

**ỦY BAN NHÂN DÂN TỈNH BẠC LIÊU  
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ BẠC LIÊU.**

**GIÁO TRÌNH  
MÔN HỌC: DƯỢC LÝ**

**NGÀNH/NGHỀ: DƯỢC HỌC**

**TRÌNH ĐỘ: CAO ĐẲNG**

*Ban hành kèm theo Quyết định số: 63D /QĐ-CDYT ngày 26 tháng 3 năm 2020 của*

*Trường Cao Đẳng Y Tế Bạc Liêu*

**Bạc Liêu, năm 2020**

## **TUYÊN BỐ BẢN QUYỀN**

Tài liệu này thuộc loại sách giáo trình nên các nguồn thông tin có thể được phép dùng nguyên bản hoặc trích dùng cho các mục đích về đào tạo và tham khảo.

Mọi mục đích khác mang tính lệch lạc hoặc sử dụng với mục đích kinh doanh thiếu lành mạnh sẽ bị nghiêm cấm.

## LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều theo Thông tư 03/2017/TT-BLĐTBXH ngày 11/3/2017 của Bộ lao động, Thương binh và Xã hội quy định về quy trình xây dựng, thẩm định và ban hành chương trình; tổ chức biên soạn, lựa chọn thẩm định giáo trình đào tạo trình độ trung cấp trình độ cao đẳng, Trường Cao đẳng Y tế Bạc Liêu đã tổ chức biên soạn tài liệu dạy/học một số môn cơ sở và chuyên ngành theo chương trình đào tạo trình độ Cao đẳng nhằm từng bước xây dựng bộ tài liệu chuẩn trong công tác đào tạo.

Với thời lượng học tập 120 giờ (56 giờ lý thuyết; 58 giờ thực hành; thí nghiệm, thảo luận, bài tập; 06 giờ kiểm tra). Môn Dược lý giảng dạy cho sinh viên với mục tiêu: Cung cấp cho người học những kiến thức cơ bản về: Dược lý học; Dược động học, tương tác thuốc, cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị của các thuốc đại diện trong từng nhóm. Đồng thời giúp người học vận dụng kiến thức môn học vào việc sử dụng thuốc, hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn - hợp lý, mục đích đảm bảo hiệu quả trong điều trị bệnh, phòng bệnh trong cộng đồng

Nội dung của giáo trình bao gồm các bài sau:

Bài 1. Đại cương Dược lý học và Dược động học

Bài 2. Dược lực học

Bài 3. Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương

Bài 4. Thuốc tác dụng lên hệ tim mạch

Bài 5. Thuốc lợi tiểu

Bài 6. Hormon và thuốc kháng Hormon

Bài 7. Thuốc tác dụng lên hệ tiêu hoá

Bài 8. Thuốc tác dụng lên hệ hô hấp

Bài 9. Thuốc tác dụng lên quá trình đông máu và điều trị thiếu máu

Bài 10. Vitamin và dung dịch tiêm truyền

Bài 11. Thuốc kháng sinh – kháng nấm - kháng lao

Bài 12. Thuốc điều trị ký sinh trùng sốt rét

Bài 13. Thuốc giảm đau hạ sốt kháng viêm không steroid

Bài 14. Thuốc chống dị ứng

Sinh viên muốn tìm hiểu sâu hơn các kiến thức Dược lý có thể sử dụng sách giáo khoa dành cho đào tạo Dược sĩ đại học về lĩnh vực này như: Dược lý học, Dược lâm sàng hoặc các kiến thức liên quan đến dược lý chúng tôi không đề cập đến trong chương trình giảng dạy.

Trong quá trình biên soạn, chúng tôi đã tham khảo và trích dẫn từ nhiều tài liệu được liệt kê tại mục Danh mục tài liệu tham khảo. Chúng tôi chân thành cảm ơn các tác giả của các tài liệu mà chúng tôi đã tham khảo.

Bên cạnh đó, giáo trình cũng không thể tránh khỏi những sai sót nhất định. Nhóm tác giả rất mong nhận được những ý kiến đóng góp, phản hồi từ quý đồng nghiệp, các bạn người học và bạn đọc.

Trân trọng cảm ơn./.

*Bạc Liêu, ngày 10 tháng 03 năm 2020*

### **CHỦ BIÊN**

Ds Lâm Vương Hiệu Yên

### **Tham gia biên soạn**

1. Ds Lâm Vương Hiệu Yên

2. Thành viên: Ds Lê Minh Tuấn

## MỤC LỤC

BÀI 1. DƯỢC LÝ ĐẠI CƯƠNG VÀ DƯỢC ĐỘNG HỌC .....	7
BÀI 2: DƯỢC LỰC HỌC.....	12
BÀI 3: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG .....	21
BÀI 4. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ TIM MẠCH .....	50
BÀI 5. THUỐC LỢI TIỂU.....	70
BÀI 6. HORMON VÀ THUỐC KHÁNG HORMON.....	77
BÀI 7. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIÊU HÓA.....	99
BÀI 8: THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ HÔ HẤP .....	114
BÀI 9: THUỐC TÁC DỤNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU, ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU..	122
BÀI 10. VITAMIN VÀ DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN.....	130
BÀI 11. THUỐC KHÁNG SINH – KHÁNG NẤM – KHÁNG LAO .....	146
BÀI 12. THUỐC ĐIỀU TRỊ KÝ SINH TRÙNG – THUỐC TRỊ SỐT RÉT .....	176

## **GIÁO TRÌNH CHI TIẾT MÔN HỌC**

**Tên môn học** : **DUỢC LÝ**

**Mã môn học** : **D.14**

**Thời gian thực hiện môn học** : **120 giờ** (Lý thuyết: 56 giờ; Thực hành: 58 giờ; Kiểm tra: 06 giờ).

### **I. Vị trí, tính chất môn học:**

- **Vị trí:** Môn học Dược lý được thực hiện sau khi sinh viên học xong môn Hóa dược.

- **Tính chất:** Môn học Dược lý cung cấp cho sinh viên những kiến thức về Dược động học, Dược lực học, tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, tương tác, chỉ định, chống chỉ định, liều dùng của các thuốc thông dụng.

- **Ý nghĩa và vai trò của môn học:** Dược lý là môn học chuyên môn giảng dạy cho sinh viên với mục tiêu: Cung cấp cho người học những kiến thức cơ bản về: Dược lý học; Dược động học, tương tác thuốc, cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị của các thuốc đại diện trong từng nhóm. Đồng thời giúp người học vận dụng kiến thức môn học vào việc sử dụng thuốc, hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn - hợp lý, mục đích đảm bảo hiệu quả trong điều trị bệnh, phòng bệnh trong cộng đồng chăm sóc sức khỏe cho nhân dân

### **II. Mục tiêu môn học:**

#### **1. Kiến thức:**

1.1. Trình bày được 4 quá trình Dược động học: hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ thuốc.

1.2. Trình bày được tác dụng dược lực và dược động học của các thuốc.

1.3. Giải thích được chỉ định, chống chỉ định, tương tác, phản ứng bất lợi và cách dùng thuốc.

#### **2. Kỹ năng:**

2.1. Phân tích được cơ chế tác dụng và các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

2.2. Khảo sát được quá trình dược động học của thuốc trên động vật thí nghiệm

2.3. Khảo sát được tác dụng dược lý của một số thuốc trên động vật thí nghiệm

2.4. Phân loại được các nhóm thuốc và cơ chế tác dụng của từng nhóm

2.5. Nhận dạng được các thuốc trong từng nhóm.

2.5. Xác định các tình huống cần có sự tư vấn của Bác sĩ /Dược sĩ; Hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và hiệu quả

#### **3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm:**

Có khả năng làm việc độc lập hoặc theo nhóm trong những điều kiện thay đổi. Chịu trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm hướng dẫn tối thiểu, giám sát, đánh giá đối với nhóm thực hiện những yêu cầu được giao.

### **III. Nội dung tổng quát và phân bổ thời gian:**

TT	Tên bài trong môn học	Thời gian (giờ)			Kiểm tra
		TS	LT	TH	
1	Đại cương Dược lý học và Dược động học	4	4	0	
2	Dược lực học	4	4	0	
3	Thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương	10	7	2	1
4	Thuốc tác dụng trên hệ tim mạch	10	6	4	
5	Thuốc lợi tiểu	4	2	2	
6	Hormon và các thuốc kháng hormon	8	6	2	
7	Thuốc tác dụng trên hệ tiêu hóa	10	5	4	1
8	Thuốc tác dụng trên hệ hô hấp	4	2	2	
9	Thuốc tác dụng trên quá trình đông máu, điều trị thiếu máu	4	2	2	
10	Vitamin và dung dịch tiêm truyền	4	2	2	
11	Thuốc kháng sinh-kháng nấm-kháng lao	18	9	8	1
12	Thuốc điều trị ký sinh trùng-sốt rét	4	2	2	
13	Thuốc giảm đau ngoại biên	8	4	3	1
14	Thuốc kháng histamine H <sub>1</sub>	4	1	2	1
15	Khảo sát sự ức chế dẫn truyền xung động thần kinh của thuốc tê	4	0	4	
16	Khảo sát tác dụng tại chỗ của Digitalis trên tim động vật	4	0	4	
17	Hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý	16	0	15	1
	<b>Cộng</b>	<b>120</b>	<b>56</b>	<b>58</b>	<b>6</b>

# **Bài 1. DƯỢC LÝ ĐẠI CƯƠNG VÀ DƯỢC ĐỘNG HỌC**

## **GIỚI THIỆU**

Bài 1 là bài giới thiệu tổng quan về Dược lý học (Dược động học, Dược lực học) để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào theo dõi và sử dụng thuốc cho người bệnh, tư vấn, hướng dẫn cách dùng thuốc an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh.

## **MỤC TIÊU HỌC TẬP**

### **1. Kiến thức**

- 1.1. Trình bày được các khái niệm về dược lý học, dược động học.
- 1.2. Nêu được đặc điểm của bốn quá trình dược động học cơ bản.

### **2. Năng lực tự chủ và trách nhiệm**

Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp.

## **NỘI DUNG**

### **1. Khái niệm về dược lý học**

### **2. Vị trí môn học**

### **3. Mục tiêu môn học**

### **4. Đại cương Dược động học**

- 4.1. Sự hấp thu
- 4.2. Sự phân bố
- 4.3. Sự chuyển hóa
- 4.4. Sự thải trừ

## **1. KHÁI NIỆM VỀ DƯỢC LÝ HỌC**

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

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

○ Dược lực học: Nghiên cứu về sự tác động của thuốc đối với cơ thể sinh vật. Thuốc có thể tác động trên các tổ chức, cơ quan hoặc hệ thống của cơ thể theo các cơ chế khác nhau để

cho hiệu quả điều trị (điều chỉnh được quá trình sinh lí bệnh thành quá trình sinh lí) hoặc thể hiện các tác dụng không mong muốn.

## 2. VỊ TRÍ MÔN HỌC

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

## 3. MỤC TIÊU MÔN HỌC

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

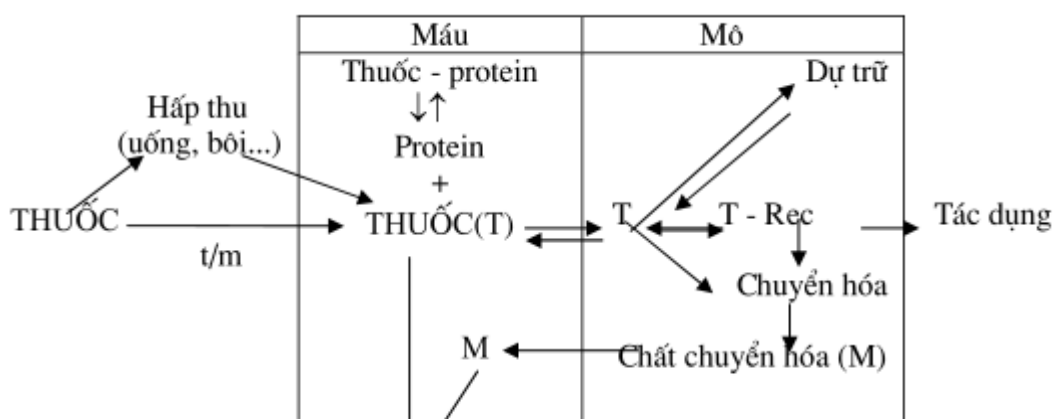
- Trình bày và giải thích được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị của các thuốc đại diện trong từng nhóm.
- Phân tích được tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc để biết cách phòng và xử trí.
- Kê được các đơn thuốc đúng nguyên tắc, đúng chuyên môn, đúng pháp lí.

*Người thầy thuốc luôn nhớ rằng:*

- Không có thuốc nào vô hại.
- Chỉ dùng khi thật cần, hết sức tránh lạm dụng thuốc.
- Không phải thuốc đắt tiền luôn luôn là thuốc tốt nhất.
- Trong quá trình hành nghề, phải luôn luôn học hỏi để nắm được các kiến thức dược lí của các thuốc mới hoặc những hiểu biết mới, những áp dụng mới của các thuốc cũ.

## 4. ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC

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



**Hình 1.** Quá trình vận chuyển thuốc trong cơ thể



Các quá trình dược động học:

## 4.1. SỰ HẤP THU

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

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

### 4.1.1. QUA ĐƯỜNG TIÊU HÓA

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

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

#### **Hấp thu qua niêm mạc miệng**

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

#### **Hấp thu qua niêm mạc dạ dày**

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

#### **Hấp thu qua niêm mạc ruột non**

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

Diện tích tiếp xúc lớn.

Hệ thống mao mạch phong phú.

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

#### **Hấp thu qua niêm mạc ruột già**

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

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

#### **4.1.2 NGOÀI ĐƯỜNG TIÊU HÓA**

##### **Hấp thu qua đường tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp thịt**

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

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

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

##### **Hấp thu qua đường hô hấp**

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

##### **Hấp thu qua da**

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

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

#### **4.2. SỰ PHÂN BỐ**

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

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

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

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

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

### 4.3. SỰ CHUYỂN HÓA

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

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

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

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

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

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

- Phần lớn các trường hợp sau khi chuyển hóa thuốc bị giảm hoặc mất tác dụng nên trong những trường hợp này cảm ứng enzym làm giảm hoặc làm mất tác dụng của thuốc.
- Đối với một số thuốc sau khi chuyển hóa mới có tác dụng hoặc tăng độc tính thì cảm ứng enzym làm tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc.
- Một số thuốc sau khi dùng nhắc đi nhắc lại một số lần sẽ gây cảm ứng enzym chuyển hóa của chính nó. Đó là hiện tượng quen thuốc do cảm ứng enzym như phenyltoin, meprobamat...

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

#### **4.4. SỰ THẢI TRỪ**

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

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

## BÀI 2: DƯỢC LỰC HỌC

### GIỚI THIỆU:

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

### MỤC TIÊU:

#### 1. Kiến thức

1.1. Trình bày được khái niệm về dược lực học.

1.2. Trình bày được cơ chế tác dụng của thuốc, các cách tác dụng của thuốc và các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

#### 2. Năng lực tự chủ và trách nhiệm

Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp.

### NỘI DUNG CHÍNH

1. Cơ chế tác dụng của thuốc
2. Các cách tác dụng của thuốc
3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc
4. Các trạng thái tác dụng đặc biệt của thuốc

### 1. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC

#### RECEPTOR

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

### CÁC CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC

#### Tác dụng của thuốc thông qua receptor

Thuốc tác dụng trực tiếp trên các receptor của các chất nội sinh (hormon, chất dẫn truyền thần kinh): nhiều thuốc tác dụng trên các receptor sinh lý và thường mang tính đặc hiệu. Nếu tác dụng của thuốc lên receptor giống với chất nội sinh, gọi là chất *đồng vận* hay chất *chủ vận* (agonists), như pilocarpin trên receptor M - cholinergic. Nếu thuốc gắn vào receptor, không gây tác dụng giống chất nội sinh, trái lại, ngăn cản chất nội sinh gắn vào receptor, gây tác dụng ức chế chất đồng vận, được gọi là chất *đối kháng* (antagonists), như D - tubocurarin tranh chấp với acetylcholin tại receptor N của cơ vân.

Ngoài receptor tế bào, các receptor của thuốc còn là:

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

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

*Thuốc hoạt hóa enzym:* các yếu tố vi lượng như  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  hoạt hóa nhiều enzym protein kinase, phosphokinase tác dụng lên nhiều quá trình chuyển hóa của tế bào.

Các ion: thuốc gắn vào các kênh ion, làm thay đổi sự vận chuyển ion qua màng tế bào. Novocain cản trở  $\text{Na}^+$  nhập vào tế bào thần kinh, ngăn cản khử cực nên có tác dụng gây tê; benzodiazepin làm tăng nhập  $\text{Cl}^-$  vào tế bào, gây an thần.

### **Tác dụng của thuốc không qua receptor**

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

*Thuốc có tác dụng do tính chất lý hóa, không đặc hiệu:*

Các muối chứa các ion khó hấp thu qua màng sinh học như  $\text{MgSO}_4$ , khi uống sẽ kéo nước ở thành ruột vào lòng ruột và giữ nước trong lòng ruột nên có tác dụng tẩy; khi tiêm vào tĩnh mạch sẽ kéo nước từ gian bào vào máu nên được dùng chữa phù não.

