có thể các interferon kích thích tế bào NK của lympho bào và kích thích hoạt tính diệt khối u của bạch cầu đơn nhân.

Chỉ định

Điều trị các bệnh bạch cầu: bạch cầu có lông, bạch cầu mạn dòng tuỷ, u lympho tế bào T, u hắc tố, u tuỷ, ung thư thận, viêm gan và các ung thư kèm suy giảm miễn dịch.

Tác dụng không mong muốn

Độc với tuỷ xương, thần kinh, có hội chứng "giả cúm".

Tác dụng không mong muốn khác: rối loạn tiêu hoá, rối loạn chức năng gan thận, các phản ứng da, rụng tóc.

Chế phẩm và liều dùng

Interferon α bột pha tiêm 3MU, 5MU, 10MU và 18MU.

Dung dịch tiêm các hàm lượng từ 3MU/mL – 36MU/mL.

Liều khởi đầu 3MU/ngày × 3 lần/tuần, sau tăng dần lên đến 18MU/ngày.

Duy trì 16 – 36MU × 3 lần/tuần. Dùng liên tục 16 – 24 tuần.

7.2. Interleukin II

Interleukin là protein có trọng lượng phân tử 15.600 dalton, hiện nay được sản xuất nhờ kỹ thuật tái tổ hợp gen. Thuốc có tác dụng điều hoà miễn dịch, làm giảm tăng trưởng và sự lan truyền khối u.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tuỷ, ung thư tuyến ở thận có di căn.

Tác dụng không mong muốn

Trên tim mạch như: hạ huyết áp, loạn nhịp, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực.

Trên hô hấp: khó thở, ho, phù phổi.

Ngoài ra độc với gan, máu, thần kinh, da và tóc.

Liều dùng

600.000 IU/kg, 8 giờ truyền 1 lần , đợt 14 liều.

8. CÁC THUỐC KHÁC

8.1. Asparaginase

Asparaginaseđược chiết từ *Escherichia coli* và các vi khuẩn khác.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc dùng đường tiêm bắp và tĩnh mạch. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 14 – 24 giờ. Thời gian bán thải từ 8 – 30 giờ.

Cơ chế tác dụng

Asparagin là acid amin cần thiết để tổng hợp protein của các tế bào lympho ác tính nhậy cảm.

Asparaginase xúc tác cho phản ứng thuỷ phân asparagin. Vì vậy, khi thiếu asparagin tế bào ung thư sẽ không tổng hợp được protein và sẽ bị tiêu diệt.

Các tế bào bình thường có thể tự tổng hợp được aprangin nên ít bị ảnh hưởng bởi asparanginase.

Chỉ định

Điều trị các bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, bạch cầu cấp dòng tuỷ, u lympho.

Tác dụng không mong muốn

Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Rối loạn đông máu, giảm fibrin máu.

Rối loạn chức năng gan: vàng da, tăng enzym gan, tăng bilirubin.

Rối loạn chức năng tụy: viêm tụy, tiểu đường.

Liều dùng

Liều tấn công: 50 – 200 UI/kg/24h, cứ 1 – 2 ngày dùng 1 lần × 8 – 21 lần.

Liều duy trì: 50 – 200 UI/kg/24h, cứ 1 – 2 lần/tuần.

8.2. Hydroxyure *(Hydroxycarbamid, Hydrea)*

Có tác dụng đặc hiệu trên pha S nhờ ức chế enzym ribonucleic reductase, do đó ức chế tổng hợp ADN.

Dùng điều trị chứng tăng sinh tủy xương, như bệnh bạch cầu mạn dòng tủy, lách to do tủy tăng sinh tiểu cầu, tăng hồng cầu...

Liều dùng: 80mg/kg/24h, 3 ngày uống 1 lần hoặc ngày 20 - 30mg/kg/24h, dùng hàng ngày.

8.3. Procarbazin (*Matulan, Natulan*)

Procarbazin vào cơ thể, tự oxy hoá thành azoprocarbazin, phản ứng này tạo ra các gốc tự do tác động vào chuỗi ADN gây đứt, gãy và độc với tế bào.

Thuốc dùng trị bệnh Hodgkin tiến triển hoặc tái phát và một số ung thư khác như não, phổi tế bào nhỏ, ung thư phế quản. Thuốc có nhiều độc tính nên ít dùng.

Liều dùng: 100mg/m^2 × 10 - 14 ngày, dùng nhắc lại sau 4 – 6 tuần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

8.4. Mitoxantron (*Novantron*)

Mitoxantron là dẫn xuất của anthraquinon tổng hợp có cấu trúc và cơ chế tác dụng giống nhóm kháng sinh anthracyclin. Trị bệnh bạch cầu cấp dòng tuỷ, u lympho không Hodgkin, ung thư vú kể cả đã di căn.

Liều dùng: 12mg/m^2/24h × 2 – 3 ngày, phối hợp với cytosin.

8.5. Mitotan (*Lysodren*)

Mitotan ức chế tuyến làm giảm hormon adrenocorticosteroid và chất chuyển hoá của chúng, chủ yếu dùng điều trị ung thư tuyến thượng thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 15

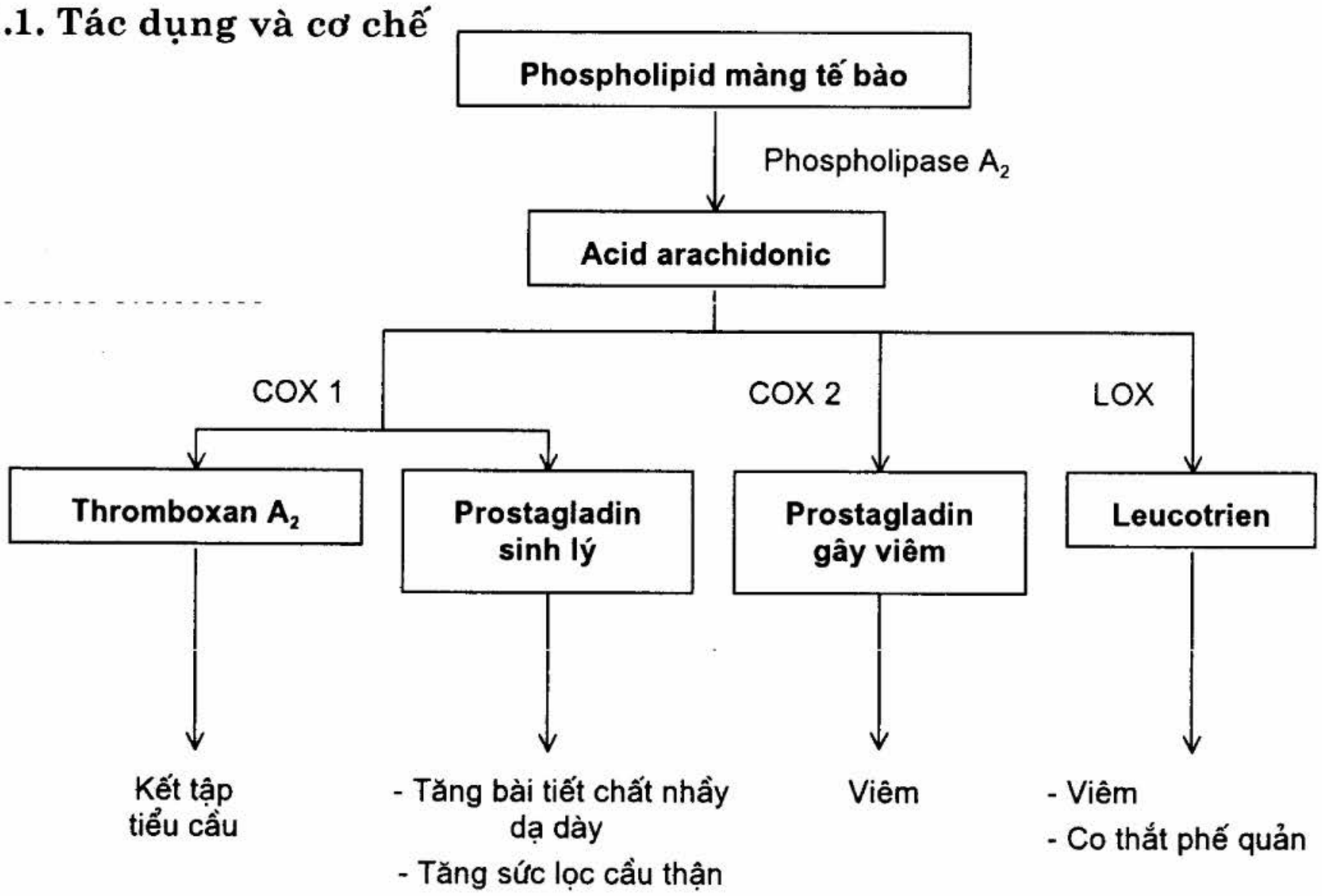
THUỐC GIẢM ĐAU - HẠ SỐT - CHỐNG VIÊM VÀ THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GÚT

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được phân loại, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn chung của các thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm không steroid (NSAIDs).*
2. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn của các thuốc được đề cập đến trong bài.*
3. *Phân tích được ưu, nhược điểm của các thuốc thuộc dẫn chất oxicam, coxib và aminophenol.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Tác dụng và cơ chế

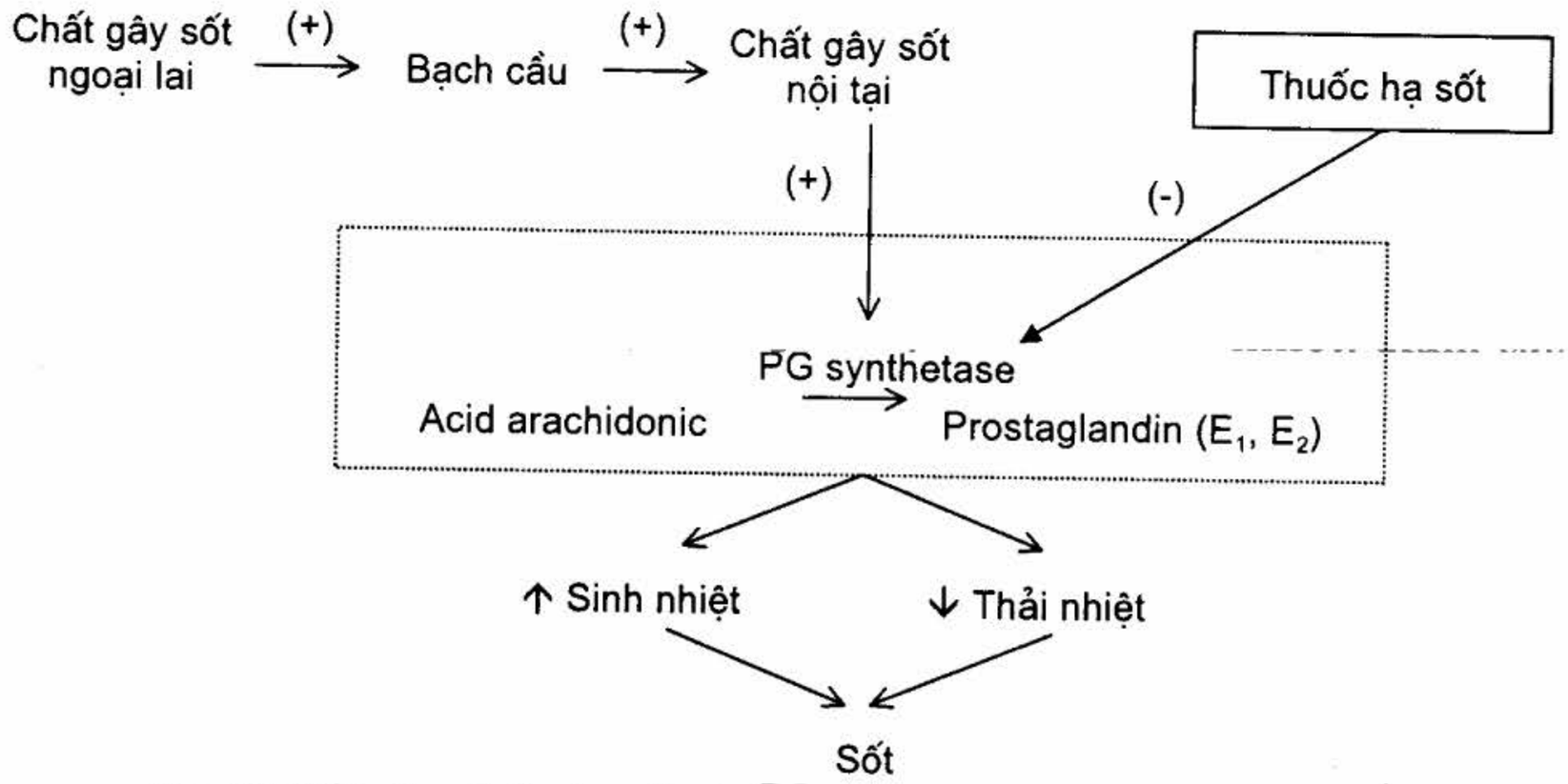


Sơ đồ 15.1. Vai trò của enzym cyclooxygenase (COX) và lipooxygenase (LOX)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Tác dụng hạ sốt*

– *Cơ chế gây sốt:* các chất gây sốt ngoại lai như vi khuẩn, độc tố sau khi xâm nhập vào cơ thể sẽ kích thích bạch cầu sản xuất ra chất gây sốt nội tại. Các chất gây sốt nội tại hoạt hoá prostaglandin synthetase làm tăng tổng hợp prostaglandin E_1 và E_2 từ acid arachidonic ở vùng dưới đồi gây mất cân bằng cơ chế điều nhiệt (tăng các quá trình sinh nhiệt, giảm các quá trình thải nhiệt) gây nên sốt.



Sơ đồ 15.2. Cơ chế gây sốt và tác dụng của thuốc hạ sốt

– *Cơ chế hạ sốt:* các thuốc hạ sốt ức chế prostaglandin synthetase làm giảm tổng hợp prostaglandin E_1và E_2 do đó ức chế các quá trình sinh nhiệt, tăng cường các quá trình thải nhiệt và lập lại cân bằng cho trung tâm điều nhiệt.

Ở liều điều trị, thuốc có tác dụng hạ sốt khi cơ thể bị sốt do bất kỳ nguyên nhân nào và chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, không hạ thân nhiệt ở người không sốt (Xem Sơ đồ 15.2).

- *Tác dụng giảm đau*

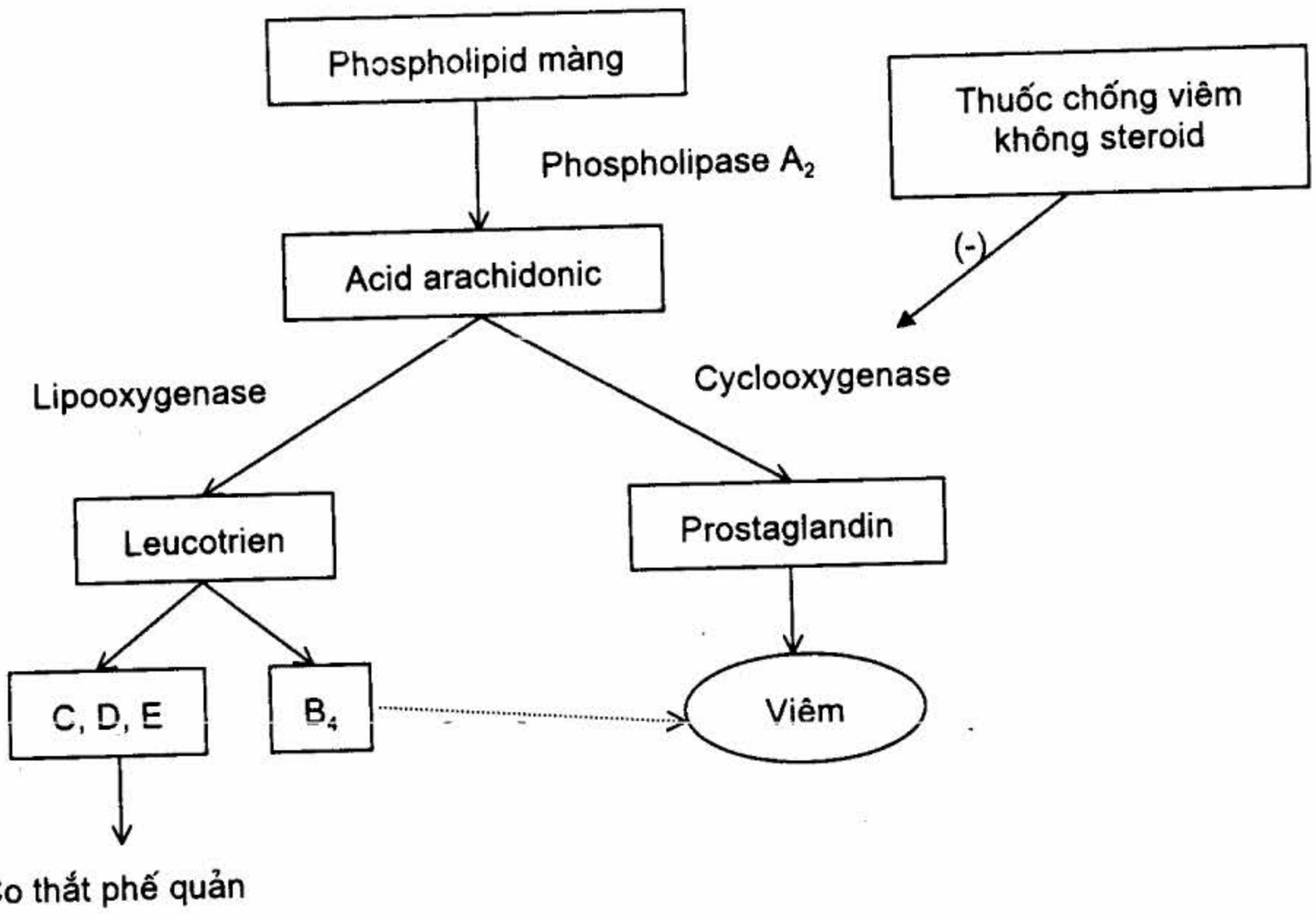
Các thuốc đều có tác dụng giảm đau từ đau nhẹ đến vừa, vị trí tác dụng là ở các receptor cảm giác ngoại vi. Tác dụng tốt với các loại đau, đặc biệt là các chứng đau do viêm. Khác với thuốc giảm đau trung ương (nhóm opiat), thuốc giảm đau – hạ sốt – chống viêm không có tác dụng giảm đau mạnh, không giảm đau sâu trong nội tạng, không gây ức chế hô hấp và đặc biệt không gây lệ thuộc thuốc khi dùng kéo dài.

– *Cơ chế giảm đau:* thuốc làm giảm tổng hợp prostaglandin F_2, làm giảm tính cảm thụ của ngọn dây thần kinh cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, serotonin...

- *Tác dụng chống viêm*

Thuốc có tác dụng chống viêm theo cơ chế trình bày trong sơ đồ 15.3.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 15.3. Cơ chế gây viêm và tác dụng của thuốc chống viêm không steroid

Cơ chế chống viêm: các thuốc chống viêm không steroid đều ức chế enzym cyclooxygenase (COX), ngăn cản tổng hợp prostaglandin là chất trung gian hoá học gây viêm, do đó làm giảm quá trình viêm (đây là cơ chế quan trọng nhất).

Ngoài ra các thuốc này còn đối kháng với hệ enzym phân huỷ protein, ngăn cản quá trình biến đổi protein làm vững bền màng lysosom và đối kháng tác dụng của các chất trung gian hoá học như bradykinin, histamin, serotonin, ức chế hoá hướng động bạch cầu, ức chế sự di chuyển của bạch cầu tới ổ viêm.

Người ta đã tìm ra 2 loại enzym COX: COX 1 có nhiều ở các tế bào lành, tạo ra các prostaglandin cần cho tác dụng sinh lý bình thường của một số cơ quan trong cơ thể (dạ dày, tiểu cầu, thận...). COX 2 chỉ xuất hiện tại các tổ chức bị tổn thương, có vai trò tạo ra các prostaglandin gây viêm. Chính vì thế, xu hướng mới là tạo ra các thuốc chống viêm có tác dụng chọn lọc lên enzym COX 2 để thuốc không ảnh hưởng tới chức năng sinh lý bình thường, giảm tác dụng không mong muốn mà vẫn duy trì được tác dụng chống viêm. Một số thuốc có tác dụng ưu tiên trên COX 2 hiện tại được công nhận là rofecoxib, celecoxib và valdecoxib.

Tác dụng chống kết tập tiểu cầu

Các thuốc chống viêm không steroid ức chế enzym thromboxan synthetase làm giảm tổng hợp thromboxan A_2 (chất gây kết tập tiểu cầu) nên có tác dụng chống kết tập tiểu cầu (cơ chế chi tiết trình bày ở bài thuốc chống đông máu).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.2. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn của các thuốc chống viêm không steroid chủ yếu liên quan đến tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin.

- *Trên tiêu hoá*

Kích ứng, đau thượng vị, nặng hơn có thể là loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hoá... nguyên nhân do thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin E_1 và E_2 làm giảm tiết chất nhày và các chất bảo vệ niêm mạc, tạo thuận lợi cho các yếu tố gây loét xâm lấn.

- *Trên máu*

Kéo dài thời gian chảy máu do ức chế kết tập tiểu cầu, giảm tiểu cầu và giảm prothrombin. Hậu quả gây kéo dài thời gian đông máu, mất máu không nhìn thấy qua phân, tăng nguy cơ chảy máu.

- *Trên thận*

Do ức chế prostaglandin E_2 và I_2 (là những chất có vai trò duy trì dòng máu đến thận) nên làm giảm lưu lượng máu qua thận, giảm sức lọc cầu thận, giảm thải dẫn đến ứ nước, tăng kali máu và viêm thận kẽ.

- *Trên hô hấp*

Gây cơn hen giả trên người không bị hen hoặc làm tăng các cơn hen ở người hen phế quản. Nguyên nhân do thuốc ức chế cyclooxygenase nên acid arachidonic tăng cường chuyển hoá theo con đường tạo ra leucotrien gây co thắt phế quản.

- *Các tác dụng không mong muốn khác:* mẫn cảm (ban da, mề đay, sốc quá mẫn); gây độc với gan; gây dị tật ở thai nhi nếu dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ hoặc kéo dài thời kỳ mang thai và chuyển dạ, xuất huyết khi sinh.

1.3. Chỉ định chung

Giảm đau ở mức độ nhẹ và trung bình, đặc biệt hiệu quả đối với các loại đau có kèm viêm.

Hạ sốt do mọi nguyên nhân gây sốt.

Chống viêm: các dạng viêm cấp và mạn (viêm khớp dạng thấp, thấp khớp cấp, viêm cột sống dính khớp, bệnh gút...).

1.4. Phân loại

Dẫn xuất pyrazolon hiện nay hầu như không dùng do có độc tính cao với máu, thận (suy tuỷ) và là một trong những nhóm thuốc đầu bảng gây hội chứng Stevens – Johnson.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 15.1. Bảng phân loại một số thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm thông dụng

Dẫn chất	Thuốc cụ thể	Tác dụng
Acid salicylic	Acid acetylsalicylic, methylsalicylat, diflunisal	Giảm đau, hạ sốt, chống viêm
Pyrazolon	Phenylbutazon, metamizol, noramidopyrin...	
Indol	Indomethacin, sulindac, tolmentin, etodolac	
Oxicam	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam	
Acid propionic	Ibuprofen, ketoprofen, naproxen, fenoprofen, flurbiprofen, oxaprozin	
Acid phenylacetic	Diclofenac	
Acid fenamic	Acid mefenamic, acid meclofenamic	
Coxib	Celecoxib	
Khác	Nimesulid	
Aminophenol	Acetaminophen	Hạ sốt, giảm đau
Acid floctafenic	Floctafenin	Giảm đau

2. CÁC THUỐC GIẢM ĐAU - HẠ SỐT - CHỐNG VIÊM

Tác dụng chính của nhóm này là chống viêm nên còn gọi là nhóm thuốc chống viêm không steroid – NSAIDs.

2.1. Dẫn xuất của acid salicylic

2.1.1. Acid acetylsalicylic (Aspirin)

Aspirin là thuốc được sử dụng sớm nhất trong nhóm và được coi như là thuốc chuẩn của nhóm. Khi cần đánh giá hiệu quả các thuốc chống viêm không steroid khác, người ta thường đem so sánh với aspirin.

Dược động học

Aspirin hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sau khi uống 30 phút bắt đầu phát huy tác dụng, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 2 giờ, duy trì tác dụng điều trị khoảng 4 giờ. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 70 – 80%. Phân bố tới hầu hết các mô, qua hàng rào máu não và nhau thai, thể tích phân bố khoảng 0,15L/kg. Chuyển hoá chủ yếu ở gan và thải trừ qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hoá là acid salicyluric và acid gentisic. Thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của aspirin còn tuỳ thuộc vào pH nước tiểu (nếu pH nước tiểu kiềm thuốc thải trừ nhanh hơn và ngược lại). Độ thanh thải là 39L/h.

Tác dụng

Tác dụng của aspirin tùy thuộc vào liều dùng:

Liều cao có tác dụng chống viêm (trên 4g/24h).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều trung bình có tác dụng hạ sốt và giảm đau.

Liều thấp (70 – 320mg) có tác dụng chống kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian đông máu. So với các thuốc trong nhóm thì aspirin có tác dụng chống kết tập tiểu cầu không hồi phục nên hiện nay được dùng làm thuốc dự phòng huyết khối (xem thêm bài thuốc chống đông máu).

Aspirin còn có tác dụng trên sự thải trừ acid uric nhưng cũng tuỳ thuộc vào liều: liều 1 – 2g/ngày hoặc thấp hơn làm giảm thải trừ acid uric qua thận, ngược lại liều trên 2g/ngày lại tăng thải acid uric qua thận. Tuy nhiên aspirin không dùng làm thuốc điều trị bệnh gút và đặc biệt không phối hợp với các thuốc điều trị bệnh gút vì nó làm giảm tác dụng của các thuốc điều trị bệnh gút khi dùng đồng thời.

Chỉ định

Giảm đau: dùng trong các trường hợp đau nhẹ và vừa như đau đầu, đau cơ, đau khớp, đau bụng kinh.

Hạ sốt: do các nguyên nhân gây sốt (trừ sốt xuất huyết và sốt do các loại virus khác). không dùng hạ sốt cho trẻ em dưới 12 tuổi vì dễ gặp hội chứng Reye.

Chống viêm: dùng cho các trường hợp viêm nhẹ như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm khớp do bệnh vảy nến, viêm cơ, viêm màng hoạt dịch, viêm gân...

Dự phòng thứ phát nhồi máu cơ tim và đột quỵ.

Tác dụng không mong muốn

Mẫn cảm với thuốc: dị ứng, phù Quink, mày đay, sốc phản vệ.

Gây kích ứng đường tiêu hoá: loét dạ dày, tá tràng, xuất huyết tiêu hoá

Dễ gây chảy máu, nhất là người có cơ địa dễ chảy máu hoặc đang dùng thuốc chống đông máu.

Co thắt phế quản, gây hen.

Tác dụng không mong muốn khác: tăng huyết áp, phù. Khi dùng liều cao, kéo dài, gây ù tai, chóng mặt, giảm đời sống hồng cầu. Với người mang thai, ức chế co bóp tử cung, do đó gây trì hoãn sự chuyển dạ, tăng nguy cơ chảy máu ở cả mẹ và thai nhi.

Liều độc gây rối loạn thăng bằng kiềm toan, gây rối loạn hô hấp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hoá.

Rối loạn đông máu.

Thiếu men G_6PD.

Sốt do virus (cúm, sốt xuất huyết).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hen phế quản.

Bệnh gan thận nặng.

Người mang thai.

Tương tác thuốc

- Chủ yếu do cạnh tranh liên kết với protein huyết tương nên làm tăng tác dụng và độc tính của các thuốc phối hợp như: warfarin, phenytoin, naproxen, thiopental, thyroxin và triiodothyronin.
- Giảm thải trừ acid uric qua thận, do đó giảm tác dụng của các thuốc: probenecid, sulfinpyrazon, vì vậy chống chỉ định phối hợp ở bệnh nhân bị viêm khớp do gút.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

Aspegic, Aspan pH8, viên nén, viên bao tan trong ruột hàm lượng 100, 320, 500 và 650mg. Gói thuốc bột các hàm lượng từ 80 đến 320mg. Viên sủi 320, 500mg. Dạng tiêm: lọ 500mg.

- Liều dùng:

Chống viêm: 3 – 6g/24h.

Hạ sốt, giảm đau: 0,5 – 2,0g/24h.

Dự phòng huyết khối: 100 – 150mg/24h dùng hàng ngày hoặc cách ngày.

2.1.2. Các dẫn xuất khác của acid salicylic

***Methylsalicylat** (Deep heat, Sungar, Salonpas)*

Methyl salicylat dễ dàng thấm qua da nên chủ yếu dùng tại chỗ: dạng gel, cao dán.

***Diflunisal** (Dolobid)*

Diflunisal là dẫn xuất difluorophenyl của acid salicylic, bản thân là tiền thuốc (prodrug), chưa có tác dụng, mà sau khi hấp thu vào cơ thể được thuỷ phân tạo ra acid salicylic mới có tác dụng. Thuốc này không có tác dụng hạ sốt, nhưng tác dụng chống viêm mạnh hơn aspirin.

Tác dụng không mong muốn tương tự như aspirin nhưng ít và nhẹ hơn (ít kích ứng đường tiêu hoá hơn, ít độc với tai, ít kháng tiểu cầu hơn).

2.2. Dẫn xuất indol

Indomethacin

Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, đạt nồng độ tối đa sau khi uống 1 – 2 giờ, chuyển hoá chủ yếu ở gan và thải trừ qua nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Độ thanh thải là 6,3L/h, thể tích phân bố là 0,2L/kg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng

Indomethacin có tác dụng hạ sốt, giảm đau và chống viêm nhưng tác dụng mạnh nhất là chống viêm. Tác dụng chống viêm mạnh hơn phenylbutazon trên 20 lần, hơn hydrocortison 2 – 4 lần. Đặc biệt, có tác dụng tốt trong bệnh gút cấp, viêm màng tim và màng phổi.

Chỉ định

Điều trị các bệnh về viêm xương khớp như: thấp khớp, hư khớp, viêm đa khớp cấp và mạn, viêm cứng khớp, viêm cơ, viêm dây thần kinh.

Điều trị bệnh gút.

Indomethacin không dùng làm thuốc hạ sốt đơn thuần vì tác dụng kém.

Tác dụng không mong muốn

Tương tự các thuốc trong nhóm.

Ngoài ra còn gặp bong võng mạc, suy tuỷ, hoang tưởng (hiếm).

Chế phẩm và liều dùng

Viên nén 25mg. Viên nang tác dụng kéo dài.

Thường dùng 50 – 100mg/24h chia làm nhiều lần.

Thuốc tương tự: sulindac

Tác dụng của sulindac so với indomethacin kém hơn nhưng kéo dài hơn, tác dụng không mong muốn thường nhẹ hơn.

Chế phẩm: viên nén 150 và 200mg. Liều dùng: 150 – 400mg/24h.

2.3. Dẫn xuất oxicam

Gồm các thuốc: piroxicam, tenoxicam và meloxicam.

Dược động học

Các dẫn xuất oxicam đều hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Sau khi uống khoảng 3 – 5 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thức ăn và cả các thuốc kháng acid không ảnh hưởng tới hấp thu thuốc. Thuốc liên kết với protein huyết tương cao (khoảng 99%), đạt nồng độ trong hoạt dịch xấp xỉ nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố của piroxicam là 0,14L/kg, tenoxicam là 0,2L/kg. Các thuốc đều chuyển hoá ở gan và thải trừ qua nước tiểu. Thời gian bán thải của piroxicam là 45giờ, của tenoxicam là 72 giờ.

Tác dụng

Tương tự các thuốc chống viêm không steroid khác, oxicam có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm và chống kết tập tiểu cầu. So với với aspirin, tác dụng hạ sốt kém nhưng tác dụng chống viêm mạnh hơn nên các thuốc này chủ yếu dùng giảm đau và chống viêm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các oxicam đều ít tan trong mỡ nên thấm tốt vào hoạt dịch và các tổ chức viêm. Thuốc xâm nhập kém vào mô thần kinh nên ít tác dụng không mong muốn trên thần kinh.

Chỉ định

Dùng làm thuốc chống viêm và giảm đau trong các bệnh: viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, thoái hoá khớp, viêm cột sống dính khớp, bệnh gút, các bệnh cơ xương cấp, chấn thương trong thể thao, đau bụng kinh và đau hậu phẫu.

Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn của các oxicam tương tự các thuốc chống viêm không steroid khác. Trong 3 chất của nhóm có meloxicam có tác dụng ức chế ưu tiên trên COX 2 (tỷ lệ 1/200 khi thử in vitro) nhưng hiệu quả giảm tác dụng không mong muốn trên lâm sàng không đáng kể nên đến nay không được xếp vào nhóm ức chế chọn lọc COX 2 nữa.

Tương tác thuốc

Không nên dùng đồng thời dẫn xuất oxicam với aspirin vì sự kết hợp này làm giảm nồng độ các oxicam trong huyết tương do cạnh tranh liên kết với protein huyết tương, giảm hiệu quả điều trị đồng thời lại tăng tác dụng không mong muốn (nhất là các tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa và trên máu).

Chế phẩm và liều dùng

Piroxicam (*Felden, Gelden*). Dạng viên nén, nang, viên đạn, ống tiêm 10 và 20mg, gel 0,5%. Liều dùng: 10 – 40mg/24h.

Tenoxicam (*Tenox, Tilcotil*): viên nang 20mg. Liều dùng: 10 – 20mg/24h.

Meloxicam (*Mobic*): viên nén, nang 7,5mg. Liều dùng: 7,5 – 15mg/24h.

2.4. Dẫn xuất của acid propionic

Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 2 giờ. Thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (khoảng 99%). Thải trừ qua nước tiểu. Một số thông số dược động học được tóm tắt trong Bảng 15.2.

Tác dụng

Các chất thuộc dẫn xuất propionic đều có tác dụng hạ sốt, giảm đau và chống viêm.

Tuy nhiên tác dụng hạ sốt kém nên ít dùng làm thuốc hạ sốt đơn thuần.

Tác dụng chống viêm, giảm đau mạnh và tác dụng chống viêm xuất hiện tối đa sau 2 ngày điều trị.

Tác dụng chống kết tập tiểu cầu yếu hơn aspirin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 15.2. Một số thông số dược động học của dẫn xuất propionic

Tên thuốc (Biệt dược)	Thể tích phân bố (L/kg)	Thời gian bán thải (giờ)	Độ thanh thải (L/giờ)
Ibuprofen *(Mofen)*	0,14	2,5	3,5
Naproxen *(Apranax)*	0,1	14	6,3
Ketoprofen *(Profenid)*	0,2	1,4	5,2
Fenoprofen *(Nalgensic)*	0,1	2,8	3,8

Chỉ định

Giảm đau nhẹ và vừa trong các bệnh: thống kinh, nhức đầu, đau răng.

Dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc giảm đau gây ngủ để giảm bớt liều dùng của nhóm thuốc này.

Trị viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm cơ...

Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn tương tự các thuốc trong nhóm nhưng mức độ nhẹ hơn. Thường gặp là buồn nôn, nóng rát dạ dày, kéo dài thời gian chảy máu, phát ban, chóng mặt, nhìn mờ hoặc loạn thị. Đặc biệt có sự mẫn cảm chéo với aspirin nên không dùng khi bệnh nhân dị ứng với aspirin. Ngoài ra các thuốc trong nhóm này còn gây giảm bạch cầu hạt, viêm màng não vô khuẩn, suy thận cấp, viêm thận kẽ và hội chứng thận hư.

Chế phẩm và liều dùng

- Ibuprofen (*Brufen, Mofen*): viên nén, nang hàm lượng từ 100 - 400mg; viên đạn 500mg; dạng gel 5%.

  Người lớn: 1,2 – 1,8g/24h chia 4 – 6 lần. Trẻ em: 20mg/kg/24h chia 4 lần.
- Naproxen (*Naprosyn, Apranax*): viên nang 125 – 500mg.

  Uống 500mg – 1000mg/24h.
- Ketoprofen (*Profenid*): viên nang, viên đạn, viên nén tác dụng kéo dài, thuốc tiêm 50 – 150mg.

  Liều dùng: uống, khởi đầu 300mg/24h, chia 3 lần, sau đó 150mg/24h. Tiêm bắp 50 – 100mg/24h.
- Fenoprofen (*Nalgesic*): viên nén 300 và 600mg.

  Liều dùng: khởi đầu 600mg/lần sau đó 300mg/lần × 3 – 4 lần/24h.

2.5. Dẫn xuất phenylacetic

Diclofenac

Diclofenac hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, thức ăn làm chậm hấp thu thuốc. Đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 2 - 3 giờ. Liên kết với protein huyết tương 99% và có hiệu ứng qua gan lần đầu nên sinh khả dụng qua đường uống chỉ bằng 50%. Thuốc thải trừ qua nước tiểu 65%, độ thanh thải là 15,6L/h, thể tích phân bố là 0,15L/kg, thời gian bán thải khoảng 1,5 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn: giống các thuốc chống viêm khác, thuốc cũng gây mất bạch cầu hạt nhưng nhẹ hơn phenylbutazon.

Chỉ định: điều trị các cơn đau cấp, đau bụng kinh, đau sỏi thận, đau dây thần kinh; diều trị viêm khớp, thoái hoá khớp cấp và mạn,

Chế phẩm: *Voltaren, Cataflam*, viên nén 25, 50, 75 và 100mg (dạng bao tan trong ruột). Viên đạn 25 và 100mg. Ống tiêm 75mg/2mL và75mg/3mL. Dạng gel dùng ngoài 10mg/mL và thuốc nhỏ mắt 0,01%.

Liều dùng: đau cấp tính: uống 50mg × 3 lần/24h, hoặc sáng uống 50mg, tối đặt 1 viên đạn. Duy trì 75 – 100mg/24h chia 2 lần, hoặc đặt 1viên đạn/tối.

2.6. Các Coxib

Chất hay dùng hiện nay là celecoxib.

Dược động học

Các NSAIDs thuộc nhóm coxib hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng trên 90%, liên kết với protein trên 85%. Chuyển hoá ở gan và thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dạng đã chuyển hoá. Thời gian bán thải khoảng 17 giờ.

Tác dụng và cơ chế

Coxib là nhóm thuốc mới được đưa vào sử dụng. Thuốc có tác dụng hạ sốt giảm đau và chống viêm.

Ở nồng độ điều trị, coxib có tác dụng ức chế tổng hợp ưu tiên trên COX 2, ít ảnh hưởng tới COX1.

Chỉ định

Điều trị viêm xương khớp.

Giảm đau trong các cơn đau cấp như đau răng, các thủ thuật về răng miệng, đau hậu phẫu, đau bụng kinh kỳ...

Tác dụng không mong muốn

Tương tự thuốc chống viêm không steroid khác, tác dụng trên đường tiêu hóa giảm nhưng tác dụng không mong muốn trên tim mạch thì hay gặp hơn.

Chống chỉ định

Loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hoá, hen phế quản, suy gan hoặc mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng khi dùng cùng với thuốc chống đông máu (ví dụ như warfarin) vì tăng nguy cơ xuất huyết.

Rifampicin làm giảm nồng độ trong huyết tương của coxib còn methotrexat thì ngược lại.

Liều dùng

Điều trị viêm xương khớp: 12,5 – 25mg/lần/24h.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Giảm đau: 50mg/lần/24h.

2.7. Dẫn xuất của acid phenamic

Dẫn xuất này có 2 chất là acid mefenamic và acid meclofenamic.

Hai chất này đều có tác dụng giảm đau, giảm viêm tương tự các thuốc trong nhóm. Tuy nhiên ngoài cơ chế tác dụng là ức chế COX, các chất này còn ức chế trực tiếp tác dụng của prostaglandin.

Hai thuốc đều hấp thu được qua đường tiêu hoá, sau khi uống 30 – 60 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, thời gian bán thải từ 2 – 3,3 giờ, tuỳ thuộc vào dùng một liều duy nhất hay dùng liên tục.