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

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

*Thuốc có cấu trúc tương tự như những chất sinh hóa bình thường, có thể thâm nhập vào các thành phần cấu trúc của tế bào, làm thay đổi chức phận của tế bào.* Thuốc giống purin, giống pyrimidin nhập vào acid nucleic, dùng chống ung thư, chống virus. Sulfamid gần giống paraamino benzoic acid (PABA), làm vi khuẩn dùng "nhầm", không phát triển được.

## **2. CÁC CÁCH TÁC DỤNG CỦA THUỐC**

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

### ***TÁC DỤNG TẠI CHỖ VÀ TOÀN THÂN***

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

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

### ***TÁC DỤNG CHÍNH VÀ TÁC DỤNG PHỤ***

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

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

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

### ***TÁC DỤNG HỒI PHỤC VÀ KHÔNG HỒI PHỤC***

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

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

### ***TÁC DỤNG CHỌN LỌC***

Tác dụng chọn lọc là tác dụng điều trị xảy ra sớm nhất, rõ rệt nhất trên một cơ quan nhất định trong cơ thể. Thí dụ aspirin uống liều 1 – 2 g/ ngày có tác dụng hạ sốt và giảm đau, uống liều 4 - 6 g/ ngày có cả tác dụng chống viêm; digitalis gắn vào tim, não, gan, thận... nhưng với liều điều trị, chỉ có tác dụng trên tim; albuterol (salbutamol) kích thích chọn lọc receptor  $\beta_2$  adrenergic... Thuốc có tác dụng chọn lọc làm cho việc điều trị trở nên dễ dàng hơn, hiệu quả hơn, tránh được nhiều tác dụng không mong muốn.

### ***TÁC DỤNG HIỆP ĐỒNG VÀ TÁC DỤNG ĐỐI KHÁNG***

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

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

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

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

### ***CẤU TRÚC CỦA THUỐC***

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

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

*Làm tăng tác dụng điều trị và giảm tác dụng không mong muốn:* Khi thêm F vào vị trí 9 và CH<sub>3</sub> vào vị trí 16 của corticoid (hormon vỏ thượng thận), ta được betametason có tác dụng chống viêm gấp 25 lần và không có tác dụng giữ Na<sup>+</sup> như corticoid.

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

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

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

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

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

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

### **DẠNG THUỐC**

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

#### **Trạng thái của dược chất**

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

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

#### **Tá dược**

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

#### **Kỹ thuật bào chế và dạng thuốc**

Kỹ thuật bào chế là một yếu tố không kém phần quan trọng có tác động trực tiếp đến sinh khả dụng của thuốc, có thể kiểm soát được sự giải phóng dược chất và vị trí để thuốc giải



phóng (giải phóng tại đích). Vì vậy nó thường được các nhà sản xuất giữ bí mật. Hiện có rất nhiều dạng thuốc khác nhau được sản xuất theo các kỹ thuật khác nhau để sao cho:

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

## **NGƯỜI DÙNG THUỐC**

### **Đặc điểm về tuổi**

#### *Trẻ em:*

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

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

#### *Người cao tuổi*

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

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

### **Đặc điểm về giới**

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

#### *Thời kỳ có kinh nguyệt*

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

### *Thời kỳ có thai*

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

Vì vậy, khi cần chỉ định thuốc cho phụ nữ có thai, cần cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích cho người mẹ và mức nguy hại cho bào thai. Nói chung, trong 3 tháng đầu, tuyệt đối tránh dùng mọi loại thuốc.

Đối với người mẹ, khi có thai, lượng nước giữ lại trong cơ thể tăng, thể tích máu tăng, hàm lượng protein huyết tương có thể giảm, lượng lipid có thể tăng... làm ảnh hưởng đến động học của thuốc.

### *Thời kỳ cho con bú*

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

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

### **THỨC ĂN**

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

## **4. NHỮNG TRẠNG THÁI TÁC DỤNG ĐẶC BIỆT CỦA THUỐC**

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

### ***PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADVERSE DRUG REACTIONS - ADR)***

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

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

### ***PHẢN ỨNG DỊ ỨNG***

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

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

### ***TAI BIẾN THUỐC DO RỐI LOẠN DI TRUYỀN***

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

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

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

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

### ***QUEN THUỐC (DUNG NẠP THUỐC)***

Quen thuốc là sự đáp ứng với thuốc yếu hơn hẳn so với người bình thường dùng cùng liều. Liều điều trị trở thành không có tác dụng, đòi hỏi ngày càng phải tăng liều cao hơn. Quen thuốc có thể xảy ra tự nhiên ngay từ lần đầu dùng thuốc do thuốc ít được hấp thu, hoặc bị chuyển hóa nhanh, hoặc cơ thể kém mẫn cảm với thuốc, trường hợp này thường là do nguyên nhân di truyền. Thường gặp quen thuốc do mắc phải sau một thời gian dùng thuốc, đòi hỏi phải tăng dần liều.

### ***NGHIỆN THUỐC (LỆ THUỘC THUỐC)***

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

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

- Có khuynh hướng tăng liều.
- Thuốc làm thay đổi tâm lý và thể chất theo hướng xấu: nói điếu, lười lao động, bản thủ, thiếu đạo đức... gây hại cho bản thân và xã hội.
- Khi cai thuốc sẽ bị thuốc "vật" hay lên cơn "đói thuốc" : vật vã, lăn lộn, dị cảm, vã mồ hôi, tiêu chảy... Nếu lại dùng thuốc cơn "vật" sẽ hết ngay.
- Những thuốc gây nghiện đều có tác dụng lên thần kinh trung ương gây sáng khoái lâng lâng, ảo ảnh, ảo giác ("phê" thuốc) hoặc trạng thái hưng phấn mạnh (thuốc lác), được gọi chung là "ma túy": morphin và các chất loại thuốc phiện (heroin, pethidin, methadon), cocain, cần sa (cannabis, marijuana), metamphetamin, ecstasy...

## **BÀI 3: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG**

### **GIỚI THIỆU**

Bài 3 là bài giới thiệu tổng quan về thuốc tác dụng lên thần kinh trung ương để người học có được

kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào theo dõi việc sử dụng thuốc trên bệnh nhân

### **MỤC TIÊU HỌC TẬP**

#### **1. Kiến thức**

1.1. Trình bày được đặc điểm, tiêu chuẩn, phân loại, các tai biến khi dùng thuốc mê và vai trò của thuốc tiền mê.

1.2. Nêu được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, liều dùng các thuốc mê thông dụng.

1.3. Trình bày được cơ chế tác dụng, tiêu chuẩn, phân loại và độc tính của thuốc tê.

1.4. Nêu được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, liều dùng các thuốc tê thông dụng.

1.5. Trình bày được khái niệm, phân loại, cơ chế, tác dụng và ứng dụng điều trị của thuốc giảm đau thực thể.

1.6. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng – liều dùng một số thuốc giảm đau thực thể.

1.7. Hiểu và trình bày được cơ chế tác dụng, cách dùng – liều dùng các thuốc giải độc opioid.

1.8. Trình bày được khái niệm và cách phân loại thuốc an thần, gây ngủ, chống co giật.

1.9. Nêu được cách sử dụng một số thuốc an thần, gây ngủ, chống co giật thường dùng.

1.10. Trình bày được định nghĩa, đặc điểm, phân loại, lưu ý sử dụng thuốc chống rối loạn tâm thần.

1.11. Nêu được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng các thuốc chống rối loạn tâm thần tiêu biểu.

1.12. Trình bày cách phân loại các thuốc kích thích thần kinh trung ương.

1.13. Nêu được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng các thuốc kích thích thần kinh trung ương tiêu biểu

#### **2. Kỹ năng**

2.1. Mô tả được các thuốc trong từng nhóm.

2.2. Áp dụng được kiến thức đã học trong hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

#### **3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm:**

Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp.

### **NỘI DUNG**

#### **1. Thuốc mê và thuốc tiền mê**

#### **2. Đại cương**

### **3. Các thuốc mê thông dụng**

#### **4. Thuốc gây tê**

- 4.1. Đại cương
- 4.2. Cơ chế tác dụng
- 4.3. Tiêu chuẩn của một thuốc tê lý tưởng
- 4.4. Phân loại thuốc gây tê
- 4.5. Các thuốc gây tê thông dụng

#### **5. Thuốc giảm đau thực thể**

- 5.1. Khái niệm
- 5.2. Phân loại
- 5.3. Cơ chế tác dụng
- 5.4. Ứng dụng điều trị
- 5.5. Lưu ý trong sử dụng
- 5.6. Một số thuốc giảm đau thực thể
- 5.7. Thuốc an thần, gây ngủ, chống co giật

#### **6. Thuốc kích thích thần kinh trung ương**

- 6.1. Đại cương
- 6.2. Các thuốc kích thích thần kinh trung ương thông dụng.

## **I. THUỐC MÊ VÀ THUỐC TIỀN Mê**

### **1. ĐẠI CƯƠNG**

#### **1.1. ĐỊNH NGHĨA**

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

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

#### **1.2. ĐẶC ĐIỂM TÁC DỤNG CỦA THUỐC MÊ**

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

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

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

#### **1.3. TIÊU CHUẨN THUỐC MÊ LÝ TƯỞNG**

- Khởi mê nhanh, hồi phục nhanh
- Dễ chỉnh liều
- Có tác dụng giãn cơ vận động
- Không ảnh hưởng đến tuần hoàn và hô hấp
- Không độc, không gây tác dụng phụ
- Không gây cháy nổ, giá thành hạ

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

#### **1.4. PHÂN LOẠI THUỐC MÊ**

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

##### **1.4.1. Thuốc mê dùng đường hô hấp**

*Đặc điểm*

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

Một số thuốc mê đường hô hấp

Halothan, Enfluran, Nitrogen protoxid, Ether etylic

##### **1.4.2. Thuốc mê dùng đường chích**

□ *Đặc điểm*

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

□ *Một số thuốc mê đường chích*

Thiopental Na, Ketamin, Fentanyl, Etomidat, Propofol

#### **1.5. TAI BIẾN KHI DÙNG THUỐC MÊ**

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

- Trên hô hấp: co thắt thanh quản, tăng tiết dịch đường hô hấp, ngất do ngừng hô hấp phản xạ (ether)
- Trên tim mạch: ngất do ngừng tim phản xạ, rung tâm thất còn gọi là ngất adrenalin – cloroform (halothan), hạ huyết áp, sốc.
- Trên tiêu hóa : ói mửa làm nghẽn đường hô hấp.
- Tổn thương gan (halothan), tổn thương thận (methoxyfluran).

#### **1.6. THUỐC TIỀN MÊ**

##### **a. Mục đích**

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

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

##### **b. Các thuốc tiền mê thường dùng**

- Nhóm BZD : Midazolam, Flunitrazepam, Diazepam.
- Nhóm Barbituric : Phenobarbital.
- Nhóm Phenothiazin : Clopromazin, Alimemazin.

- Chất liệt đối giao cảm : Atropin.
- Opioid : Morphin, Pethidin.

## 2. CÁC THUỐC MÊ THÔNG DỤNG

### 2.1 THUỐC MÊ ĐƯỜNG HÔ HẤP

#### 2.1.1. HALOTHAN

Fluothan, Narcotan

##### a. Tác dụng

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

##### b. Tác dụng phụ

- Loạn nhịp tim thoáng qua, hạ huyết áp.
- Viêm gan hoại tử thường gặp ở người lớn tuổi hay sử dụng lặp lại.
- Giãn tử cung.
- Giảm oxygen huyết, suy hô hấp.

##### c. Chỉ định

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

##### d. Chống chỉ định

- Gây mê trong sản khoa ( cần thiết giảm liều ).
- Tiền sử sốt hay vàng da không rõ nguyên nhân.
- Suy tim, gan, thận.
- Hạ huyết áp.
- Lặp lại halothan dưới 3 tháng .

##### e. Cách dùng – Liều dùng

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

Cách dùng – liều dùng

- Khởi mê
  - A : dùng hỗn hợp với N<sub>2</sub>O và Oxy, nồng độ 2 – 3%
  - E : dùng hỗn hợp với N<sub>2</sub>O và Oxy, nồng độ 1,5 – 2%
- Duy trì mê cho người lớn và trẻ em liều 0,5 – 1%.

#### 2.1.2 ENFLURAN

Ethrane

##### a. Tác dụng

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

##### b. Tác dụng phụ

Liều cao enfluran gây:

- Suy tuần hoàn và hô hấp.
- Động kinh ( đặc biệt khi giảm CO<sub>2</sub> huyết ).
- Giãn cơ trơn tử cung.

##### c. Chỉ định



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

*d. Cách dùng – Liều dùng*

- Khởi mê: dùng chung với O<sub>2</sub> hay hỗn hợp O<sub>2</sub> và N<sub>2</sub>O, bắt đầu với nồng độ 0,5 %. Sau đó tăng dần lên mỗi lần 0,5% mỗi 2 hay 3 nhịp thở cho đến khi đạt nồng độ tối đa 4%.

- Duy trì mê: 0,5 - 2%.

- Tỉnh giác: khi chấm dứt giải phẫu đưa về nồng độ 0,5%. Sau đó ngưng khi bắt đầu đóng da.

**2.1.3. NITROGEN Oxyd (N<sub>2</sub>O)**

Nitrogen protoxyd

*a. Tác dụng*

Tác dụng gây mê yếu, không gây giãn cơ. Nồng độ gây mê hoàn toàn là 90% không khí hít vào, đưa đến tình trạng thiếu oxygen gây chứng thanh bì nên N<sub>2</sub>O thích hợp cho phẫu thuật ngắn.

*b. Tác dụng phụ*

- Buồn nôn, ói mửa hậu phẫu.

- Thanh bì.

*c. Chỉ định*

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

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

*d. Cách dùng – Liều dùng*

Nồng độ gây mê 40% O<sub>2</sub> + 50% N<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>O được đào thải nhanh sau 1 – 2 phút khi ngưng sử dụng.

**2.1.4. ETHER ETHYLIC**

Diethyl ether, Ether mê.

*a. Tác dụng*

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

*b. Tác dụng phụ*

- Tăng tiết dịch hô hấp, khó thở.

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

*c. Chỉ định*

Dùng để gây mê cho phẫu thuật nhỏ hay nắn xương gãy thường phối hợp với thiopental Na, N<sub>2</sub>O.

*d. Chống chỉ định*

- Phẫu thuật trên 90 phút.

- Dùng dao điện để mổ.

*e. Cách dùng – Liều dùng*

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

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

## **2.2. THUỐC Mê DÙNG ĐƯỜNG CHÍCH**

### **2.2.1. THIOPENTAL NATRI**

Pentotal, Thiopenton Na, Nesdonal

#### *a. Tác dụng*

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

#### *b. Tác dụng phụ*

- Suy hô hấp, co thắt thanh phế quản.
- Suy tim, loạn nhịp tim, hạ huyết áp.
- Buồn ngủ kéo dài.

#### *c. Chỉ định*

- Dùng một mình trong phẫu thuật ngắn hạn
- Khởi mê hầu khởi phát tác động nhanh, sau đó mới dùng đến thuốc mê khác để kéo dài tác dụng.

#### *d. Chống chỉ định*

- Mẫn cảm.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin (mất myelin ở sợi thần kinh sọ và ngoại biên gây đe dọa tính mạng ).
- Hen phế quản.
- Trẻ < 7 tuổi, người già > 60 tuổi.

#### *e. Cách dùng – Liều dùng*

Dạng dùng: thuốc tiêm bột 0,5g hoặc 1g thiopental Na với 30mg natrihydrocarbonat khan kèm 1 ống nước cất pha tiêm

Cách dùng – liều dùng

- A : Khởi mê: 3 – 5mg / kg

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

- E : 4 – 5mg/kg , tổng liều 0,1 – 0,5g

### **2.2.2 KETAMIN**

Ketalar, Ketalest

#### *a. Tác dụng*

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

#### *b. Tác dụng phụ*

- Mất định hướng, ảo giác, có giấc mơ mạnh mẽ, có thể khắc phục bằng thuốc tiền mê diazepam.
- Tăng nhịp tim, tăng huyết áp ( xảy ra ở giai đoạn đầu khởi mê).
- Tăng lưu lượng não và tăng áp suất nội sọ (dùng chung diazepam, midazepam sẽ giảm tác dụng này).
- Ói mửa, đổ mồ hôi, ban đỏ da, run rẩy.

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

*c. Chỉ định*

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

- Giảm đau: thay băng vết phỏng cho trẻ em.

*d. Chống chỉ định*

- Mẫn cảm.

- Suy tim nặng, cao huyết áp.

- Tiền sử tai biến mạch máu não.

*e. Cách dùng – Liều dùng*

Dạng dùng: đóng chai 500 mg/100ml

Cách dùng – liều dùng:

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

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

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

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

- Duy trì mê: tùy thuộc vào từng bệnh nhân.

**2.2.3. PROPOFOL**

Diprivan

*a. Tác dụng*

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

*b. Tác dụng phụ*

- Suy hô hấp.

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

*c. Chỉ định*

- Dùng một mình gây mê trong phẫu thuật ngắn.

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

*d. Cách dùng – Liều dùng*

Khởi mê 1,5- 3mg/kg tĩnh mạch.

**II. THUỐC TÊ**

**MỤC TIÊU HỌC TẬP**

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

**NỘI DUNG**

**1. ĐẠI CƯƠNG**

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

## 2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

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

## 3. TIÊU CHUẨN CỦA MỘT THUỐC TÊ LÝ TƯỞNG

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

## 4. PHÂN LOẠI THUỐC TÊ

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

### 4.1. Thuốc gây tê theo đường tiêm

□ *Các cách gây tê*

- *Gây tê tiêm thấm* là tiêm thuốc trực tiếp vào nơi cần gây tê.
- *Phong bế trường* là tiêm thuốc tạo thành một vùng tê xung quanh khu vực đau.
- *Phong bế thần kinh ngoại vi* ( còn gọi là gây tê vùng ) là đặt thuốc tê trực tiếp lên thần kinh 1 khu vực.
- *Phong bế thần kinh cột sống* là đưa thuốc tê tiếp xúc trực tiếp với thần kinh tại khoảng giữa hai đốt sống.
- *Phong bế ngoài màng cứng* là phong bế đốt sống cùng của cột sống.
- *Gây tê tủy sống* là tiêm thuốc vào tủy sống.

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

□ *Các thuốc tê dùng theo đường tiêm*

Procain, Tetracain, Lidocain, Mepivacain.

### 4.2. Thuốc gây tê bề mặt

□ *Đặc điểm*

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

□ *Các thuốc gây tê bề mặt*

- Cocain, benzocain, ethylclorid.
- Một số thuốc tê tan trong nước nhưng cũng được dùng để gây tê bề mặt như Lidocain, Tetracain.

## 5. CÁC THUỐC GÂY TÊ THÔNG DỤNG

### 5.1. PROCAIN

Novocain, Synccain.

### **a. Tác dụng**

- Tác dụng gây tê : do hấp thu chậm qua niêm mạc nên gây tê bề mặt rất yếu, hấp thu dễ dàng khi dùng đường tiêm chích.
- Tác dụng trên tim : chống rung tim do làm ổn định màng tế bào nhưng bị thủy phân rất nhanh trong cơ thể nên sử dụng dạng amid là procainamid để trị rung tim.

### **b. Tác dụng phụ**

- Dị ứng (đặc biệt là sốc phản vệ có thể tử vong).
- Kháng sulfamid
- Liều độc gây run rẩy, co giật, suy nhược hệ thần kinh trung ương.

### **c. Chỉ định**

- Gây tê : giảm đau khi bị bong gân, sai khớp, chấn thương.
- Chống lão suy : procain HCl 2% ngăn chặn quá trình lão hóa và tăng khả năng dinh dưỡng cơ thể người già.
- Làm chậm hấp thu penicillin.

### **d. Chống chỉ định**

- Mẫn cảm.
- Phối hợp với sulfamid kháng khuẩn.

### **e. Cách dùng – Liều dùng**

- Gây tê tiêm thâm : dùng dung dịch 0,25 – 5%.
- Phong bế thần kinh ngoại vi : dùng dung dịch 0,5 – 2%.
- Gây tê tủy sống : dùng dung dịch 5 – 10%.
- Không dùng gây tê bề mặt.

Liều dùng tùy từng trường hợp.

## **5.2. LIDOCAIN**

Solcain, Xylocain

### **a. Dược động học**

- Hấp thu: Lidocain hấp thu kém khi uống, hấp thu tốt khi bôi trên da, niêm mạc nên có tác dụng gây tê bề mặt. Mức độ hấp thu phụ thuộc vào liều lượng của thuốc và mức độ phân bố quanh mạch máu nơi tiêm.
- Phân bố: liên kết với protein huyết tương khoảng 70%, khi tiêm vào tĩnh mạch thuốc phân bố nhiều ở phổi, tim, gan, lách, ruột và sau đó đến cơ mỡ. Thuốc qua được hàng rào nhau thai và màng não.
- Chuyển hóa : chuyển hóa chính ở gan.
- Thải trừ : chủ yếu qua thận, một phần nhỏ qua mật.

### **b. Tác dụng**

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

### **c. Tác dụng phụ**

- Liều cao gây chóng mặt, buồn ngủ, dị cảm, hôn mê, co giật.
- Quá liều chết do rung tâm thất hoặc ngừng tim.

#### **d. Chỉ định**

- Gây tê tiêm thấm, gây tê bề mặt, gây tê ngoài màng cứng.
- Chống loạn nhịp tim.

#### **e. Chống chỉ định**

- Mẫn cảm.
- Cao huyết áp, block nhĩ – thất.
- Nhiễm khuẩn nặng, trẻ dưới 30 tháng tuổi.

#### **f. Cách dùng – Liều dùng**

- Gây tê tiêm thấm: dung dịch 0,5 – 1%.
- Gây tê vùng và ngoài màng cứng: dung dịch 1,5%.
- Gây tê bề mặt: dạng xịt ( spray ) 1 – 5%.
- Chống loạn nhịp: tiêm tĩnh mạch 1 – 1,5mg/kg, 5 phút sau dùng thêm liều thứ 2 bằng 1/2 liều trên.

### **5.3. ETHYLCLORID**

Monochloroethane - Kelene



Ptl : 64,51

#### **a. Tác dụng**

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

#### **b. Chỉ định**

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

#### **c. Cách dùng - Liều lượng**

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

## **III. THUỐC GIẢM ĐAU THỰC THỂ (THUỐC GIẢM ĐAU GÂY NGỦ - OPIOID ANALGESICS)**

### **MỤC TIÊU HỌC TẬP**

- Trình bày được khái niệm, phân loại, cơ chế, tác dụng và ứng dụng điều trị của thuốc giảm đau thực thể.
- Trình bày được nguồn gốc, tính chất, tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng – liều dùng và bảo quản một số thuốc giảm đau thực thể.
- Hiểu và trình bày được cơ chế tác dụng, cách dùng – liều dùng các thuốc giải độc opioid.

### **NỘI DUNG**

#### **1. ĐẠI CƯƠNG**

##### **1.1. KHÁI NIỆM**

Thuốc giảm đau thực thể là thuốc giảm đau opioid có hiệu lực với các cơn đau sâu rộng như đau nội tạng.

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

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

## 1.2. PHÂN LOẠI

### 1.2.1. Phân loại theo nguồn gốc

- Nhóm alkaloid opioid : chiết suất từ cây thuốc phiện như morphin, codein.
- Nhóm dẫn chất bán tổng hợp từ morphin: codein, oxymorphin.
- Nhóm dẫn chất tổng hợp: pethidin, fentanyl, alfantanyl, dextro-propoxyphen.

### 1.2.2 Phân loại theo tác dụng giảm đau

- Giảm đau opioid nhẹ : codein, dextro-propoxyphen...
- Giảm đau opioid mạnh : morphin, pethidin, fentanyl...

## 1.3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Morphin và các thuốc cùng loại tác động trên các receptor  $\mu$  và  $k$  ở tận cùng sợi thần kinh hướng tâm tại sừng sau của tủy sống gây ức chế sự tiết chất P (một peptid) là chất trung gian hóa học có vai trò trong sự dẫn truyền cảm giác đau. Do đó, những chất opioid làm mất cảm giác đau.

## 1.4. ỨNG DỤNG ĐIỀU TRỊ

Chỉ sử dụng làm thuốc giảm đau thực thể trong các cơn đau nội tạng như :

- Đau sau phẫu thuật
- Chấn thương
- Đau ung thư ở giai đoạn cuối
- Phồng nặng
- Sỏi mật, sỏi thận
- Viêm màng bụng, viêm ruột thừa, thủng dạ dày
- Làm thuốc tiền mê trong phẫu thuật

Cần chẩn đoán khẳng định rồi mới dùng thuốc giảm đau.

## 1.5. LƯU Ý TRONG SỬ DỤNG

Thuốc gây ức chế trung tâm hô hấp nên dễ xảy ra tai biến khi dùng nhất là đối với người già yếu, phụ nữ có thai và trẻ em dưới 5 tuổi.

Thuốc có tác dụng dược lý phức tạp và dễ gây nghiện nên khi sử dụng phải chấp hành đúng qui định giới hạn ngày dùng thuốc gây nghiện (luật 7 ngày) và quản lý chặt chẽ để chống lạm dụng thuốc hoặc sử dụng thuốc vào những mục đích phi y học.

## 2. MỘT SỐ THUỐC GIẢM ĐAU THỰC THỂ

### 2.1. MORPHIN

#### a. Nguồn gốc

Là alkaloid có 9 – 10% trong nhựa quả cây thuốc phiện *Papaver somniferum* Papaveraceae với nhân phenanthren trong cấu trúc.

#### b. Tác động dược lý

- *Hệ thần kinh trung ương*

Tác động của morphin thay đổi tùy theo liều dùng:

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

- Liều điều trị 1 – 30mg: giảm đau và gây buồn ngủ.

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

□ *Hệ hô hấp*

- Liều thấp: làm tăng nhịp hô hấp.

- Liều cao hơn: suy hô hấp, trung tâm hô hấp giảm nhạy cảm với CO<sub>2</sub> gây nhịp thở chậm kiểu cheyne – stokes.

- Liều độc: ức chế hoàn toàn trung tâm hô hấp.

- Ngoài ra morphin còn ức chế trung tâm ho.

□ *Hệ tuần hoàn*

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

□ *Hệ tiêu hóa*

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

□ *Tác động khác*

Kháng lợi tiểu do kích thích sự phóng thích ADH ( kích thích tố kháng lợi tiểu ), co đồng tử, giảm thân nhiệt.

### **c. Tác dụng phụ**

Gây buồn nôn, táo bón, bí tiểu, suy hô hấp, nhịp thở chậm và sâu. Do thuốc gây cảm giác khoan khoái nên thường có sự lạm dụng thuốc, khi sử dụng lập lại sẽ gây tình trạng dung nạp, sự dung nạp xảy ra sau 2, 3 tuần sử dụng thường xuyên liều điều trị. Đi kèm với sự dung nạp là sự lệ thuộc thân thể, khi không tiếp tục dùng thuốc nữa sẽ có hội chứng cai thuốc: chảy nước mũi, nước mắt, tăng thân nhiệt, giãn đồng tử, ói mửa, tiêu chảy, yếu cơ, run, rối loạn tuần hoàn – hô hấp và có thể dẫn đến tử vong. Vì vậy morphin và opioid được xếp vào bảng gây nghiện.

### **d. Chỉ định**

- Các cơn đau dữ dội, cấp tính: đau hậu phẫu, đau nội tạng (sỏi mật, sỏi thận), đau do ung thư. Cần thận trọng các trường hợp đau chưa rõ nguyên nhân như đau vùng bụng (viêm ruột thừa, thủng dạ dày) vì morphin che lấp các dấu hiệu cần cho chẩn đoán bệnh.

- Thuốc tiền mê trong phẫu thuật.

### **e. Chống chỉ định**

- Trẻ em dưới 5 tuổi.

- Tổn thương đầu ( CO<sub>2</sub> tích tụ gây giãn mạch não dẫn đến nguy hiểm chức năng não ).

- Đau vùng bụng chưa rõ nguyên nhân.

- Suy hô hấp (hen, phù phổi).

- Gan thận mãn tính.

- Ngộ độc rượu, barbitauric, BZD và các thuốc ức chế hô hấp.

### **f. Cách dùng – Liều dùng**

□ *Dạng dùng*

- Sp 10 mg/ 1ml morphin HCl.



- Viên 10, 30, 50, 100 mg morphin sulfat ( Skenan<sup>R</sup> LP )
- Tiêm : 0,01 g/1ml morphin HCl
- *Cách dùng – liều dùng*
- Liều giảm đau : 1 – 3 cg tùy bệnh nhân.
- Liều tối đa : 2 cg/l , 5 cg/ngày.
- Liều thăm dò khởi đầu : 5 – 10 mg/lần, cách quãng 4 giờ.

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

□ *Lưu ý*

Đối với bệnh nhân đau nhiều (đau do ung thư) khi dùng morphin hoặc các thuốc giảm đau thực thể khác rất ít nguy cơ gây ức chế hô hấp hay gây nghiện (do xung động đau đã làm giảm quá trình ức chế). Vì vậy với những trường hợp này được khuyến khích dùng thuốc có khoảng cách đều đặn để duy trì nồng độ ổn định trong máu không cần chờ đau mới dùng, liều dùng căn cứ vào đáp ứng của bệnh nhân, có thể dùng liều cao so với liều thường dùng. Không có giới hạn tối đa.

## 2.2. PETHIDIN

Dolargan, Dolantin, Dolosal, Centragil

### a. Tác dụng

Có hiệu lực giảm đau như morphin nhưng cường độ yếu hơn 6-10 lần, cũng làm suy hô hấp và gây nghiện, nhưng ít độc hơn morphin 3 lần. Ít gây giảm tiểu tiện và táo bón. Còn có tác dụng chống co thắt cơ trơn, không gây ngủ và giảm ho, thời gian xuất hiện tác dụng nhanh sau 15'

### b. Tác dụng phụ

Buồn nôn, táo bón, suy hô hấp, nghiện (xuất hiện trong điều trị từ 1 – 2 tuần).

### c. Chỉ định

Chỉ định trị liệu như morphin, đặc biệt dùng giảm đau do co thắt cơ trơn ruột, cuống phổi, mạch máu, tử cung.

### d. Chống chỉ định

- Suy hô hấp.
- Đau bụng không rõ nguyên nhân.
- Suy gan thận.
- Chấn thương sọ não.
- Trẻ em dưới 30 tháng.

### e. Cách dùng – liều dùng

□ *Dạng dùng*

- Viên 25mg
- Thuốc đạn 100 mg
- Ống tiêm 10 mg/2ml.

□ *Liều dùng và cách dùng*

Người lớn tối đa 100 mg/ l, 250 mg/ 24 giờ.

IM : 100 – 200 mg/ 24 giờ

IV : 1 ống ( 10 mg ) pha loãng với 25 ml dung dịch NaCl 0,9%

PO : 25 – 50 mg/ lần, 1 – 3 lần/ ngày sau các bữa ăn.

### 2.3. FENTANYL

Sublimaze, Fentanest

#### a. Tác dụng

Là chất giảm đau mạnh nhất được sử dụng (có hiệu lực gấp 100 lần morphin). Tác dụng nhanh nhưng ngắn hạn, cũng làm suy hô hấp và gây nghiện

#### b. Tác dụng phụ

Nhịp tim chậm, hạ huyết áp, suy hô hấp, co cứng cơ, co đồng tử, co thắt thanh quản.

#### c. Chỉ định

- Giảm đau an thần trong ngoại khoa : thường phối hợp với các thuốc an thần mạnh halothan, droperidol để gây mê theo phương pháp “an thần – giảm đau”.
- Giảm đau trong và sau phẫu thuật.
- Phối hợp tăng cường tác dụng thuốc mê.

#### d. Chống chỉ định

- Suy hô hấp.
- Nhược cơ.
- Phụ nữ có thai.
- Chấn thương sọ não.
- Trẻ sơ sinh.

#### e. Cách dùng – Liều dùng

##### □ Dạng dùng

- Ống tiêm 100 µg/2ml, 500 µg/10ml
- Ống tiêm phối hợp 2ml chứa 50 µg fentanyl và 25mg droperidol.

##### □ Cách dùng – liều dùng

- Tiền mê : 50 – 100 µg IM hoặc IV.
- Hỗ trợ gây mê : liều thay đổi tùy theo tiểu phẫu, trung phẫu hoặc đại phẫu. Thường khởi đầu 1 – 20 µg/kg, tiêm lại 50 – 100 µg tùy theo nhu cầu cách nhau 20 phút.
- Giảm đau sau hậu phẫu : 0,07 – 1,4 µg/kg

### 3. THUỐC GIẢI ĐỘC OPIOID

Là những chất đối kháng hoàn toàn hay một phần hiệu lực của opioid tại các nơi tiếp xúc của morphin và các chất cùng loại do có ái lực cao với receptor này.

#### 3.1 NALORPHIN

Có tác động đối kháng tương tranh với morphin ở receptor  $\mu$  , đối kháng với tác động giảm đau, gây sảng khoái, làm suy hô hấp của morphin.

- Ngộ độc cấp morphin : IV 5 – 10 mg mỗi 10 – 15 phút.
- Nghiện morphin: IV 3 mg, nalorphin gây ra hội chứng thiếu thuốc do đó còn dùng để phát hiện người nghiện.

#### 3.2 NALOXON ( NARCAN )

Là chất đối kháng tương tranh thuần túy trên các receptor của opioid, hiệu lực mạnh gấp 20 lần nalorphin được ưa chuộng để chữa ngộ độc cấp các chất loại morphin.

Đường dùng IM, IV hoặc SC với liều 0,4mg và có thể lập lại sau 2 – 3 phút (không dùng đường uống vì thuốc bị phân hủy ở gan).