Tác dụng không mong muốn thường gặp là gây kích ứng tiêu hoá và kéo dài thời gian đông máu.

Acid mefenamic

Acid mefenamic chủ yếu dùng giảm đau đau đầu, đau răng, đau dây thần kinh, đau chấn thương, đau sau phẫu thuật hoặc đau bụng kinh...

Chế phẩm: *Nifluril, Mefenacid, Ponstel*, viên nang 250, viên nén 500mg, viên đạn 500mg, hỗn dịch uống 50mg/5mL và kem bôi 3%.

Liều dùng: uống 250 – 500mg/lần × 2 – 3 lần/24h (tối đa 1,5g/24h) hoặc đặt 1 viên đạn vào buổi tối.

Acid meclofenamic

Acid meclofenamic (hoặc dạng muối meclofenamat natri) chủ yếu dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, đau xương khớp, viêm xương khớp phù nề...

Chế phẩm: *Meclomen*, viên nang 50 và 100mg.

Liều dùng: người lớn 200 – 300mg/24h, chia 2 – 3 lần.

2.8. Nimesulid

Nimesulid là thuốc chống viêm, giảm đau, ức chế chọn lọc trên COX 2, vì vậy ít gây tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa.

Thuốc được dùng qua đường uống hoặc đặt trực tràng với liều 100mg/lần × 2 lần/ngày. Dùng ngoài dưới dạng gel 3%.

3. THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG THUỘC NHÓM OPIAT

3.1. Dẫn xuất aminophenol

Paracetamol *(Acetaminophen)*

Dược động học

Paracetamol hấp thu nhanh và gần hoàn toàn qua đường tiêu hoá, sau khi uống 30 – 60 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc phân bố

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Bệnh gan nặng.
- Phối hợp với các thuốc gây độc với gan như isoniazid, rifampicin.
- Không uống rượu trong thời gian dùng thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén, viên đạn, viên sủi, gói bột sủi hàm lượng từ 80 - 650mg. Ngoài ra paracetamol còn có rất nhiều dạng chế phẩm phối hợp với các thuốc giảm đau hoặc thuốc điều trị cảm cúm khác (ví dụ: *Efferalgan codein, Pamin, Decolgen*...).
- Liều dùng: Người lớn và trẻ em trên 11 tuổi: 500mg/lần.

Trẻ em dưới 11 tuổi: 80 – 500mg/lần.

Cứ 4 – 6 giờ dùng 1 lần.

3.2. Dẫn xuất của acid floctafenic

Floctafenin

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

Bản thân floctafenin chưa có hoạt tính, khi vào cơ thể thuỷ phân thành acid floctafenic mới có tác dụng giảm đau.

Chỉ định: giảm đau các cơn đau cấp và mạn.

Chống chỉ định: không dùng chung với các thuốc chẹn beta adrenergic vì làm giảm cơ chế bù trừ tại tim và làm nặng thêm tác dụng hạ huyết áp, đồng thời tăng nguy cơ sốc phản vệ.

Chế phẩm: acid floctafenic (*Idarac*) viên 200mg.

Liều dùng: Cơn đau cấp: 800mg/24h (khởi đầu 400mg, sau đó 200mg/lần). Tối đa 12000mg/24h. Cơn đau mạn: 400 – 600mg/24h.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GÚT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc điều trị gút được đề cập đến trong bài.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Bệnh gút

Là bệnh rối loạn chuyển hoá làm tăng nồng độ acid uric máu và lắng đọng urat ở các khớp và sụn, gây viêm khớp cấp và mạn với các cơn đau tái hồi.

(Nồng độ acid uric máu bình thường là 2 – 5mg/dL).

1.2. Phân loại thuốc điều trị gút: có 2 nhóm chính

- Thuốc chống viêm (điều trị gút cấp): colchicin và các thuốc chống viêm không steroid.
- Thuốc làm giảm acid uric máu (điều trị gút mạn): probenecid, sulfinpyrazon, allopurinol.

Các thuốc chống viêm xem bài "Thuốc giảm đau – hạ sốt – chống viêm". Trong bài này chỉ trình bày các thuốc có tác dụng đặc hiệu với bệnh gút.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ

2.1. Colchicin

Dược động học

Colchicin hấp thu qua đường tiêu hoá, có chu kỳ gan ruột, gắn vào tất cả các mô như: niêm mạc ruột, gan, thận (trừ cơ vân, cơ tim và phổi). Thải trừ qua phân và nước tiểu, thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Khi dùng liều cao thuốc tích luỹ trong các mô và có thể gây độc. Độ thanh thải là 36L/h, thể tích phân bố là 7L/kg.

Tác dụng và cơ chế

Colchicin chỉ có tác dụng giảm đau và chống viêm cấp do gút, không có tác dụng với các trường hợp không phải do bệnh gút. Tác dụng đặc hiệu với cơn gút cấp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế: colchicin làm giảm sự di chuyển của bạch cầu, giảm sự tập trung của bạch cầu hạt ở ổ viêm, ức chế hiện tượng thực bào các tinh thể urat và do đó kìm hãm sản xuất acid lactic, giữ cho pH tại chỗ được bình thường (vì pH là yếu tố tạo điều kiện cho tinh thể urat lắng đọng ở các khớp. Colchicin không tác dụng lên sự đào thải acid uric.

Ngoài ra, colchicin còn có tác dụng chống phân bào, phân huỷ lympho bào, tăng sức bền mao mạch...

Chỉ định

Điều trị cơn gút cấp.

Phòng ngừa cơn cấp ở bệnh nhân gút mạn.

Tác dụng không mong muốn

Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, tiêu chảy (thường gặp).

Ngoài ra gây mề đay, phát ban dạng sởi, giảm bạch cầu, tiểu cầu, rối loạn thần kinh cơ.

Liều cao gây ức chế tuỷ xương, viêm dây thần kinh, độc với gan, thận, gây đông máu rải rác, rụng tóc...

Chống chỉ định

Suy gan, suy thận nặng.

Mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén 0,25; 0,5; 0,6 và 1mg, ngoài ra còn có các dạng chế phẩm phối hợp.
- Liều dùng:

  + Điều trị cơn gút cấp:

  Ngày 1: 3 viên chia 3 lần sáng, trưa và tối.

  Ngày 2 và 3: 2 viên chia 2 lần sáng và tối.

  Ngày 4 và các ngày sau đó mỗi ngày uống 1 viên.

  + Phòng ngừa cơn gút cấp: 1 viên/ngày vào buổi tối.

2.2. Probenecid

Dược động học

Probenecid hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 – 4 giờ. Thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương. Thời gian bán thải khoảng 6 – 12 giờ. Probenecid thải trừ qua nước tiểu, tốc độ thải trừ tăng khi pH nước tiểu tăng. Chuyển hoá nhanh, chất chuyển hoá chính là acylmonoglucuronid. Độ thanh thải là 1,4L/h, thể tích phân bố là 0,16L/kg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng và cơ chế

Ở liều điều trị, probenecid có tác dụng làm tăng thải acid uric (ngược lại liều thấp giảm thải acid uric).

Cơ chế: probenecid ức chế cạnh tranh hệ vận chuyển anion gây ức chế tái hấp thu acid uric ở ống thận, làm tăng thải acid uric qua nước tiểu. Khi nồng độ acid uric máu giảm, các tinh thể urat lắng đọng ở các khớp sẽ tan ra và trở lại máu rồi thải trừ dần ra khỏi cơ thể.

Probenecid không có tác dụng giảm đau nên để giảm đau phải phối hợp với các thuốc giảm đau khác (không phối hợp probenecid với aspirin vì aspirin làm giảm tác dụng của probenecid).

Chỉ định

Điều trị bệnh gút thể mạn đã có tổn thương mô, thường phối hợp với colchicin và các thuốc chống viêm.

Dùng phối hợp với penicillin để kéo dài tác dụng của penicillin.

Tác dụng không mong muốn

Probenecid tương đối an toàn, ít gây tác dụng không mong muốn. Hiếm gặp là các rối loạn tiêu hoá, tăng tạo sỏi thận hoặc cơn đau quặn thận, dị ứng và buồn ngủ.

Chống chỉ định

Suy thận nặng, tăng acid uric niệu.

Chế phẩm và liều dùng

Benemide, Benzamid, viên nén 0,25 và 0,5g.

Khởi đầu: 0,5g/24h sau tăng lên 1g/24h. Phối hợp với colchicin hoặc thuốc chống viêm khác.

Duy trì: 1 – 1,5g/ngày. Dùng kéo dài hàng năm.

2.3. Sulfinpyrazon *(Anturan)*

Dược động học

Sulfinpyrazon hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, đạt nồng độ trong huyết tương sau khi uống 1 – 2 giờ. Liên kết với protein huyết tương nhiều hơn probenecid (98 – 99%). Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (90%), thời gian bán thải khoảng 3 giờ. Khác với probenecid, khi kiềm hoá nước tiểu tốc độ thải trừ của sulfinpyrazon không tăng. Độ thanh thải là 1,4L/h, thể tích phân bố là 0,06L/kg.

Tác dụng và cơ chế

Sulfinpyrazon có cấu trúc hoá học tương tự phenylbutazon. Tác dụng và cơ chế tác dụng tương tự probenecid. Tuy nhiên, sulfinpyrazon khác phenylbutazon là nó không có tác dụng chống viêm và không giảm đau.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Điều trị gút mạn, phối hợp với colchicin và các thuốc chống viêm khác.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gặp đau bụng, buồn nôn, loét dạ dày - tá tràng.

Tai biến trên máu giống phenylbutazon.

Dùng thuốc thận trọng ở bệnh nhân suy thận.

Liều dùng

Khởi đầu 50mg/lần × 4 lần/ngày, sau tăng dần lên đến liều 400mg/ngày.

Thuốc nên uống sau khi ăn và uống với nhiều nước. Không nên phối hợp với các salicylat.

2.4. Allopurinol

Dược động học

Allopurinol hấp thu gần như hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Đạt nồng độ tối đa sau khi uống 4 giờ. Ít liên kết với protein huyết tương, chuyển hoá thành oxypurinol còn hoạt tính. Thải trừ qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hoá, thời gian bán thải khoảng 1 giờ (oxypurinol là 18 – 20 giờ). Độ thanh thải là 46L/h, thể tích phân bố là 0,6L/kg.

Tác dụng và cơ chế

Khác với các probenecid, allopurinol làm giảm nồng độ acid uric máu chủ yếu do ức chế cạnh tranh tổng hợp acid uric. Ngoài ra, thuốc làm tăng bài xuất các tiền chất của acid uric qua nước tiểu, vì vậy ít gây sỏi thận và cơn đau thận hơn.

Cơ chế: allopurinol ức chế enzym xanthinoxydase, là enzym có vai trò chuyển các tiền chất hypoxanthin và xanthin thành acid uric, nhờ đó mà giảm nồng độ acid uric máu (sơ đồ 15.4).

Chỉ định

Điều trị bệnh gút mạn.

Các trường hợp tăng acid uric thứ phát (do dùng thuốc chống ung thư, thuốc lợi tiểu thiazid...).

Tác dụng không mong muốn

Có thể gây kích ứng tiêu hoá, độc với gan và dị ứng da.

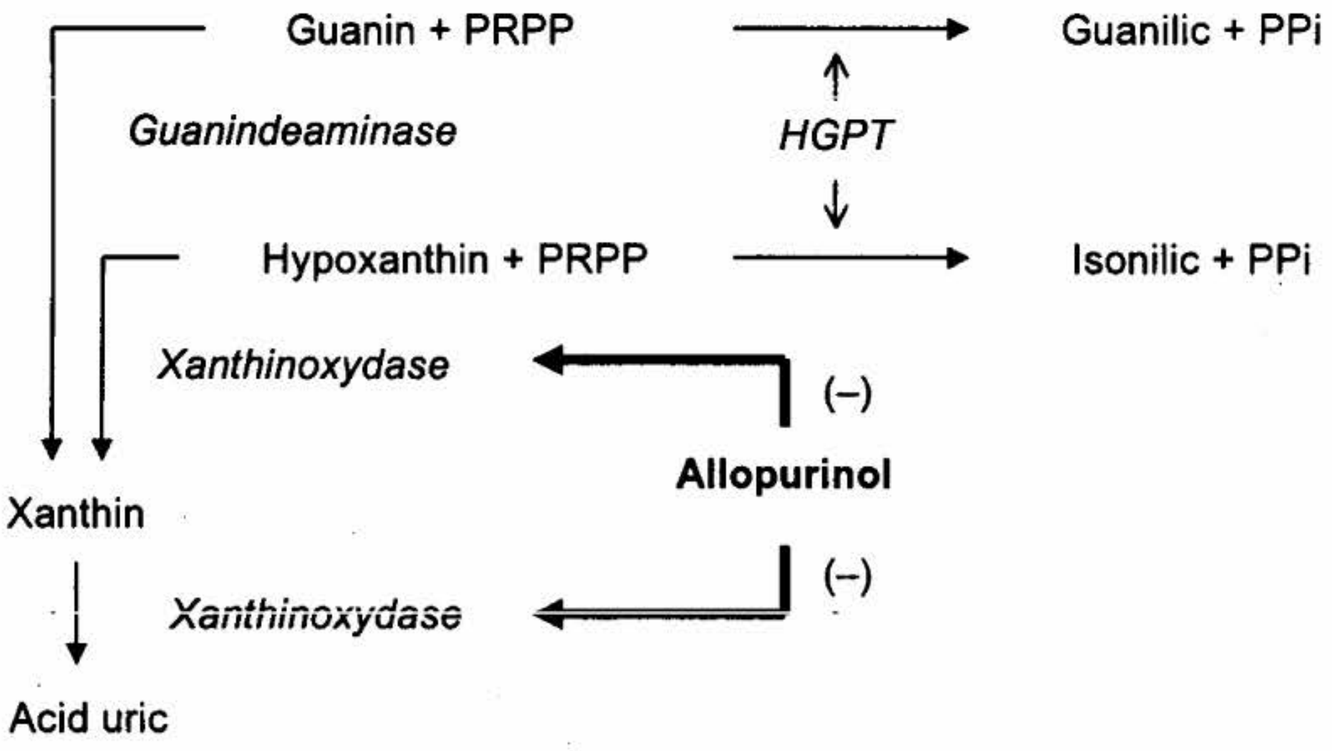
Có thể gặp cơn gút cấp ở giai đoạn đầu điều trị. Khắc phục bằng cách dùng kết hợp với colchicin hoặc các thuốc chống viêm khác.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

Zyloprim, viên 100 và 300mg.

Khởi đầu: 100mg/24h, sau đó tăng dần tới 300mg/24h. Thời gian điều trị 3 tuần.



HGPT: hypoxanthin – guanin phosphoribosyl transferase
PRPP: phosphoribosyl pyrophosphat

Sơ đồ 15.4. Cơ chế tác dụng của allopurinol

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 16

HORMON VÀ THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN NỘI TIẾT

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định, các chế phẩm của glucocorticoid.*
2. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của insulin.*
3. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng của các thuốc chống đái tháo đường đường uống được đề cập đến trong bài.*
4. *Trình bày được tác dụng và chỉ định của các chế phẩm hormon tuyến giáp và thuốc kháng giáp tổng hợp được đề cập đến trong bài.*
5. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn của các thuốc tránh thai được đề cập đến trong bài.*

So sánh giữa các thuốc tránh thai đơn thuần và phối hợp.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm

Hormon (còn gọi là nội tiết tố) là những sản phẩm hóa học được tiết ra từ tuyến nội tiết. Ngày nay nhờ khoa học phát triển người ta nhận thấy ngoài tuyến nội tiết còn nhiều tổ chức tế bào khác, thậm chí cả tế bào thần kinh cũng tiết ra nội tiết tố. Chính vì thế định nghĩa cổ điển về hormon không còn phù hợp.

Hiện nay người ta định nghĩa hormon là những chất truyền tin hoá học được các tế bào đặc biệt sản xuất ra với một lượng rất nhỏ. Hormon được bài tiết vào máu và được vận chuyển tới các tế bào đáp ứng để điều hoà chuyển hoá và hoạt động của các tế bào.

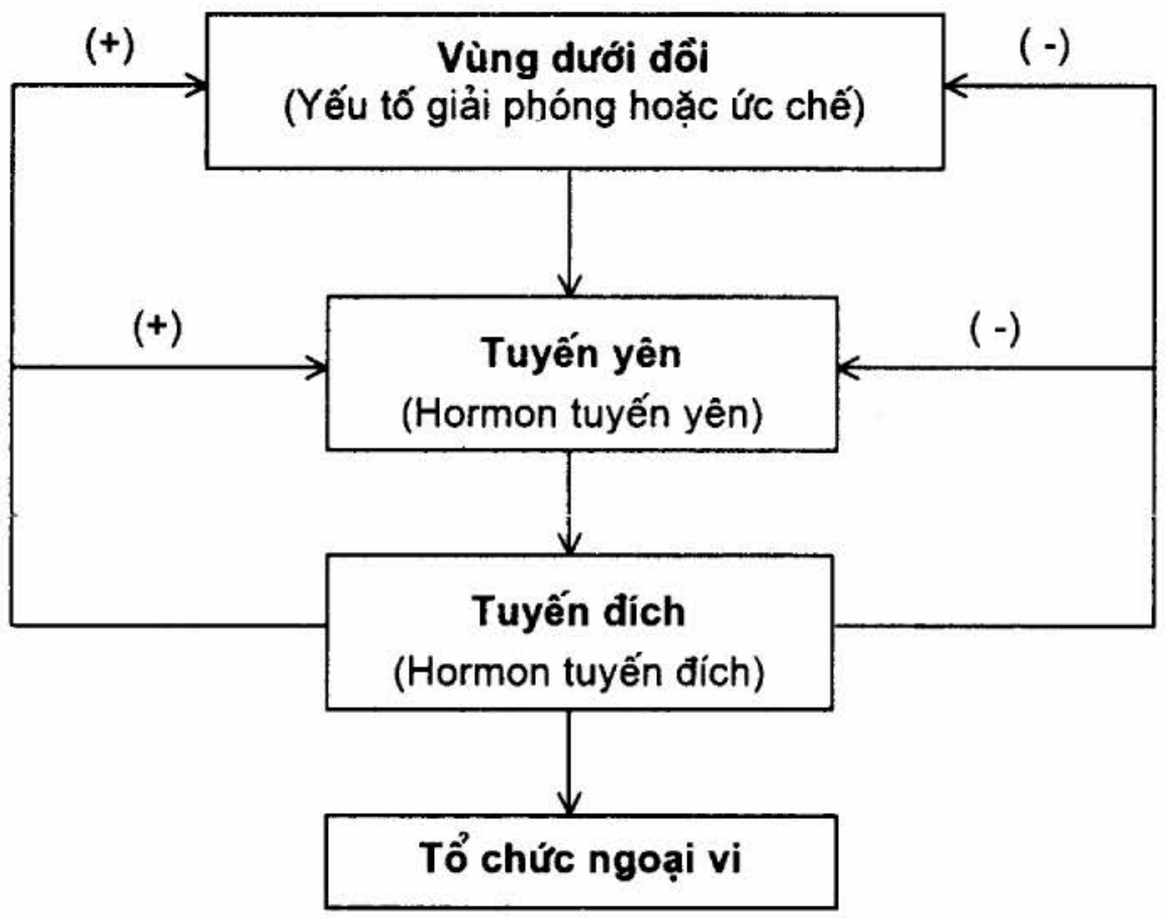
Khác với hormon, các chất dẫn truyền thần kinh được tế bào thần kinh bài tiết vào khe synap và tác dụng lên các receptor tại các tế bào thần kinh hoặc tế bào nhận liền kề. Tuy nhiên, hormon và chất dẫn truyền thần kinh rất giống nhau về cơ chế và có mối quan hệ mật thiết với nhau nên hệ thần kinh và hệ nội tiết thường được gọi chung là hệ thống thần kinh – nội tiết.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong phạm vi chương này, chúng tôi đề cập tới các hormon là sản phẩm của tuyến nội tiết và các thuốc điều chỉnh rối loạn nội tiết.

1.2. Đặc điểm chung

- Mỗi hormon đều có tác dụng đặc hiệu trên một loại tế bào đích của cơ quan hoặc tổ chức nhất định của cơ thể.
- Hormon tác dụng và chịu tác dụng theo cơ chế điều hoà xuôi và điều hoà ngược (feedback) qua trục vùng dưới đồi – tuyến yên – tuyến đích. Vì vậy một tuyến nào đó bị rối loạn sẽ ảnh hưởng tới sự bài tiết của hormon tuyến khác và sẽ gây rối loạn tuyến khác. Xem Sơ đồ 16.1.
- Hormon bài tiết theo nhịp sinh học. Tuỳ loại hormon mà sự bài tiết có thể theo chu kỳ ngày đêm (glucocorticoid), theo tháng (hormon sinh dục nữ), theo mùa (hormon tuyến giáp).
- Hoạt tính của hormon được tính bằng đơn vị sinh học (ví dụ: đơn vị ếch, đơn vị thỏ, đơn vị mèo...), đơn vị quốc tế (IU) hoặc bằng đơn vị khối lượng (mg, µg...).



Sơ đồ 16.1. Sơ đồ điều hoà bài tiết hormon (+) Kích thích, (-) Ức chế

1.3. Áp dụng chung

Hormon thường được dùng trong các trường hợp sau:

- Dùng thay thế hoặc bổ sung khi cơ thể thiếu hormon: ví dụ dùng hormon sinh dục nữ cho phụ nữ cắt buồng trứng hoặc dùng các corticoid cho người thiểu năng tuyến vỏ thượng thận...
- Dùng đối kháng khi thừa hormon. Ví dụ: bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc hormon, có thể dùng estrogen để đối kháng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Dùng chẩn đoán bệnh của tuyến nội tiết. Ví dụ: dùng dexamethason chẩn đoán hội chứng Cushing.

– Ngoài ra còn có các áp dụng khác tuỳ thuộc vào từng hormon cụ thể. Ví dụ: hormon glucocorticoid dùng làm thuốc chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch, hormon androgen dùng làm thuốc tăng đồng hoá protid...

1.4. Phân loại

- *Dựa vào cơ quan bài tiết có các nhóm sau:*

  Hormon vùng dưới đồi.

  Hormon tuyến yên.

  Hormon vỏ thượng thận.

  Hormon tuyến tụy.

  Hormon tuyến giáp.

  Hormon tuyến cận giáp.

  Hormon sinh dục.

- *Dựa vào cấu trúc hoá học:* chia 2 nhóm

– Hormon có cấu trúc protein và acid amin: hormon vùng dưới đồi, tuyến yên, tuyến tụy, tuyến giáp và tuyến cận giáp.

– Hormon tuyến tuỷ thượng thận (adrenalin) cấu trúc acid amin nhưng không trình bày ở chương này. Nhóm thuốc này được trình bày kỹ ở phần thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật.

– Hormon có cấu trúc steroid: hormon vỏ thượng thận, hormon sinh dục.

1.5. Cơ chế tác dụng của hormon

Cơ chế tác dụng của hormon chính là quá trình truyền thông tin từ ngoài vào trong tế bào đích. Tế bào đích mang thụ thể đặc hiệu cho mỗi hormon. Khi hormon được gắn với thụ thể thì phức hợp hormon - thụ thể, sẽ tạo ra một loạt các phản ứng nhằm truyền thông tin trên bề mặt vào trong tế bào đích. Tuỳ vào bản chất hoá học của mỗi hormon mà vị trí gắn của hormon với receptor có thể xảy ra trên màng, trong bào tương hay trong nhân tế bào.

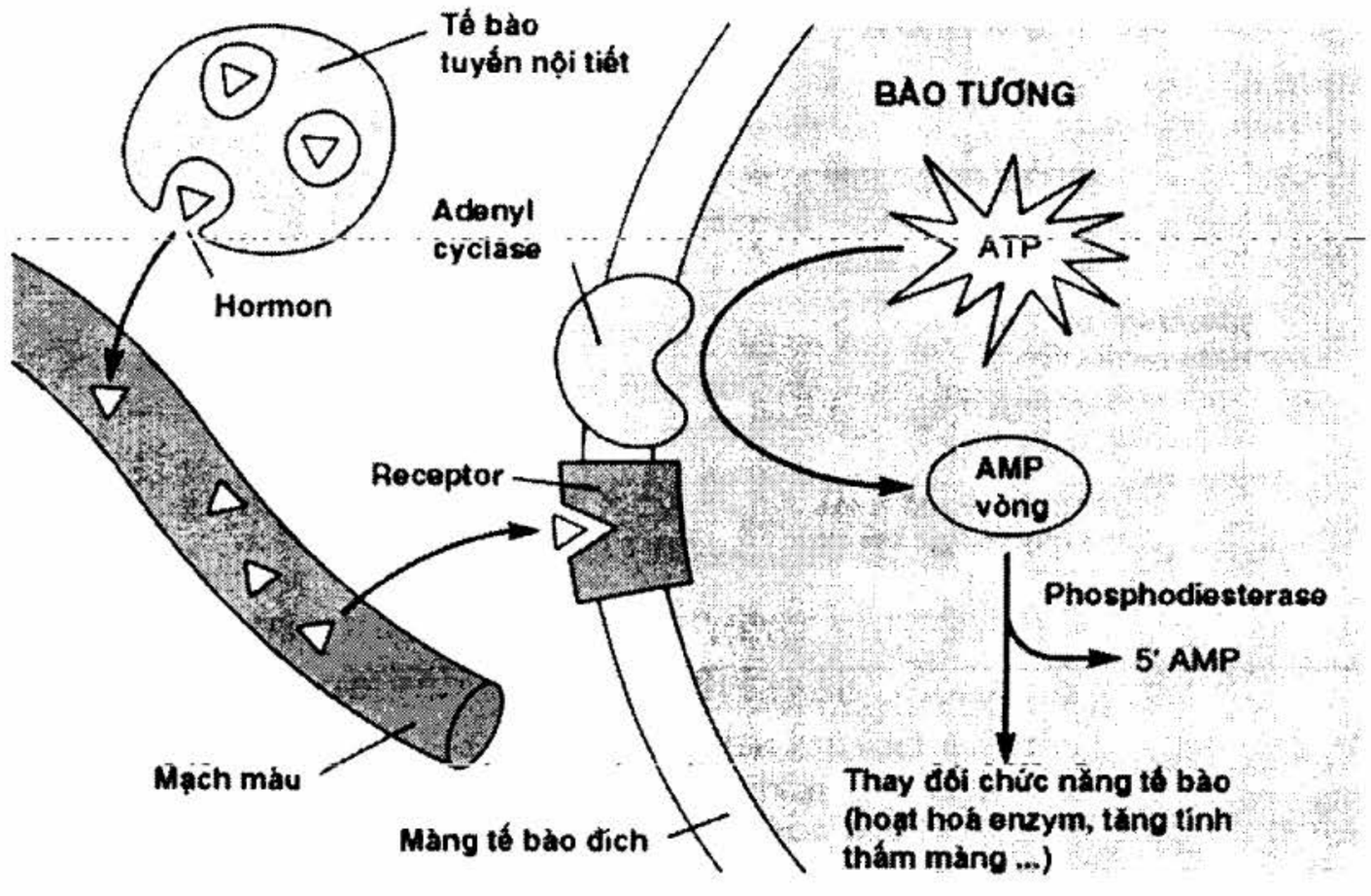
Cơ chế tác dụng chia 2 loại chính.

1.5.1. Hormon có cấu trúc protein hoặc acid amin

Các hormon có cấu trúc protein hoặc acid amin là các hormon tan trong nước. Phần lớn chúng có trọng lượng phân tử lớn (> 10.000 dalton), không qua được màng tế bào mà gắn với những receptor đặc hiệu ở màng tế bào và tạo ra một loạt các phản ứng enzym (kiểu dòng thác) theo cách sau:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Phức hợp thụ thể và hormon* sẽ hoạt hoá adenylcyclase trên màng tế bào. Sau đó dưới tác dụng của adenylcyclase đã hoạt hoá, AMP vòng (AMPc) được tạo thành từ ATP sẽ gắn với protein điều hoà làm tăng tổng hợp proteinkinase, do đó làm thay đổi chức năng tế bào. Như vậy, bằng cách này hormon chỉ tác độnglên receptor trên màng để hoạt hoá enzym trên màng tế bào chứ không tác động trực tiếp vào những thay đổi ở bên trong tế bào. Chính AMPc gây ra tất cả các tác dụng còn lại của hormon ở trong tế bào. Bởi vậy gọi hormon là chất truyền tin thứ nhất (chất truyền tin ngoài tế bào) còn AMPc là chất truyền tin thứ 2 (chất truyền tin nội bào). Đây là con đường truyền thông tin chính từ ngoài tế bào vào trong tế bào của hầu hết các hormon có cấu trúc protein hoặc acid amin (Xem Sơ đồ 16.2).



Sơ đồ 16.2. Cơ chế tác dụng của hormon có cấu trúc protein và acid amin

- *Một số cách khác*

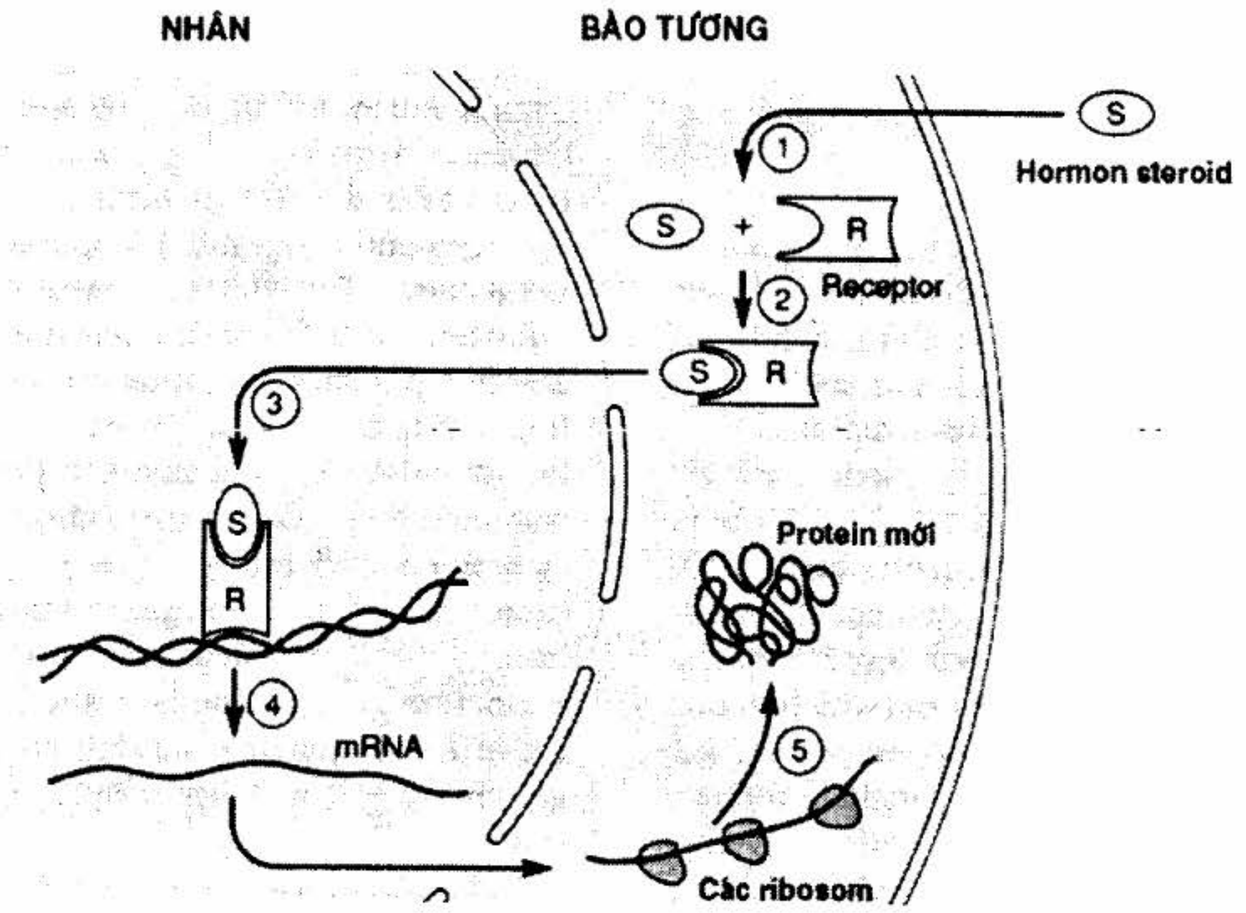
  – Một số hormon sau khi kết hợp với receptor thì phức hợp hormon - receptor có tác dụng thuỷ phân phospholipid ở màng tế bào tạo ra những thông tin nội bào là inositol triphosphat (IP_3) và diacyl glycerol (DG). IP_3 có tác dụng mở kênh Ca^{++} còn DG hoạt hoá protein kinase. Những hormon tác động theo con đường này chủ yếu là hormon tại chỗ, đặc biệt là các chất được giải phóng do phản ứng miễn dịch, dị ứng. Như vậy, ngoài AMPc còn có một số chất truyền tin thứ 2 khác là: IP_3, DG, Ca^{++} ...

  – Riêng insulin sau kết hợp với receptor trên màng sẽ làm thay đổi cấu trúc phân tử receptor và làm cho phần receptor bên trong tế bào trở thành proteinkinase hoạt hoá. Tiếp đó protein kinase này sẽ phosphoryl hóa nhiều chất khác nhau ở trong tế bào đích (xem thêm bài hormon tuyến tụy).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.4.2. Hormon có cấu trúc steroid

Các hormon loại này tác dụng theo cơ chế hoàn toàn khác so với hormon có cấu trúc protein. Những hormon này có trọng lượng phân tử nhỏ (< 300 dalton) nên dễ dàng xâm nhập vào trong tế bào. Tới tế bào đích, hormon tách khỏi protein vận chuyển, qua màng tế bào bằng cách khuyếch tán thụ động, rồi kết hợp với receptor trong nhân (hoặc receptor ở bào tương và được vận chuyển thẳng vào nhân tế bào). Ở nhân, hormon được gắn vào những vị trí đặc hiệu của ADN. Những phức hợp hormon – receptor là những tác nhân kích thích sự sao chép thông tin (Xem Sơ đồ 16.3).



Sơ đồ 16.3. Cơ chế tác dụng của hormon steroid và hormon tuyến giáp

1. Hormon xuyên qua màng tế bào
2. Hormon tạo phức hợp với receptor trong bào tương
3. Hormon được vận chuyển vào nhân tế bào
4. Hormon gắn vào vị trí đặc hiệu trên AND
5. Hoạt hoá gen và kích thích tổng hợp protein mới

Trong phần tiếp theo chúng tôi chỉ trình bày một số hormon được dùng rộng rãi trong điều trị.

2. HORMON TUYẾN YÊN

2.1. Hormon kích thích vỏ thượng thận

ACTH *(Adrenocorticotropic hormon)*

ACTH kích thích vỏ thượng thận bài tiết ra corticosteroid, chủ yếu là glucocorticoid. Chính vì vậy tác dụng của glucocorticoid và ACTH tương tự như nhau. Điểm khác nhau là ACTH không ảnh hưởng tới chức năng thượng thận như khi dùng glucocorticoid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm làm thuốc của ACTH được chiết từ thuỳ sau tuyến yên của động vật. Thuốc dễ bị phân huỷ ở đường tiêu hoá nên chỉ dùng tiêm bắp và tĩnh mạch. Thời gian duy trì tác dụng 6 giờ. Để tăng thời gian tác dụng người ta phối hợp với kẽm phosphat (tác dụng kéo dài được 24 giờ).

Chỉ định

Điều trị viêm khớp, viêm đa khớp không do nhiễm khuẩn.

Hen phế quản, tổn thương da, bệnh bạch cầu cấp, dị ứng.

Phòng suy thượng thận sau khi dùng glucocorticoid lâu dài.

Tác dụng không mong muốn

Phù, tăng huyết áp, tăng dị hóa, chậm lớn, mất ngủ...

Chống chỉ định

Tăng huyết áp nặng, đái đường, loét dạ dày, viêm nội tâm mạc cấp, thiểu năng tim nặng.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: có 2 dạng

  ACTH thường: 20 UI/mL, 40 UI/mL và 80 UI/mL.

  ACTH chậm (phối hợp với kẽm phosphat) ống 1mg.

  1mg ACTH = 1 UI.
- Liều thường dùng: 40mg/24h chia 4 lần, tiêm bắp hoặc 5 – 10mg/24h truyền tĩnh mạch.

2.2. Oxytocin

Đặc điểm

Trong cơ thể oxytocin được tổng hợp ở vùng dưới đồi, tích trữ ở thuỳ sau tuyến yên, từ đó phóng thích vào tuần hoàn khi có kích thích.

Hiện nay người ta đã tổng hợp được oxytocin để làm thuốc.

Oxytocin bị phá huỷ bởi enzym tiêu hoá nên không dùng được đường uống, mà chỉ dùng đường tiêm. Trong cơ thể oxytocin cũng dễ bị phá huỷ bởi enzym peptidase nên thời gian tác dụng ngắn. Thuốc thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng

Oxytocin có tác dụng kích thích, gây tăng co bóp tử cung, tăng trương lực cơ. Liều điều trị gây tăng co bóp nhịp nhàng còn liều cao gây co cứng. Tử cung ở giai đoạn cuối thời kỳ mang thai (nhất là những ngày cuối của thời kỳ mang thai và vài ngày sau khi sinh) rất nhạy cảm với oxytocin.

Ngoài ra oxytocin còn có tác dụng co các tế bào biểu mô cơ (là những tế bào nằm thành hàng rào bao quanh tuyến sữa). Khi các tế bào này co sẽ ép vào nang tuyến và đẩy sữa ra ống tuyến giúp bài xuất sữa trên tuyến sữa đang bài tiết.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Làm thuốc kích đẻ và gây đẻ non.

Co hồi và cầm máu tử cung sau đẻ.

Kích thích tiết sữa sau đẻ.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 1mL chứa 2, 5 và 10UI.

Liều khởi đầu thường dùng 5UI tiêm tĩnh mạch hoặc pha trong dịch truyền để truyền tĩnh mạch sau đó tuỳ tình trạng cụ thể có thể dùng thêm từ 5 – 20 UI.

2.3. Hormon chống bài niệu

Hormon này có 2 tác dụng:

- Chống bài niệu (Anti Diuretic Hormon), gọi tắt là ADH.
- Co mạch (Vasopressin).

Do đó có 2 tên: ADH và vasopressin. Tên thường gọi là ADH.

ADH được thuỳ sau tuyến yên bài tiết ra. Trong cơ thể cũng bị phá huỷ bởi peptidase nên thời gian tác dụng ngắn (30 phút - 2 giờ).

Tác dụng

Điều hoà tái hấp thu nước ở ống lượn xa và co cơ trơn mạch máu, trong đó tác dụng trên chuyển hoá nước là tác dụng chính. Cơ chế tác dụng chủ yếu là do giải phóng enzym hyaluzonidase làm tăng tái hấp thu nước và chống bài niệu.

Tác dụng trên cơ trơn chỉ thể hiện rõ khi dùng liều rất cao (hàng trăm lần so với liều chống bài niệu): gây co cơ trơn mao mạch và động mạch, cơ trơn dạ dày, ruột và tử cung. Tử cung không có thai hoặc có thai ở giai đoạn đầu nhạy cảm với vasopressin hơn oxytocin. Những tháng cuối thì ngược lại.

Chỉ định

Điều trị bệnh đái tháo nhạt.

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm 4µg/mL hoặc 20 UI/mL. Dung dịch nhỏ mũi (vì thuốc hấp thu qua niêm mạc mũi gây tác dụng toàn thân) 0,1µg/mL hoặc 20 UI/mL, 50 UI/mL, lọ 2,5; 5 và 12mL. (1UI tương đương 2 – 3µg).

Tiêm bắp 2 – 5 IU (ống tiêm 1mL chứa 5 IU).

3. HORMON VỎ THƯỢNG THẬN

Hormon vỏ thượng thận gồm 3 loại:

Mineralocorticoid do lớp cầu (lớp ngoài cùng) tiết ra.

Glucocorticoid do lớp bó (lớp giữa) tiết ra.