## IV. THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ, CHỐNG CO GIẬT

### MỤC TIÊU

- ◆ Trình bày được khái niệm và cách phân loại thuốc an thần, gây ngủ, chống co giật.
- ◆ Nêu được cách sử dụng một số thuốc an thần, gây ngủ, chống co giật thường dùng.

### NỘI DUNG

#### 1. KHÁI NIỆM

**Thuốc ngủ** là thuốc ức chế thần kinh trung ương, tạo ra trạng thái buồn ngủ và đưa dần đến giấc ngủ tương tự giấc ngủ sinh lý.

**Thuốc an thần** là thuốc làm giảm kích thích thần kinh trung ương, làm giảm quá trình hưng phấn ở vỏ não. Dựa vào mức độ và phạm vi tác dụng có thể chia thuốc an thần ra làm hai nhóm:

*Thuốc an thần chủ yếu* (thuốc liệt thần, thuốc an thần mạnh) có tác dụng làm giảm kích thích xúc cảm, làm mất cảm giác lo âu, căng thẳng, làm giảm ý thức hoang tưởng, ảo giác và các hội chứng thần kinh khác được dùng để điều trị các chứng loạn tâm thần, các cơn hưng cảm.

*Thuốc an thần thứ yếu* (thuốc an thần nhẹ) có tác dụng làm giảm sự xúc cảm và hồi hộp, làm giảm cảm giác lo âu, bồn chồn và căng thẳng thần kinh.

Trên thực tế, tác dụng của thuốc an thần và thuốc ngủ rất khó phân định rõ ràng vì phần lớn các thuốc ngủ khi dùng ở liều nhỏ có tác dụng an thần và ngược lại một số thuốc an thần khi dùng ở liều cao lại có tác dụng gây ngủ.

**Thuốc chống co giật** là thuốc có tác dụng ngăn ngừa các trạng thái co giật trong cơn động kinh hoặc cơn co cứng ở bệnh uốn ván. Đa số các thuốc chống co giật đều có tác dụng gây ngủ.

Nói chung các thuốc an thần, gây ngủ, chống co giật đều là những thuốc chữa triệu chứng khi sử dụng phải phối hợp với thuốc chữa nguyên nhân và không dùng thuốc trong thời gian dài để tránh hiện tượng quen thuốc, lạm dụng thuốc. Phải quản lý thuốc chặt chẽ để tránh sử dụng vào những mục đích phi y học.

Lưu ý: Nếu như giấc ngủ tự nhiên là quá trình bù đắp, hồi phục và đổi mới thì giấc ngủ do thuốc là quá trình kệt quệ do cơ thể phải tiến hành chống độc. Giấc ngủ tự nhiên bảo tồn năng lượng, còn giấc ngủ do thuốc tiêu phí năng lượng. Sau giấc ngủ tự nhiên, các cơ bắp khỏe hơn, ý chí được tăng cường; còn sau giấc ngủ do thuốc, các cơ yếu và run, ý chí bị cùn mòn đi.

#### 2. CÁC NHÓM THUỐC

##### 2.1 Thuốc thuộc dẫn xuất Barbituric

Thuốc nhóm này có tác dụng an thần, gây ngủ và chống co giật. Tùy theo cấu trúc mà có sự khác nhau về cường độ tác dụng, thời gian tác dụng và thậm chí cả tác dụng. Một số thuốc còn có tác dụng gây mê.

Dựa vào thời gian tác dụng chia các barbiturat thành 4 nhóm

Nhóm thuốc	Thời gian tác dụng	Thuốc điển hình
Tác dụng dài	8 - 12 giờ	Phenobarbital, barbital, butabarbital
Tác dụng trung bình	4 - 8 giờ	Amobarbital, pentobarbital, heptabarbital
Tác dụng ngắn	1 - 3 giờ	Hexobarbital, secobarbital

Tác dụng rất ngắn	1/2 - 1 giờ	Thiopental, thiobarbital
-------------------	-------------	--------------------------

## 2.2. Thuốc thuộc dẫn xuất Benzodiazepin

Các dẫn xuất Benzodiazepin đều có tác dụng an thần, gây ngủ nhưng do cường độ tác động của chúng khác nhau nên để tiện sử dụng có thể chia thành:

Các thuốc chủ yếu dùng an thần: Diazepam, alprazolam, clodiazepoxid, clonazepam, lorazepam, oxazepam.

Các thuốc chủ yếu dùng gây ngủ: Flurazepam, temazepam, triazolam, sutrazepam, flunitrazepam, midazolam, estazolam.

### Nhóm khác:

Sulpiride (Dogmatil), Clopromazin (Largactil), Meprobumat (Andaxin), thuốc từ thảo mộc như: bình vôi (rotundin), lạc tiên (viên an thần lạc tiên), vông nem (mimosa), sen vông (sevona), tâm sen, táo nhân...

## 3. MỘT SỐ THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ, CHỐNG CO GIẬT THÔNG DỤNG

### 3.1. PHENOBARBITAL (*Gardenal, Luminal*)

#### Tác dụng

Trên thần kinh: ức chế thần kinh trung ương nên có tác dụng an thần, gây ngủ hoặc gây mê (tùy theo loại barbiturat, liều lượng, cách dùng).

Làm dẫn cơ, chống co giật (đối kháng với tác dụng co giật của strychnin, pentetrazon...), chống động kinh cơn lớn.

Trên hô hấp: ức chế trung tâm hô hấp ở hành não nên làm giảm biên độ và tần số các nhịp thở.

Trên tuần hoàn: liều gây mê làm giảm lưu lượng tim, hạ huyết áp. Liều độc: ức chế tim.

#### Tác dụng phụ

Dùng lâu gây quen thuốc hoặc nghiện thuốc, uể oải, nhức đầu, mất điều hòa động tác, huyết áp giảm, nổi mẩn.

Với liều gấp 5 – 10 lần liều gây ngủ sẽ gây ngộ độc: mất dần phản xạ, đồng tử giãn, dẫn mạch da, thân nhiệt hạ, giảm huyết áp động mạch, nhịp thở chậm và nông, tím xanh sau đó hôn mê rồi chết do liệt hô hấp, trụy tim mạch, vô niệu, phù não.

#### Chỉ định

Các trạng thái mất ngủ nặng.

Bệnh động kinh (cơn lớn) hoặc các chứng co giật (do uốn ván, ngộ độc strychnin,...)

Dùng trong tiền mê.

Cơn đau thắt ngực, nhức nửa đầu, rối loạn thần kinh thực vật.

#### Chống chỉ định

Suy hô hấp, suy gan nặng.

Mẫn cảm với thuốc.

#### Dạng thuốc

Viên 10mg, 50mg, 100mg. Ống tiêm 40mg, 200mg.

#### Liều dùng

Điều trị mất ngủ: uống 100 – 200 mg/lần vào buổi tối (30 phút trước khi ngủ).

Làm thuốc an thần: 10 – 30 mg/lần x 2 – 3 lần/24 giờ.

Điều trị động kinh: bắt đầu 50 mg/lần x 2 – 3 lần/ngày, sau tăng dần liều cho đến khi cắt cơn. (nhưng không quá 0,6g/ngày). Sau đó giảm liều dần.

Liều tối đa người lớn: 300 mg/lần; 600mg/24 giờ.

### **Chú ý**

Trong thời gian dùng thuốc không lái xe uống rượu.

Trong điều trị động kinh không ngừng thuốc đột ngột.

Cần nhắc kỹ khi dùng cho người có thai.

Là thuốc độc dùng để tự sát, không được kê quá 3 ngày cho người mất ngủ.

### **3.2. DIAZEPAM (*Seduxen, Valium, Faustan*)**

#### **Tác dụng**

Chủ yếu là an thần, chống lo âu, làm dễ ngủ.

Chống co giật và làm dẫn cơ.

Tăng cường tác dụng của rượu, thuốc ngủ.

#### **Tác dụng phụ**

Khi nồng độ trong máu cao hơn liều an thần, đạt tới liều gây ngủ có thể gặp uể oải, động tác không chính xác, lú lẫn, miệng khô đắng, giảm trí nhớ. Có thể gây dị ứng ngoài da, rối loạn kinh nguyệt.

#### **Chỉ định**

Các trường hợp lo âu, hồi hộp, khó ngủ do căng thẳng.

Động kinh thể nhẹ, sản giật, uồn ván.

Các bệnh về tim mạch (tăng huyết áp, rối loạn mạch vành).

Gây mê hồi sức (lo âu trước khi mổ, kích động sau mổ).

#### **Chống chỉ định**

Nhược cơ (do tác dụng ức chế thần kinh và dẫn cơ).

Suy hô hấp, suy gan.

Phụ nữ có thai trong ba tháng đầu, đang cho con bú.

Dị ứng với các dẫn chất benzodiazepin.

#### **Dạng thuốc**

Thuốc uống: viên nén: 2 mg, 5 mg, 10 mg; viên nang: 2 mg, 5 mg, 10 mg.

Thuốc tiêm: Ống tiêm 5mg/1ml, 10 mg/2 ml, lọ 50 mg/10 ml.

Thuốc trực tràng: Viên đạn 5 mg, 10 mg; dạng ống thụt hậu môn 5 mg, 10 mg.

#### **Cách dùng, liều lượng**

Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, đặt hậu môn.

Khi lo lắng, khó ngủ: 5 – 20 mg/ngày chia 3 – 4 lần.

Động kinh: tiêm tĩnh mạch 10mg/lần chia 1 – 2 lần/ngày.

Bệnh uồn ván: tiêm tĩnh mạch 20 – 30 mg/24 giờ chia 2 – 8 lần/ngày.

### **Chú ý**

Dùng đúng chỉ định (chỉ dùng khi thật cần thiết).

Kiêng rượu trong thời gian dùng thuốc.

Tránh dùng cho người lái xe hoặc đang vận hành máy móc.

### **3.3. MEPROBAMAT (*Andaxin*)**

### **Tác dụng**

Ức chế thần kinh trung ương: an thần mạnh như barbiturat nhưng tác dụng ngắn hơn.

Kéo dài tác dụng của thuốc mê, thuốc ngủ.

Chống co giật, làm mềm cơ (dẫn cơ trung ương).

### **Tác dụng phụ**

Ít độc nhưng đôi khi cũng gây tai biến

Viêm da đỏ do dị ứng, rối loạn tiêu hóa, giảm bạch cầu đa nhân.

Dùng liều cao có thể chóng mặt, chảy máu mao mạch dưới da.

Nhiễm độc với liều 4 - 5 g, hôn mê, trụy tim mạch, trụy hô hấp.

### **Chỉ định**

An thần chống các trạng thái căng thẳng thần kinh, bồn chồn, lo âu, mất ngủ.

Động kinh cơn nhỏ.

Dùng chuẩn bị trước khi mổ làm cho người bệnh bớt lo lắng, sợ hãi.

Điều trị suy nhược thần kinh.

Làm dẫn cơ trong các chứng co thắt.

### **Chống chỉ định**

Dị ứng với thuốc, thiếu năng phổi, suy hô hấp, phụ nữ cho con bú.

### **Dạng thuốc**

Viên 200 mg, 400 mg.

### **Cách dùng và liều lượng**

Người lớn uống 400 mg/ngày x 2 – 4 lần/ngày.

## **3.4. CLOPROMAZINE (*Aminazin, Largactil*)**

### **Tác dụng**

Trên thần kinh trung ương: có tác dụng ức chế làm giảm cảm xúc, giảm sáng kiến, giảm ảo giác, thao cuồng, vật vã, chậm phản ứng với các kích thích bên ngoài và gây buồn ngủ.

Trên thần kinh thực vật: ức chế do làm liệt hạch và giảm hoạt động thần kinh giao cảm, phó giao cảm (dãn đồng tử, giảm tiết dịch vị, giảm tiết nước bọt, mồ hôi...), làm hạ thân nhiệt.

Kháng histamin và kháng serotonin.

Trên tuần hoàn: gây dẫn mạch, hạ huyết áp (do hủy giao cảm).

Chống nôn do ức chế trung tâm nôn

Tăng cường tác dụng của thuốc ngủ, thuốc tê, thuốc mê, thuốc giảm đau loại morphin.

### **Chỉ định**

Do có nhiều tác dụng đa dạng, clopromazin được dùng ở nhiều khoa:

Khoa tâm thần: loạn thần kinh, tâm thần phân liệt, các trạng thái kích động, thao cuồng, hoang tưởng, ảo giác, cơn co giật.

Khoa sản: sản giật (chú ý thuốc qua được rau thai).

Khoa gây mê: tiền mê, gây mê hạ thể nhiệt, hạ huyết áp.

Khoa nội: chống nôn, chống đau, an thần, chống rung tim.

Khoa da liễu: chống ngứa.

### **Chống chỉ định**

Viêm gan vàng da, hạ huyết áp, bệnh cơ quan tạo máu, bệnh tăng nhãn áp, xơ cứng động mạch, hôn mê do rượu, thuốc ngủ...

### **Tác dụng không mong muốn**

Gây buồn ngủ, mệt mỏi, kèm theo có các động tác không chủ động của lưỡi, mặt hàm, bàn tay.

Trầm cảm, khô miệng, táo bón, rối loạn kinh nguyệt, suy giảm tinh dục, mẩn đỏ ngoài da, giảm bạch cầu, hạ huyết áp thể đứng.

### **Dạng thuốc**

Viên 0,025; 0,05; 0,1g, ống tiêm 0,025 – 0,05 g/2ml.

### **Cách dùng, liều lượng**

Uống 0,025 – 0,05g/ lần x 2 – 4 lần/ ngày.

Tiêm bắp 0,025 – 0,05g/ lần x 2 – 3 lần/ ngày.

Tiêm tĩnh mạch ít dùng chỉ dùng trong ngoại khoa và cơn động kinh cấp: 0,025g pha trong 10 – 25 ml dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch Natri chloride 0,9%.

Liều tối đa:

Uống, tiêm bắp: 0,15 g/lần; 0,5 g/24 giờ.

Tiêm tĩnh mạch 0,05 g/lần; 0,2 g/24 giờ.

### **3.5. SULPIRIDE (*Dogmatil*)**

#### **Tác dụng**

Thuốc có tác dụng an thần kinh, giải ức chế, chống trầm cảm.

#### **Chỉ định**

Người loạn tâm thần, thần kinh phân liệt ở trạng thái ức chế, ảo giác, hoang tưởng, trầm uất, lãnh cảm.

Chống nôn (mạnh hơn clopromazin).

Phối hợp chữa viêm loét dạ dày tá tràng (cải thiện lưu lượng máu ở niêm mạc dạ dày, tăng trương lực cơ ở hang vị).

#### **Thận trọng**

Bệnh nhân đã biết hay nghi ngờ bị u tủy thượng thận (gây cơn tăng huyết áp).

Dùng cùng với rượu gây tụt huyết áp.

Người có động kinh (vì làm giảm ngưỡng động kinh).

Nếu có sốt cao, phải ngưng điều trị, vì dấu hiệu này có thể là một trong những yếu tố của "hội chứng ác tính của thuốc loạn thần kinh".

#### **Tác dụng phụ**

Tiết sữa, tăng cân, nữ hóa tuyến vú, bất lực hay lãnh cảm, vô kinh, phản ứng ngoại tháp, hạ huyết áp tư thế; chứng loạn vận động muộn, an thần, ngủ gật.

#### **Dạng thuốc**

Viên nén 50 mg, 200 mg.

Dung dịch uống 25mg/ml lọ 200ml.

Ống tiêm 100mg/ml.

#### **Cách dùng, liều lượng**

Đường uống.

Loạn thần, tâm thần phân liệt: 0,3 – 0,6 g/24 giờ.

Chống ảo giác, hoang tưởng: 0,6 – 1,2 g/24 giờ.

Trẻ em: dung dịch uống 5 – 10 mg/kg/ngày.

Loét dạ dày – tá tràng: 150 mg/ngày x 4 – 6 tuần.

Tiêm bắp: bệnh tâm thần cấp 0,2 – 0,6g/ngày x 2 lần.

### **3.6. ROTUNDIN (*Stilux, Rotunda*)**

#### **Chỉ định**

An thần gây ngủ ở liều thấp.

Giảm đau, hạ sốt ở liều cao hơn.

Hỗ trợ cắt cơn nghiện ma túy.

#### **Chống chỉ định**

Quá mẫn với thành phần của thuốc

#### **Liều lượng**

Người lớn

Các trường hợp lo âu, căng thẳng, mất ngủ: uống 1 - 2 viên trước khi đi ngủ.

Đau trong các bệnh đường tiêu hoá, đau khi có kinh, đau vùng kín sau khi sinh, đau đầu, sốt: uống 2 - 4 viên chia 2 lần mỗi ngày, có thể dùng tới 8 viên mỗi ngày.

Trẻ em trên 1 tuổi: 1/2 - 1 viên mỗi ngày.

## **V. THUỐC CHỐNG RỐI LOẠN TÂM THẦN**

### **GIỚI THIỆU**

Trình bày được định nghĩa, đặc điểm, phân loại, lưu ý sử dụng thuốc chống rối loạn tâm thần.