Androgen do lớp lưới (lớp trong) tiết ra.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.1. Glucocorticoid

3.1.1. Nguồn gốc

Glucorticoid tự nhiên do vùng bó vỏ thượng thận sản xuất ra gồm có 2 chất là hydrocortison (cortisol) và cortison.

Glucocorticoid tổng hợp gồm rất nhiều chất khác nhau.

3.1.2. Dược động học

Các glucocorticoid tự nhiên và dẫn xuất của nó được dùng qua nhiều đường: uống, tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, phun mù và bôi trên da. Nhìn chung các glucocorticoid hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Phân bố vào tất cả các mô trong cơ thể, qua được nhau thai và sữa mẹ một lượng nhỏ. Thuốc liên kết với protein huyết tương trên 90%, chủ yếu là globulin. Chuyển hoá ở gan và thải trừ chủ yếu qua thận.

3.1.3. Tác dụng

Ở nồng độ sinh lý các chất này cần cho cân bằng nội môi, tăng sức chống đỡ của cơ thể với stress và duy trì các chức năng khác của cơ thể.

- *Trên chuyển hoá*

Glucocorticoid có tác dụng trên chuyển hoá glucid, protid, lipid và chuyển hoá muối nước.

– Chuyển hoá glucid: glucocorticoid làm tăng tạo glycogen ở gan, kích thích enzym gan tăng tạo glucose từ protein và acid amin. Ngoài ra, nó còn làm tăng tổng hợp glucagon, giảm tổng hợp insulin và đối kháng với tác dụng của insulin vì vậy làm tăng đường huyết. Khi dùng lâu dài có thể gây tháo đường và làm nặng thêm bệnh đái tháo đường.

– Chuyển hoá protid: glucocorticoid ức chế tổng hợp protid, thúc đẩy quá trình dị hoá protid để chuyển acid amin từ cơ, xương vào gan nhằm tân tạo glucose. Do đó khi dùng glucocorticoid lâu ngày sẽ gây teo cơ, xốp xương, tổ chức liên kết kém bền vững.

– Chuyển hoá lipid: làm thay đổi sự phân bố lipid trong cơ thể: tăng tổng hợp mỡ ở thân, giảm tổng hợp mỡ ở chi. Khi dùng corticoid lâu dài, mỡ sẽ tập trung nhiều ở mặt, nửa thân trên gây hội chứng mặt trăng tròn hay gù trâu – "Cushing syndrom".

Glucocorticoid cũng kích thích dị hoá lipid trong các mô mỡ và làm tăng tác dụng của các chất gây tiêu mỡ khác (chủ yếu ở phần chi). Hậu quả là làm tăng acid béo tự do trong huyết tương và tăng tạo các chất cetonic trong cơ thể.

– Chuyển hoá muối nước:

Glucocorticoid tăng thải kali qua nước tiểu gây giảm K^+ máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tăng thải calci qua thận, giảm tái hấp thu calci ở ruột (đối kháng với tác dụng của vitamin D) làm nồng độ Ca^{++} máu giảm. Khi nồng độ Ca^{++} máu giảm, cơ thể sẽ điều hoà nồng độ Ca^{++} máu bằng cách gây cường tuyến cận giáp, kích thích các hủy cốt bào, làm tiêu xương để rút Ca^{++} ra. Hậu quả là làm xương thưa, xốp, dễ gãy, còi xương, chậm lớn.

Tăng tái hấp thu natri và nước do đó gây phù và tăng huyết áp.

- *Tác dụng trên các cơ quan và tuyến*

– Trên thần kinh trung ương: thuốc gây kích thích như bồn chồn, mất ngủ, ảo giác hoặc các rối loạn về tâm thần khác.

– Tiêu hoá: tăng tiết dịch vị (acid và pepsin), giảm sản xuất chất nhày (chất bảo vệ) do đó dễ gây loét dạ dày tá tràng.

– Trên máu: làm giảm bạch cầu ưa acid, giảm số lượng tế bào lympho, tế bào mono và tế bào ưa base. Nhưng tăng tạo hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu trung tính và tăng quá trình đông máu.

– Tổ chức hạt: ức chế tái tạo tổ chức hạt và nguyên bào sợi làm chậm lên sẹo và chậm lành vết thương.

- *Tác dụng chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch*

– Tác dụng chống viêm

Glucocorticoid ức chế phospholipase A_2 thông qua kích thích tổng hợp lipocortin, làm giảm tổng hợp cả leucotrien và prostaglandin (Xem Sơ đồ 16.4).

Ngoài ra nó còn có tác dụng ức chế dòng bạch cầu đơn nhân, đa nhân, lympho bào đi vào mô để gây khởi phát phản ứng viêm.

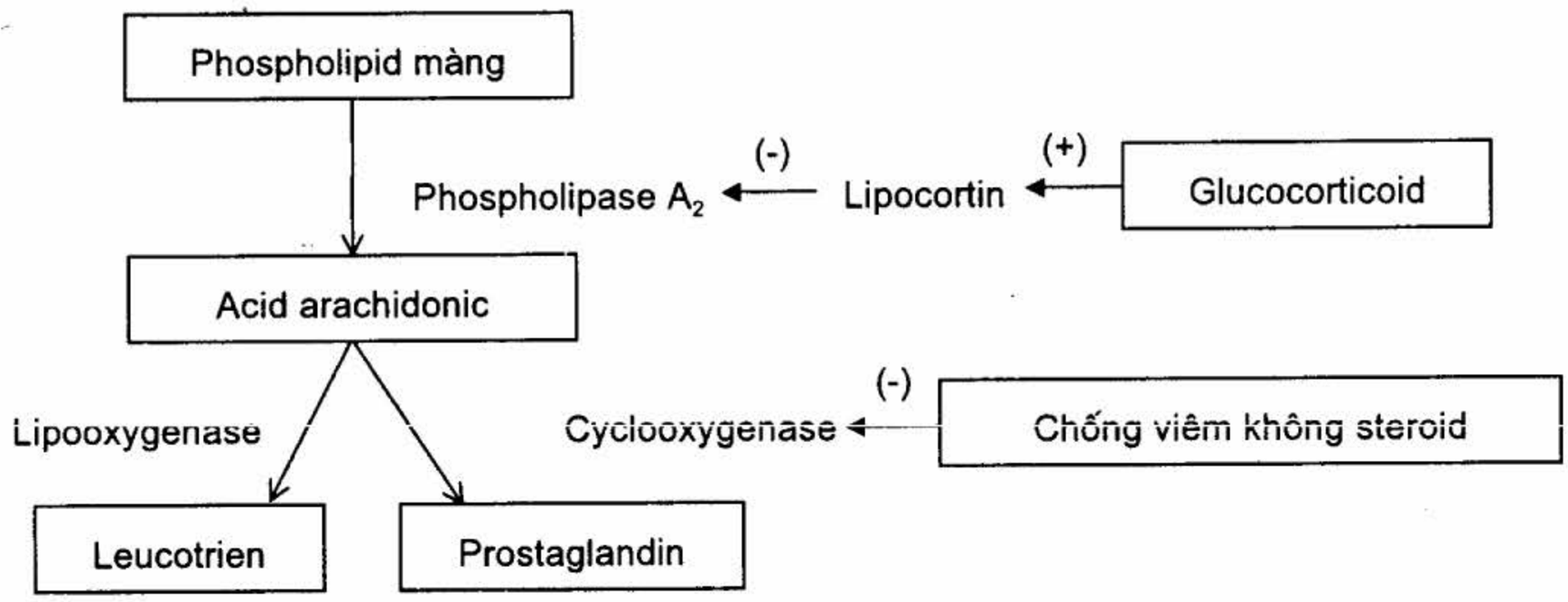
Vì vậy thuốc có tác dụng chống viêm do mọi nguyên nhân (cơ học, hoá học, miễn dịch và nhiễm khuẩn).

– *Tác dụng chống dị ứng*

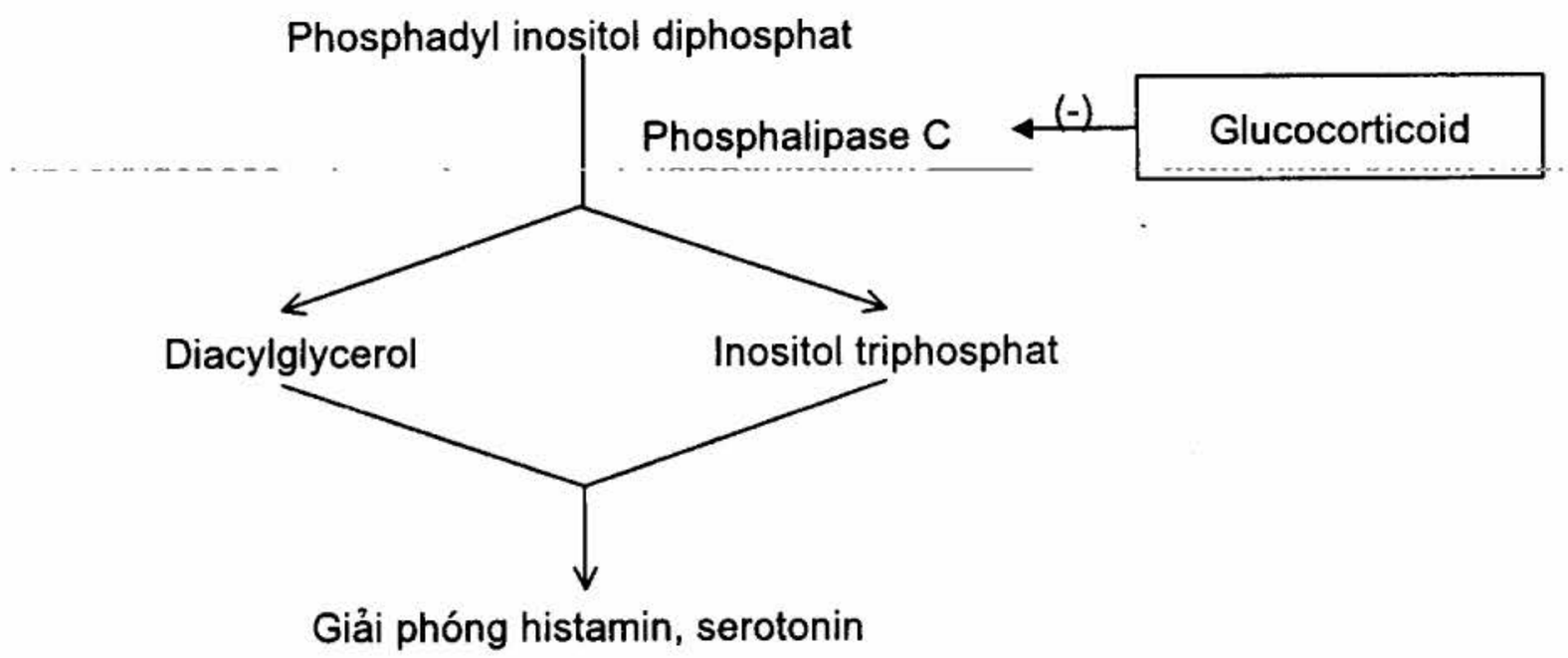
Khi dị nguyên xâm nhập vào cơ thể, nó sẽ kết hợp đặc hiệu với kháng thể IgE. Phức hợp này sẽ gắn vào bề mặt của dưỡng bào (tế bào mast) và bạch cầu làm hoạt hoá phospholipase C. Phospholipase C xúc tác cho quá trình chuyển phosphatidyl inositoldiphosphat thành diacylglycerol và inositol triphosphat làm thay đổi tính thấm của dưỡng bào và làm vỡ bạch cầu, giải phóng ra các chất trung gian của phản ứng dị ứng như histamin, serotonin, bradykinin...

Glucocorticoid ức chế phospholipase C do đó làm giảm giải phóng histamin và các chất trung gian hoá học gây dị ứng. Vì vậy thuốc có tác dụng chống dị ứng (Xem Sơ đồ 16.5).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 16.4. Cơ chế chống viêm của glucocorticoid



Sơ đồ 16.5. Tác dụng chống dị ứng của corticoid

– *Ức chế miễn dịch*

Glucoçorticoid ức chế miễn dịch do làm giảm số lượng tế bào lympho (vì thuốc làm teo các cơ quan lympho), ức chế chức năng thực bào, ức chế sản xuất kháng thể, ức chế giải phóng và tác dụng của các enzym tiểu thể, ức chế hoá hướng động bạch cầu, ức chế sự di chuyển của bạch cầu.

3.1.4. Tác dụng không mong muốn

Phù, tăng huyết áp do giữ natri và nước.

Loét dạ dày, tá tràng.

Vết thương chậm lên sẹo. Dễ nhiễm trùng.

Tăng đường huyết hoặc làm nặng thêm bệnh đái tháo đường.

Nhược cơ, teo cơ, mỏi cơ.

Loãng xương, xốp xương.

Rối loạn phân bố mỡ.

Suy thượng thận cấp khi ngừng thuốc đột ngột.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ngoài ra có thể gặp các tác dụng không mong muốn khác như: đục thuỷ tinh thể, mất ngủ, rối loạn tâm thần. Khi dùng tại chỗ có thể gây viêm da, teo da, rạn da...

3.1.5. Chỉ định

- Điều trị thay thế khi vỏ thượng thận không tiết đủ hormon (thiểu năng vỏ thượng thận cấp và mạn hoặc thiểu năng thượng thận thứ phát do rối loạn vùng dưới đồi, rối loạn tuyến yên).
- Điều trị các bệnh tự miễn (bệnh collagen) như: lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, thấp tim và dùng trong các phẫu thuật cấy ghép cơ quan để chống phản ứng loại mảnh ghép của cơ thể.
- Điều trị dị ứng, sốc phản vệ và các bệnh liên quan đến phản ứng dị ứng như hen phế quản, viêm mũi dị ứng, mày đay, viêm da tiếp xúc...
- Điều trị viêm cơ, khớp, viêm da...
- Chẩn đoán hội chứng Cushing.

3.1.6. Chống chỉ định

- Chống chỉ định: loét dạ dày, tá tràng; mẫn cảm với thuốc; nhiễm nấm, virus; đang dùng vaccin sống.
- Thận trọng: đái tháo đường; phù, cao huyết áp; loãng xương. Do đó phải theo dõi huyết áp và glucose/máu.

3.1.7. Các thuốc trong nhóm

Các thuốc trong nhóm dù có nguồn gốc tự nhiên hay tổng hợp đều có các đặc điểm tác dụng như nhau chỉ khác nhau về mức độ chống viêm, giữ muối nước và thời gian tác dụng. Dựa vào thời gian tác dụng chia 3 nhóm.

- *Tác dụng ngắn: 8 – 12 giờ*

  Hydrocortison (Cortisol), cortison.

Cortison và hydrocortison là sản phẩm tự nhiên, tác dụng chống viêm yếu hơn các dẫn xuất tổng hợp, hai thuốc này có mức độ tác dụng tương tự như nhau. Chúng thường được dùng điều trị các bệnh do thiểu năng tuyến thượng thận và dùng thay thế khi cơ thể thiếu hormon tuyến thượng thận.

- *Tác dụng trung bình: 12 – 36 giờ*

  Prednison, prednisolon, methylprednisolon và triamcinolon.

Các thuốc này có tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison 4 – 5 lần, đồng thời ít giữ natri và nước nên ít gây phù và tăng huyết áp hơn, nhưng ức chế ACTH mạnh.

Prednison, prednisolon và methylprednisolon chủ yếu dùng làm thuốc chống viêm, thuốc ức chế miễn dịch (điều trị các bệnh tự miễn).

Triamcinolon chủ yếu dùng chống viêm. Thuốc này ít ảnh hưởng tới chuyển hoá muối nước nhưng gây nhiều tác dụng không mong muốn với cơ,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

xương, khớp nhất là triamcinolon chậm (Kenacort). Triamcinolon không dùng cho người dưới 16 tuổi.

- *Tác dụng dài: 36 – 72 giờ*

Dexamethason và betamethason là dẫn xuất có chứa fluor của prednisolon, ít ảnh hưởng tới chuyển hoá muối nước, có tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison khoảng 30 lần, thời gian tác dụng kéo dài. Vì vậy chúng thường dùng điều trị các trường hợp viêm cấp, chống sốc phản vệ hay phù não cấp.

Thuốc ức chế mạnh sự tăng trưởng, làm tăng tỉ lệ mất xương và ức chế trục vùng dưới đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận nên 2 thuốc này không phải là thuốc lựa chọn hàng đầu cho điều trị viêm mạn.

- *Các glucocorticoid dùng ngoài*

Các glucocorticoid dùng ngoài cũng có nhiều dạng: bôi tại chỗ, nhỏ mắt, nhỏ tai, phun mù... chủ yếu điều trị viêm da và niêm mạc.

Các chế phẩm chứa clo, flo của các corticoid: fluocinolon, fluometason, clobetason ít hấp thu qua da hay được dùng điều trị viêm da dị ứng. Tuy nhiên khi bôi các chế phẩm này trên da, chúng cũng có khả năng hấp thu một lượng nhất định. Đặc biệt, khi da bị tổn thương khả năng hấp thu thuốc qua da sẽ tăng, vì vậy dùng thận trọng với các vết thương hở.

Các chế phẩm dạng khí dung betametason, beclometason (*Becotide*), budesonid (*Rhinocort*), flunisonid...thường được dùng điều trị hen phế quản, viêm mũi dị ứng.

Tác dụng không mong muốn thường gặp: khô miệng, khàn giọng, nhiễm nấm ở miệng và cổ họng. Để giảm các tác dụng không mong muốn này thì phải súc miệng với nước sau khi dùng thuốc.

3.2. Mineralocorticoid

Mineralocorticoid tự nhiên có 2 chất cơ bản là aldosteron và desoxycorticosteron (DOC), trong đó aldosteron có tác dụng mạnh hơn DOC khoảng 30 lần. Tuy nhiên trong lâm sàng hay dùng DOC hơn vì aldosteron tác dụng quá mạnh.

Mineralocorticoid tổng hợp là fludrocortison.

3.2.1. Mineralocorticoid tự nhiên

Tác dụng

Các mineralocorticoid có vai trò điều hoà áp suất thẩm thấu của dịch ngoại bào và thể tích máu trong cơ thể bằng cách: tăng cường tái hấp thu Na^+ và nước, tăng thải K^+ và H^+. Vì vậy khi dùng liều cao hoặc kéo dài sẽ gây phù, tăng huyết áp, giảm K^+ huyết và nhiễm kiềm.

Các mineralocorticoid nói chung ít ảnh hưởng tới chuyển hoá đường, không có tác dụng chống viêm và chống dị ứng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 16.1. Một số chế phẩm và liều dùng thông dụng của các glucocorticoid

Tên thuốc *(Biệt dược)*	**Liều thường dùng cho người lớn**	**Chế phẩm**
Hydrocortison (Hydrocortison acetat, succinat)	Tấn công: 60 - 100mg/24h, Duy trì: 20 - 80mg/24h, uống, tiêm bắp	Viên nén 10mg, hỗn dịch 125mg/5 mL, thuốc mỡ tra mắt
Prednisoion	Uống: 5 - 60mg/ngày	Viên nén, nang 5mg Thuốc mỡ, kem 0,5% và 1%
Triamcilolon (*Kenacort, Triam*)	Uống: 20 - 40mg/24h Tiêm: 40 - 80mg/24h	Viên nén 1, 2 và 4mg; ống tiêm 40mg/mL, 80mg/2mL hoặc 50mg/2mL (tác dụng chậm)
Methylprednisolon *(Depo -Medrol)*	Uống: tấn công: 5 - 8 viên/24h; duy trì: 1 - 5 viên/24h Tiêm tĩnh: mạch 20 - 60mg/24h Tiêm bắp: 40 - 120mg/lần/10 ngày	Viên nén 4mg, hỗn dịch 40mg/mL, 80mg/2mL, lọ thuốc bột 20 và 40mg
Dexamethason *(Pred F)*	Uống: 3 - 6mg/ngày Tiêm: 4 - 20mg/ngày, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.	Viên nén 0,5 và 1mg Ống tiêm 5mg/mL và 15mg/3mL (dạng muối acetat)
Betamethason *(Celeston)*	Tấn công: 3 - 4mg /24h Duy trì: 0,5 - 2mg/24h, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch	Viên nén 0,25 và 0,5mg ống tiêm 4mg/mL thuốc mỡ, nhỏ mắt, tai

* Liều dùng còn tuỳ thuộc vào chỉ định, tình trạng bệnh.

Chỉ định

Thiểu năng tuyến thượng thận mạn (bệnh Addison).

Sốc nhiễm khuẩn và ngộ độc cấp.

Ngoài ra DOC còn được dùng trong nhược cơ vì nó có tác dụng tăng trương lực cơ.

Tác dụng không mong muốn

Phù, tăng huyết áp, trường hợp nặng gây phù phổi.

Chế phẩm và liều dùng

Desoxycorticosteron (*Percorten, Syncortyl*). Viên cấy dưới da dạng tác dụng kéo dài, dung dịch tiêm 5mg/mL.

Tấn công 10 – 15mg/24h.

Duy trì 5mg × 2 lần/tuần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.2.2. Mineralocorticoid tổng hợp

Fludrocortison (*Florinef*)

Hấp thu tốt qua đường uống, liên kết nhiều với protein huyết tương. Nửa đời sinh học trong huyết tương là 3 -5 giờ. Thời gian tác dụng kéo dài 1,5 – 3 ngày. Chuyển hoá chủ yếu ở gan, một phần ở thận, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Fludrocortison là dẫn xuất tổng hợp của hydrocortison (9α– Fluorohydrocortison) có tác dụng rất mạnh trên chuyển hoá muối nước (gấp 100 lần so với hydrocortison). Ngoài ra còn có tác dụng liên quan đến chuyển hoá glucid (tác dụng chống viêm) mạnh gấp 10 lần hydrocortison. Do tác dụng mạnh trên điện giải nên chất này chỉ dùng đường uống để điều trị suy vỏ thượng thận và tăng sản vỏ thượng thận bẩm sinh.

Tác dụng không mong muốn thường gặp liên quan đến chuyển hoá muối nước là giảm K^+ huyết, giữ Na^+, gây phù, tăng huyết áp và một số tác dụng không mong muốn liên quan đến chuyển hoá glucid (xem phần glucocorticoid)

Liều dùng: Người lớn: 0,05 – 0,2mg/24h. Trẻ em: 0,05 – 0,1mg/24h.

4. HORMON TUYẾN TỤY VÀ THUỐC HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

4.1. Hormon tuyến tụy

Tuyến tụy vừa là tuyến nội tiết, vừa là tuyến ngoại tiết. Các hormon tuyến tụy được bài tiết ở đảo tụy (đảo Langerhans), bao gồm:

- Glucagon do tế bào alpha tiết ra, có vai trò làm tăng đường huyết.
- Insulin do tế bào beta tiết ra có vai trò làm giảm đường huyết.
- Somatostatin do tế bào alpha tiết ra có vai trò ức chế hormon GH của tuyến yên.

Nói chung các hormon này đều có vai trò trong chuyển hoá của cơ thể, đặc biệt duy trì nồng độ glucose máu ổn định, trong đó quan trọng nhất là insulin.

4.1.1. Insulin

Nguồn gốc - cấu trúc

Insulin do tế bào β đảo Langerhans tiết ra.

Để làm thuốc: insulin có thể chiết từ tuyến tụy của bò hay lợn, bán tổng hợp hoặc dùng phương pháp tái tổ hợp gen.

Cấu trúc: insulin là hormon protein có bản chất acid, trọng lượng phân tử 5600 dalton, được cấu tạo từ 51 acid amin gồm 2 chuỗi: chuỗi A có 21 acid amin, chuỗi B có 30 acid amin. Hai chuỗi được nối với nhau bằng 2 cầu disulfid và có cầu disulfid thứ 3 nằm trong chuỗi A. Phần đặc hiệu (đặc biệt của loài) chỉ tập trung vào một số acid amin (8, 9, 10 và 11, 12, 14 của chuỗi A và đặc biệt 30 của chuỗi B). Khi phá vỡ cầu disulfid thì tác dụng của insulin sẽ bị mất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Receptor của insulin

Receptor của insulin là glucoprotein được cấu tạo bởi:

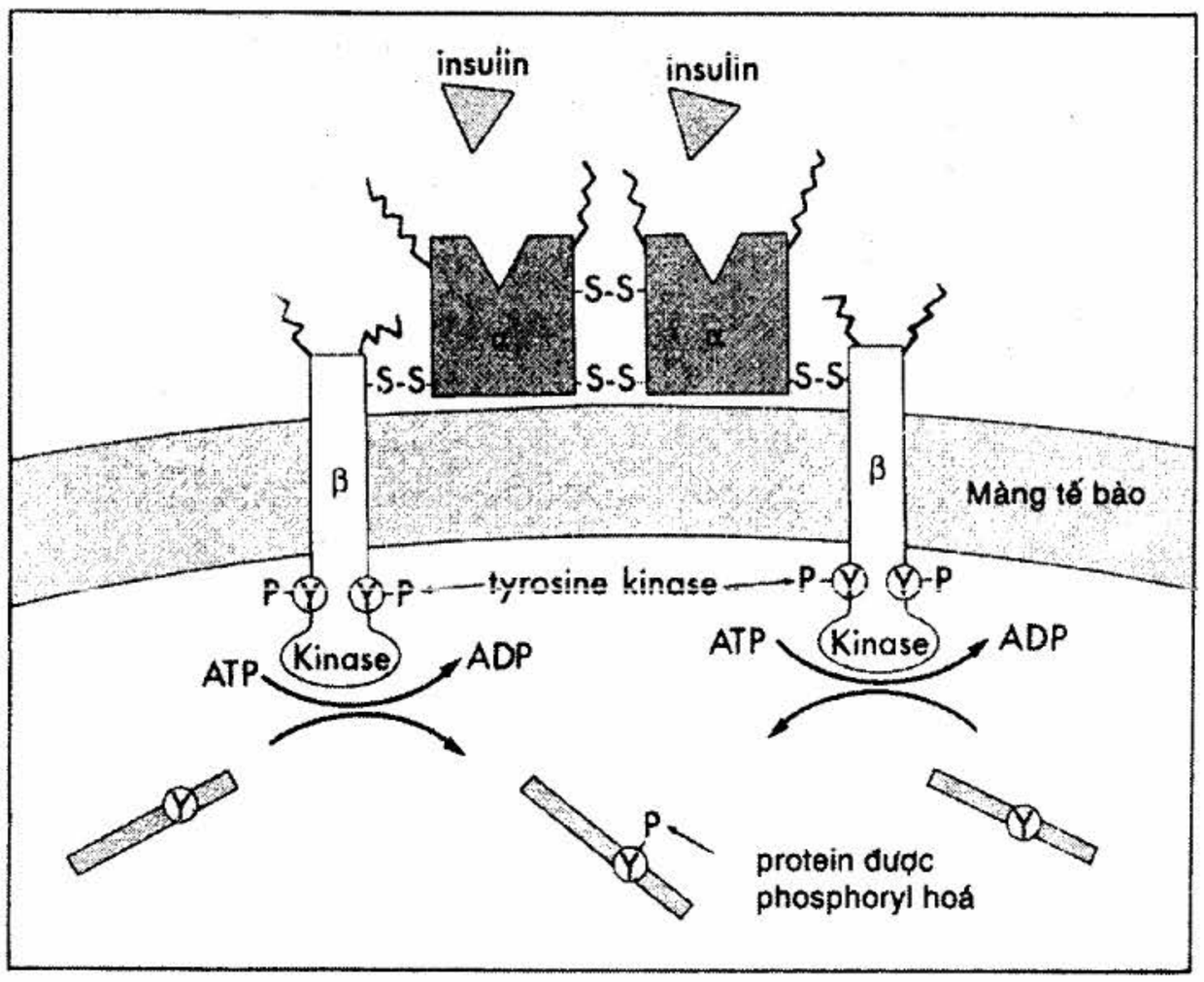
- Hai chuỗi α giống nhau có trọng lượng phân tử khoảng 130.000 dalton. Chuỗi α vươn ra mặt ngoài của màng tế bào và chứa 1 vị trí đặc hiệu để nhận diện insulin.
- Hai chuỗi β giống nhau có trọnglượng phân tử 90.000 dalton nằm ở giữa màng với gốc carbonyl ở phía bào tương. Chuỗi β có hoạt động tyrosin kinase.

Khi insulin kết hợp với chuỗi α thì chuỗi β sẽ xúc tác cho phản ứng phosphoryl hoá gốc tyrosin của bản thân nó. Nói cách khác là thụ thể insulin sau khi kết hợp với insulin có tác dụng như protein kinase đối với bản thân mình, tức là tự phosphoryl hoá. Phản ứng tự phosphoryl hoá ở vị trí xúc tác của chuỗi β làm tăng khả năng phosphoryl hoá những gốc tyrosin của những protein ở những bào tương của tế bào đích.

Sự kết hợp insulin với thụ thể của nó làm tăng tốc độ vận chuyển glucose qua màng tế bào bằng cách làm giầu chất vận chuyển glucose ở màng tế bào (Xem sơ đồ 16.6).

Dược động học

Khi uống, insulin bị thuỷ phân ở đường tiêu hoá làm mất tác dụng. Dùng đường tiêm: hấp thu qua đường tiêm bắp nhanh hơn dưới da, khi thật khẩn cấp có thể tiêm tĩnh mạch. Thời gian bán thải ngắn (<10 phút nếu tiêm tĩnh mạch) nên người ta thường bào chế dưới các dạng phối hợp với kẽm và protamin để duy trì tác dụng kéo dài. Insulin chuyển hoá ở gan bằng phản ứng thuỷ phân dây nối peptid và cắt cầu disulfid làm mất hoạt tính. Insulin thải trừ qua nước tiểu.



Sơ đồ 16.6. Receptor của insulin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 16.2. Một số thông số dược động học của các loại insulin

Loại insulin	Thời gian đạt Cmax (giờ)	Thời gian tác dụng (giờ)
Tác dụng ngắn Insulin thường, insulin hoà tan	1 – 2	5 - 7
Tác dụng trung bình Isophane	4 - 12	20 – 28
Tác dụng kéo dài Insulin kẽm, insulin protamin kẽm	10 - 20	36

Tác dụng và cơ chế

– *Trên chuyển hoá glucid:* insulin có tác dụng làm giảm glucose máu do:

+ Giúp glucose dễ xâm nhập vào tế bào, đặc biệt là các tế bào gan, cơ và mô mỡ bằng cách làm giầu chất vận chuyển glucose ở màng tế bào.

Cơ chế: đầu tiên insulin kết hợp với receptor, phức hợp insulin – receptor sẽ tự phosphoryl hoá tạo tín hiệu dẫn truyền tới nang dự trữ trong tế bào (những nang dự trữ này mang những protein vận chuyển nhạy cảm với insulin), các nang sẽ di chuyển tới màng tế bào, hoà vào màng tế bào và hướng chất vận chuyển glucose ra ngoài màng tế bào do đó làm tăng cường vận chuyển glucose làm cho glucose vào tế bào với tốc độ nhanh. Khi nồng độ glucose nội bào cao sẽ thúc đẩy insulin ra khỏi receptor, những chất vận chuyển glucose lại được thu hồi vào những nang bọc kín để trở lại kho dự trữ ở nội bào (Xem Sơ đồ 16.7).

+ Thúc đẩy tổng hợp và ức chế phân huỷ glycogen bằng cách kích thích glycogen synthetase và ức chế glycogen phosphorylase.

Khi thiếu insulin, tế bào không sử dụng được glucose và glucose cũng không chuyển thành glycogen để dự trữ ở gan được. Hậu quả là tăng glucose máu và glucose niệu (đặc trưng của bệnh đái tháo đường).

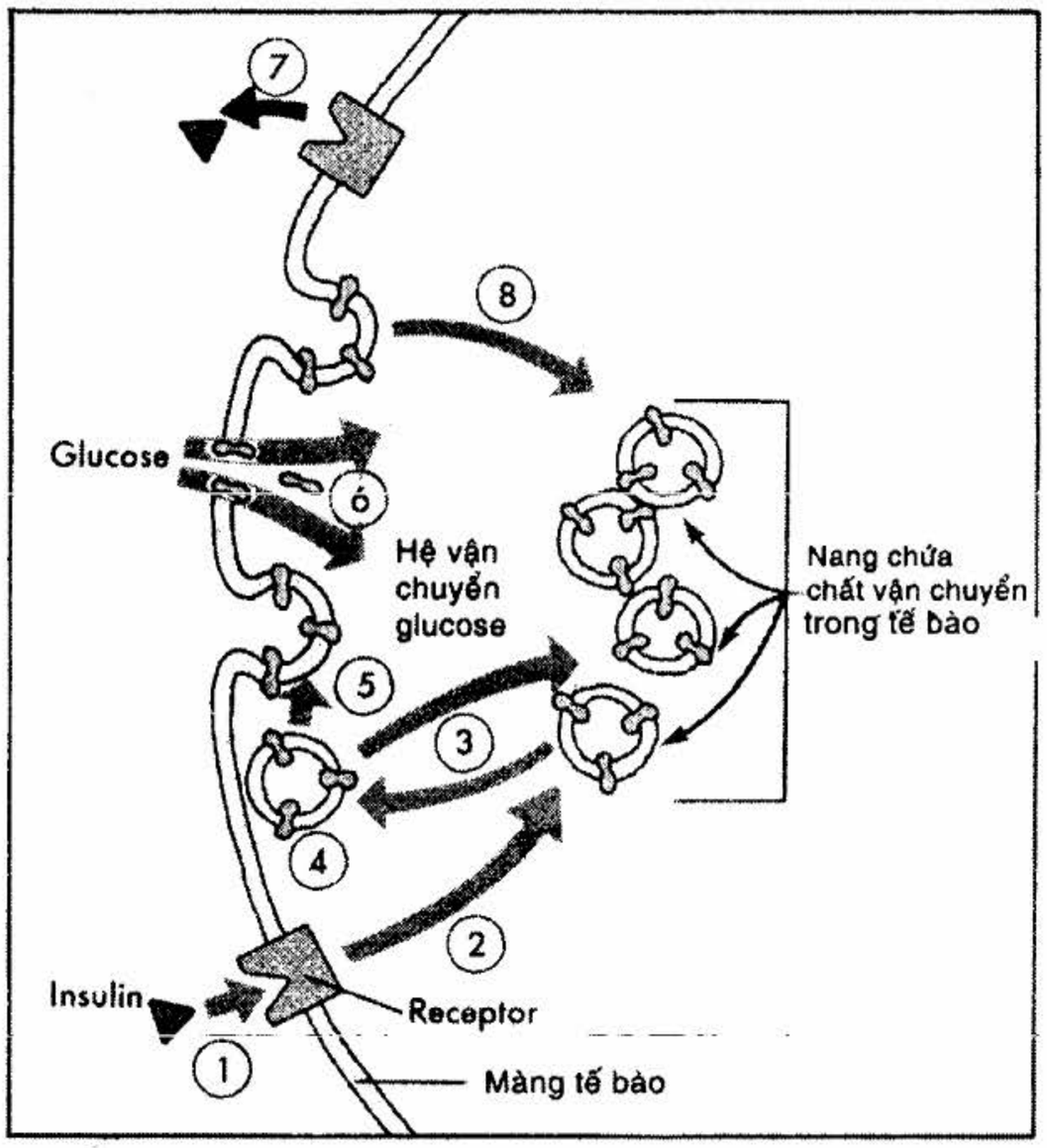
Hiện nay, người ta đã biết có 5 hệ vận chuyển glucose. Sự phân bố và chức năng của các hệ vận chuyển được tổng kết ở Bảng 16.3.

Trong các hệ vận chuyển trên, đáng quan tâm nhất là GLUT 4 và GLUT 2. GLUT 4 là hệ vận chuyển có vai trò quan trọng trong việc làm giảm glucose máu. Khi có tác dụng của insulin, GLUT 4 được giải phóng nhiều từ các nang dự trữ trong tế bào cơ và mô mỡ. GLUT 2 có nhiều ở tế bào β đảo tụy, những sai sót trong quá trình vận chuyển glucose thông qua GLUT 2 sẽ dẫn đến giảm bài tiết insulin.

– *Trên chuyển hoá lipid:* tăng tổng hợp và dự trữ lipid ở gan, ngăn cản phân giải mỡ và ức chế tạo các chất cetonic nhờ ức chế hoạt tính của lipase nhậy cảm với hormon. Kết quả, làm giảm nồng độ acid béo tự do và glycerol trong huyết tương.

– *Trên chuyển hoá protid:* thúc đẩy đồng hoá protid bằng cách làm acid amin dễ xâm nhập vào tế bào để tổng hợp protein. Đặc biệt ở thành mạch, insulin tham gia vào tạo glycoprotein cấu trúc, do đó nếu thiếu insulin thành mạch dễ bị tổn thương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ 16.7. Cơ chế vận chuyển glucose qua màng của insulin

1. Insulin kết hợp với receptor; 2. Tạo tín hiệu đến nang dự trữ ở trong tế bào; 3. Nang di chuyển tới màng tế bào; 4. Nang dính vào màng tế bào, hướng chất vận chuyển glucose ra ngoài; 5. Hoà nhập vào màng; 6. Glucose vào tế bào với tốc độ nhanh; 7. Nồng độ glucose nội bào tăng sẽ đẩy insulin ra khỏi receptor; 8. Chất vận chuyển được thu hồi về nang dự trữ.

Bảng 16.3. Các hệ vận chuyển glucose (GLUT)

Hệ vận chuyển	Vị trí	Chức năng
GLUT 1	Tất cả các mô, đặc biệt ở hồng cầu và não	Nhập glucose vào tế bào Vận chuyển glucose qua hàng rào máu não
GLUT 2	Tế bào β đảo tụy, gan, thận, ruột	Điều hoà giải phóng insulin, qua đó điều hòa glucose nội môi
GLUT 3	Não, thận, nhau thai, các mô khác	Nhập glucose vào tế bào thần kinh và các mô khác
GLUT 4	Tế bào cơ, mô mỡ	Nhập glucose vào tế bào qua trung gian insulin
GLUT 5	Ruột, thận	Hấp thu fructose

Chỉ định

Điều trị bệnh đái tháo đường týp I (đái tháo đường phụ thuộc insulin).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều trị đái tháo đường týp II khi các thuốc chống đái tháo đường tổng hợp không còn hiệu quả.

Trẻ em gầy yếu, kém ăn, suy dinh dưỡng, nôn nhiều và rối loạn chuyển hoá đường (thường truyền glucose kết hợp với insulin).

Gây cơn sốc insulin để điều trị bệnh tâm thần (tạo cơn hạ glucose huyết đột ngột và mạnh).

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp và nguy hiểm nhất là hạ đường huyết, triệu chứng gồm toát mồ hôi, run, đói, rối loạn thị giác, mất ý thức.

Các phản ứng dị ứng hay gặp khi dùng insulin động vật. Để hạn chế phản ứng dị ứng nên dùng prednisolon trước.

Ngoài ra: teo mô mỡ hoặc phì đại mô mỡ tại chỗ tiêm, hạ kali huyết do kích thích bơm Na^+/K^+ATPase *(đôi khi còn ứng dụng insulin điều trị tăng K^+ huyết).*

Tương tác thuốc

- Các thuốc làm tăng tác dụng của insulin gồm: thuốc hạ đường huyết sulfonylure, ethanol, salicylat, chẹn beta (vừa tăng tác dụng đồng thời che đậy các triệu chứng hạ đường huyết của insulin nên phải hết sức thận trọng).
- Thuốc làm giảm tác dụng của insulin: adrenalin, glucagon, viên uống tránh thai, phenytoin, clonidin, chẹn kênh Ca^{++}...

Chế phẩm và liều dùng

Ống tiêm chứa 5, 10, 40 và 80 hoặc 100 UI/mL.

Ở Việt Nam thường có 2 hàm lượng 40 UI/mL (lọ10mL dùng cho bơm tiêm) và 100 UI/mL (ống 3mL dùng cho bút tiêm).

Các chế phẩm insulin có nhiều dạng chủ yếu tiêm dưới da, tiêm bắp (tiêm tĩnh mạch dạng insulin tác dụng ngắn, khi hôn mê đái tháo đường). Hiện nay bắt đầu đưa insulin dạng hít vào sử dụng.

- *Insulin tác dụng nhanh*: các insulin hoà tan hay insulin thường có thể tiêm bắp, dưới da và tĩnh mạch. Biệt dược: Actrapid MC, Valosulin, Neusulin.
- *Insulin tác dụng trung bình:* insulin isophan (protamin insulin), insulin 2 pha, insulin globin kẽm, insulin kẽm. Biệt dược: Insulatard HM, Monotard HM, Umulin zinc, Semilente MC.
- *Insulin tác dụng chậm:* insulin protamin kẽm và insulin kẽm dạng hỗn dịch. Biệt dược: Ultra lente MC, Lente MC, Umulin zinc, Insulinum lente Cho – S.

Liều dùng: tuỳ thuộc vào nhu cầu của từng người bệnh.

Liều khởi đầu cho người lớn thông thường 20 – 40 UI/24h, tăng dần khoảng 2UI/ngày cho tới khi đạt được nồng độ mong muốn trong máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(WHO khuyến cáo nồng độ glucose trong máu tĩnh mạch toàn phần khi đói duy trì trong khoảng 3,3 – 5,6 mmoL/L hay 60 – 100mg/dL).

4.1.2. Glucagon

Tác dụng

Tăng glucose máu, tăng acid lactic, acid pyruvic và acid béo tự do trong huyết tương.

Liều cao kích thích tuyến thượng thận bài tiết catecholamin gây cường β – adrenergic làm tăng hoạt động của tim.

Cơ chế: glucagon hoạt hoá adenylcyclase màng tế bào làm tăng AMPc, hoạt hoá phosphorylase ở gan tăng chuyển glycogen ở gan thành glucose.

Chỉ định

Hạ glucose máu do dùng quá liều insulin hoặc khi cơn sốc insulin kéo dài (kết hợp với glucose).

Điều trị sốc (dùng thay isoprenalin).

Chẩn đoán chứng tăng glycogen.

Chế phẩm và liều dùng

Lọ thuốc bột pha tiêm 1mg.

Thường dùng người lớn 1mg/lần, trẻ em 0,5mg/lần.

4.1.3. Somatostatin

Somatostatin là hormon ức chế sự bài tiết hormon tăng trưởng GH, insulin và glucagon. Chất này ít ứng dụng trong lâm sàng.

4.2. Thuốc hạ đường huyết dạng uống

4.2.1. Nhóm sulfonylure

Thế hệ I: tolbutamid, chlorpropamid, tolazamid, acetohexamid.

Thế hệ II: glyburid, glipizid, gliclazid... có tác dụng mạnh hơn thế hệ I.

Dược động học

Các thuốc đều hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, liên kết với protein huyết tương mạnh từ 90 – 99%. Chuyển hoá ở gan và thải trừ qua nước tiểu, thời gian bán thải từ 3 giờ (glipizid) đến 36 giờ (chlorpropamid).

Tác dụng và cơ chế

Tác dụng quan trọng nhất là kích thích trực tiếp tế bào bêta đảo Langerhan của tuyến tụy tăng sản xuất insulin làm giảm nồng độ glucose máu.

Làm tăng số lượng receptor của insulin ở các tế bào, đặc biệt là các tế bào mỡ, hồng cầu, bạch cầu đơn nhân, do đó làm tăng tác dụng của insulin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ức chế nhẹ tác dụng của glucagon nên cũng gây hạ glucose máu.

Các thuốc này không có tác dụng khi cơ thể không còn khả năng tăng tiết insulin.

Chỉ định

Điều trị đái tháo đường typ II (không phụ thuộc insulin).

Tác dụng không mong muốn

Hạ đường huyết, rối loạn tiêu hoá, vàng da ứ mật, mỏi cơ, dị cảm, chóng mặt, rối loạn tâm thần, ban da, rối loạn tạo máu...

Chống chỉ định

Đái đường typ I, phụ nữ có thai, người suy gan thận.

Tương tác thuốc

Sulfonylure cạnh tranh vị trí gắn với protein huyết tương nên làm tăng tác dụng của các thuốc: dicoumarol, phenytoin, salicylat, phenylbutazon, sulfamid...

Thuốc làm tăng tác dụng của sulfonylure: cloramphenicol, IMAO, probenecid...

Thuốc làm giảm tác dụng của sulfonylure: corticoid, thuốc tránh thai, rifampicin...

Đặc biệt không phối hợp sulfonylure với các thuốc ức chế β – adrenergic vì dễ gây nhịp tim nhanh, tăng huyết động và tăng tác dụng hạ glucose máu.

Chế phẩm và liều dùng

Xem Bảng 16.4.

Bảng 16.4. Đặc điểm dược động học và liều dùng của dẫn xuất sulfonyl ure

Tên thuốc	Thời gian bán thải (giờ)	Thời gian tác dụng (giờ)	Liều thường dùng (mg/24h)
Tolbutamid *(Dolipol)*	4 - 5	6 - 12	250 - 3.000
Acetohexamid *(Dymelor)*	6 - 8	12 - 24	250 - 1.500
Chlorpropamid *(Diabines)*	36	60	100 - 500
Tolazamid *(Tolinase)*	7	12 - 24	250 - 500
Glipizid *(Glibenes)*	2 - 4	10 - 24	5 - 40
Glyburid	~10	24	2,5 - 20

4.2.2. Dẫn xuất biguanid

Tác dụng và cơ chế

Các dẫn xuất biguanid ức chế hấp thu glucose ở ruột, tăng nhập glucose vào tế bào, kích thích phân huỷ và ức chế tái tạo glucose. Ngoài ra còn làm giảm lipid máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Điều trị đái tháo đường typ II.

Tác dụng không mong muốn

Tăng acid lactic gây toan máu, miệng có vị kim loại, buồn nôn, tiêu chảy. Dùng kéo dài gây chán ăn, đắng miệng, sụt cân.

Chống chỉ định

Người mang thai, suy gan thận, suy tim và suy hô hấp.

Các thuốc

Metformin (*Glucophage*): viên 500mg, liều thường dùng: 1 – 3g/24h.

Buformin (*Insoral*): viên 50 và 100mg, liều dùng 100 – 300mg/24h.

4.2.3. Thuốc ức chế alpha glucosidase

Acarbose

Tác dụng và cơ chế

Acarbose là một tetrasaccharid, ít hấp thu ở đường tiêu hoá và ức chế cạnh tranh với enzym α – glucosidase ở ruột non (là enzym phân giải các disaccharid và polysaccharid thành monosaccharid) làm giảm và làm chậm hấp thu carbohydrat ở ruột non nên có tác dụng chống tăng đường huyết sau khi ăn. Khác với sulfonylure, acarbose không làm tăng tiết insulin và không làm hạ đường huyết.

Chỉ định

Đơn trị liệu hoặc phối hợp với sulfonylure để điều trị tiểu đường týp II.

Tác dụng không mong muốn

Đường mía và thực phẩm có đường dễ gây đau bụng và tiêu chảy do cacbohydrat không được hấp thu sẽ lên men ở đại tràng.

Thường gặp trên tiêu hoá như đầy chướng và đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn. Ngoài ra gây rối loạn chức năng gan, ngứa, phát ban.

Chống chỉ định

Viêm ruột, đặc biệt có loét.

Người suy gan, tăng enzym gan.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Hạ đường máu, nhiễm toan.

Tương tác thuốc

Làm cản trở hấp thu sắt.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc kháng acid, cholestyramin, chất hấp phụ và các enzym tiêu hoá làm giảm tác dụng của acarbose khi dùng đồng thời.

Chế phẩm và liều dùng

Glucobay, viên 50 và 100mg.

Khởi đầu: 25mg/24h, sau tăng dần liều mỗi 4 – 8 tuần.

Liều duy trì: 50 – 100mg × 3 lần/24h. Thuốc nên uống vào đầu bữa ăn.

4.2.4. Các thiazolidindion

Là các thuốc có tác dụng làm tăng nhạy cảm của insulin ở mô đích. Gồm có: rosiglitazon, pioglitazon, ciglitazon và troglitazon.

Tác dụng chính của các thiazolidindion là làm giảm sự kháng insulin tăng nhập glucose vào tế bào và tăng chuyển hoá glucose ở các mô cơ, mô mỡ. Chúng cũng có tác dụng ngăn cản sự thoái hóa glycogen ở gan và tác dụng trên chuyển hóa lipid, giáng hóa của hormon buồng trứng.

Chúng cũng có tác dụng ngăn cản sự thoái hóa glycogen ở gan và tác dụng trên chuyển hoá lipid, tham gia vào giáng hoá hormon buồng trứng, tác động lên huyết áp và hệ thống thuỷ phân fibrin.

Một trong những tác dụng rõ nét của các thuốc này là có sự phân bố lại mỡ. Các thiazolindindion làm giảm mỡ trong nội tạng và tăng khối lượng mỡ dưới da. Tuy vậy, các thiazolindindion nếu dùng một mình, các thiazolindindion không làm tăng cân.

Các thiazolindindion có thể phục hồi lại nồng độ glucose máu về bình thường mà không gây hạ đường huyết. Tuy nhiên, nếu dùng cùng sulfonylurea và insulin thì có thể gây hạ đường huyết và cần phải chỉnh liều.

Điều trị lâu dài bằng thiazolindindion sẽ làm giảm triglyceride huyết và tăng nhẹ HDL, LDL. Tất cả các thiazolindindion đều được chuyển hóa qua hệ thống Cyt P_{450} ở gan và có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc khác khi dùng cùng, chẳng hạn thuốc tránh thai đường uống. Tác dụng không mong muốn của các thuốc này là gây thiếu máu nhẹ và gây tổn thương gan, dẫn đến suy gan không hồi phục và có thể tử vong do suy gan, đặc biệt là troglitazon. Rosiglitazon và pioglitazon ít gây độc cho gan hơn và có thể được xem như là một liệu pháp thay thế cho sulfonylurea hoặc insulin cho bệnh nhân đái tháo đường typ II.

Bảng 16.5. Liều dùng của một số thiazolidindion

Tên thuốc - biệt dược	Liều dùng (mg/24h)
Pioglitazon (*Actos*)	15 - 45
Rosiglitazon (*Avandia*)	2 - 8
Troglitazon (*Rezulin*)	200 - 600

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

5. HORMON TUYẾN GIÁP VÀ THUỐC KHÁNG GIÁP

5.1. Hormon tuyến giáp

Hormon tuyến giáp thường được gọi là **"hormon chuyển hoá"** của cơ thể. Có 2 loại hormon khác nhau được sản xuất từ tuyến giáp: thyroxin (T_4) và triiodothyronin (T_3); kiểm soát tốc độ chuyển hoá của cơ thể và quá trình oxy hoá của tế bào.

Calcitonin: có vai trò chủ yếu điều hoà nồng độ calci máu.

5.1.1. Hormon T_3 và T_4

Sinh tổng hợp hormon tuyến giáp

Thuỳ trước tuyến yên bài tiết ra hormon hướng giáp TSH, chất này kích thích tuyến giáp bài tiết ra hormon tuyến giáp là thyroxin và triiodothyronin. Để tổng hợp ra 2 hormon này cần nguồn iod từ thức ăn. Iod từ thức ăn dưới dạng muối iodid sau khi hấp thu vào máu sẽ được chuyển tới tuyến giáp. Tại đây sẽ xảy ra quá trình oxy hoá iodid thành iod tự do nhờ enzym peroxydase. Rồi iod tự do sẽ kết hợp với các tiền chất của tuyến giáp là tyrosin nằm trong phức hợp thyroglobin để tạo thành hormon tuyến giáp. Quá trình này cũng được thực hiện nhờ enzym peroxydase.

Tác dụng

Hầu hết các tế bào trong cơ thể, đặc biệt là cơ và tế bào thần kinh (trừ não và tinh hoàn người trưởng thành) là tế bào đích của hormon tuyến giáp.

- *Trên quá trình chuyển hóa:*
  - + Trên quá trình sinh nhiệt: hormon tuyến giáp làm tăng tiêu thụ oxy và sinh nhiệt ở hầu hết các mô.
  - + Trên chuyển hoá hydratcacbon: hormon tuyến giáp làm tăng cường hấp thu glucose ở ruột, giảm tổng hợp glycogen ở gan và tăng sử dụng glucose ở các mô.
  - + Trên chuyển hoá protid: kích thích tổng hợp protein, có thể trực tiếp qua quá trình hoạt hoá ARN – polymerase hoặc gián tiếp qua kích thích bài tiết hormon tăng trưởng GH. Liều cao gây tăng thoái hoá protein.
  - + Trên chuyển hoá lipid: tăng cường phân huỷ lipid nhất là triglycerid, phospholipid và cholesterol. Tăng tạo acid mật từ cholesterol làm giảm cholesterol máu. Vì thế thiểu năng tuyến giáp sẽ gây tăng cholesterol máu.
  - + Trên chuyển hoá muối nước: tăng sức lọc ở cầu thận, giảm tái hấp thu ở ống thận và có tác dụng lợi tiểu.
  - + Với các vitamin: hormon tuyến giáp làm tăng sử dụng các vitamin: thiamin, riboflavin, acid ascorbic và cyanocobalamin. Vì thế khi ưu năng tuyến giáp cần phải bổ sung các vitamin này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– *Trên quá trình tăng trưởng*

Hormon tuyến giáp cần cho sự phát triển của não nhất là trong giai đoạn hình thành, giúp phát triển xương, răng, dinh dưỡng da, lông, tóc, móng (kết hợp với GH). Vì vậy, nếu cơ thể thiếu hormon này trong giai đoạn phát triển sẽ gây chậm phát triển trí tuệ, trẻ đần độn, phù niêm dịch, chậm lớn, người lùn, chi ngắn, bắp thịt mềm nhũn...

– *Trên cơ quan*

+ Trên tim: làm tăng sức co bóp tim, tăng nhịp tim và tăng nhạy cảm với catecholamin.Vì vậy, khi cường tuyến giáp tim dễ bị kích thích.

+ Trên thần kinh: kích thích thần kinh trung ương gây bồn chồn, bứt rứt, nóng nảy, hay lo lắng và mất ngủ. Ngoài ra còn gây tăng phản xạ, run chân tay.

Ưu năng tuyến giáp gây bệnh Basedow: biểu hiện là bệnh nhân dễ xúc động, lo lắng, nóng nảy, tăng chuyển hoá cơ bản, tăng nhịp tim, da nóng, giảm cân, lồi mắt và phì đại tuyến giáp. Điều trị bằng các thuốc kháng giáp.

Chỉ định

Điều trị thay thế khi cơ thể không tiết đủ hormon tuyến giáp: thiểu năng tuyến, sau khi cắt tuyến giáp, viêm tuyến giáp.

Điều trị bướu cổ đơn thuần.

Ngoài ra còn dùng trong chẩn đoán bệnh tuyến giáp, điều trị phối hợp với các thuốc hủy mô tuyến giáp (để tránh suy giảm chức năng tuyến giáp quá mức).

Chống chỉ định

Cường tuyến giáp, suy tim mất bù.

Các thuốc điều trị

Levothyroxin *(T_4, Levoxin, Synthroid, Levothroid)*

Levothyroxin là chế phẩm tổng hợp có nhiều ưu điểm hơn chế phẩm tự nhiên như có hoạt lực mạnh, thời gian bán thải kéo dài nên ngày chỉ cần dùng 1 lần, thuốc ít gây dị ứng và có thể dùng điều trị lâu dài.

Chế phẩm: viên nén 25µg, ống tiêm 100µg/mL dùng tiêm tĩnh mạch.

Liều dùng: khởi đầu 75µg/24h sau đó duy trì 100µg/24h.

Liothyronin *(T_3, Cytomel)*

Liothyronin là muối của L – triiodothyronin, có thời gian bán thải ngắn nhưng hoạt tính lại mạnh hơn levothyroxin khoảng 4 lần, độc tính với tim cũng cao hơn. Thuốc này thường dùng trong trường hợp cần tác dụng nhanh hoặc dùng chuẩn bị cho chiếu xạ ở bệnh nhân u tuyến giáp.

Chế phẩm: viên nén 25µg.

Liều dùng: 25 – 100µg/24h.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liotrix *(Euthroid, Thyrolar)*

Liotrix là hỗn hợp của levothyroxin (T_4) và liothyronin (T_3) theo tỉ lệ 4:1. Sự phối hợp theo cách này làm cho tác dụng của thuốc giống với hormon tuyến giáp tự nhiên trong cơ thể hơn, do đó có lợi cho điều trị hơn. Các chỉ định, tác dụng không mong muốn và chống chỉ định giống như levothyroxin.

Chế phẩm: viên nén 25µg liothyronin và 100µg thyroxin.

Liều dùng: khởi đầu 1/2 viên/24h, sau tăng dần, liều duy trì 1 – 1,5 viên/24h.

Thyroglobin và thyroid

Là các chất có nguồn gốc tự nhiên được chiết xuất từ tuyến giáp của các loài động vật có tỉ lệ T_4 và T_3 khoảng 2,5:1, hiện nay ít dùng vì hay gây dị ứng và tỉ lệ T_4 và T_3 không ổn định giữa các loài.

Liều dùng:

Thyroid: khởi đầu 15µg/24h sau tăng dần – duy trì 60µg/24h.

Thyroglobin: khởi đầu 30mg/24h sau tăng dần, duy trì 60 – 180µg/24h.

5.1.2. Calcitonin

Tác dụng

Có vai trò chủ yếu là điều hoà nồng độ calci máu (kết hợp với PTH và vitamin D).

Calcitonin có tác dụng làm giảm nồng độ calci máu (tác dụng ngược với PTH) theo các cách sau:

Làm giảm hấp thu calci từ đường tiêu hoá.

Tăng thải trừ calci, natri, magnesi và phosphat.

Ức chế huy động calci từ xương (ức chế tiêu xương).

Calcitonin được dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Thuốc ít liên kết với protein huyết tương, chuyển hoá nhanh ở gan và thận. Thời gian bán thải khoảng 20 phút.

Chỉ định

Điều trị tăng calci máu do các nguyên nhân:

- Cường tuyến cận giáp.
- Nhiễm độc vitamin D.
- Ung thư tiêu xương.
- Bệnh Paget (viêm xương biến dạng).

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp là các phản ứng dị ứng: buồn nôn, nôn, ban da, mày đay, co thắt ống tiêu hoá...

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Calcitonin (Calcitar) có các dạng chế phẩm tự nhiên chiết từ động vật và dạng tổng hợp. Nói chung dạng tổng hợp có tác dụng mạnh hơn và thời gian tác dụng kéo dài hơn.

Dạng tiêm: Calcitonin cá hồi, 200UI/mL, ống 2mL.

Calcitonin người, ống tiêm 0,5mg.

Dạng xịt mũi: lọ 2mL chia liều 200 UI/lần xịt.

– Liều dùng: tuỳ theo chỉ định nhưng thường dùng.

Calcitonin cá hồi: 50 -100UI × 1 - 3 lần/24h.

Calcitonin người: 0,5mg × 1 - 2 lần/24h.

5.2. Thuốc kháng giáp tổng hợp

Thuốc kháng giáp đều có nguồn gốc tổng hợp hóa học. Tác dụng của nhóm thuốc này là ức chế tổng hợp và giải phóng hormon tuyến giáp, vì vậy được dùng điều trị ưu năng tuyến giáp (bệnh Basedow).

Các thuốc trong nhóm bao gồm:

5.2.1. Các chất ức chế giải phóng hormon hướng giáp của tuyến yên

Dung dịch Lugol mạnh (5%)

– Thành phần: 5g iod + 10g kaliiodid/100mL nước.

Iod trong dung dịch iodid sau khi được hấp thu vào máu sẽ tập trung vào tuyến giáp, rồi thải trừ chậm qua nước tiểu.

– Tác dụng: ở nồng độ cao hơn nồng độ sinh lý, iod sẽ ức chế hormon hướng giáp, làm giảm tổng hợp hormon tuyến giáp, vì vậy, làm giảm thể tích tuyến giáp và co nhỏ mạch máu của tuyến giáp. Thường dùng trước khi phẫu thuật tuyến giáp.

– Liều dùng: 2 – 6 giọt/lần × 3 lần/24h, trước bữa ăn, dùng liên tục 10 ngày trước khi phẫu thuật.

Các thuốc khác: *kaliiodid, natriiodid.*

5.2.2. Các chất ức chế tổng hợp hormon tuyến giáp

5.2.2.1. Propylthiouracil (PTU)

Dược động học

Propylthiouracil hấp thu được qua đường tiêu hoá. Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống 1 – 2 giờ. Thuốc tập trung nhiều ở tuyến giáp. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Chuyển hoá nhanh và thải trừ qua nước tiểu. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng

Propylthiouracil có tác dụng ức chế tổng hợp hormon tuyến giáp bằng cách ức chế quá trình oxy hóa iodid thành iod tự do và ức chế sự gắn phân tử iod vào tiền chất của tuyến giáp. Ngoài ra nó còn có tác dụng ức chế quá trình chuyển T_4 thành T_3 ở ngoại vi...

Chỉ định

Điều trị ưu năng tuyến giáp.

Tác dụng không mong muốn

Suy tuyến giáp (có thể tạo bướu), giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, chảy máu, sung huyết. Ngoài ra gây rối loạn tiêu hoá, độc với gan, tăng tiết dịch ở đường hô hấp.

Liều dùng

Khởi đầu: 300 – 400mg/24h, chia 3 lần. Duy trì: 100 – 150mg/24h.

5.2.2.2. Methimazol

Methimazol có tác dụng và cơ chế tương tự như PTU nhưng có tác dụng mạnh gấp khoảng 10 lần PTU và thời gian tác dụng kéo dài hơn. Thời gian bán thải khoảng 5 giờ.

Liều dùng:

Khởi đầu, 15 – 60mg/24h chia 3 lần.

Liều duy trì 5 – 15mg/24h.

5.2.2.3. Các thuốc khác

Methylthiouracil (MTU), thiamazol (*Basolan*), carbimazol (*Neomecazol*): tác dụng tương tự propylthipuracil (PTU).

5.2.3. Các chất ức chế nhập iod vào tuyến giáp

Kaliclorat: có tác dụng làm giảm hấp thu iod của tuyến giáp. Thuốc chủ yếu dùng điều trị ưu năng tuyến giáp nhẹ hoặc trung bình. Tác dụng không mong muốn thường gặp là gây mất bạch cầu hạt.

5.2.4. Các chất phá huỷ mô tuyến giáp

- Iod phóng xạ (I^{131}): có thời gian bán thải dài (8 ngày). Liều nhỏ thường được dùng điều trị ưu năng tuyến giáp, liều cao dùng điều trị ung thư tuyến giáp. Ngoài ra, nó còn được dùng trong chẩn đoán chức năng tuyến giáp.
- Chiếu tia gama, tia beta để phá huỷ tế bào tuyến giáp. Tuy nhiên phương pháp này ít thực hiện vì bệnh nhân lại dễ bị phù niêm dịch, nhất là ở người trẻ tuổi. Vì vậy chỉ áp dụng phương pháp này cho bệnh nhân trên 45 tuổi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6. HORMON TUYẾN CẬN GIÁP

Parathyroid hormon *(PTH)*

Tác dụng

PTH là hormon của tuyến cận giáp, có cấu trúc polypeptid. PTH cùng với calcitonin của tuyến giáp và vitamin D có vai trò điều hoà nồng độ Ca^{++} máu. PTH có tác dụng làm tăng nồng độ Ca^{++} máu theo 3 cách:

- Tác dụng trực tiếp trên thận làm tăng tái hấp thu calci và giảm tái hấp thu phosphat.
- Tác dụng trực tiếp trên xương làm tăng huy động calci từ xương vào máu.
- Tác dụng gián tiếp tăng hấp thu calci thông qua kích thích chuyển hoá vitamin D thành 1, 25 dihydroxy cholecalciferol là dạng vitamin D có hoạt tính (xem thêm phần vitamin).

Ở nồng độ sinh lý, PTH có tác dụng duy trì nồng độ Ca^{++} máu. Ở nồng độ cao, PTH làm tăng Ca^{++} máu và tăng tiêu xương.

Nhược năng tuyến cận giáp gây giảm calci máu, gây các triệu chứng khác như chân tay co quắp, dị cảm, co thắt cơ trơn, nhịp tim nhanh...

Ưu năng tuyến cận giáp gây tăng calci máu, tăng calci niệu và các triệu chứng khác như rụng tóc, dễ gãy móng tay, hỏng men răng, dễ xúc động, lo lắng...

Chỉ định

Điều trị các bệnh do giảm calci máu.

Hiện nay thường dùng trực tiếp calci, có thể phối hợp với vitamin D để điều trị.

7. HORMON SINH DỤC VÀ THUỐC TRÁNH THAI

7.1. Hormon sinh dục nam

7.1.1. Testosteron

Nguồn gốc

Trong cơ thể testosteron được tế bào kẽ tinh hoàn tiết ra. Ngoài ra vỏ thượng thận, buồng trứng và nhau thai cũng tiết ra một lượng nhỏ.

Dược động học

Testosteron hấp thu được cả qua đường uống và đường tiêm nhưng đường uống tác dụng kém vì bị chuyển hoá nhanh ở gan. Ngoài ra có thể dùng qua đường cấy dưới da, dán trên da, đặt trực tràng, dạng kem. Testosteron sau khi hấp thu được vận chuyển tới tế bào đích. Tại đây dưới tác dụng của enzym 5α - reductase, nó chuyển thành dihydrotestosteron là dạng có hoạt tính (vì vậy khi cơ thể thiếu enzym 5α – reductase thì testosteron cũng không phát huy được tác dụng). Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

- *Tác dụng hormon (tác dụng androgen)*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Testosteron làm phát triển giới tính và cơ quan sinh dục nam như tuyến tiền liệt, túi tinh, dương vật...

Kiểm soát và duy trì chức năng sinh tinh trùng

Tạo ra các đặc tính thứ phát của phái nam như giọng nói trầm, vai rộng, cơ lớn...

Tác dụng đối lập với estrogen.

– *Tác dụng tăng dưỡng*

Testosteron có tác dụng làm tăng đồng hoá protid, giữ nitơ và các muối calci, phospho do đó làm tăng khối lượng bắp cơ và tăng khối lượng xương.

Ngoài ra làm tăng tạo hồng cầu thông qua kích thích sản xuất erythropoetin ở thận và kích thích trực tiếp tuỷ xương. Tăng lipid máu nên khi dùng lâu dài có thể gây xơ vữa động mạch.

Tác dụng không mong muốn

Đối với nữ: gây bệnh nam hoá như phụ nữ mọc râu, nhiều trứng cá, giảm kinh hoặc vô kinh, ngực teo, thay đổi giọng nói. Phụ nữ mang thai mà dùng testosteron, đứa trẻ sinh ra có thể bị lưỡng tính giả, thậm chí tử vong.

Với nam giới: nếu dùng lâu dài có thể gây giảm chức năng sinh dục, ức chế tuyến yên và tinh hoàn làm giảm sản xuất testosteron, giảm sản xuất tinh trùng và không tạo tinh trùng. Đặc biệt kích thích sự phát triển của các khối u tuyến tiền liệt. Vì vậy không dùng cho người già hoặc người bị ung thư tuyến tiền liệt.

Ở cả hai giới: giữ muối nước gây phù (chủ yếu gặp ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch và *b*ệnh thận hoặc khi dùng liều cao điều trị khối u), vàng da, viêm gan ứ mật, xơ vữa động mạch.

Chỉ định

Thiểu năng sinh dục nam, chậm phát triển cơ quan sinh dục nam.

Rối loạn kinh nguyệt, băng kinh, u xơ tử cung, ung thư vú, ung thư tử cung.

Nhược cơ, loãng xương, gầy yếu (nên dùng nhóm hormon tăng dưỡng sẽ ít gây tác dụng không mong muốn hơn).

Chống chỉ định

Trẻ em dưới 15 tuổi.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Ung thư tuyến tiền liệt.

Ung thư vú ở nam giới.

Bệnh gan nặng.

Chế phẩm và liều dùng

– Testosteron propionat (hoặc acetat)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm: ống tiêm 1mL có chứa 10, 20 và 50mg.

Liều dùng tiêm bắp 10 – 15mg/24h.

– Testosteron enanthat (tác dụng kéo dài)

Chế phẩm: ống 1mL dung dịch dầu 5%và 20%.

Liều dùng: Tiêm 1mL dung dịch 5%/lần × 1 – 2 lần/tuần hoặc 1mL dung dịch 20% /lần, 3 – 4 tuần tiêm 1 lần.

– Metyltestosteron (*Android*):

Chế phẩm: viên đặt dưới lưỡi 5 và 10mg.

Liều dùng: 5 – 50mg/24h tuỳ chỉ định.

7.1.2. Hormon tăng đồng hoá

Tác dụng và cơ chế

Các thuốc trong nhóm đều là các dẫn xuất của testosteron nhưng tác dụng hormon rất ít, chủ yếu có tác dụng tăng đồng hoá protid, giữ nitơ và các muối calci, phosphat và hoạt hoá enzym ARN polymerase do đó tăng khối lượng cơ và xương làm tăng khối lượng cơ thể. Kích thích phát triển xương dài. Ngoài ra, đối kháng với các tác dụng dị hoá protid của các glucocorticoid.

Cơ chế: là các androgen cạnh tranh vị trí gắn của glucocorticoid trên receptor cytoplasmic ở cơ xương.

Áp dụng

Điều trị bệnh nhược cơ, gày mòn, xốp xương, gãy xương lâu lành, trẻ em chậm lớn, suy dinh dưỡng, dùng corticoid dài ngày.

Các bệnh bỏng, giảm protein huyết ở người mắc bệnh đường tiêu hóa, gan và thận.

Ung thư vú ở phụ nữ.

Tuy nhiên để thuốc phát huy tác dụng tốt thì chế độ ăn cần giầu chất dinh dưỡng. Hiện nay có một số chế phẩm kết hợp giữa các thuốc nhóm này với các vitamin B_1, B_6, B_{12}.

Tác dụng không mong muốn

Vẫn gặp tác dụng của hormon nam nhưng mức độ nhẹ hơn.

Chống chỉ định

Ung thư tuyến tiền liệt, bệnh gan nặng và phụ nữ có thai

Các thuốc

Chủ yếu thuộc dẫn xuất tổng hợp 19 - nortestosteron.

Một số chế phẩm thường dùng:

– Nandrolone phenpropionat (*Durabolin*)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm: 25mg/mL – ống 1mL.

Liều dùng: người lớn 25 – 50mg/lần /tuần.

– Nandrolon decanoat (*Deca–Durabolin*)

Chế phẩm: ống 50mg/mL – ống 1mL.

Liều dùng: người lớn 25 – 50mg/lần/3 tuần, trẻ em 1mg/kg/24h/tháng.

– Mathandrostenolon (*Dianabol*)

Chế phẩm: viên nén 1mg và 5mg

Liều dùng: người lớn khởi đầu 10 – 20mg/24h chia 2 lần sau đó 5 – 10mg/24h, trẻ em 0,05 – 0,1mg/kg/24h dùng 1 đợt 4 tuần.

– Stanozolol (*Winstrol*)

Chế phẩm: viên nén 2mg, ống tiêm 1mL/50mg.

Liều dùng: người lớn 1 viên/lần × 3 lần/24h trước bữa ăn hoặc 50mg/lần/10 – 15 ngày, tiêm bắp.

– Oxandrolon (*Anavar*): viên nén 2,5mg, uống 1 – 2 viên/24h.

Ngoài ra còn các thuốc: oxymesteron (*Theranabol*), oxymethanlon (*Anadrol, Androyl*)...

7.2. Hormon sinh dục nữ

7.2.1. Các estrogen

Nguồn gốc

Tự nhiên: trong cơ thể có các chất estradiol, estron và estriol là các estrogen được nhau thai và buồng trứng tiết ra, trong đó estradiol có hoạt tính mạnh nhất và là sản phẩm bài tiết chính của buồng trứng. Ngoài ra tuyến thượng thận, gan, não, mô mỡ và tinh hoàn tiết ra một lượng nhỏ. Estron và estriol có thể được tổng hợp từ estradiol và testosteron. Estrogen còn có trong thực vật.

Tổng hợp: theo cấu trúc, các estrogen tổng hợp có thể chia thành 2 loại:

– Cấu trúc steroid: ethinylestradiol, mestranol, quinestrol.

– Cấu trúc không steroid: diethylbestrol, chlorotrianisene, methallenestril.

Dược động học

Các estrogen tự nhiên không dùng đường uống vì khi vào cơ thể chuyển hoá nhanh ở gan tạo chất chuyển hoá không có hoạt tính, chủ yếu dùng đường tiêm. Ngoài ra, có thể dùng qua da để gây tác dụng toàn thân. Các estrogen tổng hợp bền vững hơn, dùng được đường uống. Vào máu, estrogen liên kết với protein huyết tương trên (90%) chủ yếu là globulin. Thuốc qua được sữa mẹ và có chu kỳ gan ruột. Thải trừ chủ yếu qua thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng

– *Trên chức năng sinh dục*

Các estrogen cùng với progesteron nó có vai trò quan trọng trong chu kỳ kinh nguyệt.

– *Ở nồng độ sinh lý:*

Estrogen có tác dụng làm phát triển giới tính và cơ quan sinh dục nữ như âm đạo, vòi trứng, nội mạc tử cung...

Tạo nên các đặc tính thứ phát của giới nữ như giọng nói thanh, vai nhỏ, ngực nở và điều hoà phân bố mỡ tạo hình dáng phụ nữ.

Làm phát triển xương, tóc...

– *Liều cao:*

Ức chế FSH làm ngừng sản xuất estrogen, trứng không phát triển và không bám vào niêm mạc tử cung được, do đó ngăn cản sự thụ thai (phối hợp với progesteron), đồng thời làm ngừng bài tiết sữa.

Với nam giới khi dùng liều cao có thể gây teo tinh hoàn, ngừng sản xuất tinh trùng và teo các cơ quan sinh dục ngoài.

– *Tác dụng khác:*

Tăng đồng hoá protid nhưng yếu hơn androgen.

Ngăn ngừa tiêu xương do ức chế tác dụng của hormon cận giáp và kích thích giải phóng calcitonin.

Làm giảm LDL và tăng HDL – cholesterol nên có tác dụng ngăn ngừa xơ vữa động mạch ở giai đoạn tiền và hậu mãn kinh.

Liều cao gây tăng đông máu và tăng kết dính tiểu cầu.

Các estrogen tổng hợp có hoạt tính mạnh hơn các chất tự nhiên.

Tác dụng không mong muốn

Hội chứng giống nghén: căng ngực, buồn nôn, nhức đầu, vàng da, ứ mật, tăng Ca^{++} máu, tăng cân.

Chứng vú to và giảm tình dục ở nam giới.

Có thể gây ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú.

Chỉ định

Điều trị thay thế khi cơ thể không tiết đủ estrogen (suy buồng trứng, sau khi cắt buồng trứng, dậy thì muộn, rối loạn tiền mãn kinh và mãn kinh).

Làm thuốc tránh thai.

Điều trị rối loạn kinh nguyệt.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều trị bệnh nam hoá (phụ nữ mọc râu, trứng cá).

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định

Không dùng cho người bệnh gan.

Cao huyết áp và huyết khối tắc mạch.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Phụ nữ ung thư tử cung, ung thư vú.

Chế phẩm và liều dùng

Estron (*Foliculin*)

Chế phẩm: ống tiêm 1mL dung dịch dầu 0,05% và 0,1% (tương ứng với 5000 và 10.000 UI).

Liều dùng: tiêm bắp 1 ống 5000 hoặc 10.000 UI/24h.

Estradiol benzoat

Chế phẩm: dung dịch dầu 0,1% và 5%

Liều dùng: tiêm bắp 1 -5mg/ngày tuỳ theo chỉ định.

Estradiol dipropionat

Chế phẩm: ống tiêm 1mL dung dịch 0,1 %.

Liều dùng: tiêm bắp hoặc dưới da 1mg/24h, cứ 2 - 4 ngày dùng 1lần.

Ethinyl estradiol (*Microfolin*)

Chế phẩm: viên 0,025mg.

Liều dùng: 1 – 2 viên/24h.

Diethylstilbestrol

Chế phẩm: viên nén 1mg và 25mg. Ống tiêm 1mL dung dịch 0,1%, 3%.

Liều dùng: 2 – 5mg/24h, duy trì 1mg/24h.

Ngoài ra còn nhiều dạng chế phẩm phối hợp với progesteron.

7.2.2. Các progestin

Nguồn gốc

Progestin tự nhiên: progesteron chủ yếu do vật thể vàng tiết ra ở nửa sau của chu kỳ kinh nguyệt. Ngoài ra nhau thai, tinh hoàn và tuyến thượng thận tiết ra một phần.

Progestin tổng hợp: theo cấu trúc hóa học được chia làm 3 loại:

– Tương tự progesteron: hydroxyprogesteron, medroxyprogesteron...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- 19 nor testosteron: norgestrel, normegestrol, levonorgestrel...

Dược động học

Khi uống, progesteron tự nhiên bị mất hoạt tính ở gan nên chủ yếu dùng đường tiêm (các chế phẩm tổng hợp có thể dùng đường uống). Tất cả các progesteron được chuyển hoá ở gan và thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng sinh lý

Progesteron tác dụng lên giai đoạn II của chu kỳ kinh nguyệt.

Tác dụng làm dày niêm mạc, tăng sinh và nở to tử cung.

Tăng nội mạc, tuyến tiết, thể đệm.

Tăng tiết niêm dịch chuẩn bị cho sự đính của trứng đã thụ thai.

Làm giảm co bóp tử cung, giảm đáp ứng của tử cung với oxytocin.

Phát triển tuyến sữa để chuẩn bị cho sự bài tiết sữa dưới ảnh hưởng của prolactin.

Liều cao gây ức chế LH của tuyến yên làm ức chế phóng noãn nên cũng có tác dụng chống thụ thai.

Liều cao thuốc còn ức chế cạnh tranh với aldosteron tại receptor mineralocorticoid ở ống thận làm tăng thải Na^+.

Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn có thể gặp là kinh nguyệt không đều, tích luỹ mỡ, tăng nguy cơ vữa xơ động mạch.

Các chế phẩm tổng hợp có thể gây viêm tắc tĩnh mạch do làm tăng đông máu.

Chỉ định

Sảy thai nhiều lần, dọa sảy thai.

Băng huyết, băng kinh, rối loạn kinh nguyệt.

Các rối loạn ở thời kỳ tiền mãn kinh và mãn kinh.

Chống thụ thai.

Điều trị một số ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú.

Chống chỉ định

Phụ nữ có thai, rối loạn đông máu, tăng lipid máu và suy gan nặng.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm tự nhiên

Progesteron ống 5mg/mL, dung dịch dầu.

Progesteron tác dụng chậm ống 250mg/mL.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dạng uống viên nang 200mg (*Urogestral*).

– Chế phẩm tổng hợp

Nói chung các chế phẩm tổng hợp thường bền vững hơn, tác dụng mạnh và kéo dài hơn.

+ *Dẫn xuất tương tự progesteron*

Hydroxyprogesteron (oxyprogesteron):

Chế phẩm: viên nén 5mg, ống tiêm dung dịch dầu 1mL và 2mL chứa 125 và 250mg.

Liều dùng: Điều trị rối loạn kinh nguyệt 1 viên × 2 – 3 lần/24 h, trong 6 ngày (từ ngày 18 – 20).

Điều trị dọa sảy thai 125 – 250mg/24h.

Điều trị rối loạn tiền mãn kinh 125 – 250mg/tuần.

Medroxyprogesteron acetat:

Viên nén 50 và 100mg hỗn dịch tiêm bắp 500mg/2,5mL.

Liều dùng 100 - 500mg/ngày /tuần.

Medrogeston: viên 5mg, 5 – 10mg/ngày.

Megestrol: viên nén 40mg, 4 – 8 viên/ngày.

Retroprogesteron (Duphaston) viên 5mg.

+ Dẫn xuất 19 nor testosteron

Norgestrel tác dụng mạnh khoảng gấp 9 lần progesteron tự nhiên

Viên nén 0,25mg. Liều dùng: 1 – 3 viên.

Normegestrol acetat (Lutenyl) viên nén 5mg, trị rối loạn kinh nguyệt: 1 viên/ngày, dùng từ ngày 16 – 25 của chu kỳ.