Kể được tính chất, tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng và bảo quản các thuốc chống rối loạn tâm thần tiêu biểu.

### **NỘI DUNG**

#### **1. ĐẠI CƯƠNG**

Thuốc chống rối loạn tâm thần gồm 2 nhóm thuốc chính: thuốc ức chế tâm thần và thuốc chống trầm cảm.

#### **1.1. THUỐC ỨC CHẾ TÂM THẦN**

##### **1.1.1. Định nghĩa**

Thuốc ức chế tâm thần là nhóm thuốc chủ yếu trị thần kinh phân liệt kèm kích động.

Các thuốc này còn gọi là thuốc liệt thần kinh (neuroleptics) hay thuốc an thần kinh mạnh (major tranquilizers) để phân biệt với các thuốc an thần yếu (minor tranquilizers) dùng cho mất ngủ, lo âu

##### **1.1.2. Đặc điểm**

Tạo trạng thái yên tĩnh đặc biệt làm dịu vận động.

Có hiệu lực chống kích thích thần kinh trung ương, chống vật vã, giãy giụa.

Giảm dần những rối loạn tâm thần cấp và mãn.

##### **1.1.3. Phân loại**

Thuốc ức chế tâm thần được chia thành những nhóm sau:

Dẫn xuất phenothiazin: clorpromazin, thioridazin,....



Dẫn xuất butyrophenol: haloperidol

Dẫn xuất benzamid: sulpirid

#### **1.1.4. Cơ chế tác động**

Ức chế hệ dopamin ở não giữa và thể vân giữa, cơ chế này dựa vào giả thuyết bệnh thần kinh phân liệt do tăng hoạt tính dopamin ở não.

#### **1.1.5. Tác động dược lý**

Thần kinh trung ương: giảm xúc cảm, giảm kích động bồn chồn, buồn ngủ, ức chế nôn mửa.

Thần kinh thực vật: tăng thân nhiệt, kháng histamin H<sub>1</sub>, chống nôn.

Tim mạch: tiêm tĩnh mạch gây hạ huyết áp thể đứng và phản xạ tim nhanh. Uống gây hạ huyết áp nhẹ (hạ huyết áp thể đứng thường xảy ra với clorpromazin ít khi với haloperidol).

Nội tiết: tăng tiết prolactin làm chảy sữa và vú to ở nam giới. Giảm nồng độ gonadotropin, estrogen, progesteron gây mất kinh

#### **1.1.6. Tác dụng phụ**

*Thần kinh trung ương*

Hội chứng parkinson với 3 đặc điểm : mất vận động, cứng và rung cơ.

Loạn vận động chậm.

Lẫn.

*Thần kinh thực vật*

Khô miệng, bí tiểu, táo bón.

Hạ huyết áp thể đứng, liệt dương, giảm phóng tinh.

*Nội tiết:* mất kinh, chảy sữa, vô sinh, liệt dương.

#### **1.1.7. Chỉ định**

Thần kinh phân liệt với biểu hiện loạn tâm thần, hung cảm.

Chống nôn (clorpromazin).

Gây mê (droperidol phối hợp với fentanyl trong gây mê).

## **1.2. THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM**

### **1.2.1. Định nghĩa**

Thuốc chống trầm cảm (psychoanaleptics, antidepressants) là thuốc trị các chứng suy nhược thần kinh với các đặc điểm sau: đáng vẻ buồn phiền, căng thẳng nội tâm, giảm hứng thú trong hoạt động, tuyệt vọng, suy nghĩ và nói năng chậm chạp có ý nghĩ tự tử, chán ăn, giảm cân, mất ngủ, giảm khả năng tập trung, giảm dục tính.

### **1.2.2. Phân loại**

Thuốc chống trầm cảm được chia thành 3 loại :

Hợp chất 3 vòng: imipramin, amitriptylin, clomipramin,...

Loại ức chế thu hồi serotonin chọn lọc: fluoxetin,...

Loại ức chế MAO (IMAO): isocarboxazid, meclorobemid,...

### **1.2.3. Cơ chế tác động**

Các amin ở não đặc biệt là serotonin và norepinephrin là các chất dẫn truyền thần kinh có vai trò trong sự biểu lộ các trạng thái về tính khí, cho nên khi giảm các amin này sẽ gây trầm cảm. Vì vậy các thuốc chống trầm cảm tác động theo cơ chế làm tăng lượng serotonin và norepinephrin theo các cách sau:

Hợp chất 3 vòng: ức chế thu hồi norepinephrin, serotonin về hạt dự trữ tận cùng thần kinh. Loại ức chế thu hồi serotonin chọn lọc: loại này do ức chế chọn lọc trên serotonin nên tác dụng phụ trên hệ thần kinh thực vật rất thấp.

IMAO: ức chế MAO – A là enzym thoái hóa serotonin và norepinephrin .

Cơ chế trên có điều khó hiểu là mặc dù thuốc gây thay đổi hoạt tính amin trong vài giờ nhưng tác động lâm sàng chỉ thấy sau vài tuần thậm chí vài tháng. Những giải thích cho sự chậm tác dụng vẫn còn là giả thuyết.

#### **1.2.4. Tác động dược lý**

Thần kinh trung ương: ức chế thu hồi các amin nên gây kích thích (ngoại trừ nhóm 3 vòng).

An thần : thường gặp nhóm 3 vòng, ít gặp với nhóm ức chế chọn lọc thu hồi serotonin.

Thần kinh thực vật: mờ mắt, khô miệng, táo bón, bí tiểu.

Tim mạch: hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp tim. Quá liều đe dọa tính mạng.

#### **1.2.5. Tác dụng phụ**

*Hợp chất 3 vòng*

Thần kinh trung ương: an thần, buồn ngủ, chóng mặt, co giật.

Tim mạch: hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp tim.

Thần kinh thực vật: khô miệng, bí tiểu, táo bón.

Chuyển hóa - nội tiết: tăng cân, rối loạn tình dục.

*Ức chế chọn lọc thu hồi serotonin*

Ít an thần, ít rối loạn thần kinh thực vật hơn loại 3 vòng nên được bệnh nhân chấp nhận hơn.

Không gây độc tim nên thuốc được lựa chọn khi có bệnh tim.

*IMAO*

TKTW: kích động, co giật, tăng thân nhiệt.

Tim mạch: tăng huyết áp, rất nguy hiểm khi dùng chung với thức ăn có chứa tyramin (rượu bia, fromage) hoặc các thuốc cường giao cảm gián tiếp (thường gặp trong thuốc ho, thuốc nhỏ mũi).

#### **1.2.6 Chỉ định**

Trạng thái trầm cảm: nhóm 3 vòng là chọn lựa đầu tiên, IMAO là chọn lựa thứ hai.

Hợp chất 3 vòng hiệu quả nhất với dạng chậm tâm thần vận động, rối loạn giấc ngủ, kém ăn, mất cân, giảm tính dục.

Ức chế chọn lọc serotonin thích hợp với bệnh nhân béo phì, đề kháng với loại 3 vòng.

Đái dầm: loại 3 vòng ( imipramin ).

Đau kinh niên: loại 3 vòng ( amitriptylin ) trị cơn đau kinh niên không chẩn đoán được, có lẽ tác dụng trên đường truyền cảm giác đau.

Động kinh.

#### **1.2.7 Lưu ý**

Các thuốc chống trầm cảm chỉ thể hiện rõ tác dụng sau 2 -3 tuần điều trị.

Để tránh tái phát cần điều trị duy trì liên tục ít nhất là 6 tháng .

Không dùng chung thuốc chống trầm cảm 3 vòng với IMAO → gây viêm não và tử vong .

IMAO chỉ dùng sau 2 - 5 tuần khi chống trầm cảm 3 vòng không có hiệu quả.

## **2. MỘT SỐ THUỐC RỐI LOẠN TÂM THẦN THƯỜNG DÙNG**

## **2.1. THUỐC ỨC CHẾ TÂM THẦN**

### **2.1.1. CLORPROMAZIN HCl**

Aminazin, Largactil, Plegomazin

*Tính chất*

Bột màu trắng hay trắng ngà, thoảng có mùi, vị đắng tê nhẹ trên lưỡi, dễ hút ẩm, để ra ngoài ánh sáng sẽ sẫm màu (do bị oxy hóa), dễ tan trong nước, ethanol, cloroform, không tan trong ether.

*Tác dụng*

Chống rối loạn tâm thần, chống co thắt, chống nôn, kháng histamin H<sub>1</sub> kém.

*Tác dụng phụ*

Buồn ngủ, suy yếu tình dục, hạ huyết áp, rối loạn kinh nguyệt, bồn chồn, viêm gan.

*Chỉ định*

- Thuốc an thần mạnh ( tinh thần phân liệt, trạng thái thao cuồng ).
- Chống nôn.
- Co giật, sản giật.
- Tăng tác dụng thuốc ngủ, thuốc mê, thuốc giảm đau.

*Chống chỉ định*

Bệnh gan thận, bệnh máu, glaucome, người lái xe, uống rượu.

*Cách dùng – Liều dùng*

*Dạng dùng*

Viên nén 1mg, 25mg, 50mg, 100mg.

Viên đạn 100mg.

Ống tiêm 25mg/2ml.

*Cách dùng – liều dùng*

Uống

Người lớn : 25mg/lần × 3 lần/ngày.

Trẻ em: 0,5 – 1mg/kg/ngày.

Đặt hậu môn : 100mg/8 giờ

Tiêm bắp : 25 – 50mg/ngày.

Tiêm tĩnh mạch : 25mg pha trong 10 – 20ml glucose 5% hoặc NaCl 0,9%.

*Bảo quản*

Tránh ánh sáng, chống ẩm.

Thuốc tiêm 50mg, thuốc đạn 50mg, thuốc viên 50mg : giảm độc B.

### **2.1.2. HALOPERIDOL**

Haldol, Serenace, Brotopon

*Tính chất*

Bột kết tinh trắng đục hoặc hơi vàng, vị hơi đắng. Ít tan trong nước, tan chậm trong ethanol, tan trong cloroform, methanol, aceton, benzen, acid loãng. Chế phẩm rất nhạy cảm với ánh sáng nhưng không hút ẩm.

*Tác dụng*

An thần mạnh, chống nôn, chống co thắt.

### *Tác dụng phụ*

Dùng lâu có thể gây liệt cơ thoáng qua, run rẩy, căng cơ, hội chứng parkinson.

### *Chỉ định*

- Rối loạn tâm thần kèm kích động.
- Chống nôn, co giật, sản giật.
- Tăng cường tác dụng thuốc mê, thuốc ngủ, thuốc giảm đau.

### *Chống chỉ định*

Parkinson, xơ cứng mạch, bệnh gan - thận - máu, glaucom, phụ nữ có thai.

### *Cách dùng – Liều dùng*

- Dạng dùng

Viên nén 0,5mg, 1mg, 2mg, 5mg, 10mg, 20mg.

Dung dịch uống 0,05%, 0,2% ( 1mg = 10 giọt ).

Ống tiêm 5mg/ml.

- Cách dùng – liều dùng

Uống:

Người lớn: 0,5 – 5mg/ngày.

Trẻ em: 2 – 3 giọt/lần × 3 lần/ngày

Tiêm bắp: 2 – 5mg × 3lần/ngày cho người lớn.

### *Bảo quản*

Tránh ánh sáng.

## **2.1.3. SULPIRID**

Dogmatil

### *Tác dụng*

An thần mạnh, chống nôn, ức chế thần kinh giao cảm.

### *Tác dụng phụ*

Rối loạn giấc ngủ, kích động, hưng phấn, tăng thân nhiệt.

### *Chỉ định*

- Tâm thần phân liệt: ảo giác, hoang tưởng, trầm uất, lãnh cảm.
- Chống nôn (mạnh hơn clorpromazin).
- Phối hợp chữa viêm loét dạ dày tá tràng (cải thiện lưu lượng máu ở niêm mạc dạ dày, tăng trương lực cơ ở hang vị).

### *Chống chỉ định*

Suy gan, bệnh tim, u tuyến thượng thận, sốt cao, không phối hợp thuốc kháng cholinergic (atropin, homatropin, scopolamin...).

### *Cách dùng – liều dùng*

Dạng dùng

Viên nén 50mg, 200mg.

Dung dịch uống 25 mg/ ml lọ 200 ml.

Ống tiêm 100mg/ ml.

Cách dùng – liều dùng

Uống:

### **Chữa bệnh tâm thần**

Người lớn: khởi đầu 0,2g/lần × 2 lần/ngày sau đó tăng dần đến 0,8g/ngày, tối đa 2g/ngày, liều duy trì 0,2 – 0,4g/ngày × 2 tuần liên tục mới có kết quả.

Trẻ em: dung dịch uống 5 – 10 mg/kg/ngày.

*Loét dạ dày – tá tràng* : 150 mg/ngày × 4 – 6 tuần.

Tiêm bắp: bệnh tâm thần cấp 0,2 – 0,6g/ngày × 2 tuần.

## **2.2. THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM**

### **2.2.1. IMIPRAMIN HCL**

Imovate, Imidol, Deprinol, Toframil

*Tác dụng*

Thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

*Tác dụng phụ*

Mất ngủ, hạ ngưỡng thân kinh.

Khô miệng, mờ mắt, mệt mỏi, bồn chồn.

Liều độc gây loạn nhịp tim.

*Chỉ định*

- Trị trầm cảm cần theo dõi vì kết quả xuất hiện chậm 6 - 15 ngày sau.
- Đái dầm, đau kéo dài (do ung thư) dùng liều thấp.

*Chống chỉ định*

- Suy tim, gan, thận, glaucome, động kinh, có thai.
- Dùng chung IMAO, adrenalin, nor-adrenalin (tránh huyết áp cao kịch phát).

*Cách dùng – Liều dùng*

- Dạng dùng

Viên nén 10mg, 25mg, 50mg.

Ống tiêm 25mg/2ml.

- Cách dùng – liều dùng

*Chống trầm uất:*

Uống: người lớn : bắt đầu 25 mg và tăng dần đến 200 mg/ngày. Trẻ em: 1,5 mg/kg/ngày.

Tiêm bắp: 20 – 30 mg/ngày.

*Đái dầm:* 10 – 25 mg.

### **2.2.2. AMITRIPTYLIN HCL**

Elavil, Laroxyl, Saroten

*Tác dụng*

Thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng

*Tác dụng phụ*

- Ngủ gà, hạ huyết áp thể đứng, run.
- Rối loạn chức năng sinh dục.
- Loạn nhịp tim.
- Nôn, buồn nôn, tiêu chảy.

*Chỉ định*

Trầm cảm, chứng thiếu tập trung hay giảm vận động, mất ngủ, đau nửa đầu, nấc dai dẳng.

### *Chống chỉ định*

- Tiêm bắp (chảy máu, thâm tím chỗ tiêm).
- Tiểu đường (thuốc ảnh hưởng lên hệ thống nội tiết)
- Phụ nữ có thai, nuôi con bú (trẻ chậm lớn, bất thường).

### *Cách dùng – Liều dùng*

- Dạng dùng
- Viên nén 10 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg

Ống tiêm 10 mg/10ml

### *Cách dùng – liều dùng*

#### *\* Trầm cảm:*

Uống: người lớn: 25 – 75 mg/ngày có thể tới 200 mg/ngày, tối đa 300 mg/ngày.

Trẻ em: 1 mg/kg/ngày × 3 lần/ngày

Tiêm bắp: 20 – 30 mg × 3lần

#### *\* Thiếu tập trung, giảm vận động:*

Người lớn: 25 mg/lần × 3 lần/ngày

Trẻ em: 10 – 30 mg/ngày

*\* Mất ngủ:* 10 –50 mg/ngày.

*\* Đau nửa đầu:* 10 – 300 mg/ngày

*\* Trị nấc dai dẳng:* 10 mg/lần × 3 lần/ngày

### **2.2.3. FLUOXETIN**

Prozac

#### *Tác dụng*

Ức chế chọn lọc thu hồi serotonin

#### *Tác dụng phụ*

Ưu tư, căng thẳng, chán ăn, chóng mặt.

#### *Chỉ định*

Trị trầm cảm, ít gây ngủ, không gây cường tâm thần.

#### *Chống chỉ định*

Mẫn cảm.

Kết hợp IMAO (nguy cơ trụy tim mạch, huyết áp cao kịch phát, sốt, co giật).

#### *Cách dùng – liều dùng*

*Dạng dùng:* viên 20mg

*Liều dùng:* uống 20mg/ngày vào buổi sáng, có thể tăng liều vào buổi trưa, ≤ 80mg/ngày

## **VI. THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG**

### **MỤC TIÊU HỌC TẬP**

1. Trình bày cách phân loại các thuốc kích thích thần kinh trung ương.
2. Kể được tính chất, tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng và bảo quản các thuốc kích thích thần kinh trung ương tiêu biểu.

### **NỘI DUNG**

#### **1. ĐẠI CƯƠNG**

Thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương bao gồm các hợp chất có ảnh hưởng trên hai quá trình hưng phấn và ức chế hệ thần kinh. Trong bài này chỉ đề cập các loại thuốc có tác dụng kích thích thần kinh trung ương.