Levonorgestrel: chủ yếu dùng làm thuốc tránh thai.

Ngoài ra còn nhiều dạng phối hợp với estrogen.

7.3. Thuốc chống thụ thai

7.3.1. Thuốc chống thụ thai phối hợp

Là dạng thuốc mà trong thành phần gồm có progesteron và estrogen (chủ yếu là các chế phẩm tổng hợp). Hiện nay có 3 loại viên tránh thai phối hợp:

– Loại 1pha: tỉ lệ progesteron và estrogen trong mỗi viên không thay đổi trong cả vỉ thuốc.

– Loại 2 pha: tỉ lệ progesteron và estrogen trong mỗi viên thay đổi 2 lần.

– Loại 3 pha: tỉ lệ progesteron và estrogen trong mỗi viên thay đổi 3 lần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

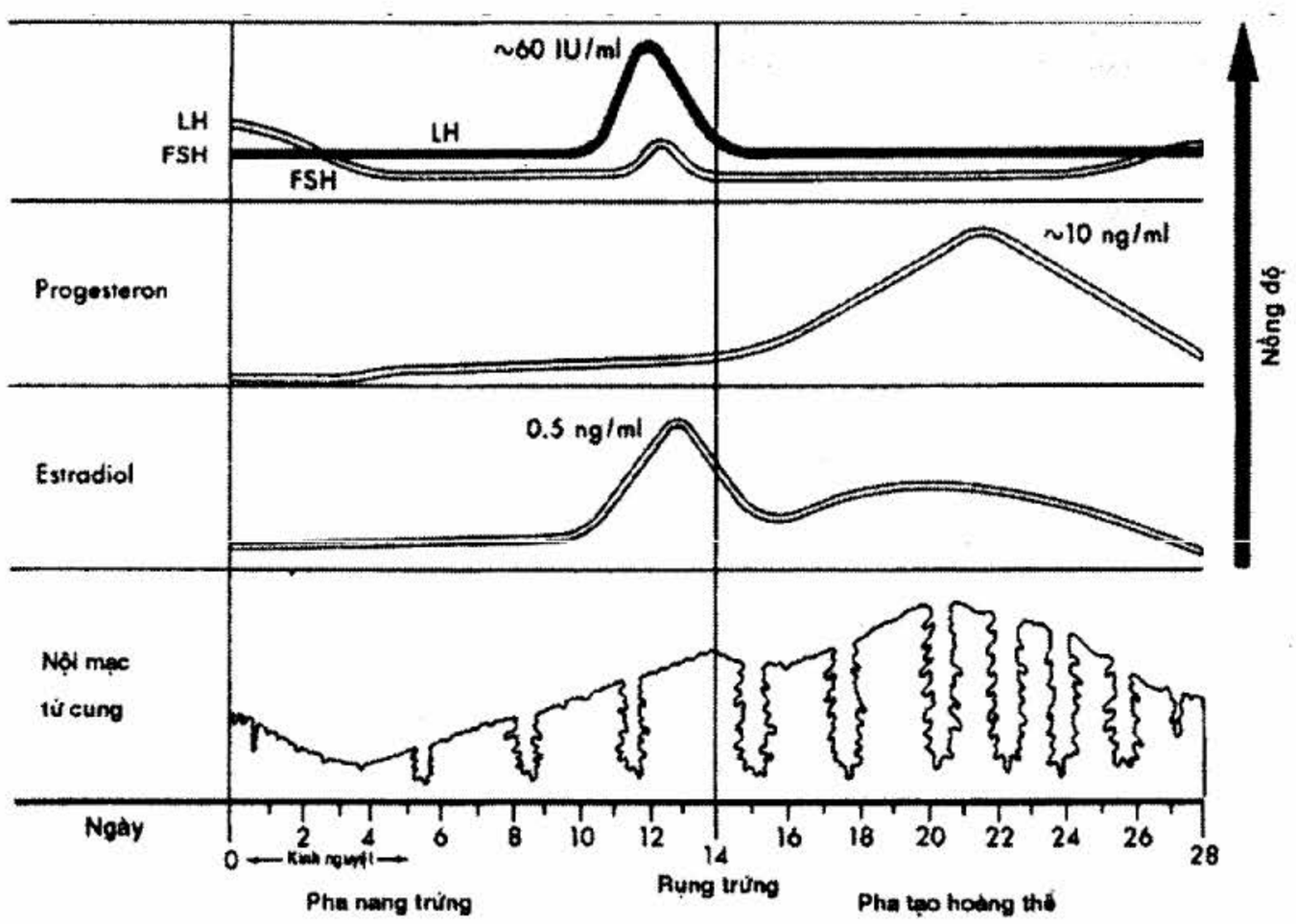
Nói chung loại 2 và 3 pha có hàm lượng progesteron tăng dần còn estrogen thì hầu như không thay đổi hoặc tăng nhẹ vào giữa chu kỳ. Mục đích thay đổi tỉ lệ progesteron và estrogen trong các dạng viên 2 và 3 pha là giảm lượng thuốc cần dùng, giảm tác dụng không mong muốn mà vẫn giữ được hiệu qủa tránh thai cao (Xem sơ đồ 16.8).

- *Cơ chế chống thụ thai*

– Cơ chế trung ương (điều hoà ngược): khi dùng thuốc, nồng độ hormon trong máu cao hơn nồng độ sinh lý, gây ức chế vùng dưới đồi và tuyến yên dẫn đến giảm tiết FSH và LH ở tuyến yên. Mức FSH và LH thấp nên không đạt nồng độ và tỉ lệ thích hợp để phóng noãn, các nang trứng kém phát triển.

– Cơ chế ngoại vi: thuốc làm thay đổi dịch nhày ở cổ tử cung làm cho tinh trùng không di chuyển được đồng thời làm nội mạc tử cung kém phát triển, trứng không làm tổ được.

Vì thuốc ức chế cả 2 khâu của quá trình thụ thai nên hiệu quả tránh thai cao.



Sơ đồ 16.8. Chu kỳ kinh nguyệt

Tác dụng không mong muốn

Dấu hiệu giống nghén (mệt mỏi, buồn nôn, đau ngực).

Rối loạn kinh nguyệt, tăng cân, vàng da ứ mật.

Viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối.

Chỉ định

Chống thụ thai cho phụ nữ.

Chống chỉ định

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bệnh nhân tăng huyết áp, tiểu đường, rối loạn về máu và viêm gan.

Ung thư vú, tử cung.

Phụ nữ trên 40 tuổi.

7.3.2. Thuốc tránh thai chỉ có progestin

Cơ chế tác dụng

Thuốc làm sánh đặc dịch nhày ở cổ tử cung gây trở ngại cho sự di chuyển của tinh trùng và làm nội mạc tử cung kém phát triển do đó ngăn cản sự thụ thai.

Hiệu lực tránh thai thấp hơn thuốc tránh thai phối hợp, chỉ có tác dụng sau khi đã dùng thuốc 15 ngày liên tục và đều đặn.

Tác dụng không mong muốn

Do chỉ có progesteron nên thuốc ít tác dụng không mong muốn, nhất là ít gây các tai biến về tim mạch.

Chỉ định

Thuốc tránh thai cho phụ nữ đang nuôi con bú và người không dùng được thuốc tránh thai phối hợp.

Tương tác thuốc

Các thuốc làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai: thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hoá estrogen và progesteron ở microsom gan: rifampicin, phenytoin, phenobarbital...

Các thuốc làm tăng thải trừ estrogen và progesteron: penicillin, ampicillin, tetracyclin, neomycin, cloramphenicol, nitrofurantoin...

Các thuốc làm tăng độc tính với gan khi dùng cùng thuốc tránh thai là: thuốc chống trầm cảm.

Chế phẩm

- Dạng viên nén: đóng vỉ 21 viên và 28 viên (21 viên có dược chất còn 7 viên placebo hoặc có chứa sắt).
- Các dạng chế phẩm khác: vi nang cấy vào cơ thể, miếng dán vào da và niêm mạc tác dụng chậm, các loại kem, viên đặt âm đạo, vòng đặt tử cung để giải phóng dần hoạt chất...

Liều dùng và cách dùng

Bắt đầu uống viên thuốc thứ nhất vào khoảng từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt. Mỗi ngày uống 1 viên vào 1 giờ nhất định để khỏi quên, uống liên tục cho đến hết vỉ thuốc (nếu vỉ 21 viên thì nghỉ 7 ngày sau đó uống tiếp vỉ khác, nếu vỉ 28 viên thì khi uống hết vỉ này lại tiếp tục vỉ khác mà không nghỉ).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nếu hôm trước quên thì hôm sau uống bù 1 viên và vẫn tiếp tục uống 1 viên nữa như bình thường. Nếu quên quá 36 giờ thì nên áp dụng biện pháp tránh thai khác. Riêng viên tránh thai đơn thuần nếu quên quá 12 giờ nên áp dụng biện pháp tránh thai khác đồng thời vẫn tiếp tục uống thuốc như bình thường.

Tránh thai khẩn cấp

Tránh thai khẩn cấp là cách tránh thai được dùng khi giao hợp không được bảo vệ hoặc giao hợp ngoài ý muốn. Có 2 cách:

- Dùng viên tránh thai cấp (viên chỉ có progesteron nhưng hàm lượng cao). Các thuốc này được dùng 1 liều ngay sau khi giao hợp. Nếu trong vòng 8 giờ mà lại có giao hợp thì dùng thêm 1 viên nữa. Tuy nhiên do hàm lượng progesteron cao nên không dùng quá 4 viên trong 1 tháng.
- Dùng viên tránh thai phối hợp loại 1 pha: trong vòng 72 giờ giao hợp dùng 4 viên, sau đó 12 giờ dùng tiếp 4 viên nữa.

Bảng 16.5. Thành phần và hàm lượng của một số viên tránh thai 1 pha

Tên biệt dược	Thành phần/Hàm lượng	
	Estrogen	Progesteron
Loại viên phối hợp		
Loestrin	Ethinyl estradiol (20μg)	Norethindron acetat (1mg)
Lo - Ovral	Ethinyl estradiol (30μg)	Norgestrel (300μg)
Nordette	Ethinyl estradiol (30μg)	Levonorgestrel (150μg)
Brevicon *Modicon*	Ethinyl estradiol (35μg)	Norethindrone (0,5mg)
Ovral	Ethinyl estradiol (50μg)	Norgestren (0,5mg)
Demulen	Ethinyl estradiol (50μg)	Ethynodiol diacetat (1mg)
Ortho - Novum *Norethin*	Mestanol (50μg)	Norethindron (1mg)
Loại viên đơn thuần		
Ovrette *Postinor*	Không	Norgestrel (0,75mg)
Micronor	Không	Norethindron (0,35mg)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 16.6. Thành phần và hàm lượng của một số viên tránh thai 2 và 3 pha

Tên biệt dược	Pha	Thành phần /Hàm lượng		Ngày
		Estrogen	Progesteron	
Ortho -novum 10/11	Pha I	Ethinyl estradiol (35µg)	Norethindron (0,5mg)	1 - 10
	Pha II	Ethinyl estradiol (35µg)	Norethindron (1mg)	11 - 21
Tri - Regol Tri -Levulen Triphasil	Pha I	Ethinyl estradiol (30µg)	Levonorgestrel (50µg)	1 - 6
	Pha II	Ethinyl estradiol (40µg)	Levonorgestrel (75µg)	7 - 11
	Pha III	Ethinyl estradiol (30µg)	Levonorgestrel (125µg)	12 - 21
Ortho -Novum 7/7/7	Pha I	Ethinyl estradiol (35µg)	Norethindron (0,5mg)	1 -7
	Pha II	Ethinyl estradiol (35µg)	Norethindron (0,75mg)	8 - 14
	Pha III	Ethinyl estradiol (35µg)	Norethindron (1mg)	15 - 21
Trinorinyl	Pha I	Ethinyl estradiol (35µg)	Norethindron (0,5mg)	1 - 7
	Pha II	Ethinyl estradiol (35µg)	Norethindron (1mg)	8 - 16
	Pha III	Ethinyl estradiol (35µg)	Norethindron (0,5mg)	17 - 21

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 17

VITAMIN

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được đặc điểm chung của các vitamin tan trong nước và các vitamin tan trong dầu.*
2. *Trình bày được nguồn gốc, đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn và chống chỉ định của các vitamin được đề cập đến trong bài.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1 Định nghĩa

Vitamin là những chất hữu cơ, cơ thể hầu như không tự tổng hợp được mà phải đưa từ ngoài vào, với một lượng rất nhỏ so với khẩu phần ăn hàng ngày có tác dụng duy trì các quá trình chuyển hoá đảm bảo sự sinh trưởng và hoạt động bình thường của cơ thể.

1.2. Vai trò

- *Tham gia vào cấu tạo enzym xúc tác cho các phản ứng chuyển hoá của cơ thể.*

Hầu hết các vitamin tan trong nước đều là coenzym của một enzym chuyên biệt. Vì vậy, nếu thiếu vitamin thì hệ enzym tương ứng không được tạo thành, quá trình chuyển hoá bị rối loạn.

Ví dụ: vitamin B_1 là coenzym của enzym chuyển hoá glucid. Vitamin B_6 là coenzym của enzym chuyển hoá các acid amin.

- *Làm tăng sức đề kháng, chống oxy hoá, bảo vệ các tế bào thần kinh qua đó tham gia bảo vệ cơ thể.* Ví dụ: vitamin C, A, E, B_{12}...
- *Có vai trò tác động qua lại với các hormon.*

Ví dụ: vitamin C với hormon tuyến thượng thận, vitamin nhóm B với hormon sinh dục, vitamin A, B_1 với tuyến giáp và vitamin D với tuyến cận giáp.

- *Các vitamin có tác động qua lại với nhau.* Vì vậy khi thừa hoặc thiếu một vitamin nào đó sẽ kéo theo thừa hoặc thiếu các vitamin khác và gây bệnh cho cơ thể.

Ví dụ: khi thiếu vitamin B_{12}, cơ thể sẽ không tổng hợp được acid folic gây bệnh thiếu máu...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.3. Nhu cầu về vitamin của cơ thể

Nhu cầu về vitamin là lượng vitamin cần thiết để duy trì hoạt động bình thường của cơ thể. Nhu cầu về vitamin thay đổi tùy thuộc vào lứa tuổi, giới tính, tình trạng sinh lý của cơ thể. Khi thiếu hay thừa vitamin đều gây rối loạn chuyển hoá của cơ thể và gây bệnh (xem bảng 17.1).

- *Nguyên nhân thiếu vitamin*

– Do ăn uống không đầy đủ hoặc nhu cầu cơ thể tăng như phụ nữ có thai, cho con bú, người mới ốm dậy, lao động nặng nhọc.

– Do rối loạn hấp thu: có bệnh viêm loét dạ dày tá tràng hoặc cắt dạ dày, bệnh gan, tụy, tiêu chảy...

– Do khuyết tật di truyền: thiếu enzym hoặc yếu tố cần để hấp thu như thiếu yếu tố nội không hấp thu được B_{12}.

– Do dùng các thuốc làm giảm hấp thu hoặc dùng các thuốc kháng sinh diệt vi khuẩn tổng hợp vitamin ở ruột.

Thường người ta thiếu nhiều vitamin một lúc nên khi điều trị nên phối hợp vitamin. Khi thiếu vitamin nhẹ có thể điều trị bằng cách dùng chế độ ăn các chất có chứa nhiều vitamin, nhưng khi thiếu vitamin nặng thì phải bổ sung dưới dạng thuốc. Trường hợp thiếu vitamin do rối loạn hấp thu ở ruột hoặc do thiếu yếu tố cần thiết để hấp thu vitamin qua ruột thì phải bổ sung vitamin bằng đường tiêm.

- *Thừa vitamin*

Thừa vitamin chủ yếu gặp ở nhóm vitamin tan trong dầu còn các vitamin tan trong nước ít khi thừa vì chúng thải trừ nhanh và không tích luỹ. Nguyên nhân thừa vitamin chủ yếu do lạm dụng thuốc (người bình thường ăn uống đầy đủ vitamin mà vẫn bổ sung thường xuyên vitamin dưới dạng thuốc). Ngoài ra gặp một số ít trường hợp thừa vitamin cấp tính do ăn loại thức ăn có chứa lượng lớn vitamin tan trong dầu, ví dụ như ăn gan gấu trắng, gan cá thu...

1.4. Phân loại

Có nhiều cách phân loại khác nhau, nhưng thông dụng và tiện sử dụng nhất vẫn là cách phân loại dựa vào độ tan:

Vitamin tan trong dầu: có 4 chất là vitamin A, D, E, K.

Vitamin tan trong nước: gồm có các vitamin nhóm B (B_1, B_2, B_6, B_{12}...), vitamin C, vitamin PP...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 17.1. Nhu cầu hàng ngày về vitamin của cơ thể theo FDA

Vitamin	Nhu cầu hàng ngày				
	Trẻ em	Nam	Nữ	Phụ nữ có thai	Phụ nữ cho con bú
Vitamin A (µg)	375 -700	1000	800	800	1300
Vitamin D (µg)	10 (400 IU)	10 (400 IU)	10 (400 IU)	10 (400 IU)	10 (400 IU)
Vitamin E (mg)	3 - 7	10	8	10	12
Vitamin K (µg)	5 - 30	80	65	65	65
Vitamin C (mg)	30 - 45	60	60	70	95
Vitamin B_1 (mg)	0,3 - 1	1,2 - 1,5	1,0 - 1,1	1,5	1,6
Vitamin B_2 (mg)	0,4 - 1,2	1,4 - 1,7	1,2 - 1,3	1,6	1,8
Niacin (mg)	5 - 13	15 - 19	13 - 15	17	20
Vitamin B_6 (mg)	0,3 - 1,4	2	1,6	2,2	2,1
Acid folic (µg)	20 - 100	200	180	400	280
Vitamin B_{12} (µg)	0,3 - 1,4	2	2	2,2	2,6

2. CÁC VITAMIN TAN TRONG DẦU

2.1. Đặc điểm chung

- Hấp thu cùng với các chất mỡ vào vòng tuần hoàn chung, vì vậy khi cơ thể không hấp thu được mỡ thì không hấp thu được vitamin.
- Quá trình hấp thu đòi hỏi phải có acid mật làm chất nhũ hoá vì mỡ không tan được trong máu, do đó, muốn thuốc hấp thu tốt thì nên uống trong hoặc sau bữa ăn.
- Khi dùng quá liều không thải trừ hết qua thận mà mà tích lũy chủ yếu ở gan và mô mỡ, vì vậy, khi dùng liều cao và kéo dài sẽ gây độc tính, đặc biệt là vitamin A và D.
- Do tích lũy trong cơ thể nên các triệu chứng thiếu thường xuất hiện chậm, vì vậy không cần bổ sung hàng ngày dưới dạng thuốc.
- Tương đối bền vững với nhiệt, không bị phá hủy trong quá trình nấu nướng.

2.2. Vitamin A *(retinol)*

Nguồn gốc

Trong động vật vitamin A có nhiều trong gan cá thu, trứng, thịt, cá, sữa...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong các loài thực vật: có trong gấc, cà chua, cà rốt và rau xanh. Trong rau quả, vitamin A tồn tại dưới dạng caroten (tiền vitamin A). Có 3 loại caroten là α, β và γ, trong đó phổ biến nhất và có hoạt tính mạnh nhất là β caroten. Khi vào cơ thể các caroten sẽ chuyển thành vitamin A dưới tác dụng của enzym carotenase.

Hiện nay vitamin A còn được tạo ra bằng tổng hợp hóa học.

Hoạt tính của vitamin A được xác định bằng đơn vị quốc tế.

1 đơn vị quốc tế bằng 0,3μg vitamin A hoặc 0,6μg β caroten.

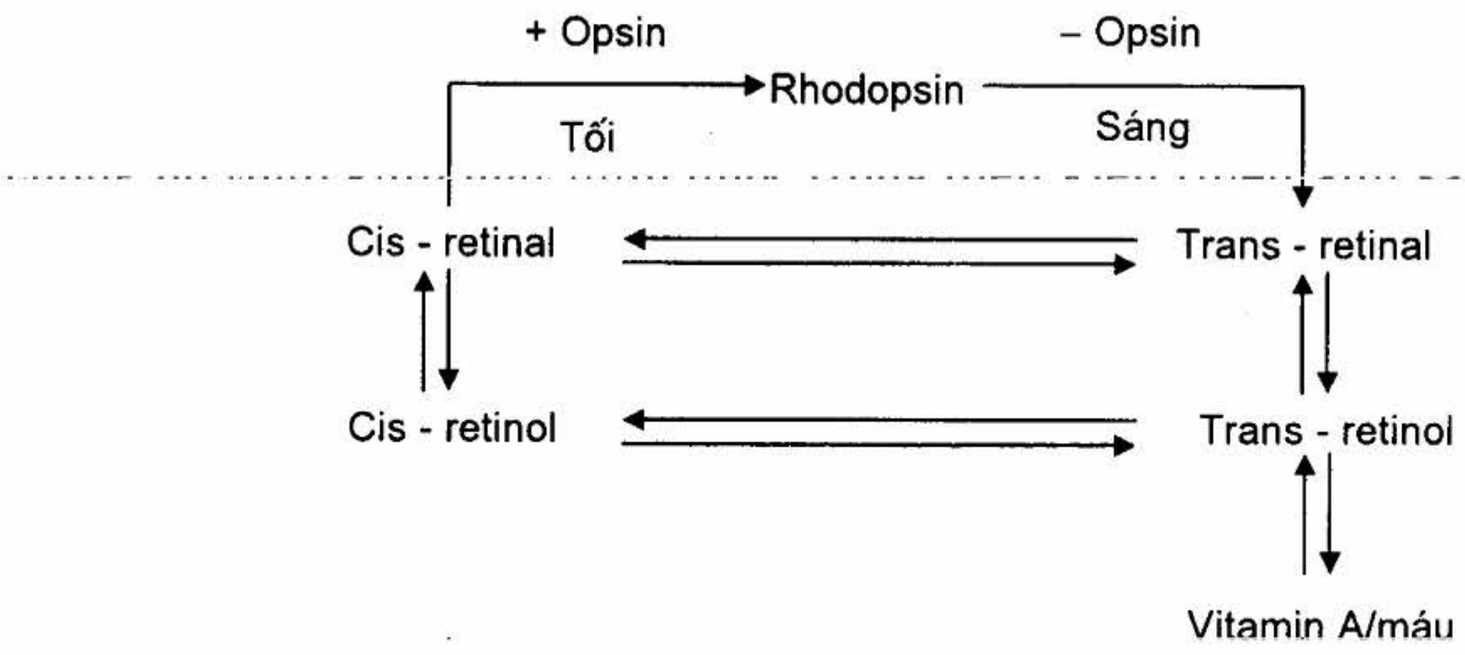
Dược động học

Vitamin A hấp thu được qua đường uống và tiêm. Để hấp thu được qua đường tiêu hoá thì cơ thể phải có đủ acid mật làm chất nhũ hoá. Vitamin A liên kết với protein huyết tương thấp, chủ yếu là α globulin; phân bố vào các tổ chức của cơ thể; dự trữ nhiều nhất ở gan; thải trừ qua thận và mật.

Tác dụng và cơ chế

– *Trên mắt:* vitamin A có vai trò tạo sắc tố võng mạc giúp điều tiết mắt, mắt nhìn được trong điều kiện thiếu ánh sáng (tác dụng quan trọng nhất).

Cơ chế: trong bóng tối vitamin A (cis – retinal) kết hợp với protein là opsin tạo nên sắc tố võng mạc rhodopsin là sắc tố nhạy cảm với ánh sáng có cường độ thấp giúp mắt nhìn được trong điều kiện thiếu ánh sáng. Khi ra ánh sáng, rhodopsin lại phân hủy giải phóng ra opsin và trans – retinal. Sau đó trans – retinal lại chuyển thành dạng cis – retinal. Do đó nếu cơ thể thiếu vitamin A, khả năng nhìn trong tối giảm gây bệnh quáng gà, nếu không điều trị kịp thời sẽ mù loà.



Sơ đồ 17.1. Vai trò của vitamin A trong cơ chế điều tiết mắt

– *Trên da và niêm mạc*

Vitamin A rất cần thiết cho quá trình biệt hoá các tế bào biểu mô ở da và niêm mạc, có vai trò bảo vệ sự toàn vẹn của cơ cấu và chức năng của biểu mô khắp cơ thể, nhất là biểu mô trụ của nhu mô mắt.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Vitamin A làm tăng tiết chất nhầy và ức chế sự sừng hoá. Vì vậy nếu thiếu vitamin A, quá trình bài tiết chất nhày bị giảm hoặc mất, biểu mô sẽ bị teo và thay vào đó là các lớp keratin dày lên làm da trở lên khô, nứt nẻ và sần sùi.

- *Trên xương:* cùng với vitamin D, vitamin A có vai trò giúp cho sự phát triển xương và tham gia vào quá trình phát triển cơ thể, đặc biệt ở trẻ em. Nếu thiếu vitamin A trẻ em sẽ còi xương, chậm lớn.
- *Trên hệ miễn dịch:* giúp phát triển lách và tuyến ức là 2 cơ quan tạo ra lympho bào có vai trò miễn dịch của cơ thể, tăng tổng hợp các protein miễn dịch. Gần đây, có nhiều nghiên cứu chứng minh vitamin A và tiền chất caroten có tác dụng chống oxy hóa và tăng sức đề kháng của cơ thể. Khi thiếu vitamin A cơ thể dễ bị nhiễm khuẩn và dễ nhạy cảm với tác nhân gây ung thư.
- *Ngoài ra*, khi thiếu vitamin A còn dễ tổn thương đường hô hấp, tiết niệu, sinh dục và thiếu máu nhược sắc.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị các triệu chứng thiếu vitamin A như:

- Các bệnh về mắt: khô mắt, quáng gà, viêm loét giác mạc...
- Các bệnh về da: khô da, trứng cá, vảy nến, chậm lành vết thương...
- Trẻ em còi xương, suy dinh dưỡng, chậm lớn, sức đề kháng kém...
- Dùng bổ sung vitamin A cho người xơ gan nguyên phát do tắc mật hay gan ứ mật mạn tính.

Tác dụng không mong muốn (*thừa vitamin A*)

Chủ yếu gặp khi dùng liều cao hoặc dùng dài ngày.

- *Ngộ độc cấp tính:* khi dùng liều rất cao.

Người lớn trên 1.500.000IU/ngày. Trẻ em trên 300.000IU/ngày.

Dấu hiệu ngộ độc: hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn, nôn, kích thích, nhức đầu, mê sảng, co giật, tiêu chảy. Trẻ nhỏ có thể phồng thóp, co giật. Các triệu chứng thường xuất hiện sau khi dùng thuốc từ 4 – 6 giờ.

- *Ngộ độc mạn tính:* khi dùng liều cao ≥ 100.000 IU/ngày liên tục 10 – 15 ngày.

Các triệu chứng đặc trưng là: mệt mỏi, dễ bị kích thích, chán ăn, sút cân, nôn, rối loạn tiêu hoá, sốt, gan to, lách to, da biến đổi, môi nứt nẻ, rụng tóc, tóc và móng khô giòn dễ gãy, chảy máu, thiếu máu, nhức đầu, tăng calci máu, phù nề, đau nhức xương khớp. Trẻ em có thể tăng áp lực nội sọ, ù tai, ngừng phát triển xương dài, chậm lớn do các đầu xương bị cốt hoá quá sớm. Phụ nữ có thai dùng liều cao, liên tục có thể gây quái thai.

Chống chỉ định

Thừa vitamin A và người mẫn cảm với vitamin A.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tránh dùng vitamin A liều cao hoặc kéo dài cho phụ nữ có thai.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

  Retinol, viên nang cứng, nang mềm 5.000 IU, 50.000 IU.

  Ống tiêm 1mL và 2mL hàm lượng 20.000, 100.000 và 500.000 IU.

  Viên nang phối hợp với vitamin D (5.000 IU vitamin A + vitamin D 400IU).

- Liều dùng: tùy thuộc vào tình trạng bệnh

  Phòng ngừa thiếu vitamin A: 5.000 – 10.000 IU/ngày.

  Điều trị: 30.000 IU/ngày dùng trong 1 tuần.

  Nếu thiếu nặng, có tổn thương: 20.000 IU/kg/ngày, dùng ít nhất 5 ngày.

  Có thể dùng liều cao cách quãng như sau:

  Dự phòng: 3 – 6 tháng uống 1 liều 200.000 IU (trẻ dưới 1 tuổi uống 1/2 liều trên).

  Điều trị: tùy vào mức độ và tình trạng bệnh.

2. 2. Vitamin D *(calciferol)*

Vitamin D là một nhóm gồm từ D_2 đến D_7, trong đó có 2 chất có hoạt tính mạnh nhất là D_2 và D_3.

Nguồn gốc

Vitamin D chủ yếu có trong thức ăn từ động vật như sữa, bơ, gan, trứng, thịt...

Trong cơ thể người, vitamin D_3 (cholecalciferol) được tổng hợp từ 7 dehydrocholesterol ở các tế bào dưới da nhờ ánh sáng tử ngoại. Lượng vitamin D_3 được tạo ra từ các tế bào dưới da có thể cung cấp đủ nhu cầu về vitamin D cho cơ thể nếu da được tiếp xúc đủ với ánh sáng mặt trời.

Vitamin D_2 (ergocalciferol) được tổng hợp từ esgosterol có trong nấm và men bia.

Nói chung, về hoạt tính không có sự khác nhau nhiều giữa vitamin D_2 và D_3.

Dược động học

Vitamin D dễ dàng hấp thu qua niêm mạc ruột nhờ muối mật và lipid. Thuốc liên kết với α globulin huyết tương, tích luỹ ở gan, mỡ, xương, cơ và niêm mạc ruột. Trong cơ thể, vitamin D chuyển hoá ở gan và thận tạo ra chất chuyển hoá có hoạt tính là 1, 25 – dihydroxycholecalciferol nhờ enzym hydroxylase. Thải trừ chủ yếu qua phân, một phần nhỏ thải qua nước tiểu, thời gian bán thải 19 – 48 giờ.

Tác dụng và cơ chế

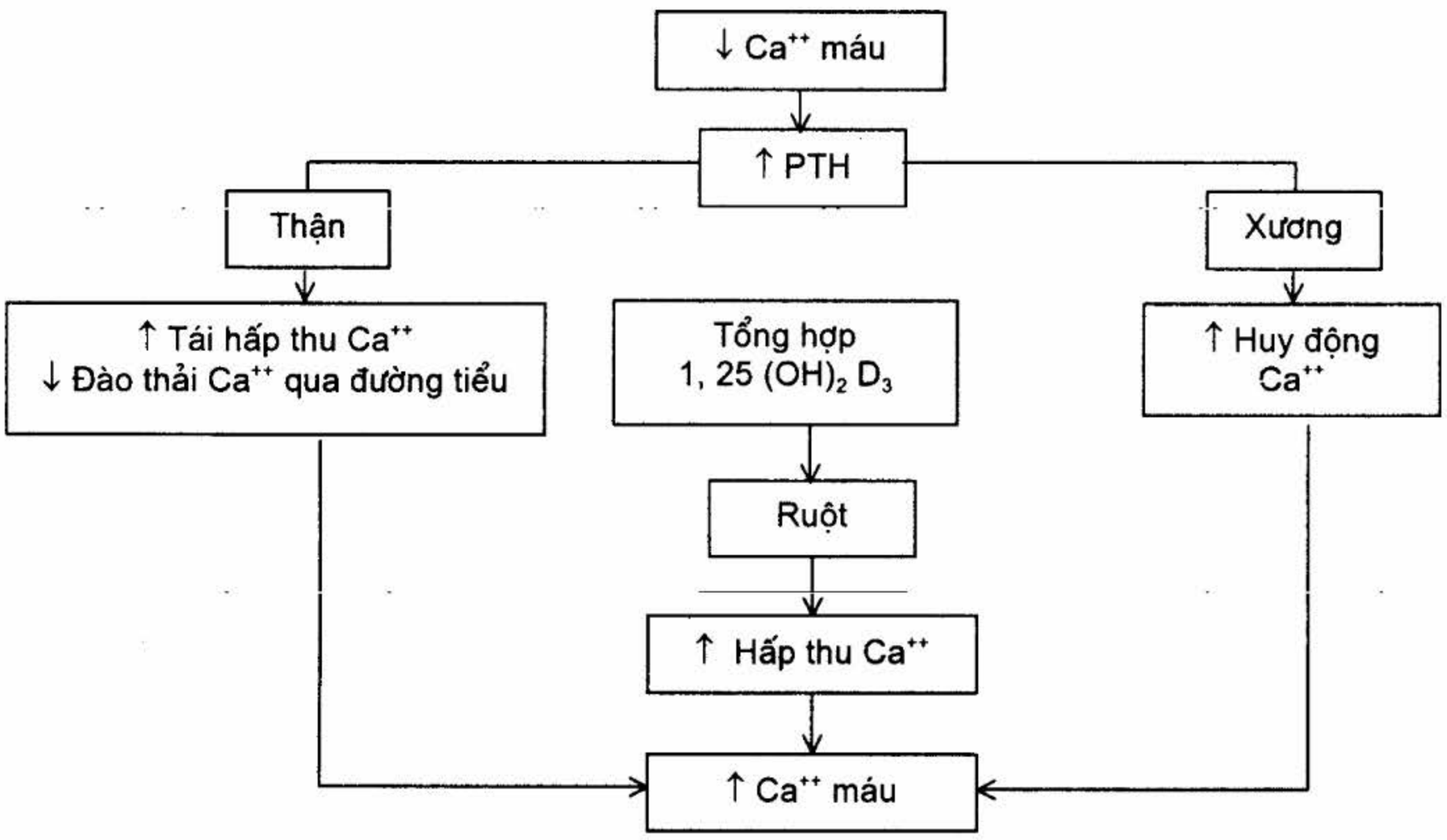
- Tham gia vào quá trình tạo xương: vitamin D có vai trò rất quan trọng trong quá trình tạo xương nhờ tác dụng trên chuyển hoá các chất vô cơ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mà chủ yếu là calci và phosphat. Cụ thể là làm tăng hấp thu calci và phosphat ở ruột, tăng tái hấp thu calci ở ống lượn gần, tham gia vào quá trình calci hoá sụn tăng trưởng. Vì vậy vitamin D rất cần thiết cho sự phát triển bình thường của trẻ em.

- Điều hoà nồng độ calci trong máu: giúp cho nồng độ calci máu luôn hằng định (cũng theo các cơ chế trên). Nếu các quá trình trên không cung cấp đủ calci, làm nồng độ calci máu giảm thì vitamin D (kết hợp với hormon tuyến cận giáp) sẽ huy động calci từ xương ra. (Xem Sơ đồ 17.2)
- Ngoài ra, vitamin D còn tham gia quá trình biệt hoá tế bào biểu mô và gần đây đang nghiên cứu về tác dụng ức chế tăng sinh tế bào ung thư như ung thư tuyến tiết melanin, ung thư vú....

Khi thiếu vitamin D, ruột không hấp thu đủ calci và phospho làm calci máu giảm, khi đó calci bị huy động từ xương ra để ổn định nồng độ calci máu nên gây hậu quả là trẻ em chậm lớn, còi xương, chân vòng kiềng, chậm biết đi, chậm kín thóp. Người lớn sẽ bị loãng xương, xốp xương, xương thưa dễ gãy. Phụ nữ mang thai thiếu vitamin D có thể sinh ra trẻ khuyết tật ở xương.



Sơ đồ 17.2. Vai trò của vitamin D và PTH trong điều hoà Ca^{++}máu

Chỉ định

Phòng và điều trị còi xương do thiếu vitamin D.

Phòng và điều trị loãng xương, dễ gãy xương.

Chống co giật do suy tuyến cận giáp.

Điều trị hạ calci máu.

Một số bệnh ngoài da như chứng xơ cứng bì.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng không mong muốn

Khi dùng quá liều có thể gây chứng tăng calci huyết, tăng calci niệu, đau nhức xương khớp. Nếu dùng kéo dài gây sỏi thận, tăng huyết áp...

Ngoài ra, có thể gặp suy nhược, mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, giòn xương...

Chống chỉ định

Tăng calci máu.

Bệnh cấp tính ở gan thận.

Lao phổi đang tiến triển.

Mẫn cảm với vitamin D.

Chế phẩm và liều dùng

– Chế phẩm:

Vitamin D_3 (cholecalciferol), dung dịch uống, tiêm 300.000 IU và 600.000IU.

Vitamin D_2 (ergocalciferol), viên bao đường, nang 500 và 1000 IU. Dung dịch dầu uống 25.000, 50.000 và 200.000 IU. Dung dịch dầu tiêm 600.000 IU (15mg).

Calcifediol (25 hydroxycholecalciferol), viên nang 20, 50µg.

Calcitrol (1, 25 – dihydroxycholecalciferol), viên nang 0,25; 0,5µg, dung dịch tiêm 1– 2µg/mL. 1IU cholecalciferol = 0,025µg.

– Liều dùng:

Phòng còi xương: 500 – 1.000 IU/ngày vào bữa ăn hoặc 6 tháng tiêm bắp hoặc uống 1 ống (300.000 IU) vitamin D_3.

Trị còi xương: 10.000 – 20.000 IU chia 2 - 3 lần × 6 - 8 tuần.

Trị loãng xương: 600.000 IU cứ 6 tháng tiêm 1 lần.

Trị tạng dễ co giật: 50.000 - 200.000 IU/24h × 2 lần/tuần hoặc uống 1 - 3 ống/tuần (ống 600.000 IU).

2.3. Vitamin E *(tocoferol)*

Vitamin E là thuật ngữ chỉ một nhóm hợp chất có có hoạt tính sinh học tương tự nhau là α, β, γ, δ tocoferol, trong đó α - tocoferol có hoạt tính mạnh nhất. Hoạt tính của 1mg α - tocoferol bằng 1 đơn vị vitamin E.

Nguồn gốc

Vitamin E có nhiều trong dầu thực vật: dầu cám, dầu lạc và trong các hạt nảy mầm, rau xanh.

Ví dụ: Dầu cám: 3,2mg/g.

Dầu bột lúa mì: 2,55mg/g.

Dầu đậu nành: 1,18mg/g.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Động vật hầu như không tổng hợp được vitamin E, chỉ có một lượng rất nhỏ trong lòng đỏ trứng, gan...

Dược động học

Vitamin E hấp thu được qua niêm mạc ruột. Tương tự như các vitamin tan trong dầu khác, sự hấp thu của vitamin E cần phải có acid mật làm chất nhũ hoá. Vào máu, vitamin E liên kết với lipoprotein huyết tương, phân bố rộng rãi vào các mô, tích luỹ nhiều ở gan và các mô mỡ. Thải trừ chủ yếu qua phân.

Tác dụng và cơ chế

Vitamin E có tác dụng chống oxy hoá (ngăn cản oxy hoá các thành phần thiết yếu trong tế bào, ngăn cản tạo thành các sản phẩm oxy hoá độc hại), bảo vệ màng tế bào khỏi sự tấn công của các gốc tự do, nhờ đó bảo vệ được tính toàn vẹn của màng tế bào.

Vitamin E có tác dụng hiệp đồng với vitamin C, selen, vitamin A và các caroten. Đặc biệt vitamin E bảo vệ vitamin A khỏi bị oxy hoá, làm bền vững vitamin A.

Khi thiếu vitamin E có thể gặp các triệu chứng: rối loạn thần kinh, thất điều, yếu cơ, rung giật nhãn cầu, giảm nhạy cảm về xúc giác, dễ tổn thương da, dễ vỡ hồng cầu, dễ tổn thương cơ và tim. Đặc biệt trên cơ quan sinh sản khi thiếu vitamin E thấy tổn thương cơ quan sinh dục, gây vô sinh. Vì vậy ngày nay thường phối hợp vitamin E với các thuốc khác để điều trị vô sinh ở nam và nữ, sẩy thai, rối loạn kinh nguyệt, rối loạn tim mạch...

Tuy nhiên chưa có bằng chứng nào chứng minh các tổn thương trên chỉ là do thiếu vitamin E gây nên và cũng chưa chứng minh được hiệu quả điều trị của vitamin E trên các bệnh này.

Chỉ định

Dùng phòng và điều trị thiếu vitamin E.

Dùng làm thuốc chống oxy hóa (kết hợp với vitamin A, vitamin C và selen) trong các bệnh tim mạch (xơ vữa động mạch, tăng lipoprotein huyết...).

Các chỉ định khác: dùng phối hợp điều trị doạ sẩy thai, sẩy thai liên tiếp, vô sinh, thiểu năng tạo tinh trùng, rối loạn thời kỳ tiền mãn kinh; cận thị tiến triển; thiếu máu tan máu; teo cơ, loạn dưỡng cơ; dùng ngoài để ngăn tác hại của tia cực tím.

Tác dụng không mong muốn

So với vitamin A và vitamin D thì vitamin E ít gây tác dụng không mong muốn hơn. Có thể gặp là buồn nôn, nôn, đầy hơi, tiêu chảy, đau đầu, chóng mặt.

Chế phẩm và liều dùng

– Chế phẩm:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Viên nén, viên bao đường, viên nang mềm chứa 10, 50, 100, 200 và 250mg.

Dung dịch tiêm: 30, 100 và 200mg/mL.

Thuốc mỡ, kem dùng ngoài các loại hàm lượng phối hợp với các thuốc khác.

– Liều dùng:

Người lớn uống 10 – 100mg/24h, tiêm bắp 30 – 200mg/lần/tuần.

Trẻ em: uống 10 – 50mg × 2 – 3 lần/tuần hoặc tiêm bắp 30 – 100mg/tuần.

2.4. Vitamin K

Có 3 loại vitamin K: Vitamin K_1 = Phytonadion (Phylloquinon).

Vitamin K_2 = Menaquinon.

Vitamin K_3 = Menadion.

Khác với hầu hết các vitamin khác, vitamin K (K_1) được tổng hợp một phần ở ruột già.

Các đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị xem phần thuốc tác dụng trên quá trình đông máu.

3. VITAMIN TAN TRONG NƯỚC

3.1. Đặc điểm chung

– Hấp thu trực tiếp qua thành ruột vào máu, không cần chất nhũ hóa.

– Lọc được qua cầu thận và thải trừ qua nước tiểu khi thừa.

– Vì không tích luỹ trong cơ thể nên nói chung ít gây độc.

– Không bền nên dễ thiếu, vì vậy phải bổ sung hàng ngày.

3.2. Vitamin C *(acid ascorbic)*

Nguồn gốc

Vitamin C chủ yếu có trong thực vật (trong các loại rau quả tươi). Trong động vật chỉ có một lượng rất nhỏ. Do không bền bởi nhiệt độ, ánh sáng nên cơ thể rất dễ thiếu vitamin C.

Hiện nay đã tổng hợp được vitamin C.

Dược động học

Vitamin C hấp thu dễ dàng qua niêm mạc ruột non, phân bố tới hầu hết các mô đặc biệt là tuyến yên, thượng thận, não và bạch cầu. Vitamin C không tích luỹ trong cơ thể, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hoá là oxalat và urat.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng và cơ chế

Vitamin C tham gia vào nhiều quá trình chuyển hoá của cơ thể.

- Tham gia tạo colagen và một số thành phần khác tạo nên mô liên kết ở xương, răng, mạch máu. Do đó nếu thiếu vitamin C thành mạch máu không bền, gây chảy máu chân răng hoặc màng xương, sưng nướu răng, răng dễ rụng...
- Tham gia vào các quá trình chuyển hoá của cơ thể như chuyển hóa lipid, glucid, protid.
- Tham gia vào tổng hợp một số chất như các catecholamin, hormon vỏ thượng thận.
- Xúc tác cho quá trình chuyển Fe^{+++} thành Fe^{++} nên giúp hấp thu sắt ở tá tràng (vì chỉ có Fe^{++} mới được hấp thu). Vì vậy, nếu thiếu vitamin C sẽ gây thiếu máu do thiếu sắt.
- Tăng tạo interferon, làm giảm nhạy cảm của cơ thể với histamin, chống stress nên giúp tăng sức đề kháng cho cơ thể.
- Chống oxy hoá bằng cách trung hoà các gốc tự do sản sinh ra từ các phản ứng chuyển hoá, nhờ đó bảo vệ được tính toàn vẹn của màng tế bào (kết hợp với vitamin A và vitamin E).

Chỉ định

Phòng và điều trị thiếu vitamin C (bệnh Scorbut).

Tăng sức đề kháng của cơ thể khi nhiễm khuẩn, nhiễm độc.

Thiếu máu.

Phối hợp với các thuốc chống dị ứng.

Tác dụng không mong muốn

Do vitamin C ít tích luỹ trong cơ thể nên ít gặp tác dụng không mong muốn khi dùng dưới 1g trong ngày. Nếu dùng liên tục liều cao, dài ngày có thể gặp:

- Loét dạ dày, tá tràng, viêm bàng quang và tiêu chảy.
- Tăng tạo sỏi thận và gây bệnh gút do thuốc (do thải nhiều oxalat và urat qua thận).
- Gây hiện tượng "bật lại": khi dùng thường xuyên vitamin C, cơ thể đối phó bằng cách tăng tăng phá hủy; khi ngừng cung cấp đột ngột dễ gặp hiện tượng thiếu.

Tiêm tĩnh mạch liều cao dễ gây tan máu, giảm độ bền của hồng cầu nhất là ở người thiếu men G6PD. Ngoài ra, khi tiêm tĩnh mạch vitamin C cũng dễ bị sốc phản vệ (nguyên nhân có thể do chất bảo quản trong dung dịch tiêm gây ra).

Chế phẩm và liều dùng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Chế phẩm: Viên nén, viên sủi 50, 100, 200 và 500 và 1000mg.

Viên sủi, gói bột sủi 1000mg.

Dung dịch tiêm 5% và 10% ống 1mL, 2mL và 5mL.

Ngoài ra còn có các dạng kẹo ngậm và nhiều dạng thuốc phối hợp với các vitamin khác.

– Liều dùng: Dự phòng: 50 – 100mg/24h.

Điều trị: 200 – 500mg/24h.

Chống stress, tăng sức đề kháng dùng liều cao hơn.

Nói chung không nên dùng quá 1g/24h.

3.3. Vitamin B_1 *(thiamin)*

Nguồn gốc - nhu cầu

Ở thực vật: vitamin B_1 có nhiều trong men bia, cám gạo, mầm lúa mì.

Ở động vật: có nhiều trong thịt, gan, thận, trứng.

Ví dụ:

Cám gạo: 1,6 – 2,4mg/100g	Thịt lợn: 0,39 – 1,5mg/100g
Men bia: 1,2 – 7,0mg/100g	Bột mì: 0,4mg/100g
Thịt bò: 0,03 – 0,09mg/100g	Lòng đỏ trứng: 0,25 – 0,3mg/100g

Vi khuẩn ruột tổng hợp được một lượng nhỏ vitamin B_1.

Hiện nay vitamin B_1 đã được tổng hợp hoá học.

Nhu cầu về vitamin B_1 của cơ thể hàng ngày trung bình từ 1 – 1,5mg. Nhu cầu này tùy thuộc nhiều vào chế độ ăn (ăn nhiều glucid thì nhu cầu tăng).

Dược động học

Vitamin B_1 hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hoá. Mỗi ngày có khoảng 1mg vitamin B_1 được sử dụng. Thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng

Vai trò chủ yếu của vitamin B_1 là tham gia vào quá trình chuyển hoá glucid. Vitamin B_1 là coenzym của enzym decarboxylase, là enzym khử nhóm carboxyl của acid α – cetonic. Vitamin B_1 cũng là coenzym của enzym transketalase là enzym tham gia chuyển hoá nhóm ceton trong chuyển hoá glucid tức là gắn chu trình pentose vào chu trình hexose. Vì vậy khi thiếu vitamin B_1 sẽ gây ứ đọng các chất cetonic trong máu dẫn đến rối loạn chuyển hoá gây bệnh tê phù, suy tim, giãn mạch ngoại biên, viêm dây thần kinh ngoại biên...

Tác dụng không mong muốn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nói chung, vitamin B_1 dễ dung nạp và không tích luỹ trong cơ thể nên không gây thừa. Tác dụng không mong muốn dễ gặp là dị ứng, nguy hiểm nhất là sốc khi tiêm tĩnh mạch, vì vậy không nên tiêm tĩnh mạch vitamin B_1 trừ khi thật cần thiết.

Chỉ định

Phòng và điều trị bệnh Beri – beri.

Điều trị các trường hợp đau nhức dây thần kinh lưng, hông và dây thần kinh sinh ba (phối hợp với vitamin B_6 và B_{12}).

Các trường hợp mệt mỏi, kém ăn, suy dinh dưỡng và rối loạn tiêu hoá.

Chế phẩm và liều dùng

– Chế phẩm (dạng muối hydroclorid):

Viên nén, hàm lượng từ 5 – 500mg. Thuốc tiêm ống 100 và 200mg.

– Liều dùng:

Trị bệnh beri – beri: 40 – 100mg/24h.

Đau dây thần kinh: 100 – 500mg/24h.

3.4. Vitamin B_6 *(pyridoxin)*

Nguồn gốc - nhu cầu

Vitamin B_6 có nhiều trong thịt, gan, thận, men bia, mầm ngũ cốc; trong rau quả cũng có nhưng ít hơn.

Tuy vitamin B_6 tồn tại ở 3 dạng pyridoxin, pyridoxal và pyridoxamin, nhưng vào trong cơ thể cả 3 dạng đều chuyển thành pyridoxal phosphat nhờ enzym pyridoxal kinase. Nhu cầu về vitamin B_6 tăng khi ăn nhiều protid.

Dược động học

Vitamin B_6 dễ hấp thu qua đường tiêu hoá, chuyển hoá ở gan tạo chất chuyển hoá không còn hoạt tính, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

Vitamin B_6 chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hoá acid amin: là coenzym của một số enzym chuyển hoá protein như transaminase, carboxylase, cynureinase, racemase.

– Transaminase trong cơ thể có 2 loại là ALAT và ASAT. Các enzym này chuyển nhóm NH_2 của acid amin để tạo thành acid cetonic.

– Decarboxylase: khử nhóm CO_2 để chuyển acid glutamic thành acid gama – aminobutyric (GABA) là chất dẫn truyền thần kinh loại ức chế. Decarboxylase cũng xúc tác cho phản ứng chuyển histidin thành histamin, tryptophan thành serotonin. Hai chất này có vai trò sinh lý quan trọng trong cơ thể.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Cynureninase: tham gia chuyển hóa tryptopan thành acid nicotinic, vì vậy nếu thiếu vitamin B_6 thường kèm thiếu vitamin PP.
- Racemase: xúc tác cho các phản ứng chuyển các acid amin thành dạng có hoạt tính, tổng hợp acid arachidonic từ acid linoleic và tổng hợp Hem là những chất rất cần thiết của cơ thể.
- Ngoài ra vitamin B_6 còn tham gia vào quá trình chuyển hoá lipid, glucid và chuyển protid thành glucid và lipid.

Khi thiếu vitamin B_6 có thể gây các bệnh ở da và thần kinh như viêm da, lưỡi, khô môi, dễ bị kích thích. Nếu thiếu nặng gây viêm dây thần kinh ngoại biên, thiếu máu, co giật.

Chỉ định

Phòng và điều trị các trường hợp thiếu vitamin B_6.

Phòng và điều trị một số bệnh ở hệ thần kinh do các thuốc khác (như isoniazid) gây ra.

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén từ 5mg - 500mg, dung dịch tiêm 100mg/mL.
- Liều dùng:
  + Phòng bệnh: người lớn 2 – 2,5mg/24h. Trẻ em 0,5 – 2mg/24h.
  + Điều trị: từ 50mg – 1000mg/24h tùy thuộc vào mức độ thiếu.

Không nên dùng đồng thời với L –Dopa vì làm giảm tác dụng của L –Dopa khi điều trị bệnh Parkinson.

3.5. Acid folic *(vitamin B_9)*

Nguồn gốc - nhu cầu

Acid folic có nhiều trong thịt cá, gan, trứng và rau quả tươi nhưng rất dễ bị phân hủy trong quá trình chế biến.

Nhu cầu hàng ngày với người lớn 180 – 200µg, với phụ nữ có thai cần 400µg.

Dược động học

Acid folic trong tự nhiên tồn tại dưới dạng polyglutamat vào cơ thể được thủy phân nhờ carboxypeptidase, bị khử nhờ DHF reductase ở niêm mạc ruột và methyl hoá tạo MDHF, chất này được hấp thu vào máu. Sau khi hấp thu, thuốc phân bố nhanh vào các mô trong cơ thể vào được dịch não tủy, nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng và cơ chế

Trong cơ thể, acid folic được khử thành tetrahydrofolat là coenzym của nhiều quá trình chuyển hoá như:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chuyển serin thành glycin với sự tham gia của vitamin B_6.

Chuyển deoxyuridylat thành thymidylat để tạo ADN – thymin.

Tham gia tổng hợp các nucleotid có nhân purin và pyrimidin do đó ảnh hưởng tới tổng hợp ADN.

Đặc biệt acid folic là chất không thể thiếu cho việc tạo hồng cầu bình thường. Do đó, khi thiếu acid folic gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Chỉ định

Phòng và điều trị các trường hợp thiếu acid folic như thiếu máu hồng cầu to, thiếu máu tan máu.

Bổ sung acid folic cho người đang điều trị bằng các thuốc kháng acid folic (methotrexat), đang điều trị thuốc chống động kinh hydantoin, bệnh nhân sốt rét, phụ nữ mang thai hay khi nhu cầu acid folic tăng...

Tác dụng không mong muốn

Acid folic thường dung nạp tốt, ít tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên có thể gặp ngứa, nổi ban, mày đay hoặc rối loạn tiêu hoá trong khi dùng thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

– Chế phẩm:

Viên nén, viên nang 0,4; 0,8; 1 và 5mg.

Ống tiêm 2,5 và 5mg/mL, tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

– Liều dùng:

+ Điều trị thiếu máu hồng cầu to:

Người lớn và trẻ em trên 1 tuổi: 5mg/24h.

Trẻ em dưới 1 tuổi: 500µg/kg/24h.

+ Bổ sung cho phụ nữ mang thai: 200 - 400µg/24h.

3.6. Vitamin B_{12}

Vitamin B_{12} là tên chung để chỉ các cobalamin hoạt động trong cơ thể như: cyanocobalamin, hydroxocobalamin, methylcobalamin, 5 – deoxyadenosyl cobalamin... trong đó qua trọng nhất là cyanocobalamin và hydroxocobalamin.

Nguồn gốc và nhu cầu

Vitamin B_{12} có chủ yếu có trong động vật như thịt, cá, trứng, gan... Ngoài ra có thể lấy từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces griseus*.

Trong cơ thể, vitamin B_{12} được một số vi khuẩn ruột tổng hợp một lượng nhỏ.

Nhu cầu hàng ngày đối với người lớn khoảng 2µg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

Vitamin B_{12} có thể hấp thu qua đường tiêu hoá, đường tiêm. Tuy nhiên muốn hấp thu qua đường tiêu hoá thì cần có yếu tố nội (là một glycoprotein do tế bào niêm mạc dạ dày bài tiết ra). Vào máu, vitamin B_{12} gắn với transcobalamin II để chuyển tới các mô. Vitamin B_{12} tích trữ nhiều ở gan (khoảng 90%), thần kinh trung ương, tim và nhau thai. Thải trừ nhanh qua nước tiểu, phần lớn thải trừ trong vòng 8 giờ đầu.

Tác dụng và cơ chế

Các cobalamin đóng vai trò là các coenzym đồng vận chuyển, tham gia vào nhiều quá trình chuyển hoá quan trọng của cơ thể, đặc biệt là 2 quá trình sau:

$$5 - \text{methyltetrahydrofolat} + \text{homocystein} \xrightarrow{B_{12}} \text{Methionin} + \text{tetrahydrofolat}$$

Đây là phản ứng liên quan đến chuyển hoá acid folic và tổng hợp ADN nên rất cần cho sự sinh sản của hồng cầu.

$$\text{L} - \text{methylmalonyl} - \text{CoA} \xrightarrow{B_{12}} \text{Succinyl} - \text{CoA}$$

Phản ứng này xảy ra trong chuỗi các phản ứng chuyển hoá các chất ceton để đưa vào chu trình Kreb, cần cho chuyển hoá lipid và hoạt động bình thường của hệ thần kinh.

Khi thiếu vitamin B_{12} gây thiếu máu hồng cầu to và rối loạn thần kinh như: viêm nhiều dây thần kinh, rối loạn cảm giác, vận động khu trú ở chân, tay, rối loạn trí nhớ và tâm thần.

Chỉ định

Thiếu máu ưu sắc hồng cầu to.

Viêm, đau dây thần kinh.

Dự phòng thiếu máu hoặc tổn thương thần kinh ở người cắt dạ dày, viêm ruột mạn.

Ngoài ra còn phối hợp với các vitamin khác khi cơ thể suy nhược, suy dinh dưỡng, trẻ em chậm lớn, phụ nữ mang thai, cho con bú, nhiễm khuẩn, nhiễm độc.

Tác dụng không mong muốn

Có thể gây dị ứng như sốc, mày đay, ngứa, đỏ da... đôi khi rất nặng.

Chống chỉ định

Người bị ung thư do làm tăng tiến triển khối u.

Người mẫn cảm với thuốc.

Chế phẩm và liều dùng

– Chế phẩm:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cyanocobalamin (*Redisol*) ống 30, 100, 500và 1000µg.

Hydroxocobalamin (*Codroxomin*) ống tiêm các hàm lượng từ 50 -5000µg, dạng viên 200, 500 và 1000µg.

Ngoài ra có nhiều dạng chế phẩm phối hợp với vitamin B_1, B_6 (*Nevramin, H5000*) hoặc acid folic, sắt (*Ferrimax*), calci gluconat (*Arphos*)...

– Liều dùng:

Điều trị thiếu máu: khởi đầu 100 – 1000µg/24h, dùng hàng ngày hoặc cách ngày, liên tục trong 1 – 2 tuần; duy trì: 100 – 1000µg/lần/tháng.

Điều trị viêm dây thần kinh: thường phải dùng liều cao và dùng dạng tiêm từ 500 – 5000µg/ngày.

3.7. Vitamin B_2 *(riboflavin)*

Nguồn gốc và nhu cầu

Vitamin B_2 có nhiều trong cám, sữa và các sản phẩm sữa, men bia, thịt, lòng trắng trứng, rau quả tươi.

Ở người, vi khuẩn ruột tổng hợp được một phần.

Hiện nay chủ yếu dùng vitamin B_2 tổng hợp.

Tác dụng

Vitamin B_2 là coenzym của khoảng 20 loại enzym khác nhau, tham gia vào các phản ứng oxy hoá khử cacbohydrat và acid amin. Quan trọng hơn cả là coenzym của 2 enzym: Flavin mononucleotid (FMN) và Flavin adenin nucleotid (FAD) là dạng coenzym hoạt động cần cho sự hô hấp của mô.

Vitamin B_2 tham gia vào quá trình hô hấp ở tế bào, chuyển hoá glucid, protid và lipid.

Ngoài ra còn có vai trò quan trọng trong việc điều hoà chức phận thị giác, dinh dưỡng da và niêm mạc.

Nếu thiếu B_2 sẽ gây tổn thương da và niêm mạc: lưỡi đỏ, sẫm, nứt, loét miệng, mũi và tổn thương mắt.

Tuy nhiên các triệu chứng thiếu vitamin B_2 thường không điển hình vì thiếu vitamin B_2 thường đồng thời thiếu một số chất khác như sắt, vitamin PP, vitamin B_1.

Chỉ định

Các trường hợp thiếu B_2 gây tổn thương da, niêm mạc, viêm giác mạc mắt, viêm kết mạc, loét miệng, suy nhược, mệt mỏi, chậm lớn, sút cân...

Thường dùng phối hợp với vitamin PP.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm: viên nén 5, 250mg. Ống tiêm 10mg.
- Liều dùng: 5 – 30mg/ngày chia thành các liều nhỏ.

3.8. Vitamin PP *(niacin, vitamin B_3)*

Vitamin PP (Pellagre prevention).

Niacin là acid nicotinic. Chất hay dùng làm thuốc là nicotinamid.

Vitamin PP có nhiều trong gan, thận, thịt cá, ngũ cốc, men bia và các loại rau xanh.Trong cơ thể, vi sinh vật ruột tổng hợp được một lượng nhỏ vitamin PP.

Vitamin PP hấp thu được qua đường uống, khuyếch tán vào các mô, tập trung nhiều ở gan. Chuyển hoá và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Tác dụng

Vitamin PP là thành phần của 2 coenzym quan trọng là NAD (Nicotinamid – Adenin – Dinucleotid) và NADP (Nicotinamid – Adenin – Dinucleotid – Phosphat). Các coenzym này tham gia vận chuyển hydro và điện tử trong các phản ứng oxy hoá khử. Do đó có vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hoá cholesterol, acid béo và tạo năng lượng ATP cung cấp cho chuỗi hô hấp tế bào. Khi dùng liều cao niacin có tác dụng làm giảm LDL và tăng HDL, gây giãn mạch ngoại vi.

Thiếu vitamin PP sẽ gây ra các triệu chứng như chán ăn, suy nhược dễ bị kích thích, viêm lưỡi, viêm miệng, viêm da đặc biệt là viêm da vùng hở như mặt, chân, tay. Khi thiếu nặng sẽ gây ra triệu chứng điển hình là viêm da, tiêu chảy và rối loạn thần kinh, tâm thần (đây là 3 triệu chứng điển hình của bệnh Pellagra).

Tác dụng không mong muốn

Niacin PP gây giãn mạch ở mặt và nửa trên cơ thể gây nên cơn bốc hoả, buồn nôn, đánh trống ngực. Các tác dụng này xuất hiện ngay sau khi dùng thuốc và sẽ tự hết sau 30 – 40 phút. Nicotinamid không gây tác dụng này.

Chỉ định

Phòng và điều trị bệnh Pellagra.

Các rối loạn tiêu hoá và rối loạn thần kinh (phối hợp với thuốc khác).

Tăng lipid huyết, tăng cholesterol, xơ vữa động mạch (phối hợp với thuốc khác): dùng niacin (acid nicotinic).

Chế phẩm và liều dùng

- Chế phẩm:

Viên nén, viên nang 25 – 750mg.

Cồn ngọt 50mg/5mL.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dung dịch tiêm 100mg/mL.

Có trong thành phần của nhiều biệt dược phối hợp.

- Liều dùng:

Phòng bệnh: 50 – 200mg/24h.

Điều trị: 200 – 500mg/24h.

3.9. Vitamin B_5 *(acid pantothenic)*

Nguồn gốc

Acid pantothenic có nhiều trong lòng đỏ trứng gà, thận, gan và thịt bò.

Thuốc dễ hấp thu qua đường tiêu hoá. Phân phối tới tất cả các mô, không bị phân hủy trong cơ thể. Thải trừ qua nước tiểu.

Tác dụng

Pantothenic là thành phần quan trọng của coenzym A. Coenzym A là đồng yếu tố cho những phản ứng oxy hoá nhóm hydrat cacbon, tái tạo glucose, phân hủy acid béo, tổng hợp sterol, hormon steroid, porphyrin.

Ngoài ra còn có vai trò trong định vị tế bào, sự ổn định và hoạt tính của protein.

Không thấy hiện tượng thiếu acid pantothenic ở người, chủ yếu gặp thiếu coenzym A. Khi thiếu coenzym A có các triệu chứng như thoái hoá thần kinh, thiểu năng tuyến thượng thận với các triệu chứng mệt mỏi, nhức đầu, rối loạn giấc ngủ, đau bụng, đầy hơi, dị cảm tay chân, co thắt cơ.

Acid pantothenic thường phối hợp trong các chế phẩm đa sinh tố, các sản phẩm dinh dưỡng.

3.10. Vitamin B_8 *(vitamin H, biotin)*

Nguồn gốc

Biotin có nhiều trong gan bò, sữa bò, cá, lòng đỏ trứng, chuối, khoai tây...

Trong cơ thể vitamin H được tổng hợp một phần nhờ vi khuẩn ruột

Hiện đã tổng hợp được bằng phương pháp hoá học.

Tác dụng

Biotin có vai trò rất quan trọng trong chuyển hoá cacbonhydrat và lipid, là đồng yếu tố cho các phản ứng cacboxyl hóa các chất pyruvat, acetyl coenzym A...

Biotin tham gia vào các phản ứng hoạt hoá và vận chuyển CO_2 gồm 2 giai đoạn: tạo phức hợp CO_2 – biotin – enzym; vận chuyển CO_2 đến chất nhận.

Các quá trình này giúp cho sự chuyển hoá cacbohydrat và tổng hợp acid béo ngoài ti thể, tạo điều kiện thuận lợi cho tích luỹ mỡ ở gan. Như vậy chức năng chính của biotin là tham gia chuyển hoá mỡ, chống tiết mỡ và bã nhờn ở da, dinh dưỡng da và niêm mạc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Khi thiếu biotin gây viêm da, viêm lưỡi, đau cơ, mệt mỏi, chán ăn thiếu máu, tăng tiết mỡ ở da, rụng tóc...

Chỉ định

Trị các bệnh da: tăng tiết bã nhờn, trứng cá, viêm lưỡi, miệng.

Trị hói đầu (phối hợp với thuốc khác).

Chế phẩm và liều dùng

Viên nén 5mg, ống tiêm 5mg/mL. Dùng 5 – 20mg/24h.

3.11. Các vitamin tan trong nước khác

Carnitin

Carnitin có nhiều trong thịt và sữa. Trong cơ thể được tổng hợp từ gan và thận.

Carnitin có tác dụng oxy hoá các acid béo, tham gia vận chuyển các chất béo này tới ty thể để tạo năng lượng. Làm dễ dàng quá trình chuyển hoá kị khí của glucid, tăng khả năng phosphoryl hoá và kích thích thải trừ các acid hữu cơ.

Thiếu cartinin gây các rối loạn chuyển hoá lipid làm rối loạn cơ vân và cơ tim, chức năng gan và hạ đường huyết khi đói.

Vitamin P

Vitamin P bao gồm nhiều chất thuộc nhóm flavonoid, có nhiều trong hoa hoè, chè xanh và các loại cam quýt.

Tác dụng cơ bản của vitamin P là làm giảm tính thấm thành mạch và giảm độ giòn của mạch máu. Cùng với vitamin C nó tham gia vào phản ứng oxy hoá khử. Vitamin P thường dùng phối hợp với vitamin C để điều trị các bệnh có kèm theo tăng tính thấm thành mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 18

HISTAMIN VÀ THUỐC KHÁNG HISTAMIN

MỤC TIÊU

1. *Phân loại được các thuốc kháng histamin.*
2. *Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, chỉ định chung của các thuốc kháng histamin H_1.*
3. *Trình bày được đặc điểm dược động học, tác dụng, cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, chống chỉ định của các thuốc kháng histamin H_1 được đề cập đến trong bài.*
4. *So sánh được tác dụng và tác dụng không mong muốn của các thuốc kháng histamin H_1 thế hệ 1 với các thuốc kháng histamin H_1 thế hệ 2.*

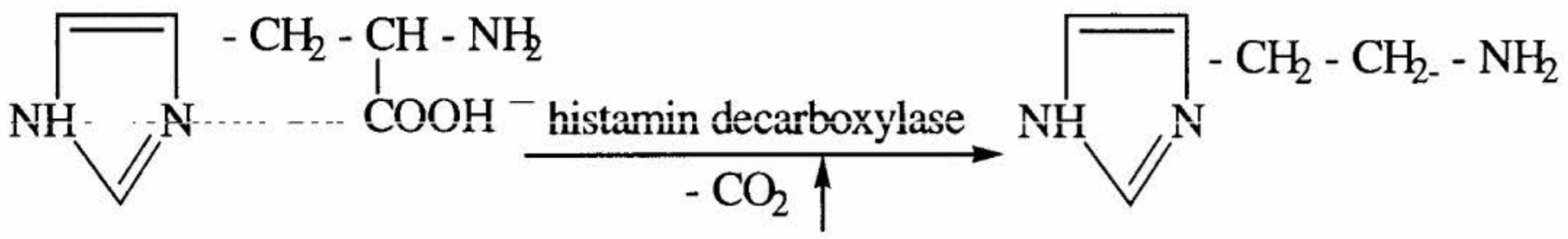
1. HISTAMIN

1.1. Đại cương

1.1.1. Nguồn gốc

Histamin có nghĩa là amin ở mô (histos), chúng có mặt ở khắp các mô trong cơ thể loài có vú.

1.1.2. Công thức hoá học



Histidin
Tổng hợp từ 1907

Histamin
(β - aminoethyl imidazol)

Hình 18.1. Phản ứng tạo histamin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.2. Dược động học

1.2.1. Hấp thu

- Khi uống histamin hầu như không được hấp thu vì bị phá huỷ ở đường tiêu hoá và chuyển hoá qua gan.
- Khi tiêm thuốc được hấp thu rất nhanh vì gây giãn mạch và tăng tính thấm nơi tiêm.

Tiêm trong da gây ra phản ứng đặc trưng do gây phù nề và tăng tính thấm, đồng thời histamin cũng là tác nhân gây đau.

1.2.2. Phân bố

- Người ta tìm thấy histamin ở khắp các mô trong cơ thể nhưng sự phân bố của chúng không đồng đều (từ dưới 1µg/g đến 100µg/g - H_1).
- Histamin phân bố chủ yếu ở các mô phổi, ruột, da, đó là nơi mà lượng tế bào mast có tương đối nhiều. Một số mô không chứa các tế bào mast nhưng vẫn có mặt histamin như: não, biểu bì.
- Nồng độ của histamin trong máu và trong các dịch khác của cơ thể nói chung rất thấp, nhưng ở dịch não tuỷ của người lượng histamin có cao hơn. Nồng độ của histamin trong máu vào khoảng 50- 60µg/ lít.

1.2.3. Chuyển hoá và thải trừ

Trong cơ thể sau khi được hình thành, histamin hoặc là được dự trữ hoặc mau chóng bị mất tác dụng và đào thải qua nước tiểu.

Histamin được dự trữ nhiều nhất trong các tế bào mast ở các mô và trong các hạt bài tiết của tế bào ưa base. Ở trong các hạt này, histamin tồn tại dưới dạng phức hợp histamin – heparin bằng lực hút tĩnh điện. Từ đây histamin sẽ được giải phóng khi cần thiết qua một vài cơ chế khác nhau.

Có 2 quá trình chuyển hoá quan trọng nhất của histamin trong cơ thể:

- Histamin chịu sự tác động của enzym Histamin – N – Methyl – transferase và chuyển thành N – Methyl – Histamin sau đó N – Methyl – Histamin chịu tác dụng của MAO tạo thành N – Methyl – Imidazol acetic acid.

  Phản ứng này có thể ngăn chặn bằng các yếu tố ức chế enzym MAO.
- Histamin chịu tác dụng của enzym diamin oxidase (DAO) tạo thành imidazol acetic acid.

Các sản phẩm chuyển hoá của histamin, có ít hoặc không có hoạt tính cùng với một phần histamin tự do được bài tiết vào nước tiểu và thải trừ ra ngoài.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.3. Tác dụng và cơ chế tác dụng

Histamin là một amin có hoạt tính sinh học mạnh giữ nhiệm vụ chính trong những phản ứng dị ứng và phản ứng quá mẫn. Ngoài ra, histamin còn có tác dụng điều hoà sự bài tiết dịch vị và có tác dụng như là một chất dẫn truyền thần kinh.

1.3.1. Cơ chế tác dụng

Histamine phát huy tác dụng thông qua Receptor của histamin. Có 3 loại receptor histamin là H_1, H_2, và H_3. H_1 và H_2 là những receptor hậu synap, trong khi H_3 là receptor tiền synap, có nhiều ở não. Sự phân bố receptor và cơ chế tác dụng của receptor được tổng kết qua bảng sau.

Loại Receptor	Phân bố	Cơ chế tác dụng
H_1	Cơ trơn, tế bào nội mô, não	↑ IP_3, DAG
H_2	Nội mô dạ dày, cơ tim, tế bào Mast, não	↑ AMP_v
H_3	Tiền synap: não, đám rối TK ruột, các tế bào TK khác	Receptor cặp đôi Protein G

- *Trên thần kinh trung ương*

Histamin là một chất có vai trò quan trọng trong các phản ứng đau và ngứa do kích thích vào tận cùng của dây thần kinh cảm giác. Tác dụng này thông qua receptor H_1. Receptor H_3 tiền synap đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa giải phóng các chất truyền đạt thần kinh ở thần kinh trung ương. Các chất chủ vận H_3 làm giảm giải phóng histamin, norepinephrin, dopamin, 5-HT và trong một số nghiên cứu còn thấy làm giảm giải phóng acetylcholin ở một số vùng trên não. Các receptor này có thể có vai trò tương tự ở thần kinh ngoại vi.

- *Trên hệ tim mạch*

Tác dụng của histamin trên tim mạch thông qua cả receptor H_1và H_2 khi dùng liều cao, bởi vì thực tế cho thấy sự kết hợp các thuốc phong bế cả receptor H_1và H_2 có hiệu quả ngăn ngừa tác dụng của histamin hơn là thuốc phong bế một receptor đơn thuần. Tuy nhiên, trên người, tác dụng của histamin ở liều thấptên tim mạch thường bị đối kháng bởi thuốc kháng receptor H_1đơn thuần.

– *Giãn mạch*

Với mao mạch, histamin gây giãn mạch mạnh qua cả 2 loại receptor H_1 & receptor H_2, tác dụng qua receptor H_1 nhanh và ngắn, qua receptor H_2 xuất hiện chậm nhưng kéo dài.

– *Tăng tính thấm mao mạch*

Đây là tác dụng cổ điển của histamin, qua receptor H_1 của hệ vi tuần hoàn đặc biệt là tiểu tĩnh mạch sau mao mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Histamin gây tăng tính thấm của các mô, làm thoát huyết tương ra khỏi thành mao mạch gây phù nề, ngứa, phát ban, viêm .

Cơ chế: histamin làm co các tế bào nội mô, làm cho khoảng gian bào tăng lên, để lộ ra các màng đáy khiến protein huyết tương và các tế bào máu (chủ yếu là bạch cầu) đi qua một cách dễ dàng.

– *Trên tim*

Histamin có tác dụng trực tiếp trên tim, làm tăng lực co bóp của cả cơ nhĩ và cơ thất, làm tăng nhịp tim do nó thúc đẩy sự khử cực thì tâm trương. Histamin cũng có tác dụng làm chậm sự dẫn truyền nhĩ thất.

– *Trên huyết áp*

Histamin gây giãn mạch nên gây hạ huyết áp. Mức độ hạ huyết áp phụ thuộc vào liều dùng. Do hạ huyết áp, cơ thể có phản xạ tăng áp nên tim đập nhanh, thượng thận tăng tiết catecholamin.

Sốc do histamin: Khi histamin được đưa vào cơ thể một lượng lớn hoặc được giải phóng trong các phản ứng quá mẫn (ví dụ do bị dị ứng penicillin) thì sẽ gây ra hạ huyết áp trầm trọng do các mạch máu nhỏ bị giãn, tính thấm mao mạch tăng, mất protein huyết tương, thoát dịch nội bào, giảm thể tích máu dẫn đến tình trạng choáng.

• *Trên cơ trơn*

Histamin chủ yếu gây co cơ trơn rất mạnh do kích thích receptor H_1 trên thành cơ trơn.

– *Cơ trơn đường hô hấp*

Với một liều nhỏ histamin cũng có thể gây co thắt cơ trơn khí phế quản, làm xuất hiện các cơn khó thở giống cơn hen phế quản. Tác dụng này xuất hiện mạnh trên bệnh nhân hen phế quản.

– *Cơ trơn đường tiêu hoá*

Histamin gây tăng co bóp cơ trơn dạ dày, ruột, liều cao gây co thắt dạ dày, ruột dẫn tới đau bụng hoặc ỉa chảy.

– *Với các cơ trơn khác*

Histamin cũng gây tăng co bóp các cơ trơn tiết niệu, sinh dục, mống mắt... tuy nhiên tác dụng không mạnh, không đặc trưng. Ở một số loài vật, histamin làm tăng co bóp cơ trơn tử cung nhưng tử cung người có thai thì không hoặc rất ít bị ảnh hưởng.

• *Trên tuyến ngoại tiết*

Histamin có tác dụng kích thích các tuyến gây tăng tiết, đặc biệt kích thích receptor H_2 ở tế bào thành dạ dày gây tăng tiết dịch vị: tăng thể tích, tăng lượng acid hydrochlorid và lượng men pepsin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế: histamin làm tăng lượng AMP vòng, tăng hoạt động của các AMP vòng, kết quả làm tăng bài tiết acid trong tế bào thành dạ dày.

Tác dụng này của histamin không bị đối kháng với các thuốc kháng histamin tổng hợp loại kháng H_1.

Ở nồng độ cao, histamin gây tăng bài tiết hormon tuỷ thượng thận.

1.4. Chỉ định

Histamin ít được dùng trong điều trị, chủ yếu được dùng trong phòng thí nghiệm.

- Kích thích tiết dịch vị để lấy dịch vị làm xét nghiệm: tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 0,25 – 1mg, sau 30 phút lấy dịch vị.
- Histamin phosphat được dùng làm test chẩn đoán bệnh hen phế quản và phản ứng dị ứng ở da.
- Người ta cũng dùng histamin và đồng phân của nó là betazole để đánh giá khả năng bài tiết của acid dạ dày trong các bệnh:
  + Viêm teo dạ dày.
  + Thiếu máu ác tính.
  + K dạ dày.
  + Loét dạ dày – tá tràng.
  + Hội chứng Zollinger – Ellison.
- Dùng chẩn đoán bệnh u tế bào ưa chrom.

2. THUỐC KHÁNG HISTAMIN H_1

2.1. Đại cương

Tác dụng kháng histamin được xác định lần đầu tiên vào năm 1937 do Bovet và Staub.

Năm 1944, Bovet và cộng sự đã mô tả chất pyrilamin maleat.

Năm 1950, diphenhydramin và tripelenamin được phát hiện.

Năm 1980, người ta tìm ra các thuốc kháng histamin không gây an thần.

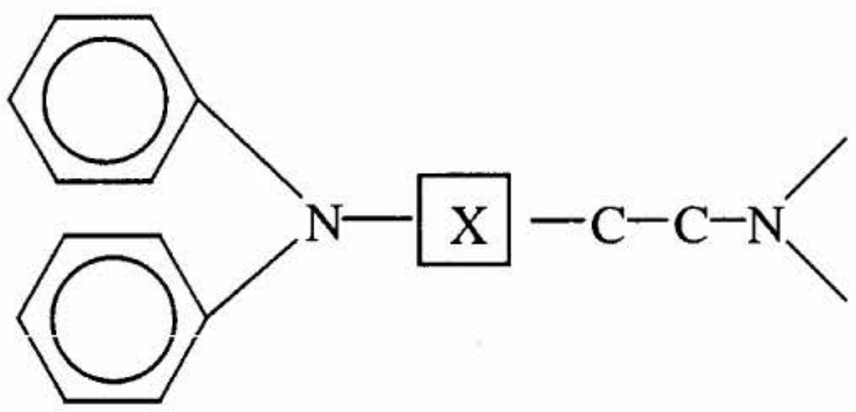
Tác dụng của histamin được phóng thích trong cơ thể có thể bị làm mất đi bởi những lý do sau:

- Nhờ các chất đối kháng sinh lý học đặc biệt.
- Các yếu tố ngăn cản sự giải phóng histamin.
  + Các yếu tố làm bền vững tế bào mast.
  + Các chất kháng histamin.

Trong phần này chúng ta đề cập đến các thuốc kháng histamin H_1.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.2. Cấu trúc và phân loại các thuốc kháng H_1



X là 1 nguyên tử C; O_2; liên kết – C – O – hoặc không có

Hình 18.2. Cấu trúc phân tử của thuốc kháng histamin H_1

Các thuốc kháng H_1 được chia làm hai thế hệ (xem bảng 18.1)

- *Thế hệ 1 gồm 5 nhóm*

  (1) Ethanolamin: diphenhydramin; doxylamin; dimenhydrinat.