### **Phân loại**

Dựa vào tác dụng chọn lọc của thuốc, có thể chia thuốc làm 3 loại :

1. Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên vỏ não như cafein, theophyllin, ephedrin (ngoại trừ nhóm thuốc kích thích tâm thần, thuốc gây ảo giác và thuốc chống trầm cảm).
2. Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành tủy như long não, nikethamid.
3. Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên tủy sống như strychnin.

Các loại thuốc tác động trên thần kinh trung ương đều có ảnh hưởng đến nhiều bộ phận, nhiều vùng của hệ thần kinh, không phải chỉ có tác dụng đơn thuần trên một bộ phận nào của cơ thể như cafein ngoài tác dụng ưu tiên trên vỏ não còn có tác dụng trên trung khu vận mạch.

## **2. CÁC THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG**

### **2.1. CAFEIN**

#### **2.1.1. Nguồn gốc**

Cafein là alcaloid được chiết xuất từ lá trà, hạt café, ca cao hoặc tổng hợp hóa học.

#### **2.1.2. Tác dụng**

1. Tác dụng kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên vỏ não: làm tăng khả năng nhận thức, tăng hoạt động trí óc, mất cảm giác mệt nhọc.
2. Trên tim: tùy thuộc vào liều lượng, với liều nhỏ làm tim đập chậm, liều cao tác dụng trực tiếp trên cơ tim làm tim đập nhanh, co bóp mạnh, tăng lưu lượng máu qua tim.
3. Trên thận: có tác dụng lợi tiểu nhưng kém hơn theophyllin và theobromin.

#### **2.1.3. Tác dụng phụ**

Liều cao gây mất ngủ, nhức đầu, hồi hộp, tim đập nhanh. Liều độc gây co giật, loạn nhịp tim.

#### **2.1.4. Chỉ định**

1. Suy nhược thần kinh, tinh thần mệt mỏi (thường dùng bằng cách uống cà phê thông thường)
2. Trụy tim mạch và suy hô hấp cấp.
3. Giải độc thuốc mê, thuốc ngủ.

#### **2.1.5. Chống chỉ định**

Cao huyết áp, tổn thương tim mạch.  
Dùng thuốc vào buổi tối trước khi đi ngủ.  
Trẻ em < 15 tháng tuổi.

#### **2.1.6. Cách dùng – liều dùng**

##### *a) Dạng dùng*

Viên nén 100mg  
Ống tiêm 0,25g/ml, 0,4g/ml

##### *b) Cách dùng – liều dùng*

Uống 100mg/lần, 1 – 2 lần/ngày  
Tiêm dưới da 0,25g – 0,50g/lần

Tôi đa 0,8g/lần, 3g/ngày

## **2.2. LONG NÃO**

Camphor, Camphora

### **2.2.1. Nguồn gốc**

Long não được chiết xuất từ tinh dầu của cây long não *Cinnamomum camphora* Ness et Ebenn Lauraceae hoặc điều chế bằng tổng hợp hóa học.

### **2.2.2. Tác dụng**

Kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành tủy đặc biệt trên trung khu hô hấp và vận mạch. Ngoài ra còn có tác dụng giảm đau, sát trùng ngoài da.

### **2.2.3. Chỉ định**

Dùng trong: trợ tim mạch, hô hấp khi bị ngất, phối hợp chữa suy tim giữa hai đợt dùng digitalis.

Dùng ngoài: xoa bóp chỗ tụ huyết để giảm đau, chống viêm.

### **2.2.4. Cách dùng – Liều dùng**

#### *a) Dạng dùng*

Ống tiêm 0,20 g/ 2 ml dạng dung dịch trong dầu hoặc trong nước (natri camphosulfonat )

Còn xoa bóp 10% lọ 30ml

#### *b) Cách dùng – liều dùng*

Tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 0,2g – 0,4g/ ngày, trường hợp đặc biệt có thể dùng tới 1g/ngày.

Xoa bóp chỗ đau nhưc 3 – 4 lần/ngày

## **2.3. NIKETHAMID**

Coramine, Eucoran

### **2.3.1. Tác dụng**

Kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành tủy, đặc biệt trên trung tâm hô hấp và tuần hoàn.

Liều cao kích thích toàn bộ hệ thần kinh trung ương gây co giật rung.

### **2.3.2. Chỉ định**

Suy hô hấp và tuần hoàn, ngạt thở, trụy tim mạch.

Ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ, morphin.

Phối hợp chữa suy tim giữa hai đợt nghỉ dùng glycosid cường tim.

### **2.3.3. Cách dùng – Liều dùng**

#### *a) Dạng dùng*

Dung dịch uống 25% lọ 10ml

Coramin glucose có 0,125g nikethamid và 1,5g glucose.

Ống tiêm 0,25g/ml

#### *b) Cách dùng – liều dùng*

Dung dịch uống : xxx giọt/lần × 2 – 3 lần/ngày

Viên ngậm 4 – 6 viên/ngày

Tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1ml/lần × 1 – 3 lần/ngày

### **2.3.4. Lưu ý**



Không dùng cho trẻ < 15 tuổi.

Không dùng cho người cao huyết áp, động kinh, có thai.

Không dùng cho người mạch nhanh.

Liều cao kích thích vỏ não, tủy sống gây co giật.

Tương kỵ với kiềm, tanin.

## **2.4. STRYCHNIN**

### **2.4.1. Nguồn gốc**

Là alcaloid chính được chiết xuất từ hạt cây mã tiền *Strychnos nux vomica* Loganiaceae.

### **2.4.2. Tác dụng**

Liều điều trị: kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên tủy sống, làm cường kiện các cơ quan cảm giác, kích thích phản xạ, tăng dẫn truyền thần kinh cơ, tăng hoạt động và dinh dưỡng cơ. Ngoài ra còn có tác dụng kích thích hệ tiêu hóa, tăng tiết dịch giúp ăn ngon.

Liều cao: kích thích mạnh gây co giật kiểu tetani, có thể chết do ngừng hô hấp.

### **2.4.3. Chỉ định**

Trước kia, strychnin được sử dụng trong các chứng suy nhược cơ, liệt cơ vòng, trong ngộ độc barbiturat hay như chất đắng khai vị. Tuy nhiên, do độc tính cao, ngày nay chất đắng này chỉ còn dùng trong thực nghiệm.

## BÀI 4. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ TIM MẠCH

### GIỚI THIỆU

Bài 4 là bài giới thiệu tổng quan về một số thuốc tác dụng hệ tim mạch để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào trong theo dõi, hướng dẫn cách dùng thuốc tác dụng trên tim mạch an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh.

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

#### 1. Kiến thức

1.1. Trình bày được cách phân loại, đặc điểm tác dụng của từng nhóm thuốc chữa bệnh tim mạch.

1.2. Nêu được nguồn gốc, tính chất Dược động học, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ, cách dùng, liều lượng các thuốc.

#### 2. Kỹ năng:

2.1. Mô tả được các thuốc trong từng nhóm.

2.2. Áp dụng được kiến thức đã học trong hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

#### 3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm:

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

### NỘI DUNG BÀI HỌC

Thuốc chữa bệnh tim mạch gồm có:

1. Thuốc trị thiếu máu tim cục bộ.
2. Thuốc trị tăng huyết áp.
3. Thuốc lợi tiểu.
4. Thuốc trị suy tim mạn.
5. Thuốc trị tăng lipid huyết.

#### 1. THUỐC TRỊ THIẾU MÁU TIM CỤC BỘ

Thiếu máu tim cục bộ khi cung cấp oxy của mạch vành không đáp ứng đủ nhu cầu oxy của cơ tim. Bệnh thiếu máu tim cục bộ từ nhẹ đến nặng theo thứ tự sau:

◆ **Đau thắt ngực:** Thể hiện bằng các cơn đau kéo dài vài giây đến vài phút, nếu cơn đau quá 15 – 20 phút phải nghi ngờ có nhồi máu cơ tim.

◆ **Nhồi máu cơ tim:** Là sự ngừng đột ngột cung cấp máu cho một vùng cơ tim do nghẽn hoàn toàn hay gần như hoàn toàn mạch vành. Sự nghẽn này kéo dài đến mức thiếu máu tim cục bộ, tổn thương và hoại tử mô tim có thể không hồi phục.

##### 1.1. NHÓM NITRAT HỮU CƠ

Gồm *Nitroglycerin (Lenital)*, *Isosorbid dinitrate (Risordan)*, *Isosorbid mononitrate (Imdur)*...

### 1.1.1. CƠ CHẾ

Receptor của nitrat có chứa nhóm sulhydryl, nhóm này khử nitrat thành NO. NO kích thích guanylat cyclase làm tăng GMPv, dẫn đến khử phosphoryl nhẹ của myosin gây giãn cơ trơn mạch máu.

### 1.1.2. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

- ◆ Dẫn động mạch, tĩnh mạch toàn thân trong đó dẫn tĩnh mạch là chủ yếu. Mức độ dẫn mạch của nitrat theo thứ tự sau: dẫn tĩnh mạch > động mạch > mao mạch.
- ◆ Dẫn cơ trơn khí phế quản, đường tiêu hoá, niệu sinh dục, đường mật.

### 1.1.3. 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 đường uống thấp, vì vậy thường bào chế dạng ngậm dưới lưỡi. Nitroglycerin đặt dưới lưỡi đạt  $C_{max}$  sau 4 phút,  $t_{1/2}$  khoảng 3 phút. Isosorbit dinitrat đặt dưới lưỡi đạt  $C_{max}$  sau 6 phút,  $t_{1/2}$  khoảng 45 phút; chất chuyển hoá là isosorbit mononitrat vẫn còn hoạt tính với  $t_{1/2}$  khoảng 2 – 5 giờ. Isosorbit mononitrat hấp thu tương tự nhưng không chịu sự chuyển hoá qua gan lần đầu nên hiệu lực kéo dài hơn. Đào thải qua thận là chủ yếu.

### 1.1.4. CHỈ ĐỊNH

- ◆ Thuốc đầu bảng điều trị đau thắt ngực ở mọi thể, cắt cơn nhanh chóng.
- ◆ Phòng ngừa đau thắt ngực do stress hay gắng sức.
- ◆ Nhồi máu cơ tim.
- ◆ Suy tim ứ huyết mạn
- ◆ Phù phổi cấp.

### 1.1.5. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

- ◆ Nhức đầu (do dẫn mạch não), đỏ bừng mặt ( do dẫn mạch ngoại vi).
- ◆ Hạ huyết áp tư thế, tăng nhãn áp.
- ◆ Nhịp tim nhanh phản xạ và tăng co bóp cơ tim có thể làm tăng nghịch lý nhu cầu oxy của cơ tim (hiểm gặp).
- ◆ Khi sử dụng liều cao và thời gian kéo dài gây: dung nạp thuốc (để hạn chế hiện tượng này thường dùng cách quãng 8 – 12 giờ) và lệ thuộc thuốc (do đó không ngừng nitrat đột ngột sau khi đã sử dụng một thời gian dài).
- ◆ Nồng độ cao trong máu có thể gây Met – Hb.

### 1.1.6. THẬN TRỌNG

- ◆ Trụy tim mạch, huyết áp tối đa dưới 90 mmHg.
- ◆ Tăng áp lực nội sọ, tăng nhãn áp.

- ◆ Bệnh cơ tim tắc nghẽn.
- ◆ Phải nhập viện nếu ngậm 3 viên nitrat cách nhau 5 phút mà vẫn không giảm đau thắt ngực vì đó là dấu hiệu nhồi máu cơ tim cấp.

### 1.1.7. CHẾ PHẨM – LIỀU DÙNG

Tên thuốc	Đường dùng	Liều	Số lần/ngày
<b>Nitroglycerin</b> ( <i>Glycerin trinitrate</i> <i>Nitrobid, Nitrostat,</i> <i>Nitrodur, Natispray,</i> <i>Nitromit...</i> )	Viên ngậm dưới lưỡi	0,15-0,6 mg	Theo nhu cầu
	Dạng xịt		
	Viên giải phóng chậm	0,4 mg	Theo nhu cầu
	Mỡ bôi	2,5 - 9,0 mg	Mỗi 6-12 giờ
	Miếng dán		
	Dạng tiêm truyền TM	1,25 – 5 cm	Mỗi 4-8 giờ
		2,5 - 15 mg	Mỗi 24 giờ
		5-400mg/phút	Truyền liên tục
<b>Isosorbide dinitrate</b> ( <i>Isosorbid, Lenital,</i> <i>Sorbitrate</i> )	Viên ngậm dưới lưỡi	2,5 - 10 mg	Mỗi 2 - 3 giờ
	Viên nhai		
	Viên uống Viên chậm	5 - 10 mg	Mỗi 2 - 3 giờ
		10 - 40 mg	Mỗi 6 giờ
		40 – 80 mg	Mỗi 8 - 12 giờ
<b>Isosorbid mononitrate</b> ( <i>Imdur, Ismo</i> )	Viên ngậm dưới lưỡi	10 - 40 mg	Mỗi 12 giờ
	Viên chậm	60 mg	Mỗi 24 giờ
<b>Erythrityl tetranitrate</b> ( <i>Cardilate</i> )	Viên ngậm	5 - 10 mg	Theo nhu cầu
	Viên uống	10 mg	Mỗi 8 giờ

## 2. CÁC THUỐC TRONG NHÓM

### 2.1. $\beta$ – BLOCKER

Propranolol, Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol, Nebivolol, Nadolol.

#### 2.1.1. Dược động học

Hầu hết các  $\beta$  - blockers hấp thu tốt qua đường uống (trừ atenolol, nadolol). Propranolol chịu tác dụng qua gan lần đầu nên sinh khả dụng thấp. Dược phân phối nhanh chóng vào cơ thể. Các thuốc đều qua được nhau thai và sữa mẹ.

#### 2.1.2. Tác dụng

Làm chậm nhịp tim, giảm sức co bóp cơ tim → giảm công năng tim → giảm sử dụng oxy của cơ tim.

Tăng cung cấp máu cho vùng cơ tim bị thiếu máu.

### **2.1.3. Chỉ định**

Điều trị đau thắt ngực do gắng sức.

Phòng ngừa cơn đau thắt ngực.

Thuốc quan trọng điều trị trong và sau nhồi máu cơ tim.

Tăng huyết áp.

Suy tim mạn với 4 thuốc chẹn  $\beta$  sau: metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol.

Loạn nhịp, cường giáp (propranolol)

### **2.1.4. Tác dụng phụ**

Mệt mỏi, mất ngủ, đau nửa đầu, trầm cảm hoặc kích thích.

Nhịp tim chậm, bloc nhĩ thất.

Che đậy phản ứng báo hiệu sự hạ đường huyết, dùng lâu dài có thể gây kháng insulin.

Chẹn  $\beta$  không chọn lọc gây co thắt phế quản gây cơn hen phế quản.

Rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

Có thể gây liệt dương.

Tăng LDL, triglyceride, giảm HDL.

Ngừng thuốc đột ngột gây hiện tượng “dội ngược”.

### **2.1.5. Chống chỉ định**

Đau thắt ngực Prinzmetal.

Suy tim với EF < 35%, tuy nhiên hiện nay một số thuốc chẹn  $\beta$  (metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol) sử dụng liều thấp điều trị suy tim mạn mức độ nhẹ và vừa cải thiện được tình trạng suy tim.

Nhịp chậm (dưới 60 lần/phút), block nhĩ thất độ 2, 3.

Huyết áp tối đa < 90 mmHg

Hen suyễn, COPD.

Hội chứng Raynaud, rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

Cơ địa dễ hạ glucose máu

Phụ nữ mang thai, cho con bú, người suy gan thận.

### **2.1.6. CHẾ PHẨM – LIỀU DÙNG**

*Propranolol (Inderal)*: 40 – 80 mg/ngày.

*Nadolol (Corgard)*: 40 – 80 mg/ngày. Tối đa 320mg/ngày.

*Metoprolol (Betaloc): 50 – 100 mg/ngày. Tối đa 200 mg/ngày.*

*Atenolol (Tenormin): 50 – 100 mg/ngày.*

*Bisoprolol (Concor): 2,5 – 5 mg/ngày. Tối đa 10 mg/ngày.*

## **2.2. CHẸN KÊNH CALCI**

*Diltiazem (Cardiazem, Altiazem)*

*Verapamil (Calan, Isoptin)*

*Nifedipine (Adalat, Timol, Procardia)*

*Amlodipine (Amlor, Norvasc)*

*Felodipine (Plendil)*

*Lacidipine (Lacipil, caldine)*

### **♦ Tác dụng chống đau thắt ngực:**

Trên tim: Giảm nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim (tác dụng chính). Phân phối lại máu có lợi cho vùng nội tâm mạc.

Trên mạch: Dẫn mạch vành → tăng cung cấp oxy cho cơ tim.

**(Xem thêm bài thuốc trị tăng huyết áp).**

## **2.3. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN CHUYỂN HÓA NĂNG LƯỢNG TẾ BÀO**

### **TRIMETAZIDINE (VASTAREL)**

#### **2.3.1. Cơ chế tác dụng**

Ức chế hoạt tính men 3 – Ketoacyl CoA Thiolase (3 – KAT) → chuyển sản xuất ATP sang con đường oxy hóa glucose cần ít oxy hơn → sản xuất ATP có hiệu năng hơn trên 1 phân tử oxy thích hợp trong tình trạng oxy đang bị giảm cung cấp do thiếu máu cục bộ cơ tim.