  (2) Ethylendiamin: mepramin; methapyrilen; tripelenamin; thonzylamin.

  (3) Alkylamin: chlopheniramin; phenyramin; tolpropamin.

  (4) Piperazin: buclizin; cyclizin; oxatomid; cinarizin.

  (5) Phenothiazin: promethazin; propiomazin; dimethothiazin...

- *Thế hệ 2 gồm 3 nhóm*

  (1) Alkylamin: Acryvastin

  (2) Piperazin: Cetirizin

  (3) Piperidin: Astemizol, loratadin

2.3. Dược động học

- Các thuốc kháng H_1 là những amin hoà tan trong lipid, phần lớn chúng giống nhau về hấp thu và phân bố trong cơ thể.

– Hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, sau 15 – 30 phút có tác dụng, đạt nồng độ tối đa sau 2 giờ, kéo dài 3 – 6 giờ (một số thuốc kháng histamin thế hệ 2 có thể kéo dài đến 20 giờ).

– Phân bố khắp các tổ chức của cơ thể kể cả thần kinh trung ương, sự khác nhau cơ bản giữa các thế hệ của các thuốc kháng histamin H_1 là mức độ ức chế thần kinh trung ương gây tác dụng an thần (thuốc kháng H_1 thế hệ 2 do liên kết protein huyết tương tỷ lệ cao nên khó qua hàng rào máu não vì vậy ít gây tác dụng an thần gây ngủ hơn).

– Phần lớn các thuốc kháng histamin H_1 được chuyển hoá ở gan thành các chất không có hoạt tính, tuy nhiên một số thuốc kháng H_1 thế hệ 2 được chuyển hoá tạo ra các chất có hoạt tính như Terfenadin chuyển hoá thành fexofenadin còn tác dụng, hydroyzin chuyển hoá thành cetirizin,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ebastine thành cerebastine. Hiện nay có xu hướng dùng luôn các chất chuyển hoá có hoạt tính của các thuốc kháng H_1 thế hệ 2 để hạn chế tác dụng không mong muốn trên tim mạch.

- Thải trừ chủ yếu qua thận (một số ở dạng không chuyển hoá). Một số kháng H_1 thế hệ 1 có thời gian bán thải khoảng 20 giờ nhưng chỉ ở người lớn, còn ở trẻ em thì ngắn hơn, cho nên khi cho trẻ em uống thuốc cần chia làm nhiều lần.

2.4. Tác dụng và cơ chế

- *Tác dụng kháng histamin thực thụ*

- Trên mạch và huyết áp: làm mất tác dụng giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch của histamin trên mao mạch nên làm giảm hoặc mất các phản ứng viêm và dị ứng, giảm phù, giảm ngứa.
- Trên cơ trơn: làm giảm các cơn co thắt cơ trơn đường tiêu hoá nên giảm đau bụng do dị ứng.
  + Cơ trơn hô hấp: Tác dụng đối kháng xuất hiện chậm và không triệt để, do đó không dùng để cắt cơn hen được, mà khi đó phải dùng các thuốc đặc trị như theophyllin, epinephrin, cromolyn natri.
  + Cơ trơn mạch máu: ức chế tác dụng co mạch của histamin.

Các tác dụng này đều chỉ phát huy tốt nếu dùng dự phòng, còn khi histamin đã tiết ra thì hàng loạt chất trung gian hoá học khác cũng sẽ giải phóng, khi đó các thuốc kháng H_1 sẽ không đối kháng được.

- Trên tuyến ngoại tiết: ức chế sự bài tiết của nước bọt, nước mắt... liên quan đến histamin.

- *Cơ chế*

Các thuốc kháng H_1 đối kháng cạnh tranh với histamin tại receptor H_1 của tế bào đích, vì vậy nó ngăn được tác dụng của histamin lên tế bào đích.

- *Trên hệ thần kinh trung ương*

Phần lớn các thuốc kháng H_1 thế hệ 1 đều có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương gây an thần, tuy nhiên mức độ tác dụng không giống nhau giữa các thuốc và các cá thể. Dẫn xuất phenothiazin và ethanolamin gây tác dụng an thần mạnh hơn, trong khi tác dụng này ở dẫn xuất piperazin lại yếu. Các thuốc kháng H_1 thế hệ 2 hầu như không có tác dụng này.

- Ở liều điều trị, đôi khi có thể thấy tác dụng kích thích thần kinh trung ương xảy ra, đặc biệt là ở trẻ nhỏ khiến bệnh nhân bồn chồn, khó ngủ
- Ở liều rất cao (liều độc) tác dụng kích thích thần kinh trung ương sẽ thấy rõ hơn, thậm chí có thể gây co giật và hôn mê.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Kháng cholinergic*

Các thuốc kháng H_1 thế hệ 1 có tác dụng này ngay ở liều điều trị, do đó được dùng tốt để chống nôn, chống say tàu xe và phối hợp để điều trị Parkinson. Một số thuốc có thể được dùng để chống nôn cho phụ nữ có thai.

- *Kháng α – adrenergic*

Một số thuốc kháng H_1, đặc biệt là dẫn xuất phenothizin (promethazin) có tác dụng ức chế α – Adrenergic nên có thể gây giãn mạch, hạ huyết áp thế đứng.

- *Kháng serotonin*

Một số thuốc kháng H_1 thế hệ 1 có tác dụng kháng serotonin (điển hình là cyproheptadin), do đó có thể dùng để điều trị hội chứng serotonin (xem bài thuốc chống trầm cảm, sách Dược lý 1) hoặc dùng ngắn hạn để tăng cảm giác thèm ăn.

- *Gây tê tại chỗ*

Một số thuốc kháng H_1 có tác dụng gây tê tại chỗ, đặc biệt là promethazin và diphenhydramin. Các thuốc này phong bế kênh Na^+ ở mặt trong màng tế bào, tương tự như procain hoặc lidocain, có thể gây tê tại chỗ cho những bệnh nhân dị ứng với thuốc tê thông thường.

2.5. Chỉ định

- Chống dị ứng: viêm mũi dị ứng; nổi mề đay; ban da, viêm da dị ứng; viêm da tiếp xúc, phù mạch; các trường hợp bị côn trùng cắn và nhiễm độc dây thường xuân, các tình trạng ngứa do dị ứng. Các thuốc kháng histamin thường là lựa chọn hàng đầu để điều trị các trường hợp dị ứng và thường mang lại hiệu quả tốt, Tuy nhiên, với các trường hợp hen phế quản và phù mạch thần kinh, ngoài vai trò của histamin còn có sự tham gia của nhiều chất trung gian hoá họckhác nên tác dụng của các thuốc kháng histamin trong những trường hợp này bị hạn chế.
- Chống say tàu xe, máy bay (cinarizin, dimenhydrinat, promethazin, diphenhydramin).
- Chống nôn do dùng các thuốc điều trị ung thư: diphenhydramin.
- Chống nôn sau phẫu thuật: Cyclizin, promethazin.
- Hội chứng Meinère: cinarizin
- Buồn nôn và nôn trong thai nghén (nhóm phenothiazin).
- Phối hợp để điều trị ho (promethazin, diphenhydramin).
- Tiền mê: phenothiazin, cyclizin
- Cảm cúm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.6. Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất của thuốc kháng histamin H_1 thế hệ 1 là gây ngủ, an thần và kháng cholinergic. Thế hệ 2 ít gặp tác dụng này.
- Tác dụng an thần của kháng H_1 thế hệ 1 gây nguy hiểm cho người sử dụng thuốc khi lái tầu, xe, làm việc trên cao, công việc cần sự tỉnh táo.
- Các kháng H_1 thế hệ 1 làm tăng tác dụng của rượu và các thuốc ức chế thần kinh trung ương, gây chóng mặt, mệt mỏi, mất sự phối hợp nhịp nhàng, ù tai, bồn chồn, tăng co giật (động kinh) ở trẻ em. ở cùng liều điều trị, các kháng H_1 thế hệ 2 ít gây tác dụng không mong muốn hơn.
- Trên hệ tiêu hoá: ăn kém ngon, nôn, buồn nôn, tiêu chảy (thường do kháng H_1 thế hệ 1 gây nên).
- Các kháng H_1 thế hệ 1 có tác dụng kháng cholinergic nên gây khô miệng, họng và mũi. Ngoài ra còn gây căng ngực, hồi hộp, đau đầu, khó tiêu. Các tác dụng không mong muốn này không gặp ở các kháng H_1 thế hệ 2.
- Gây hiện tượng xoắn đỉnh có liên quan tới điều trị bằng terfenadin, nhất là bệnh nhân đang điều trị bằng kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ: erythromycin), các thuốc nhóm chống nấm như ketoconazol; có thể gây kéo dài khoảng QT dẫn đến loạn nhịp tâm thất.

2.7. Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú.

U xơ tiền liệt tuyến.

Nhược cơ.

Tăng nhãn áp.

2.8. Các thuốc trong nhóm

2.8.1. Diphenhydramin

Thuộc nhóm ethanolamin. Có tính chất giống như hầu hết các kháng H_1 khác.

Dược động học

Hấp thu tốt khi dùng đường uống. Phân bố đến hầu hết các cơ quan, xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương, tuần hoàn rau thai và sữa mẹ. Chuyển hoá qua gan. Thời gian bán thải khoảng 4 giờ.

Diphenhydramin và một số thuốc liên quan khác có thể gây cảm ứng men chuyển hoá giống như bacbituric. Khi dùng liều nhắc lại, thời gian tác dụng có thể rút ngắn và có thể xảy ra tương tác thuốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng

Chống nôn, gây tê tại chỗ, an thần. Ngoài ra còn có tác dụng kháng muscarinic giống như atropin.

- Trên hô hấp:
  + Giãn cơ trơn khí phế quản do đối kháng tác dụng co cơ trơn phế quản của histamin.
  + Giảm tiết dịch đường hô hấp, một phần do tác dụng kháng histamin, một phần do tác dụng kháng muscarinic.
- Trên mạch: gây co mạch làm giảm đau, giảm ngứa.
- Trên hệ thần kinh trung ương: có tác dụng an thần, với liều cao kích thích thần kinh trung ương. Đây thường là tác dụng không mong muốn.
- Gây tê: diphenhydramin có tác dụng gây tê tại chỗ.
- Tác dụng khác: giãn đồng tử, liệt cơ thể mi, tăng nhịp tim, giảm sự bài tiết nước tiểu. Tác dụng này giống như của atropin và phần lớn là tác dụng không mong muốn.

Chỉ định

Chữa dị ứng do mọi nguyên nhân (thuốc, mỹ phẩm, thức ăn, thời tiết...) Được dùng để làm giảm các triệu chứng của cơn hen phế quản mãn tính.

Chế phẩm và liều dùng

- Người lớn:
  + Uống: 20 – 50mg × 3 lần/24h dạng viên nén hoặc viên bọc đường 10mg.
  + Tiêm bắp: 10 – 20mg × 2 lần/24h dạng thuốc tiêm ống 10mg/1mL.
- Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch: 10 – 20mg/ lần, pha với dung dịch NaCl Trẻ em: uống 10 – 20mg × 3 lần/24h dạng viên nén hoặc viên bọc đường 10mg.

2.8.2. Loratadin

Loratadin là thuốc kháng histamin 3 vòng có tác dụng kéo dài đối kháng chọn lọc trên thụ thể H_1 ngoại biên và không có tác dụng trên thần kinh trung ương.

Dược động học

Hấp thu nhanh sau khi uống. Tác dụng kháng histamin xuất hiện trong vòng 1 – 4 giờ, đạt tối đa sau 8 – 12 giờ, và kéo dài hơn 24 giờ. đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 1,5 giờ. Liên kết protein huyết tương 97%. ở liều điều trị thuốc không qua được hàng rào máu não nên không phân bố vào não. Thuốc chuyển hoá qua gan lần đầu thành sản phẩm chủ yếu là descarboethoxyloratadin, là chất chuyển hoá có tác dụng dược lý. Khoảng 80%

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tổng liều thải trừ qua nước tiểu và qua phân ngang nhau dưới dạng đã chuyển hoá. Thời gian bán thải của thuốc là 17 giờ, tăng lên ở người cao tuổi và người xơ gan.

Tác dụng

Làm nhẹ bớt triệu chứng của viêm mũi và viêm kết mạc dị ứng do giải phóng histamin. Còn có tác dụng chống ngứa và nổi mày đay. Không có tác dụng bảo vệ hoặc trợ giúp với trường hợp giải phóng histamin nặng như choáng phản vệ. Thuốc không có tác dụng an thần. ít có tác dụng phụ trên thần kinh trung ương so với các thuốc kháng H_1 thế hệ II khác. Loratadin dùng ngày một lần, là thuốc được lựa chọn đầu tiên để điều trị viêm mũi dị ứng và mày đay dị ứng.

Tác dụng không mong muốn

Khi dùng với liều lớn hơn 10mg hàng ngày có thể xảy ra một số tác dụng không mong muốn như: đau đầu, khô miệng, chóng mặt, khô mũi, hắt hơi, viêm kết mạc...

Chỉ định

Viêm mũi dị ứng. Viêm kết mạc dị ứng.

Ngứa và mày đay có liên quan đến histamin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Suy gan.

Khi dùng loratadin có nguy cơ khô miệng, đặc biệt ở người cao tuổi, và tăng nguy cơ sâu răng. Do đó, cần phải vệ sinh răng miệng sạch sẽ khi dùng loratadin. Với phụ nữ có thai, chỉ dùng loratadin khi cần thiết, với liều thấp và trong thời gian ngắn. Loratadin và chất chuyển hoá của nó tiết vào sữa mẹ, vì vậy phụ nữ đang cho con bú nếu cần dùng thuốc nên dùng liều thấp và trong thời gian ngắn.

Tương tác thuốc

Khi dùng loratadin cùng một số thuốc như cimetidin, ketoconazol, Erythromycin sẽ làm tăng nồng độ của loratadin trong huyết tương.

Liều dùng, cách dùng

- Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: 10mg/ 24 giờ.
- Có thể dùng dạng viên nén 10mg, siro 1mg/ml, viên nén *Claritin – D* (10mg loratadin + 240mg pseudoephedrin sulphat)
- Trẻ em từ 2 – 12 tuổi:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trọng lượng cơ thể >30 kg: 10ml (1mg/ml) siro loratadin/24 giờ.

Trọng lượng cơ thể <30 kg: 5ml (1mg/ml) siro loratadin/24 giờ.

- An toàn và hiệu quả khi dùng loratadin cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.
- Người bị suy gan hoặc suy thận nặng: Dùng liều ban đầu 10mg (viên nén hoặc siro), cứ 2 ngày dùng một lần.

Bảng 18.1. Liều dùng của một số thuốc kháng histamin H_1

Tên phân nhóm, tên thuốc	Biệt dược	Thời gian tác dụng (giờ)	Liều 1 lần ở người lớn
THẾ HỆ I			
1. Nhóm ethanolamin			
Carbinoxamin	*Cardec*	3 - 6	4 - 8mg
Clemastin fumarat	*Tavist*	12 - 24	1,36 - 2,68mg
Diphenhydramin hydrochlorid	*Benadryl*	4 - 6	25 - 50mg
Dimenhydrinat	*Dramamin*	4 - 6	50 - 100mg
2. Nhóm ethylenediamin			
Pyrilamin maleat	*Nisaval*	4 - 6	25 - 50mg
Tripelenamin citrat	*PBZ*	4 - 6	37,5 - 75mg
Tripelenamin hydrochlorid	*PBZ*	4 - 6	25 - 50 - 100mg
3. Nhóm alkylamin			
Chlofeniramin maleat	*Chlortrimetons*	4 - 6	4 - 8 - 12mg
Brompheniramin maleat	*Dimetane*	4 - 6	4 - 8 - 12mg
4. Nhóm piperazin			
Hydroxyzin hydrochlorid	*Atarax*	6 - 24	25 - 100mg
Hydroxyzin pamoat	*Vistaril*	6 - 24	25 - 100mg
Cyclizin hydrochlorid	*Marezin*	4 - 6	50mg
Meclizin hydrochlorid	*Antivert*	12 - 24	12,5 - 50mg
5. Nhóm phenothiazin			
Promethazin hydrochlorid	*Phenergan*	4 - 6	25mg
THẾ HỆ II			
1. Nhóm piperidin			
Astemizole	*Hismanal, Histalong*	24	10mg
Levocabastin hydrochlorid	*Livostin*	16 - 24	1 giọt
Loratadin	*Clarityne*	24	10mg
2. Nhóm alkylamin			
Acrivastin	*Semprex*	6 - 8	8mg
3. Nhóm piperazin			
Cetirizin hydrochlorid		12 - 24	5 - 10mg

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 19

NGỘ ĐỘC CẤP VÀ ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC CẤP

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các biện pháp giải độc bằng cách làm giảm hấp thu và đẩy nhanh thải trừ các chất độc ra khỏi cơ thể.

Trong những thập kỷ gần đây cùng với việc sử dụng rộng rãi các chất bảo vệ thực vật, các thuốc có cường độ tác dụng mạnh, các chất ma tuý, sự ô nhiễm môi trường và việc sử dụng không đúng các chất bảo quản thực phẩm đã làm cho tình hình ngộ độc vốn đã phổ biến và nghiêm trọng càng trổ nên phổ biến và nghiêm trọng hơn ở nước ta cũng như nhiều nước trên thế giới. Một trong những yếu tố cần thiết để góp phần vào việc phòng ngừa và hạn chế tác hại do ngộ độc gây ra là những người làm công tác y tế cần nắm được những kiến thức cơ bản về chất độc và cách xử lý khi ngộ độc cấp.

1. MỘT SỐ TÁC NHÂN GÂY ĐỘC

Có rất nhiều các tác nhân có thể gây ngộ độc cấp như: các chất trừ sâu diệt cỏ, các hoá chất diệt chuột, một số kim loại nặng, một số thuốc thường dùng trong điều trị và ngay cả một số lương thực, thực phẩm (sắn, cá nóc...).

1.1. Các chất trừ sâu diệt cỏ

1.1.1. Các dẫn chất phospho hữu cơ

Các chất thuộc nhóm này rất phong phú và được sử dụng khá phổ biến làm thuốc trừ sâu như diazinon, dichlovos, leptophos, melathion, trichlorfon... Các dẫn chất của phospho hữu cơ có tác dụng trên côn trùng cũng như loài có vú khi chúng tiếp xúc trực tiếp hoặc côn trùng ăn phải cây cỏ đã được phun các chất trên. Các chất này được hấp thu qua da, qua đường hô hấp và qua đường tiêu hoá. Trong cơ thể người, chim và các loài có vú nói chung chúng bị chuyển hoá nhanh hơn các dẫn chất chlorhydrocarbon. Trong môi trường khi hoà tan trong nước chúng cũng kém bền vững hơn các chất diệt côn trùng nhóm khác (các carbamat, dẫn chất chlorhydrocarbon).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cơ chế tác dụng của các dẫn chất phospho hữu cơ là do thực hiện quá trình phosphoryl hoá ở vị trí este dẫn đến ức chế cholinesterase, làm tăng nồng độ acetylcholin ở các tổ chức có chứa các các thụ thể (receptor) acetylcholin. Ngoài tác dụng ức chế cholinesterase, một số dẫn chất trong nhóm này còn có tác dụng ức chế một enzym khác có trong tổ chức thần kinh dẫn đến nhiễm độc thần kinh muộn. Biểu hiện của sự nhiễm độc này là trạng thái bệnh lý đa thần kinh đi kèm với liệt và thoái hoá sợi trục thần kinh (axon).

Do ức chế cholinesterase nên các dẫn chất phospho hữu cơ ở liều cao trên người sẽ gây ngộ độc với những biểu hiện của hội chứng muscarin, hội chứng nicotin và hội chứng thần kinh trung ương.

- Hội chứng muscarin: trên hệ thống đường tiêu hoá gây tăng tiết nước bọt, buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy. Trên hệ hô hấp gây tăng tiết dịch phế quản, co thắt thanh quản và có thể gây phù phổi cấp. Trên tim mạch và huyết áp gây chậm nhịp tim, hạ huyết áp. Trên mắt gây co đồng tử, chảy nước mắt, giảm thị lực...
- Hội chứng nicotin: hội chứng nicotin thường xuất hiện trong những trường hợp ngộ độc nặng. Bệnh nhân mệt mỏi, rung cơ, có thể liệt cơ dẫn đến liệt hô hấp; rối loạn nhịp tim, có thể trụy mạch và ngừng tim.
- Hội chứng thần kinh trung ương: các trung tâm hô hấp và tuần hoàn bị ức chế. Trong những trường hợp ngộ độc nặng sẽ dẫn đến suy hô hấp, suy tuần hoàn và tử vong nhanh.

Việc xử lý ngộc độc các dẫn chất phospho hữu cơ ngoài việc tuân theo nguyên tắc chung về xử lý ngộ độc cấp (trình bày ở phần sau) phải dùng chất giải độc đặc hiệu là atropin.

1.1.2. Các carbamat

Carbamate là este của acid carbamic với các alcol đơn trong phân tử có nhóm amonium bậc 3 hoặc bậc 4. Nói chung, các carbamat có nhóm amonium bậc 4 ít tan trong lipid là do tính chất phân cực của chúng, do đó chúng ít được hấp thu qua các tổ chức liên kết, da, phổi. Để hấp thu qua đường tiêu hoá cần phải dùng liều cao hơn nhiều so với đường tiêm. Trong môi trường nước, carbamat tương đối bền vững. Trong cơ thể, chúng bị chuyển hoá bởi các esterase không đặc hiệu và ngay bởi cholinesterase.

Độc tính của carbamat cũng giống các dẫn chất phospho hữu cơ là do ức chế cholinesterase dẫn đến làm tăng nồng độ acetylcholin nội sinh nhưng khác ở chỗ cơ chế ức chế là do carbamoyl hoá ở vị trí este của enzym.

Thời gian tác dụng của carbamat ngắn hơn so với các dẫn chất phospho hữu cơ, khoảng cách giữa liều độc tối thiểu và liều chết lớn hơn.

Chất giải độc đặc hiệu là atropin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.2. Một số kim loại nặng

1.2.1. Chì

Chì là nguyên tố kim loại nặng được phát hiện gây bệnh nghề nghiệp đầu tiên trên thế giới. Ngày nay tỷ lệ nhiễm độc chì có xu hướng giảm đi. Tuy nhiên, ngộ độc chì vẫn còn là vấn đề đáng quan tâm trong cộng đồng.

Sự hấp thu của chì tùy thuộc vào bản chất của các dạng muối chì và đường xâm nhập của chì vào cơ thể. Chì có thể hấp thu qua đường thở và đường tiêu hoá nhưng chậm. Chì ở dạng muối vô cơ hấp thu kém qua da nhưng ở dạng hữu cơ thì hấp thu tốt qua đường này. Nhiễm độc chì công nghiệp chủ yếu xảy ra qua đường hô hấp. Chì ở dạng muối vô cơ khi xâm nhập qua đường tiêu hoá khoảng 10% được hấp thu.

Sau khi hấp thu qua đường hô hấp hoặc đường tiêu hoá, chì gắn với hồng cầu và đầu tiên phân bố rộng rãi trong các tổ chức mềm của cơ thể như tuỷ xương, não, thận, tinh hoàn. Thời gian bán thải của chì ở các cơ quan này vào khoảng 30 ngày. Ngoài các cơ quan trên, chì còn được phân bố qua rau thai gây độc cho thai nhi. Cuối cùng phần lớn chì trong cơ thể liên kết với xương khá bền vững. Thời gian bán thải của chì ở xương phải trên 20 năm. Ngoài ra, chì còn được phân bố trong trong móng chân, móng tay, tóc.

90% chì vào cơ thể theo đường uống được thải ra ngoài theo phân. Phần lớn lượng chì sau khi được hấp thu thải trừ qua thận, một lượng nhỏ bài tiết qua mồ hôi và sữa mẹ.

Ngộ độc chì có thể do các thành phần chì vô cơ hoặc hữu cơ.

- *Ngộ độc chì vô cơ*

Ngộ độc cấp chì vô cơ có thể xảy ra trong môi trường công nghiệp do công nhân hít phải một lượng lớn chì oxyd. Người bị ngộ độc cấp có biểu hiện đau bụng dữ dội, dẫn đến những rối loạn hệ thần kinh trung ương.

Ngộ độc mạn tính chì vô cơ thường biểu hiện chán ăn, mệt mỏi, rung cơ, đau đầu, sút cân, rối loạn tiêu hoá. Đi kèm với những triệu chứng trên, hiện tượng đau bụng lặp đi lặp lại và nhược cơ duỗi nhưng không rối loạn cảm giác là những gợi ý cho vấn đề nhiễm độc chì mạn tính.

Xử lý ngộ độc trước tiên là chặn đứng điều kiện ô nhiễm sau đó sử dụng các chất tạo chelat. Trong trường hợp ngộ độc nặng, tiêm truyền dung dịch calci dinatri EDTA với liều vào khoảng 8mg/kg thể trọng; với trẻ em tiêm bắp thịt dung dịch dimercaprol với liều khoảng 2,5mg/kg thể trọng.

- *Ngộ độc chì hữu cơ*

Ngộ độc chì hữu cơ thường là do tetramethyl hoặc tetraethyl chì có trong các nhiên liệu dùng trong các động cơ ôtô... gây ra. Các chất này dễ bay hơi và tan trong lipid. Chúng được hấp thu qua da và qua đường hô hấp. Biểu hiện của ngộ độc là gây rối loạn hệ thần kinh trung ương, ảo giác, mất ngủ, đau

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đầu và trạng thái kích thích. Trong những trường hợp ngộ độc nặng có thể gây co giật, hôn mê và tử vong.

Điều trị ngộ độc chì hữu cơ cũng tương tự như điều trị ngộ độc chì vô cơ. Trước tiên phải chấm dứt nguồn ô nhiễm, điều trị triệu chứng và dùng các chất tạo chelat.

1.2.2. Arsen

Trong những thời kỳ La Mã và Hy Lạp cổ đại, arsen vừa được dùng làm thuốc vừa được dùng làm chất độc. Ngay cả trước khi tìm ra penicillin, arsen vẫn còn được dùng để điều trị giang mai và làm thuốc bổ trong dung dịch Fowler. Ngày nay các dẫn chất của arsen không được dùng trong y học, chỉ còn đực sử dụng làm chất trừ sâu, diệt cỏ, diệt nấm, bảo vệ gỗ và có thể trong công nghệ hợp kim, bán dẫn...

Các dạng arsen có thể gây ngộ độc là arsen nguyên tố, arsen vô cơ, arsen hữu cơ và khí arsin (AsH_3). Trong đó hai chất quan trọng hơn là arsen hoá trị 3 và khí arsin.

- *Ngộ độc cấp và bán cấp arsen vô cơ*

Ngộ độc cấp và bán cấp chì vô cơ có thể gây buồn nôn và nôn dữ dội; đau bụng, kích ứng da, viêm thanh quản và phế quản. Viêm đường tiêu hoá có thể dẫn đến xuất huyết. Hơi thở và phân có mùi tỏi và tanh kim loại. Dạng arsen hoá trị 3 còn gây tổn thương mao mạch, tăng tính thấm, mất nước, choáng và tử vong. Nếu bệnh nhân sống sót qua giai đoạn ngộ độc cấp có thể để lại bệnh thần kinh.

Điều trị ban đầu là gây nôn hoặc rửa dạ dày, điều chỉnh cân bằng về các chất điện giải và nước. Điều trị bổ trợ gan và các tổ chức bị tổn thương. Sau đó trong những trường hợp nặng cần khẩn trương dùng các chất chelat hoá. Tiêm bắp thịt dung dịch dimercaprol với liều 3- 5mg/kg thể trọng; cứ 4 giờ tiêm một lần trong 48 giờ. Tiếp tục tiêm dimercaprol với khoảng cách 12 giờ tiêm một lần trong 10 ngày. Trong thời gian này phải kiểm tra nồng độ arsen trong nước tiểu.

- *Ngộ độc mạn tính arsen vô cơ*

Ngộ độc mạn tính arsen vô cơ thường biểu hiện kích ứng da, có thể thủng vách ngăn mũi, bệnh thần kinh cảm giác, rụng tóc, nhiễm mỡ gan, ức chế tuỷ xương. Nhiễm độc kéo dài có thể xuất hiện tăng sừng hoá ở lòng bàn tay, bàn chân, viêm giác mạc, kích ứng các niêm mạc thanh quản và đường hô hấp.

- *Ngộ độc khí arsin*

Arsin được hấp thu chủ yếu qua đường thở. Nó là một trong những tác nhân gây tan máu mạnh nhất hiện nay. Sau khi hấp thu nó gắn với hemoglobin và bị oxy hoá tạo thành chất gây tan máu. Các hồng cầu bị phá vỡ dẫn đến có hemoglobin trong nước tiểu và gây suy thận cấp. Các ống thận bị

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tổn thương, đồng thời các màng đáy của cầu thận dầy lên. Nước tiểu vàng sẫm, đau bụng dữ dội.

Trong những trường hợp ngộ độc cấp khí arsin bên cạnh các biện pháp hỗ trợ chức năng sống cần phải tiến hành thẩm phân máu.

1.2.3. Thuỷ ngân

Thuỷ ngân là kim loại duy nhất trong điều kiện bình thường tồn tại ở thể lỏng. Nguyên nhân ngộ độc thuỷ ngân vô cơ là do tiếp xúc với các chất trong thành phần có thuỷ ngân dùng trong nha khoa, các chất bảo vệ gỗ, các chất trừ sâu diệt cỏ, các chất dùng trong nhiệt kế, ac quy.

Nguồn thuỷ ngân hữu cơ gây độc là từ các chất diệt nấm, các chất diệt mối.

- *Ngộ độc cấp thuỷ ngân*

Ngộ độc cấp thuỷ ngân chủ yếu là do hít phải hơi thuỷ ngân ở nồng độ cao. Bệnh nhân cảm thấy đau ngực, buồn nôn và nôn, sau đó thận bị tổn thương. Sau ba, bốn ngày có biểu hiện viêm lợi nặng và viêm đường tiêu hoá. Trong phần lớn những trường hợp ngộ độc nặng có triệu chứng rung cơ và bệnh lý tâm thần.

Điều trị chủ yếu là dùng các chất tạo chelat. Trong thực tế có thể tiêm bắp dimercaprol 3 – 5mg/kg thể trọng, cứ 4 giờ tiêm một lần, trong thời gian 48 giờ. Sau đó cứ 12 giờ tiêm một lần, trong 10 ngày.

- *Ngộ độc mạn tính*

Những biểu hiện của ngộ độc mạn tính thuỷ ngân có thể là rối loạn tiêu hoá, viêm lợi, rụng răng và suy thận. Trong một số trường hợp bệnh nhân run các ngón tay, run cánh tay và cẳng chân. Ngoài ra, ở một số người có hiện tượng rối loạn tiểu não, rối loạn tâm thần, lắng đọng thuỷ ngân ở thuỷ tinh thể.

1.3. Thuốc

Ngộ độc thuốc ngày càng trở nên phổ biến vì các loại chế phẩm thuốc ngày càng phong phú, nhất là có nhiều thuốc có hiệu lực cao. Trong khi đó việc mua, bán thuốc ở nhiều nơi còn tùy tiện, không tuân thủ theo quy chế đối với những thuốc độc và những thuốc phải bán theo đơn. Không những thế, việc lạm dụng thuốc cũng đang trở thành vấn đề cần phải quan tâm.

1.3.1. Những triệu chứng chính khi ngộ độc một số nhóm thuốc

- *Thuốc an thần, gây ngủ*

Các triệu chứng biểu hiện khác nhau tùy theo giai đoạn ngộ độc. Đầu tiên là thoát ức chế, sau đó ngủ lịm và hôn mê. Trong hôn mê nhẹ có rung giật nhãn cầu. Hôn mê sâu: co đồng tử, hạ huyết áp, hạ thân nhiệt, trương lực cơ giảm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Thuốc kích thích thần kinh trung ương*

Các triệu chứng điển hình khi ngộ độc các thuốc nhóm này là trạng thái kích động, loạn thần, co giật. Về tim mạch: nhịp tim nhanh, loạn nhịp, tăng huyết áp. Trương lực cơ tăng, có thể hoại tử cơ. Tăng thân nhiệt, da nóng, đổ mồ hôi. Ngộ độc phencyclidin có thể rung giật nhãn cầu.

- *Các thuốc nhóm opioid*

Tùy theo liều dùng bệnh nhân có thể buồn ngủ, ngủ lịm hoặc hôn mê. Huyết áp và nhịp tim giảm. Hô hấp giảm hoặc ngừng thở. Đồng tử co nhỏ như đầu đinh. Trương lự cơ giảm. Nếu nặng, hôn mê sâu và có thể dẫn đến tử vong.

- *Các chất kháng muscarinic*

Có nhiều chất thuộc các nhóm khác nhau có tính chất kháng muscarinic như: atropin, scopolamin, các chất kháng histamin, các chất chống trầm cảm ba vòng...

Khi ngộ độc các chất này bệnh nhân có triệu chứng ảo giác, hoang tưởng, hôn mê; tăng nhịp tim, tăng huyết áp; tăng thân nhiệt, khô da; giãn đồng tử; chậm rỗng dạ dày và đi tiểu ít.

- *Các chất tác dụng giống cholinergic*

Biểu hiện ngộ độc của các chất nhóm này là trạng thái lo lắng, bồn chồn, co giật, có thể dẫn đến hôn mê; đồng tử co nhỏ; nhịp tim có thể tăng hoặc giảm; tăng tiết mồ hôi, nước bọt; đau bụng, đi ngoài; chết vì liệt cơ hô hấp.

2. ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC CẤP

Nguyên nhân dẫn đến ngộ độc rất khác nhau. Có thể do nhầm lẫn (nhầm lẫn của người bệnh về thuốc, về liều lượng; nhầm lẫn của trẻ em giữa thuốc với thực phẩm và không loại trừ nhầm lẫn do thày thuốc). Tuy nhiên vấn đề nghiêm trọng hơn là ngộ độc do chủ ý của người bệnh (tự tử). Trong những trường hợp này do người bệnh thường dùng liều rất cao lại cố tình che dấu những chất đã dùng, được phát hiện muộn nên vấn đề xử lý gặp nhiều khó khăn. Vì những lý do trên, khi xử lý ngộ độc phải xem xét tất cả các khía cạnh để có biện pháp hợp lý. Nếu ngộ độc do cố ý cần phải kết hợp với khuyên giải, động viên. Tất nhiên, dù kết hợp các biện pháp nào đi chăng nữa thì điều trị ngộ độc cấp vẫn là hàng đầu và cần phải tiến hành khẩn trương.

Điều trị ngộ độc cấp bao gồm 3 giải pháp chủ yếu sau:

- Hỗ trợ các chức năng sống của cơ thể (trợ hô hấp, trợ tuần hoàn) và điều trị triệu chứng
- Làm giảm hấp thu và đẩy nhanh thải trừ các chất độc.
- Dùng các chất giải độc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.1. Hỗ trợ chức năng sống và điều trị triệu chứng

Trong nhiều trường hợp ngộ độc cấp nếu hồi sức và điều trị triệu chứng tốt thì bệnh nhân có thể "tự giải độc".

2.1.1. Hôn mê

Đối với những bệnh nhân hôn mê vấn đề đầu tiên là thông khí (sự thông khí bị cản trở có thể là do dịch tiết của đường hô hấp, phù nề lưỡi, phù nề thanh quản...); và cho người bệnh thở oxy đầy đủ. Đánh giá sự thông khí bằng cách theo dõi nhịp thở, mức độ thở sâu. Nếu có điều kiện và cần thiết, tiến hành phân tích khí trong máu động mạch.

2.1.2. Co giật

Bệnh nhân bị co giật có thể do trực tiếp các chất độc hại gây nên (dùng quá liều các chất kích thích thần kinh trung ương...), hoặc gián tiếp do các chất đó gây rối loạn cơ thể nói chung (hạ đường huyết, thiếu oxy máu...). Xử lý đầu tiên là phòng ngừa các thương tổn có thể có do co giật gây ra (dùng các chất mềm cơ). Nếu co giật do hạ đường huyết thì tiêm truyền dung dịch glucose. Đồng thời nên tiêm chậm tĩnh mạch dung dịch diazepam hoặc dung dịch barbiturat.

2.1.3. Biến chứng về tim mạch, huyết áp

Những biến chứng về tim mạch và huyết áp cũng hay xảy ra khi ngộ độc thuốc: hạ huyết áp, tăng huyết áp, loạn nhịp tim...

Hạ huyết áp có thể do các chất độc hại ảnh hưởng đến lưu lượng tim hoặc giảm sức cản của mạch ngoại vi... Xử lý bằng cách tiêm truyền các dung dịch truyền thích hợp. Nếu giảm huyết áp gắn liền với giảm tưới máu thì nên dùng các chất gây co mạch. Trong nhiều trường hợp người ta hay dùng dung dịch dopamin, hoặc có thể dùng dung dịch noradrenalin tiêm truyền tĩnh mạch.

Tăng huyết áp dễ dẫn đến tai biến mạch máu não. Tùy thuộc vào mức độ tăng huyết áp và bản chất của chất độc hại mà lựa chọn các chất gây hạ huyết áp thích hợp.

Loạn nhịp tim có thể do tác dụng trực tiếp của chất độc hại trên tim hoặc gián tiếp do chúng gây rối loạn cơ thể như mất cân bằng kiềm- toan máu, hạ oxy máu...

Điều trị bằng các chất chống loạn nhịp như lidocain hoặc propranolol; nếu cần thiết có thể dùng máy điều hoà nhịp tim.

2.1.4. Phù nề não

Phù nề não là tai biến tiềm tàng trong một số trường hợp ngộ độc. Xử lý bằng cách tiêm tuyền dung dịch mannitol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.1.5. Nhiễm độc tại chỗ

Nhiễm độc tại chỗ thường là do các base, các acid mạnh tiếp xúc trực tiếp và gây tổn thương trên da, mắt hoặc niêm mạc. Khi nhiễm độc tại chỗ cần rửa ngay bằng nước sạch nhiều lần, càng sớm càng tốt. Tuyệt đối không dùng các acid hoặc base để trung hoà các tác nhân gây độc vì có thể gây tổn thương thêm cho tổ chức do nhiệt giải phóng ra từ phản ứng trung hoà. Nếu những chất gây độc tan trong dầu mỡ thì dùng nước và xà phòng để làm sạch các chất đó. Nếu quần áo, tóc bị nhiễm các chất gây độc cũng phải được làm sạch để tránh tái nhiễm cho cơ thể.

Khi các acid hoặc base nhiễm vào mắt có thể gây bỏng giác mạc và kết mạc. Biện pháp xử lý đầu tiên là phải rửa mắt ngay bằng nước sạch trong vòng 10 – 15 phút.

Không nên giỏ vào mắt một chất trung hoà đặc hiệu. Hậu quả của nhiễm độc ở mắt thường là nghiêm trọng nên sau khi sơ cứu hoặc nếu có thể chuyển bệnh nhân đến thầy thuốc chuyên khoa càng sớm càng tốt.

Cần chú ý đối với một số chất (các dẫn chất phospho hữu cơ, các carbamat, các dẫn chất halogen của carbon...) khi tiếp xúc trực tiếp với da hoặc niêm mạc gây tổn thương tại chỗ chúng còn có thể được hấp thu và gây độc toàn thân. Trong những trường hợp này vừa phải điều trị tại chỗ vừa phải điều trị toàn thân.

2.2. Làm giảm hấp thu và đẩy nhanh thải trừ các chất độc

2.2.1. Làm giảm hấp thu

Các biện pháp làm giảm hấp thu chủ yếu áp dụng đối với những trường hợp ngộ độc dùng qua đường uống. Nói chung các biện pháp này chỉ có kết quả tốt đối với phần lớn các thuốc sau khi uống khoảng 4 giờ. Tuy nhiên đối với một số thuốc thời gian này có thể dài hơn, thậm chí có thể lên đến 10- 12 giờ như: các salicylat (do làm chậm rỗng dạ dày), các chất kháng cholinergic (giảm nhu động dạ dày và ruột), phenytoin (do hấp thu chậm và hấp thu thất thường qua ống tiêu hoá).

Có nhiều biện pháp làm giảm hấp thu các chất gây độc qua đường uống như: làm rỗng dạ dày, dùng các chất hấp phụ, dùng các chất tẩy...