#### **2.3.2. Tác dụng**

Bảo vệ tế bào cơ tim khi bị thiếu máu, kéo thời gian chịu đựng thiếu oxy của cơ tim.

Làm giảm số cơn đau thắt ngực, giảm số lượng nitrat dùng hàng ngày để cắt cơn đau và tăng khả năng gắng sức.

#### **2.3.3. Dược động học**

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

#### **2.3.4. Chỉ định**

Thuốc điều trị cơ bản chống cơn đau thắt ngực

### 2.3.5. Tác dụng phụ

Gây rối loạn tiêu hóa nhẹ, an thần, buồn ngủ

### 2.3.6. Chống chỉ định

Mẫn cảm

Phụ nữ có thai cho con bú

Người mắc hội chứng Parkinson, có các triệu chứng rối loạn vận động.

### 2.3.7. Chế phẩm – liều dùng

*Trimetazidine: Vastarel 20 mg*: uống 1 viên x 3 lần/ngày;

*Vastarel MR 35 mg*: uống 1 viên x 2 lần/ngày.

## 2. THUỐC TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

### 2.1. PHÂN LOẠI TĂNG HUYẾT ÁP

Tăng huyết áp nguyên phát còn gọi là tăng huyết áp vô căn vì nguyên nhân tăng huyết áp không được biết. Loại tăng huyết áp này chiếm 90% dân số tăng huyết áp.

Tăng huyết áp thứ phát là hậu quả của một số bệnh như suy thận, suy tim...Loại tăng huyết áp này chiếm 10% dân số tăng huyết áp.

#### BẢNG PHÂN LOẠI TĂNG HUYẾT ÁP CỦA NGƯỜI LỚN: theo JNC VII

Phân Loại	HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
Bình thường	< 120	< 80
Huyết áp cao		
Tiền tăng HA	120 – 139	80 - 89
Giai đoạn 1	140 – 159	90 - 99
Giai đoạn 2	≥ 160	≥ 100

### 2.2. PHÂN LOẠI THUỐC TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

Dựa theo cơ chế tác dụng có các nhóm:

◆ **Thuốc lợi tiểu**: thải natri và nước nên làm giảm thể tích tuần hoàn.

Nhóm thiazide.

Thuốc lợi tiểu quai.

◆ **Thuốc huỷ giao cảm**

Tác dụng trung ương: methyl dopa, clonidine.

Thuốc liệt hạch: trimethaphan.

Thuốc phong tỏa noron: guanethidine, reserpin.

Thuốc chẹn β: propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol...

Thuốc huỷ  $\alpha$ : prazosin, phenoxybenzamine.

◆ **Thuốc dẫn mạch trực tiếp**

Dẫn động mạch: hydralazine, minoxidil, diazoxide.

Dẫn động và tĩnh mạch: nitropruside.

◆ **Thuốc chặn kênh Calci**

Nifedipine, amlodipine, felodipine, nicardipin, lacidipine, verapamil, diltiazem...

◆ **Thuốc ức chế men chuyển**

Captopril, enalapril, peridopril, ramipril, lisinopril...

◆ **Thuốc đối kháng tại thụ thể angiotensin**

Losartan, irbesartan, candesartan, valsartan, telmisartan...

## 2.3. MỘT SỐ NHÓM THUỐC TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

### 2.3.1. THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

• **Dược động học**

<i>Thuốc</i>	<i>Hấp thu (uống)</i>	<i>Khởi phát tác dụng</i>	<i>t/2 (giờ)</i>	<i>Phân phối</i>
Nifedipin	45- 70%	- tm: < 1 phút - Ngậm, uống 5- 20 phút	4	- Gắn protein huyết tương 90% - Bị chuyển hóa, thải qua thận
Nicardipin	35%	uống: 20 phút	2- 4	- Gắn protein huyết tương 95% - Bị chuyển hóa, thải qua gan
Felodipin	15- 20%	uống: 2- 5 h	11- 16	- Gắn protein huyết tương > 99% - Bị chuyển hóa nhanh ở gan
Nimodipin	13%	chưa có tài liệu	1- 2	- Bị chuyển hóa nhiều - Làm giãn mạch não mạnh
Nisoldipin	< 10%	-	2- 6	- Bị chuyển hóa nhiều - Làm giãn mạch vành mạnh
Amlodipin	65- 90%	-	30- 50	- Gắn protein huyết tương >90% - Bị chuyển hóa nhiều
Bepidil	60%	Uống: 1 h	24- 40	- Gắn protein huyết tương > 99% - Bị chuyển hóa nhiều
Diltiazem	40- 65%	- Tiêm tĩnh mạch < 3 phút - Uống: >30 phút	3- 4	- Gắn protein huyết tương 70-80% - Bị chuyển hóa, thải qua phân
Verapamil	20- 35%	- Tiêm tĩnh mạch: < 1,5 phút - Uống: 30 phút	6	- Gắn protein huyết tương 90% - Thải qua thận 70% - Thải qua ruột 15%



### ◆ **Tác dụng**

Trên mạch: Dẫn mạch ngoại vi, chủ yếu dẫn động mạch, làm giảm sức cản ngoại biên → giảm huyết áp. Dẫn mạch vành → làm tăng tưới máu, tăng cung cấp oxy cho vùng cơ tim bị thiếu. (Nifedipine, amlodipine, felodipine, nicardipin, lacidipine).

Trên tim: Giảm dẫn truyền, giảm nhịp tim và giảm co bóp cơ tim.

→ giảm nhu cầu oxy có lợi cho bệnh nhân tim thiếu máu cục bộ. (Verapamil, Diltiazem).

### ◆ **Chỉ định**

Trị tăng huyết áp.

Điều trị cơn đau thắt ngực thể ổn định.

Verapamil, diltiazem được chỉ định trong nhịp tim nhanh.

### ◆ **Tác dụng phụ**

Tác dụng nhẹ, không cần ngừng điều trị: cơn nóng bừng, nhức đầu, chóng mặt, hồi hộp, phản xạ nhịp tim nhanh (do phản xạ giãn mạch nên dùng cùng với thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm), khô miệng, buồn nôn, táo bón (rõ nhất với verapamil nhất là ở người già), phù chi dưới. (Gặp với các thuốc tác động ưu thế trên mạch máu).

Tác dụng nặng hơn, hiếm gặp liên quan đến tác dụng điều trị do ức chế quá mạnh kênh Ca: mệt mỏi, tim đập chậm, nghẽn nhĩ thất, suy tim nặng hơn. (Với các thuốc tác động ưu thế trên tim).

### ◆ **Chống chỉ định**

Hẹp động mạch chủ nặng, huyết áp thấp < 100 mmHg.

Nhịp chậm (< 50 nhịp/phút), suy tim mất bù, bloc nhĩ thất, bloc xoang nhĩ.

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

### ◆ **Chế phẩm**

*Nifedipine (Adalat)* viên nén 10, 20, 40 mg; tác dụng nhanh, ngắn. Dạng Adalat LA 30mg, Adalat LP 20mg tác dụng kéo dài. Uống 20 – 60 mg/ngày.

*Amlodipine (Amlor)* viên nang 5mg, uống 5 – 10 mg/ngày.

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

*Lacidipine (Lacipil)* viên nén 2;4 mg. Khởi đầu 2mg/ngày. Tối đa 6mg/ngày.

*Diltiazem (Deltazen LP 300mg; Dilrene 300mg)* tác dụng kéo dài) uống 120 – 360 mg/ngày. *Diltiazem (Tildizem)* viên nén 30mg, 60mg, tác dụng nhanh, ngắn.

*Verapamil (Isoptine)* viên nén 40 – 80 – 120 mg, tác dụng nhanh, ngắn; *Isoptine LP*, viên nén 240mg; *Arpamil LP*, viên nang 240mg, tác dụng kéo dài. Uống: 120 – 240 mg/ngày.

### 2.3.2. THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN

#### ◆ Cơ chế tác dụng

Men chuyển xúc tác cho quá trình tạo angiotensin II là một chất gây co mạch và giữ muối và nước lại trong cơ thể (thông qua aldosteron). Ức chế men chuyển làm giảm sản sinh angiotensin II → dẫn mạch, thải muối nước → hạ huyết áp.

Trên mạch: Dẫn mạch, giảm phì đại, tăng tính đàn hồi và cải thiện chức năng mạch máu.

Trên tim: Giảm phì đại và xơ hoá tâm thất.

#### ◆ Dược động học

Thuốc	Captopril	Enalapril	Perindopril	Benezepril	Lisinopril
Các thông số					
Sinh khả dụng %	70	40	70	17	25
Gắn protein huyết tương %	30	50	9- 18	95	3- 10
t/2 (h)	2	11	9	11	12
Khởi phát tác dụng (h)	0,25	2- 4	1- 2	0,5	1- 2
Thời gian tác dụng (h)	4- 8	24	24	24	24
Liều uống 24h (mg)	75- 300	5- 20	2- 8	5- 20	5- 20

#### ◆ Chỉ định

Tăng huyết áp. Thuốc được dùng trong nhiều trường hợp tăng huyết áp có tổn thương cơ quan đích (tổn thương thận, tiểu đường...).

Suy tim mạn.

Bệnh mạch vành.

#### ◆ Tác dụng không mong muốn

Hạ huyết áp: thường gặp ở liều đầu tiên.

Ho khan.

Phù mạch.

Tăng K máu.

Dị ứng, phát ban, thay đổi vị giác (captopril).

#### ◆ Chống chỉ định

Hẹp động mạch thận.

Hẹp động mạch chủ nặng.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Tiền sử phù quincke

Thận trọng: Trong suy thận (không dùng khi K máu > 5,5 mmol/l hoặc hệ số thanh thải creatinin < 30ml/phút hoặc creatinin máu > 265 μmol/l); người tiểu đường bị mất nước và cung lượng tim thấp.

♦ **Chế phẩm – liều lượng**

*Captopril (Lopril)* 25 - 50 mg; uống 25 – 150 mg/ngày.

*Enalapril (Renitec)* 5 - 20 mg; uống 5 – 20 mg/ngày.

*Perindopril (Coversyl 4, 8 mg)*; uống 4 – 8 mg/ngày.

(*Coversyl 5, 10 mg*); uống 5 – 10 mg/ngày.

*Ramipril (Triatec)* 2,5 – 5mg; uống 2,5 – 10 mg/ngày.

*Lisinopril (Zestril)* 5 – 20 mg; uống 10 – 40 mg/ngày.

**2.3.3. CHẸN THỤ THỂ ANGIOTENSIN II (AT II)**

♦ **Tác dụng:**

Các chất chặn thụ thể AT<sub>1</sub> ngăn cản Angiotensin II liên kết với các thụ thể làm mất hiệu lực của hormon này → giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi → hạ huyết áp.

♦ **Dược động học:**

Thuốc	Losartan	Valsartan	Irbesartan	Telmisartan
Các thông số				
Ái lực gắn vào AT <sub>1</sub>	+	+++	++++	+++
Sinh khả dụng	33	25	70	43
t/2 (h)	2 (6- 9) <sup>a</sup>	9	11- 15	24
Thải trừ	Thận và gan	Gan 70%; thận 30%	Gan 80%, thận 20%	Gan
Liều uống (mg/ 24 h)	50- 100	80- 320	150- 300	40- 80

♦ **Chỉ định**

Thay thế UCMC điều trị tăng huyết áp, suy tim mạn, bệnh mạch vành khi không dung nạp với UCMC.

♦ **Tác dụng phụ**

Giảm huyết áp lúc đầu (ít gặp)

Chóng mặt, rối loạn tiêu hóa nhẹ.

Tăng nhẹ K huyết và enzym gan.

♦ **Chống chỉ định**

Mẫn cảm.

Hẹp động mạch thận.

Suy gan, tắc đường mật.

Không dùng cho phụ nữ có thai, cho con bú.

◆ **Chế phẩm**

Losartan (*Cozaar*), Valsartan (*Diovan*), Candesartan (*Atacand*), Irbesartan (*Aprovel*), Telmisartan (*Micardis*)...

**2.3.4. CHẸN THỤ THỂ  $\beta$  - ADRENERGIC (xem phần thuốc trị thiếu máu cục bộ)**

Tác dụng làm giảm huyết áp do giảm cung lượng tim, giảm tiết renin.

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa.

Chế phẩm: propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol...

**2.3.5. METHYLDOPA**

◆ **Tác dụng**

Methyldopa ở noron giao cảm đã chuyển thành  $\alpha$ -methyl noradrenalin, chất này kích thích  $\alpha_2$ -adrenergic ở trung ương làm giảm nhịp tim, giảm trương lực giao cảm ngoại biên, giảm lưu lượng máu ở não, thận và mạch vành gây hạ huyết áp.

Ngoài ra còn có tác dụng giảm cung lượng máu não, giảm nhãn áp, giảm lưu lượng máu tới thận và độ lọc cầu thận, giảm hoạt tính renin, giảm tiết insulin và giảm 1ua1 trình phân hủy glycogen gan.

◆ **Dược động học**

Hấp thu qua tiêu hóa khoảng 50%. Liên kết yếu với protein huyết tương. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ. Xuất hiện tác dụng sau 4h và kéo dài có thể tới 24h. Chuyển hóa qua gan lần đầu nên sinh khả dụng theo đường uống thấp. Thời gian bán thải khoảng 2h. Thuốc được thải qua thận chậm.

◆ **Chỉ định**

Điều trị tăng huyết áp. Thuốc không ảnh hưởng tới chức năng thận và tim, có tác dụng ngay cả với những người suy thận.

Dùng trị tăng huyết áp cho người đang mang thai, suy thận, suy tim trái.

◆ **Thận trọng**

Nên định kì kiểm tra hồng cầu, bạch cầu, chức năng gan.

Không nên lái xe hay đứng máy khi đang dùng thuốc.

Không nên dùng khi đang cho con bú vì thuốc bài tiết qua sữa mẹ.

◆ **Tác dụng không mong muốn**

Giữ muối, nước gây phù.

Hạ huyết áp tư thế đứng.

Trầm cảm, liệt dương.

Viêm gan, thiếu máu tan máu.

Hội chứng giả Parkinson, tăng prolactin huyết.

Gây nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, khô miệng, buồn nôn, tiêu chảy.

◆ **Chống chỉ định**

Bệnh gan: Viêm gan, xơ gan tiến triển.

Trạng thái trầm cảm rõ; Thiếu máu tan máu.

◆ **Cách dùng, liều lượng**

Dạng thuốc: viên nén 125mg, 250mg, 500mg.

Người lớn: từ 0,25 – 2 g/ngày; chia 2 – 4 lần, tối đa là 3g/ngày.

Người cao tuổi: tối đa 2g/ngày; chia 2 – 4 lần.

### 3. THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM MẠN TÍNH

#### 3.1. BỆNH SUY TIM

Suy tim là trạng thái bệnh lý trong đó cung lượng tim không đủ đáp ứng đối với nhu cầu của cơ thể về mặt oxy trong mọi tình huống sinh hoạt của bệnh nhân.

Suy tim là hậu quả của bất cứ rối loạn chức năng hay cấu trúc nào của tim làm suy giảm khả năng nhận (suy tim tâm trương) và tổng máu (suy tim tâm thu) của tâm thất để đáp ứng được những nhu cầu chuyển hóa của tổ chức.

*Các nguyên nhân gây suy tim:* Tăng huyết áp, bệnh mạch vành, bệnh cơ tim dẫn nỡ, bệnh van tim.

*Các yếu tố làm nặng suy tim:*

- Sự không tuân thủ điều trị (thuốc, dinh dưỡng)
- Các yếu tố huyết động
- Sử dụng thuốc không phù hợp (Thí dụ: Kháng viêm, ức chế calci...)
- Thiếu máu cục bộ cơ tim hay nhồi máu cơ tim
- Bệnh hệ thống (thiếu máu, tuyến giáp, nhiễm trùng)
- Thuyên tắc phổi

*Bảng phân độ suy tim*

	<b>Phân loại mức độ suy tim theo NYHA</b>
--	---

<b>Độ</b>	<b>Biểu hiện</b>
<b>I</b>	Bệnh nhân có bệnh tim nhưng không có triệu chứng cơ năng nào, vẫn sinh hoạt và hoạt động thể lực gần như bình thường
<b>II</b>	Các triệu chứng cơ năng chỉ xuất hiện khi gắng sức nhiều. Bệnh nhân bị giảm nhẹ các hoạt động về thể lực.
<b>III</b>	Các triệu chứng cơ năng xuất hiện kể cả khi gắng sức rất ít, làm hạn chế nhiều các hoạt động thể lực.
<b>IV</b>	Các triệu chứng cơ năng tồn tại một cách thường xuyên, kể cả lúc bệnh nhân nghỉ ngơi không làm gì cả

<b>Phân loại mức độ suy tim trên lâm sàng</b>	
<b>Độ</b>	<b>Biểu hiện</b>
<b>I</b>	Bệnh nhân có khó thở nhẹ nhưng gan chưa sờ thấy
<b>II</b>	Bệnh nhân có khó thở vừa, gan to dưới bờ sườn phải vài cm
<b>III</b>	Bệnh nhân có khó thở nhiều, gan to gần sát rốn, khi được điều trị có thể nhỏ lại
<b>IV</b>	Bệnh nhân khó thở thường xuyên, gan luôn to nhiều mặc dù đã được điều trị

### **3.2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM MẠN**

#### **3.2.1. MỤC TIÊU**

- Giảm triệu chứng cơ năng và cải thiện khả năng vận động
- Ngăn chặn tiến triển
- Kéo dài đời sống

#### **3.2.2. CÁC NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ**

- Ức chế men chuyển: Captopril, Enalapril, Perindopril, Lisinopril, Ramipril, Quinapril.
- Chẹn thụ thể  $\beta$ : Bisoprolol, Metoprolol, Carvedilol, Nebivolol.
- Chẹn thụ thể angiotensin II: Irbesartan, Losartan, Candesartan, Telmisartan, Valsartan.
- Nitrat: Nitroglycerin, ISMN, ISDN.
- Lợi tiểu: Furosemide, Indapamide, HCTZ.
- Thuốc kháng aldosteron: Spironolacton
- Thuốc tăng co bóp cơ tim: Digitalis, Dopamin, Dobutamin, Amrinon, Milronen.
- Thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng đông.