- *Làm rỗng dạ dày*

Có thể làm rỗng dạ dày bằng cách gây nôn hoặc tẩy nhẹ. Tùy theo trường hợp cụ thể mà chọn biện pháp nào cho thích hợp. Trong những trường hợp uống quá liều các chất ức chế thần kinh trung ương người ta hay rửa dạ dày. Tuy nhiên kể cả rửa dạ dày và gây nôn cũng không làm sạch hoàn toàn các chất độc trong dạ dày, cho nên sau khi gây nôn hoặc rửa dạ dày có thể dùng chất hấp phụ hoặc tẩy nhẹ để tiếp tục làm giảm hấp thu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– *Gây nôn*

Gây nôn là một trong những biện pháp tốt để làm rỗng dạ dày nhưng chỉ có hiệu quả khi trung tâm nôn vẫn còn đáp ứng.

Các chất thường được dùng để gây nôn là bột hoặc siro ipeca, apomorphin.

Trước kia người ta còn dùng cả $CuSO_4$ và $ZnSO_4$ nhưng hai chất này hiện nay không được dùng vì tác dụng gây nôn không chắc chắn và đặc biệt là sau khi hấp thu gây độc với gan, thận và gây tổn thương mao mạch.

Ngoài việc gây nôn bằng thuốc,người ta còn gây nôn bằng biện pháp cơ học: ngoáy họng. Phương pháp này đơn giản, dễ thực hiện nhưng tỷ lệ người nôn thấp và khối lượng chất nôn ít.

Tuy gây nôn là một biện pháp tốt để đưa chất độc ra khỏi cơ thể nhưng cần chú ý không được áp dụng trong những trường hợp sau đây:

+ Bệnh nhân có biểu hiện ức chế rõ rệt hệ thần kinh trung ương vì có thể hít chất nôn vào phổi.
+ Bệnh nhân đang co giật vì cũng có nguy cơ hút chất nôn vào phổi.
+ Bệnh nhân uống phải các acid mạnh, base mạnh vì các chất này có thể gây bỏng nặng niêm mạc miệng và thực quản, khi gây nôn lại làm cho các tổ chức trên tái nhiễm acid hoặc base gây tổn thương thêm.

– *Rửa dạ dày*

Rửa dạ dày cũng là biện pháp tích cực hạn chế hấp thu bằng cách đưa chất độc ra khỏi cơ thể cùng với dịch rửa. Lượng chất lỏng đưa vào rửa dạ dày mỗi lần vào khoảng 200 – 300mL với người lớn, 50- 100mL với trẻ em. Quá trình tiến hành lặp đi lặp lại cho đến khi nào nước rửa hết đục (thường kéo dài 20 – 30 phút). Đối với trẻ em không nên dùng nước thường mà nên dùng dung dịch NaCl 0,9% hoặc 0,45% vì ở trẻ em khả năng dung nạp đối với các dung dịch không có chất điện giải kém.

Rửa dạ dày chỉ nên thực hiện ở bệnh viện. Trường hợp rửa dạ dày cho bệnh nhân hôn mê nên đặt ống nội khí quản.

Chống chỉ định rửa dạ dày cho những bệnh nhân uống phải acid mạnh hoặc base mạnh vì khi đưa ống rửa dạ dày vào có thể gây tổn thương thêm cho thực quản và dạ dày. Giải quyết bước đầu đối với những trường hợp này là pha loãng các chất đó bằng các cho bệnh nhân uống sữa hoặc nước.

- *Dùng chất hấp phụ*

Sau khi gây nôn hoặc rửa dạ dày nên dùng than hoạt để hấp phụ một phần chất gây độc còn lại trong ống tiêu hoá. Than hoạt có khả năng hấp phụ không chọn lọc đối với nhiều chất, tuy nhiên ít có hiệu quả đối với nhiễm độc cyanua, ethanol, methanol...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Lượng than hoạt cần dùng vào khoảng 60 – 100g với người lớn, 15 – 30g với trẻ em (trộn lượng than hoạt trên với nước thành bột nhão rồi chia làm nhiều lần uống).

Cần chú ý nếu đã uống bột hoặc siro ipeca để gây nôn thì chỉ uống than hoạt sau khi ipeca đã gây nôn. Nếu không thì than hoạt sẽ hấp phụ ipeca, nôn sẽ không xảy ra và khả năng hấp phụ chất độc của than hoạt cũng không còn.

- *Dùng các chất tẩy*

Dùng các chất tẩy nhẹ sẽ đưa các chất gây độc ra ngoài cơ thể. Có thể dùng các chất tẩy muối như: magie sulfat, natri sulfat, magie citrat... hoặc chất tẩy làm tăng thẩm thấu như: sorbitol. Các chất trên được dùng đường uống. Chúng ít độc nhưng ở những người chức năng thận kém có thể tích luỹ các muối magie gây độc. Đồng thời cần lưu ý về tình trạng cân bằng điện giải nhất là khi dùng nhắc lại.

2.2.2. Đẩy nhanh thải trừ các chất độc

Đẩy nhanh thải trừ các chất gây độc là rất cần thiết nhất là khi bị nhiễm lượng đáng kể chất gây độc. Có thể tăng thải trừ các chất độc bằng cách gây lợi tiểu, thay đổi pH nước tiểu để giảm tái hấp thu, thẩm tích, truyền dịch...

- *Gây lợi tiểu*

Gây lợi tiểu có tác dụng đẩy nhanh thải trừ chất độc, giảm tái hấp thu ở ống thận. Các chất thường được dùng để gây lợi tiểu là mannitol, furosemid...

Biện pháp dùng chất lợi tiểu thường được chỉ định trong các trường hợp ngộ độc alcol, phenobarbital, bromua, amphetamin, isoniazid, các salicylat, strychnin...

- *Thay đổi pH nước tiểu*

Thay đổi pH nước tiểu sẽ làm tăng dạng ion hoá của một số chất do đó giảm tái hấp thu của chúng ở ống thận. Hiệu quả thay đổi pH nước tiểu phụ thuộc vào pKa của thuốc và mức độ thải trừ của thận. Khi tiến hành thay đổi pH nước tiểu cần giám sát cẩn thận tình trạng cân bằng acid- base của bệnh nhân.

– *Kiềm hoá nước tiểu*

Kiềm hoá nước tiểu sẽ làm tăng thải trừ những thuốc có bản chất là acid yếu như phenobarbital, các salicylat...

Người ta thường dùng dung dịch $NaHCO_3$ 1,4% pha trong dịch truyền tĩnh mạch để kiềm hoá nước tiểu đến pH = 7 – 8.

– *Acid hoá nước tiểu*

Acid hoá nước tiểu sẽ làm tăng thải trừ những thuốc có bản chất là base yếu như amphetamin, strychnin...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chất thường dùng để acid hoá nước tiểu là NH_4Cl với liều 75mg/kg thể trọng, chia 4 lần uống trong ngày hoặc tiêm chậm tĩnh mạch để đạt pH = 4,5 – 5,5.

- *Thẩm tách và lọc máu*

Trong một số trường hợp ngộ độc nghiêm trọng có thể cân nhắc đến thẩm tách hoặc lọc máu để loại nhanh các chất độc ra khỏi cơ thể.

– *Thẩm tách*

Bằng phương pháp thẩm tách, những chất độc hoà tan trong huyết tương sẽ khuyếch tán qua màng thẩm tách vào dung dịch- gọi là dung dịch thẩm tách. Dung dịch này có thành phần xác định và được thay thế liên tục.

Có hai phương pháp thẩm tách. Thẩm tách huyết tương (hemodialysis)- còn gọi là thận nhân tạo. Với phương pháp thận nhân tạo, các chất độc được chuyển ra khỏi máu bằng cách khuyếch tán qua màng bán thấm tổng hợp. Phương pháp này có hiệu quả cao hơn thẩm tách phúc mạc.

Thẩm tách phúc mạc (peritoneal dialysis) là phương pháp đưa dung dịch thẩm tách nhỏ giọt vào phúc mạc. Nói chung thẩm tách phúc mạc có thể chuyển cùng một lượng chất như thận nhân tạo nhưng thời gian lâu hơn. Chống chỉ định thẩm tách phúc mạc trong trường hợp nhiễm trùng phúc mạc, vừa mới phẫu thuật vùng bụng.

– *Lọc máu*

Lọc máu là tiến hành bơm máu từ bệnh nhân qua hộp lọc có chứa chất hấp phụ sau đó máu được bơm trở lại bệnh nhân. Để phòng đông máu người ta phải dùng chất chống đông (heparin). Lọc máu tuy không loại bỏ được tất cả các chất độc vì nó phụ thuộc vào ái lực của chất độc với chất hấp phụ trong hộp lọc nhưng nó loại được nhiều chất độc, nhất là những chất có trọng lượng phân tử lớn, tan ít trong nước. Lọc máu có thể gây ra một số tai biến như giảm tế bào máu, chảy máu hoặc tắc mạch, mặt khác có những phương pháp khác có hiệu quả hơn (thận nhân tạo) nên hiện nay ít dùng.

2.3. Các chất giải độc

Các chất giải độc tác dụng theo những cơ chế khác nhau và cũng chỉ có hiệu quả đối với một số tác nhân gây độc nhất định. Mặt khác việc dùng các chất giải độc cũng không thể thay thế hoàn toàn các biện pháp khác như hỗ trợ các chức năng sống của cơ thể, điều trị triệu chứng, làm rỗng dạ dày, đẩy nhanh thải trừ các chất độc... Sau đây là một số chất giải độc thường dùng.

2.3.1. Naloxon

Naloxon là chất đối kháng với opiat nhưng không có tính chất chủ vận nên nó có ưu điểm rõ rệt so với nalorphin và levalorphan (hai chất này đối kháng với opiat nhưng lại có tính chất chủ vận với các thụ thể opiat).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Naloxon có tác dụng đối kháng với cả opiat tự nhiên và opiat tổng hợp như heroin, meperidin, propoxyphen... Nó tranh chấp trực tiếp với opiat ở các thụ thể làm đảo ngược tác dụng ức chế thần kinh trung ương và hô hấp của opiat.

Thời gian tác dụng đối kháng của naloxon có thể ngắn hơn thời gian tác dụng của các chất gây độc đã dùng như methadon, diphenoxylat... cho nên việc dùng nhắc lại naloxon và theo dõi bệnh nhân cẩn thận là rất quan trọng. Liều dùng của naloxon thường là 0,4 – 2mg, tiêm chậm tĩnh mạch; tùy theo trường hợp cụ thể có thể tiêm nhắc lại hoặc dùng liều cao hơn.

Ngoài việc dùng để giải độc opiat, naloxon còn được dùng để chẩn đoán loại trừ các trường hợp hôn mê không phải do ngộ độc opiat.

2.3.2. Physostigmin

Physostigmin là chất kháng cholinesterase nên được dùng trong một số trường hợp ngộ độc các chất kháng cholinergic. Do ức chế cholinesterase nên physostigmin ngăn cản sự phân huỷ của acetylcholin. Acetylcholin tranh chấp với các chất kháng cholinergic ở các thụ thể cholinergic và làm đảo ngược tác dụng của các chất này. Physostigmin có ưu điểm là nó có thể đi vào hệ thần kinh trung ương, làm đảo ngược các triệu chứng của các chất kháng cholinergic ở trung ương nên nó được ưa dùng hơn neostigmin và các chất ức chế cholinesterase khác.

Liều dùng của physostigmin đối với người lớn từ 0,5 – 1mg, tiêm chậm tĩnh mạch. Tác dụng của physostigmin ngắn (30 – 60 phút) nên có thể tiêm nhắc lại nếu dấu hiệu ngộ độc chất kháng cholinergic tái hiện.

Cần lưu ý rằng physostigmin có thể gây ngộ độc nghiêm trọng nên sử dụng hết sức cẩn thận. Nếu quá liều gây độc phải dùng ngay atropin với liều bằng 1/2 liều physostigmin dùng lần cuối.

2.3.3. EDTA calci dinatri

EDTA calci dinatri là muối calci dinatri của acid ethylendiamin-tetraacetic.

Bản thân EDTA cũng có khả năng tạo chelat với nhiều kim loại hoá trị 2 hoặc 3 trong đó kể cả calci cần thiết trong cơ thể. Để khắc phục tính chất này người ta dùng dưới dạng muối calci và natri.

Do tính chất phân cực mạnh, EDTA calci dinatri hấp thu kém qua đường uống nên chủ yếu dùng qua đường tiêm truyền chậm tĩnh mạch, hoặc tiêm bắp. Nó thấm qua màng tế bào kém nên nó tạo chelat với các kim loại ở ngoài tế bào tốt hơn là ở trong tế bào.

EDTA calci dinatri có khả năng tạo chelat tốt với chì và một số kim loại nặng khác như sắt, coban, đồng... nhưng kém hơn đối với thuỷ ngân. Vì vậy nó được chỉ định chủ yếu khi ngộ độc chì và một số chất đã nêu ở trên. Liều cao EDTA calci dinatri độc với thận và ống thận, có thể gây thoái hoá ống thận. Ngoài ra có thể gây đau cơ, chuột rút, buồn nôn,nôn, glucose niệu...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều dùng 15 – 25mg/kg thể trọng, tối đa là 50mg/kg/ngày, pha loãng trong dung dịch glucose đẳng trương, tiêm truyền chậm tĩnh mạch. Dùng đường tiêm bắp khi ngộ độc chì có biểu hiện bệnh não.

2.3.4. Deferoxamin

Deferoxamin được phân lập từ Streptomyces pilosus. Nó là chất tạo chelat mạnh với sắt. Nó chỉ tranh chấp tạo chelat với sắt liên kết lỏng lẻo trong những protein có sắt (hemosiderin, feritin) chứ không ảnh hưởng đến sắt trong cytochrom, hemoprotein. Phức hợp sắt- deferoxamin (ferioxamin) ít độc hơn và dễ thải trừ hơn sắt tự do.

Deferoxamin hấp thu kém qua đường uống; để có tác dụng phải tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Nó được thải trừ chủ yếu qua thận làm cho nước tiểu có mầu đỏ thẫm.

Chỉ định deferoxamin trong những trường hợp ngộ độc sắt khi trong huyết tương có sắt tự do (thường từ 350 – 500 microgam/dL). Đối với những bệnh nhân nhiễm độc nặng biểu hiện nôn nhiều, hạ huyết áp, hôn mê phải tính đến việc sử dụng deferoxamin trước khi có kết quả xét nghiệm. Đối với trẻ em thường tiêm bắp với liều 90mg/kg thể trọng mỗi 8 giờ.

Người lớn tiêm bắp liều ban đầu 1g sau đó 0,5g trong 4 giờ.

Phản ứng bất lợi thường gặp khi dùng deferoxamin là ban đỏ toàn thân, nổi mề đay; khi tiêm tĩnh mạch có thể gây hạ huyết áp.

2.3.5. Dimercaprol

Dimercaprol còn dược dùng với tên B.A.L Đó là chữ viết tắt của một chất do người Anh tìm ra để chống hơi độc có chứa thủy ngân trong chiến tranh thế giới lần thứ hai (British- anti- Lewisite). Nó là chất lỏng, sánh, không mầu, mùi trứng thối; tan trong nước nhưng không bền và dễ bị oxy hoá.

Dimercaprol hấp thu qua đường tiêm bắp và thải trừ chủ yếu qua thận. Trong cơ thể nó tương tác với một số kim loại trong máu và trong các dịch của các tổ chức; hoạt hoá lại các enzym chứa nhóm sulfhydryl. Người ta dùng dimercaprol để giải độc thuỷ ngân, asen, muối vàng, kết hợp với EDTA calci dinatri trong ngộ độc chì. Về liều lượng tùy thuộc vào cá thể và mức độ nhiễm độc. Thường tiêm bắp với liều 2,5 – 4mg/kg thể trọng, cách 4 giờ tiêm một lần, trong thời gian 48 giờ. Sau đó giảm liều còn 2 – 3mg/kg thể trọng, ngày tiêm 2 lần, trong thời gian từ 8 – 12 ngày.

Những tác dụng không mong muốn của dimercaprol có thể là buồn nôn, đau đầu, tim đập nhanh, tăng huyết áp, dùng kéo dài gây ức chế chức năng tuyến giáp...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MỤC LỤC TRA CỨU THEO TÊN THUỐC

A

Abacavir 233, 239
Acarbose 303
Acebutolol 27, 34, 62
Acetaminophen 268, 275
Acetazolamid 80, 85
Acetohexamid 301
Acid e aminocaproic (EACA) 126
Acid acetylsalicylic 268
Acid ascorbic 305, 331
Acid benzoic 222, 229
Acid caprylic 229
Acid docosa- hexaenoic (DHA) 101
Acid clavulanic 155
Acid eicosa-penta-ecoic (EPA) 101
Acid ethacrynic 83, 85, 121, 151, 166
Acid folic 129, 324, 335
Acid meclofenamic 268, 275
Acid mefenamic 275
Acid nalidixic 132, 172, 173
Acid nicotinic 98, 335, 339
Acid oxiniacic 92
Acid pantothenic 340
Acid para aminosalicylic (PAS) 192
Acid trans - 4 amynometyl cyclohexacarbonic (AMCA) 126
Acid paraaminome tylbenzo (PAMBA) 126
Acid udecylenic 229
Acrivastin 353
ACTH (Adrenocorticotropic Hormon) 287, 288, 293
Actinomycin 258
Acyclovir 232, 233, 234, 235, 236
Adenosin 40
ADH (Antidiuretic Hormon) 54, 80, 81, 83, 289
Adrenoxyl 116
Alacepril 71
Albendazol 213, 214, 215
Aldosteron 294
Allopurinol 90, 121, 278, 281, 282
Alprenolol 34, 61
Alteplase 126
Amantadin 232, 233, 236
Amicyclin 160
Amikacin 165, 182, 183, 185, 192
Amilorid 56, 87
Amiodaron 15, 26, 36, 37, 38, 50, 84
Amlodipin 47, 67
Amoxicilin 111, 143, 147, 179, 180
Amoxicilin + acid clavunalic 155
Amphotericin B 222
Ampicilin 147
Amrinon 18, 20
Amyl nitrit 42
Anipamil 66
Anistreplase 126
Aprotinin 126
Arbekacin 168
Arsen 357
Artemether 199
Artemisinin 194, 199
Artesunat 194, 195, 203, 204, 205
Asparaginase 261, 262
Aspirin 122, 123, 268, 269
Astemizole 353
Astomicin 168
Atenolol 22, 33, 34, 42, 46, 62, 109
Atovastatin 93, 94
Atropin 40
Avasimibe 101
Azathioprin 251
Azithromycin 163, 183
Azlocilin 148, 149
Aztreonam 154, 181

B

B.A.L (British Anti-Lewisite) 366
Bacampicilin 149
Bacitracin 132, 168, 172
Beclometason 294
Bekanamicin 168

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Benazepril 71, 72
Benathamin penicilin 144
Benfuorex 99
Benzafibrat 95
Benzathin 144, 145
Benzylpenicilin 132, 144, 145, 148
Betamethason 294
Biotin 340, 341
Bismuth aluminat 111
Bismuth subcitrat 111
Bismuth subsalicylat 111
Bisoprolol 22
Bleomycin 245, 258
Bretylium 27, 36, 38
Brompheniramin 353
Buclizin 347
Budesonid 294
Bufeniod 60
Buformin 303
Bumetanid 83, 84
Bupranolol 36
Busulfan 254
Butoconazol 227

C

Calci clorid 116
Calci heparin 119
Calcifediol (25-hydroxycholecalciferol) 329
Calciferol 327
Calcitonin 305, 307, 308
Calcitrol (1,25-dihydroxycholecalciferol) 329
Calci heparin 119
Candesartan 76, 77
Capecitabin 248
Capreomycin 185
Captopril 71, 74
Carbenicilin 148
Carbimazol 309
Carbinoxamin 353
Carboplatin 255
Carmustin 253, 254
Carnitin 341
Cefaclor 132, 151
Cefadroxil 150
Cefamandol 151, 152
Cefazolin 150, 154
Cefepim 152, 154
Cefixim 152, 180
Cefmetazol 151, 152
Cefonicid 151
Cefoperazon 152
Ceforanid 151
Cefotaxim 132, 152, 179, 182
Cefotetan 151, 152, 180, 181
Cefoxitin 154, 180
Cefpirom 152
Cefprozil 151
Cefradin 150
Ceftazidim 152, 181
Ceftizoxim 152
Ceftriaxon 154, 179, 180, 182, 183
Cefuroxim 154, 182
Celecoxib 266, 274
Cephalexin 132, 150
Cephalothin 150
Cephapirin 150
Cetirizin 347, 353
Chì 356
Chlopheniramin 347
Chloroquin 194, 196, 203, 206, 210, 220
Chlorothiazid 85
Chlorotrianisene 313
Chlorpropamid 301
Chlorthalidon 85
Cholestyramin 16, 92, 121, 304
Ciglitazon 304
Cilazapril 71
Cimetidin 36, 104, 105, 106, 121, 352
Cinarizin 347, 349
Cinoxacin 172
Ciprofibrat 95
Ciprofloxacin 132, 174, 179, 180, 181, 182
Cisplatin 255
Cladribin 248
Clarithromycin 111, 163
Clefamid 208
Clemastin fumarat 353
Clentiazem 66
Clindamycin 164

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Clobetason 294
Clomidazol 226
Clonidin 56, 58, 63, 77, 300
Clophenindion 119
Clopidogrel 124
Clorambucil 253
Cloramphenicol 156
Cloroiodoxyquinolein 208
Clotrimazol 221, 222, 226, 227, 228
Cloxacilin 146
Coagulen 116
Colchicin 278, 279, 280, 281
Colestipol 92
Colistin 119
Cortisol 290
Cortison 290, 293
Cotrimoxazol 175
CV - 8 193, 205
Cyanocobalamin 305, 336
Cyclizin 347, 349
Cyclophosphamid 175, 251, 255, 258
Cyclopioxolamin 229
Cycloserin 133, 134, 192
Cyproheptadin 349
Cytarabin 245, 250

D

Dacarbazin 254
Dactinomycin 258
Dalteparin 119
Daptomycin 170
Daunorubicin 258
Deferoxamin 366
Dehydroemetin 207, 208, 210
Delavirdin 95, 233, 239, 241
Demeclocyclin 160
5 - Deoxyadenosyl cobalamin 336
Desoxycorticosteron (DOC) 294
Dexamethason 294, 295
Diazoxid 63
Dibekacin 168
Diclofenac 268, 273
Diclophenamid 80
Dicloxacilin 146, 148
Dicoumarol 119, 120, 302
Didanosin 233, 239
Diethylcarbamazin 213
Diethylstilbestrol 259
Diflunisal 268
Digitalin 11, 16
Digitoxin 11, 12, 13, 15, 16, 93
Digoxin 11, 12, 13, 16
Dihydroartemisinin 199, 205
Diiodohydroxyquinon 212
Diloxanid 211
Diltiazem 27, 40, 49, 66, 67, 69
Dimenhydrinat 347, 349
Dimercaprol 356, 357, 358, 366
Dimethothiazin 347
Dioparin 92
Diphenhydramin 346, 347, 349, 351
Dipyridamol 42, 114, 121, 123
Dirithromycin 164
Disopyramid 27, 84
Dobutamin 18, 19, 20
Docetaxel 257
Doxorubicin 175, 240, 258
Doxycyclin 132, 159, 180, 182, 183, 202
Doxylamin 347
Dung dịch Lugol mạnh (5%) 308

E

Econazol 221, 226, 227
Ectofamid 208
EDTA calci dinatri 356, 365, 366
Efavirenz 233, 239, 241
Enalapril 73, 75
Emetin 208
Enoplatin 255
Enoxacin 175
Enoxaparin 119
Enoximon 20
Enprostil 111
Ergocalciferol 327, 329
Erythrityl tetranitrat 43, 45
Erythromycin 160
Erythropoietin 129
Esmolol 27, 33, 34
Estradiol benzoat 315
Estradiol dipropionat 315

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Estron 313
Ethambutol 109, 182, 184, 185, 186, 190, 191
Ethamsylat 117
Ethinyl estradiol 315, 320, 321
Ethionamid 185
Ethyl bicoumacetat 119
Ethynodiol diacetat 320
Etodolac 268
Etoposid 258
Eucainid 27
Ezetimibe 101

F

Faciclovir 232, 233
Famociclovir 235
Famotidin 104, 105
Fansidar 194, 199, 200, 202
Felodipin 47, 67, 70
Fenofibrat 95
Fenoprofen 268
Fentiapril 71
Finasterid 260
Flecainid 27, 33, 241
Fleroxacin 174
Floctafenin 268, 277
Floxuridin 250
Flucloxacilin 146
Fluconazol 221, 222, 226
Flucytosin 221, 222, 223, 225
Fludarabin 248
Fludrocortison 294
Flumequin 172
Fluocinolon 294
Fluometason 294
Fluorophenyl-indantoin 119
Fluorouracil 248, 249
Fluoxymesteron 260
Flurbiprofen 268
Flurithromycin 164
Flutamid 260
Flutrimazol 226
Fluvastatin 93, 94
Foscarnet 232
Fosinapril 71
Furosemid 83, 151, 166, 167, 363

G

Gallopamid 66
Ganciclovir 235, 240
Gastropulgit 104
Gemcitabin 248
Gemfibrozil 95, 97
Gentamicin 165
Gitoxin 11
Gliclazid 301
Glipizid 301
Glucagon 290, 300, 301, 302
Glyburid 302
Goserelin 260
Griseofulvin 121, 221, 222, 224, 225
Guanethidin 59

H

Halofantrin 194
Haloprogin 222, 229
Hemocoagulen 116
Heparin 53, 117, 118, 119
Hydralazin 21, 63, 64, 77
Hydrochlorothiazid 85
Hydrocortison 271, 290, 293, 294, 296
Hydroxocobalamin 336
Hydroxyd magnesi 108
Hydroxyd nhôm 108
Hydroxyprogesteron 260, 317
Hydroxyure 262
Hydroxyzin 353

I

I^{131} (iod phóng xạ) 309
Ibuprofen 175
Ibutilid 36, 38
Idoxuridin 235
Ifosfamid 251, 253
Imipenem 153, 154, 180, 181, 183
Indalapril 71
Indapamid 85
Indecainid 27
Indinavir 233, 239, 241
Indolapril 71
Indomethacin 146, 175, 271
Insulin 296

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Interferon 260
Interleukin 246, 261
Irbesartan 76, 77
Isoniazid (INH) 187
Isoprenalin 18, 19, 301
Isoprotérenol 18
Isosorbid dinitrat 43, 45
Isosorbid mononitrat 43, 45
Isradipin 47, 70, 189
Itraconazol 221, 222, 226, 228, 229
Ivermectin 218

J

Josamycin 164

K

Kanamycin 165, 185, 192
Ketoconazol 226
Ketoprofen 268, 273

L

Labetalol 35, 62, 63
Laboplatin 255
Lamifiban 125
Lamivudin 233, 240
Lansoprazol 104, 106
Leucoprolid 260
Levocabastin 353
Levofloxacin 174
Levonorgestrel 316
Levothyroxin 306
Lidocain 26, 31, 32, 33, 349, 360
Lincomycin 132, 164, 165
Liotrix 307
Liothyronin 306
Lisinopril 71
Lomefloxacin 174
Lomustin 253
Loratadin 347, 352, 353
Losartan 76, 77
Lovastatin 93, 94, 97, 162
Lugol 308

M

Manidipin 66, 70
Mannitol 88, 360, 363
Mathandrostenolon 313
Mebendazol 213, 215
Mechlorethamin 253
Meclizin 353
Medrogeston 317
Medroxyprogesteron 260, 317
Mefloquin 194, 195, 199
Megestrol 260, 317
Megestrol acetat 260
Meloxicam 268, 271, 272
Melphalan 253
Menadiol natri diphosphat 116
Menadion 116, 331
Menaquinon 331
Mepicyclin 160
Mercaptopurin 248, 250
Meropenem 153
Mestranol 313
Metamizol 268
Metformin 303
Methallenestril 313
Methapyrilen 347
Methazolamid 80
Methicilin 146
Methimazol 309
Methotrexat 248, 258, 274, 336
Methylbromoxyquinolein 208
Methylcobalamin 336
Methyldopa 56, 58, 63
Methylencyclin 160
Methylprednisolon 162, 293
Methylsalicylat 268
Methylthiouracil (MTU) 309
Metoprolol 22, 33, 34, 46, 62
Metronidazol 111, 208
Metylchlorothiazid 85
Metyltestosteron 312
Mexiletin 27, 31, 33, 105
Mezlocilin 148, 181
Mibefradil 71
Miconazol 221, 222, 226
Micronomicin 168
Midecamycin 164
Milrinon 20
Minocyclin 160, 183
Minoxidil 63, 64

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Misoprostol 111
Mitotan 263
Mitoxantron 263
Moexipril 71, 72
Molsidomin 46
Moricizin 33

N

Nadolol 33, 34, 46
Nadroparin 119
Nafarelin 260
Nafcilin 146
Naftifin 229
Naloxon 364, 365
Nandrolon decanoat 313
Nandrolon phenpropionat 312
Naproxen 268, 270
Natamycin 222
Natri heparin 119
Natriiodid 308
Natrinitroprussiat 21
Nelfinavir 233, 239, 241
Neomycin 168
Netilmicin 168
Nevirapin 233, 239, 241
Nhôm hydroxyd 109
Niacin 324, 339
Nicardipin 47
Niclosamid 219
Nicotinamid 187, 339
Nifedipin 47, 48, 52, 67, 189
Nimesulid 268, 275
Nimodipin 47, 67, 189
Nisodipin 49, 66, 70
Nitreldipin 66
Nitroglycerin 21, 41, 42, 44
Nitroprussiat 63
Nizatidin 104, 105
Noramidopyrin 268
Norethindron 320, 321
Norfloxacin 174, 181
Norgestrel 316
Normegestrol acetat 317
Nystatin 221, 222, 223, 224, 228

O

Ofloxacin 132, 180, 181, 182
Omaplatin 255
Omeprazol 104, 106, 108
Ornidazol 208, 210
Oseltamivir 236
Oxaliplatin 255
Oxandrolon 313
Oxaprozin 268
Oxatomid 347
Oxolinic 172
Oxprenolol 33, 34, 61
Oxymesteron 313
Oxymethanlon 313
Oxyprogesteron 317
Oxytetracyclin 158
Oxytocin 196, 288, 289, 316

P

Paclitaxel 257
Palivizumab 236
Pantoprazol 106
Paracetamol 240, 276, 277
Paramomycin 208
Parathyroid hormon (PTH) 310
Pefloxacin 174
Penbutolol 34
Penicilin G 142, 144, 145, 146, 180, 183
Penicilin V 142, 144, 145
Pentaerythrityl tetranitrat 43, 45
Pentopril 71
Pentosan polysulfat 100
Perindopril 71
Phenoxymethylpenicilin 144
Phenprocoumon 119
Phenpropionat 312
Phenyl - indantoin 119
Phenylbutazon 268
Phenyramin 347
Phenytoin 27, 31
Phetomenadion 115
Phylloquinon 116, 331
Physostigmin 365
Phytonadion 116, 331
Pindolol 34, 35, 36, 63

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Pioglitazon 304
Pipemidic 172
Piperacilin 148, 156, 181
Piperacillin + tazobactam 156
Piperazin 213, 217, 348, 353
Pirenzepin 104, 109
Piromidic 172
Piroxicam 268, 272
Pivalopril 71
Pivampicilin 149
Podophyllotoxin 245, 258
Polymyxin B 170, 172
Polymyxin E 170
Polythiazid 85
Pravastatin 93, 94, 97
Praziquantel 213
Prazosin 60
Prednisolon 219, 253, 259, 293, 294, 300
Prednison 293
Primaquin 194, 201, 204, 205
Probenecid 150, 151, 234, 279, 280
Probucol 92
Procain 144, 145, 349
Procainamid 26, 27, 29, 30, 31
Procarbazin 262
Proglumid 104, 109
Proguanil 202
Promethazin 347, 349
Propafenon 27, 33
Propiomazin 347
Propranolol 33, 34, 42, 46, 52
Propylthiouracil (PTU) 308, 309
Pyperaquin phosphat 205
Pyrantel 213
Pyrazinamid 182, 184, 185, 186, 187
Pyridoxin 187, 334
Pyrilamin 346
Pyrimethamin 194, 199, 200

Q

Quinacrin 213
Quinapril 71, 72
Quinestrol 313
Quinin 195, 197, 198, 201, 202

R

Rabeprazol 106
Ramipril 71, 72
Ramoplanin 170
Ranitidin 50, 104, 105
Reserpin 59, 60
Retinol 324
Retroprogesteron 317
Ribavirin 232, 233, 236, 237, 240
Riboflavin 305, 338
Rifampicin 186, 188
Rimantadin 232, 233, 236
Rimifon 188
Ritonavir 95, 233, 239, 241
Rokitamycin 164
Rolitetracyclin 160
Rosiglitazon 304
Roxithromycin 163

S

Sắt dextran 129
Sắt gluconat 129
Sắt oxalat 129
Sắt sulfat 129
Sancyclin 160
Saperconazol 226
Saquinavir 233, 239
Secnidazol 208, 210
Semustin 253
Simvastatin 93, 94
Sisomicin 168
Somatostatin 296, 301
Sorbitol 88, 363
Sorivudin 236
Sotalol 27, 34, 36
Sparfloxacin 174
Spectinomycin 135, 165, 169, 180
Spiramycin 132
Spirapril 71, 72
Spironolacton 86, 87, 89
Stanozolol 313
Stavudin 233, 239, 240
Streptokinase 114, 125
Streptomycin 167, 186
Streptozocin 254
Strophantin 16

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Sucralfat 104
Sulbactam 149, 155, 180, 182
Sulfadoxin 196, 199, 200, 202
Sulfamethoxazol 175, 176
Sulfinpyrazon 270, 278, 280
Sulindac 268, 271
Suramin 213, 217

T

Tamoxifen 259
Tazobactam 149, 156, 181
Tecloson 208
Teicoplanin 170
Telenzepin 104, 109
Telmisartan 77
Temocilin 149
Teniposid 258
Teniposid 258
Tenoxicam 268, 271
Terazosin 60
Terbinafin 229
Terconazol 227
Tertatolol 33
Testosteron 310
Tetracyclin 111, 158, 159, 202, 212
Thiabendazol 213, 214, 215
Thiamazol 309
Thiamin 305, 333
Thiamphenicol 132
Thioguanin 251
Thủy ngân 366
Thonzylamin 347
Thrombokinase 113, 114, 117
Thyroglobin 305
Thyroid 307
Thyroxin (T_4) 93, 121, 270, 305, 307
Ticarcilin 148, 149, 155, 181
Ticarcilin + acid clavulanic 155
Ticlopidin 42, 114, 124
Timolol 34, 46
Tinidazol 111, 208
Tioconazol 226, 227
Tirofiban 125
Tobramycin 132, 165, 168
Tocainid 31
Tocoferol 329
Tolazamid 301
Tolbutamid 302
Tolmaftat 229
Tolmentin 268
Tolpropamin 347
Trandolapril 73, 75
Triamcinolon 293, 294
Triamteren 87, 88, 89
Trifluridin 236
Triiodothyronin (T_3) 270, 305, 306
Trimetazidin 42
Trimethaphan 58
Trimethoprim 175, 176, 205
Trimoxazol 175, 176
Tripelenamin 346, 347
Troglitazon 304
Tyrothricin 172

U

Urokinase 126

V

Valacyclovir 232, 233, 235
Valsartan 76, 77
Vancomycin 169, 170, 179, 180
Vasopressin 289
Verapamil 27, 39, 47, 67
Vidarabin 235
Vinblastin 240, 255
Vincristin 175, 240, 255, 258
Vindesin 255
Vinorelbin 255, 256
Virginiamycin 164
Vitamin A 324, 325
Vitamin B_1 324, 333
Vitamin B_{12} 129, 324, 336, 337
Vitamin B_2 324, 338
Vitamin B_3 339
Vitamin B_5 340
Vitamin B_6 334, 335, 336
Vitamin B_8 340
Vitamin B_9 335
Vitamin C 331, 332, 341
Vitamin D 327, 328, 329, 330
Vitamin D_2 327, 329

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Vitamin D_3 329
Vitamin E 324, 329, 330
Vitamin H 340
Vitamin K 115, 331
Vitamin K_1 115, 116, 331
Vitamin K_2 115, 331
Vitamin K_3 115, 116, 331
Vitamin K_4 116
Vitamin P 341
Vitamin PP 98, 339

W

Warfarin 53, 122
Warfarin natri 120

Z

Zalcitabin 233, 239, 240
Zanamivir 232, 233, 236
Zidovudin 239, 240
Zofenopril 71

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Dược lâm sàng, Trường đại học Dược Hà Nội (2001), *Dược lâm sàng đại cương*, Nhà xuất bản Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng, Trường đại học Dược Hà Nội (2001), *Dược lâm sàng và điều trị*, Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ môn Dược lực, Trường đại học Dược Hà Nội (1997), *Dược lực học*.
4. Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh (2000), *Bài giảng Dược lý học*.
5. Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Hà Nội (2003), *Dược lý học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
6. Bộ môn Hóa dược, Trường đại học Dược Hà Nội (1998), *Hóa dược tập 1*.
7. Bộ môn Hóa dược, Trường đại học Dược Hà Nội (1998), *Hóa dược tập 2*.
8. Bộ môn sinh lý bệnh, Trường đại học Y Hà Nội (1998), *Sinh lý bệnh tập 1*, Nhà xuất bản y học.
9. Bộ môn sinh lý bệnh, Trường đại học Y Hà Nội (1998), *Sinh lý bệnh tập 2*, Nhà xuất bản Y học.
10. Bộ môn sinh lý, Trường đại học Y Hà Nội (1998), *Sinh lý học tập 1*, Nhà xuất bản Y học.
11. Bộ môn sinh lý, Trường đại học Y Hà Nội (1998), *Sinh lý học tập 2*, Nhà xuất bản Y học.
12. Bộ Y tế (2002), *Dược thư quốc gia*, lần xuất bản thứ nhất.
13. Bộ Y tế, Ban tư vấn sử dụng kháng sinh (2000), *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*, Nhà xuất bản Y học.
14. Bộ Y tế, Dự án quốc gia phòng chống sốt rét (2003), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sốt rét*, Hà Nội.
15. Lê Đức Trình (1998), *Hormon*, Nhà xuất bản Y học.
16. Trần Thị Thu Hằng (2000), *Dược lực học*, Nhà xuất bản đường sắt.
17. Charles R. Craig, Robert E. Stitzel (1997), *Modern Pharmacology with Clinical Applications*, 15th Edition, Little, Brown and company in the United Stated of America.
18. E. Mutschler, H. Derendort (1995), *Drug Actions - Basic Principles and Therapeutic Aspects*, Medpharm Scientific Publishers, Germany.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

19. Goodman & Gilman's (1996), *The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 9th Edition, Division of the Mc Graw companies, Inc..

20. John Wiley & Sons Ltd. (1999), *Fundamentals of Cardiovascular Pharmacology 1999*, England.

21. Kathleen Parfitt (1999), *Martindale the Complete Drug Reference*, 32nd edition, pharmaceutical press, United States of America.

22. Lionel H. Opie (2001), *Drug for the Heart*, W. B Saunder company in the United States of America.

23. Lippincott (1998), *Lippincott's Cancer chemotherapy Handbook*, Raven Publishers, Philadenphia.

24. (2003), *Physician's Desk Reference*, 57th edition, Medical Economics Company, Inc.

25. Wingard, Brondy, Larner, Schwartz (1991), *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*, Mosby Year Book, Inc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

DƯỢC LÝ HỌC

TẬP 2

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập viên:	**BS. NGUYỄN KIM LIÊN**
Sửa bản can:	**BS. NGUYỄN KIM LIÊN**
Trình bày bìa:	**CHU HÙNG**
Kỹ thuật vi tính:	**NGUYỄN TRẦN SAN**

In 1.000 cuốn, khổ 19 x 27cm, tại Nhà xuất bản Y học
Giấy phép xuất bản số: 181 – 2007/CXB/44 – 42/YH.
In xong và nộp lưu chiểu Quý III năm 2007.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