#### **3.2.3. CÁC GLYCOSIDE TIM (DIGITALIS)**

##### **Digitoxin, Digoxin, Ouabain.**

Các thuốc này có 3 đặc điểm chung:

- Tất cả đều có nguồn gốc từ thực vật.

- Cấu trúc gần giống nhau: Phần đường gắn với phần genin qua liên kết glycoside.
- Có cùng cơ chế tác dụng.

### 3.2.3.1. Dược động học

#### ○ **Hấp thu:**

Uống: Digitoxin, Digoxin. Tiêm: Ouabain

#### ○ **Phân bố:**

Gắn nhiều vào mô, đặc biệt mô tim, gan, phổi, thận. Khi nồng độ K huyết cao, các glycoside ít gắn vào tim và ngược lại.

#### ○ **Chuyển hóa:**

Các glycosid tim được chuyển hóa ở gan trừ Ouabain không bị chuyển hóa.

#### ○ **Thải trừ:**

Digitoxin và digoxin thải trừ qua thận và gan. Ouabain không bị chuyển hoá, thải trừ qua thận dạng còn hoạt tính.

### **So sánh dược động học của một số glycosid tim**

	<b>Digitoxin</b>	<b>Digoxin</b>	<b>Ouabain</b>
Hấp thu qua tiêu hóa	100%	80%	0
Gắn vào protein huyết tương	90%	50%	0
Phân hủy ở gan	+++	+	0
Thải trừ	Chậm	Nhanh	Rất nhanh
Thời gian tác dụng	48 - 60 giờ	12 - 24 giờ	12 giờ
Lưu lại trong cơ thể	14 - 28 ngày	7 ngày	1 - 2 giờ

### 3.2.3.2. Tác dụng

- Tăng sức co bóp cơ tim, tăng trương lực cơ tim.
- Giảm nhịp tim, giảm tính tự động và kích thích dẫn truyền, kéo dài thời kỳ trơ.

### 3.2.3.3. Chỉ định

- Suy tim cung lượng thấp đặc biệt khi có rung nhĩ nhanh.
- Loạn nhịp: rung nhĩ, cuồng động nhĩ.

### 3.2.3.4. Tác dụng phụ

- Rối loạn nhịp tim: Ngoại tâm thu, nhịp nhanh nhĩ.
- Rối loạn dẫn truyền: Nhịp chậm, bloc nhĩ thất, bloc xoang nhĩ
- Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng...
- Rối loạn thần kinh: chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ, ảo giác, lẫn...
- Rối loạn thị giác: giảm thị lực, loạn sắc...

### 3.2.3.5. Chống chỉ định

- Nhịp chậm (dưới 60 lần/phút).
- Bloc nhĩ thất cấp II, cấp III.
- Nhịp nhanh tâm thất, rung thất.
- Ngoại tâm thu.
- Viêm cơ tim cấp.
- Bệnh cơ tim tắc nghẽn.
- Hội chứng Wolff - Parkinson – White.
- Thận trọng trong trường hợp  $Ca^{2+}$  máu cao,  $K^+$  máu thấp.

### 3.2.3.6. Chế phẩm – liều dùng

Vì thuốc có tích lũy nên phải dùng liều giảm dần và ngắt quãng.

*Digitoxin (Crysfodigin)*

Viên 0,1mg; ống 0,1 mg. Mỗi lần uống 1 – 2 viên, 2 – 3 lần/ngày trong 3 ngày liên.

*Digoxin (Lanoxin)*

Viên nén 0,25mg; dung dịch uống 0,5mg/2ml.

Liều tấn công 0,5 – 1 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Liều duy trì 0,125 - 0,25 mg/ngày.

*Ouabain*

Tác dụng xuất hiện nhanh (5 – 10 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng tối đa sau khoảng 1h) và thải trừ nhanh, có thể dùng khi nhịp tim chậm.

Chỉ định thay thế các digitalis khi bệnh nhân không chịu thuốc hoặc kém hiệu quả, cấp cứu suy tim cấp vì tác dụng nhanh.

Trong khi dùng digitalis với liều điều trị, muốn chuyển sang dùng Ouabain, cần ngừng thuốc ít nhất 3 ngày.

Liều tiêm tĩnh mạch 0,25 – 1 mg/ngày. Vì thuốc thải nhanh nên có thể tiêm hàng ngày nếu dùng liều 0,25 mg.

## 3.2.4. THUỐC TRỢ TIM KHÔNG PHẢI DIGITALIS

### 3.2.4.1. Adrenalin

#### ○ Tác dụng

Kích thích tim đập trở lại khi bị ngừng tim, làm co mạch ngoại vi nhanh.

Tăng nhịp tim làm dẫn và tăng lưu lượng mạch vành, mạch não, mạch phổi.

Co mạch ngoại vi nên có tác dụng nâng huyết áp.



Làm dẫn cơ trơn phế quản ở người bị hen (nhưng bị mất tác dụng rất nhanh ở những lần dùng sau).

Trên tiêu hóa: làm dẫn cơ trơn bộ máy tiêu hóa nhưng làm co các cơ vòng.

Trên chuyển hóa: tăng phân hủy glycogen gan làm tăng glucose máu, tăng chuyển hóa cơ bản.

- **Chỉ định**

Cấp cứu shock phản vệ: choáng, ngất, trụy tim mạch, hạ huyết áp.

Cấp cứu ngừng tim đột ngột (trừ ngừng tim do rung thất).

Điều trị hen phế quản, dị ứng.

Phối hợp với thuốc tê để tăng tác dụng tê.

Đắp tại chỗ dung dịch 1% để cầm máu niêm mạc, trị viêm mũi.

- **Tác dụng phụ**

Trạng thái lo âu, hồi hộp, chóng mặt, nhức đầu, khó ngủ, loạn nhịp ở người có bệnh tim.

- **Chống chỉ định**

Tim ngừng đập ở người bị điện giật có triệu chứng rung tâm thất.

Cường chức năng tuyến giáp.

Cao huyết áp, xơ vữa động mạch, suy tim nặng.

Đái tháo đường ở người già và trẻ em.

- **Dạng thuốc**

Ống 1mg/1ml adrenalin hydroclorid.

- **Liều dùng**

Tiêm dưới da hay bắp thịt: 0,5 – 1 ml dung dịch 1‰ hoặc truyền tĩnh mạch 1 – 4 mg/24 giờ pha trong dung dịch NaCl 9‰ hay glucose 5%.

Liều tối đa 10mg/24 giờ.

**Chú ý:** không được tiêm thẳng adrenalin vào tĩnh mạch khi không pha loãng với huyết thanh (vì gây tăng huyết áp có thể ngưng tim).

### **3.2.4.2. Isoprenalin**

- **Chỉ định**

Sốc có hạ huyết áp.

Ngừng tim kết hợp với xoa bóp tim ngoài lồng ngực.

- **Tác dụng không mong muốn và độc tính**

Hạ huyết áp, loạn nhịp, đau vùng trước tim, nhồi máu cơ tim.

Không dùng cùng các thuốc mê như cyclopropan, flouthan, làm tăng độc tính với tim.

○ **Chế phẩm**

Isoprenalin clohydrate (Isuprel)

Isoprenalin sulfat (Aleudrin)

Ống 1ml = 0,2 mg.

Truyền tĩnh mạch 2 – 6 ống trong 250 – 500 ml huyết thanh ngọt đẳng trương không có base. Khi ngừng tim tiêm 2 ống vào tim.

**3.2.4.3. Dopamin**

○ **Tác dụng**

Kích thích thần kinh giao cảm làm tăng tiết adrenalin.

Liều thấp có tác dụng dẫn mạch vành, mạch nội tạng đặc biệt là mạch thận, làm tăng tốc độ lọc của cầu thận.

Liều trung bình làm tăng nhịp tim và sức co bóp cơ tim.

Liều cao gây co mạch và tăng huyết áp.

○ **Tác dụng phụ**

Khi dùng liều cao có thể gây buồn nôn, đau đầu, tăng huyết áp, đánh trống ngực (do kích thích mạnh hệ giao cảm).

○ **Chỉ định**

Chống shock do nhồi máu cơ tim, chấn thương, nhiễm khuẩn huyết, đặc biệt là shock kèm theo giảm thể tích máu hoặc vô niệu.

○ **Dạng thuốc**

Ống tiêm 40, 80, 160 mg/ml dùng tiêm hoặc truyền tĩnh mạch (chú ý: phải bù đủ thể tích máu trước khi tiêm).

○ **Liều dùng**

Bắt đầu liều thấp 2 – 5 µg/kg/phút và tăng dần đến khi đạt được liều 10, 15 hay 20 µg/kg/phút. Cuối đợt điều trị cần giảm liều dần mỗi 30 phút/lần. Không pha loãng với dung dịch kiềm.

**4. THUỐC TRỊ RỐI LOẠN LIPID HUYẾT**

**4.1. PHÂN LOẠI MỨC LIPID HUYẾT**

Thành phần lipid	Mong muốn	Giới hạn	Nguy cơ cao
Cholesterol	< 5,2 mmol/l	5,2-6,2 mmol/l	> 6,2 mmol/l

	(200mg/dl)	(200-239 mg/dl)	(240mg/dl)
Triglycerid	< 2,3mmol/l (200mg/dl)	2,3-4,5mmol/l (200-400mg/dl)	4,5-11,3mmol/l (400-1.000mg/dl)
Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDLc)	< 3,4 mmol/l (130mg/dl)	3,4-4,1mmol/l (130-159mg/dl)	> 160mg/dl
Lipoprotein tỷ trọng cao (HDLc)	> 1,5mmol/l (60mg/dl)		< 0,9mmol/l (35mg/dl)

## 4.2. MỘT SỐ THUỐC TRỊ RỐI LOẠN LIPID HUYẾT

### 4.2.1. NHÓM ACID FIBRIC

Gemfibrozil, Fenofibrat.

#### ◆ **Tác dụng**

Giảm lượng triglyceride từ 20 – 30%, giảm LDL khoảng 10 – 15% và làm tăng HDL khoảng 10%.

Có hiệu quả tốt trên bệnh nhân cao triglyceride kèm cao cholesterol.

#### ◆ **Chỉ định**

Trị rối loạn lipid huyết chủ yếu do tăng triglycerid, VLDL huyết.

#### ◆ **Tác dụng không mong muốn**

Thường gặp nhất là gây rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng. Các tác dụng phụ khác như: đau đầu, mệt mỏi, chóng mặt, rụng tóc, nổi mẩn, mề đay... thỉnh thoảng xảy ra.

Đau cơ, viêm cơ, teo cơ.

Tăng nhẹ men gan, giảm bạch cầu, thiếu năng tình dục.

#### ◆ **Chống chỉ định**

Suy gan, suy thận nặng.

Người đang mang thai.

Sỏi mật, tiền sử bệnh túi mật.

Trẻ em dưới 10 tuổi.

#### ◆ **Chế phẩm – liều dùng**

*Gemfibrozil (Lopid)* viên nang 300mg, viên nén 600mg. Liều thường dùng là 600mg, 2 lần/ngày, uống 30 phút trước bữa ăn sáng và tối.

*Fenofibrat (Lipanthyl)* viên nang 100mg, 300mg. Liều thường dùng là 300mg/ngày. Fenofirrat còn có hiệu quả trên bệnh nhân cao lipid huyết kèm theo bệnh gout.

### 4.2.2. NHÓM STATIN

Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Lovastatin, Pravastatin.

◆ **Tác dụng**

Làm giảm lipid máu do ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan và tăng thu nhận LDL vào trong tế bào.

Tùy theo liều Statin làm giảm LDL từ 20 – 60%, giảm triglyceride từ 10 – 40%, tăng HDL từ 5 – 15%.

Chế độ trị liệu bằng statin cũng làm giảm tỉ lệ tử vong do bệnh mạch vành, giảm nguy cơ các biến cố tim mạch.

◆ **Chỉ định**

Rối loạn lipid huyết chủ yếu do tăng cholesterol, LDL huyết.

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

◆ **Tác dụng không mong muốn**

Hay gặp rối loạn tiêu hóa: đau bụng, đầy hơi, táo bón. Nhức đầu, chóng mặt, ngứa, nổi mẩn, tăng men gan thỉnh thoảng xảy ra.

Tăng men gan gấp 3 lần so với bình thường phải ngưng dùng thuốc. Nên kiểm tra khi bắt đầu điều trị và định kỳ mỗi 6 - 12 tuần vào năm đầu dùng thuốc và mỗi 3 – 6 tháng trong suốt thời kì trị liệu bằng statin.

Đau cơ, yếu cơ có thể dẫn đến viêm cơ/ly giải cơ vân; suy thận cấp tính hiếm xảy ra nhưng rất nguy hiểm đến tính mạng.

◆ **Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Phụ nữ mang thai và cho con bú, trẻ dưới 18 tuổi.

Suy gan, thận, tăng enzym gan.

◆ **Chế phẩm và liều dùng**

*Atorvastatin (Lipitor)* viên nén 10; 20mg.

Liều khởi đầu 10mg/ngày sau đó có thể tăng tối đa 80mg/ngày.

*Simvastatin (Zocor)* viên nén 5; 10; 20mg.

Liều khởi đầu 5 – 10 mg/ngày vào buổi tối. Tối đa 80mg/ngày.

*Lovastatin (Mevacor)* viên nén 10; 20mg.

Liều khởi đầu 10 – 20mg/ngày vào buổi ăn tối. Tối đa 80mg/ngày. Thay đổi liều mỗi 4 tuần.

*Rosuvastatin (Crestor)* viên nén 5;10;20;40 mg

Liều khởi đầu 5 - 10mg/ngày. Có thể tăng liều lên 20mg/ngày sau 4 tuần nếu chưa kiểm soát. Tối đa 40mg/ngày.

*Pravastatin (Elisor)* viên nén 10mg

Liều trung bình từ 10 – 20mg/ngày.

*Fluvastatin (Lescol)* viên nén 10mg, 40mg.

Liều trung bình từ 10 – 80mg/ngày

## BÀI 5. THUỐC LỢI TIỂU

### GIỚI THIỆU:

Bài 5 là bài giới thiệu tổng quan về một số thuốc lợi tiểu để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào trong theo dõi, hướng dẫn cách dùng thuốc tác dụng trên tim mạch - thuốc lợi tiểu an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

#### 1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được cách phân loại, đặc điểm tác dụng của từng nhóm thuốc lợi tiểu.
- 1.2. Nêu được nguồn gốc, tính chất Dược động học, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ, cách dùng, liều lượng các thuốc

#### 2. Kỹ năng:

- 2.1. Mô tả được các thuốc trong nhóm.
- 2.2. Áp dụng được kiến thức đã học trong hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn hợp lý

**3. Thái độ:** Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

### NỘI DUNG

1. Nhắc lại sinh lý thận
2. Các nhóm thuốc lợi tiểu

Thuốc lợi tiểu gồm những hợp chất có tác dụng làm tăng bài tiết nước tiểu qua đường niệu. Những thuốc làm tăng sức lọc của cầu thận có tác dụng lợi tiểu yếu. Các thuốc làm giảm tái hấp thu ở ống thận có tác dụng lợi tiểu mạnh hơn.

#### 1. NHẮC LẠI SINH LÝ THẬN

Mỗi thận gồm 1 triệu đơn vị thận (nephron). Mỗi đơn vị thận gồm có cầu thận và ống thận (ống uốn gần, quai Henle, ống uốn xa và ống thu). Quá trình tạo thành nước tiểu xảy ra tại đơn vị thận, gồm có:

- ◆ Quá trình lọc ở cầu thận.
- ◆ Quá trình tái hấp thu ở ống thận.

Dịch lọc đầu tiên qua cầu thận vào ống thận có thành phần gần tương tự huyết tương, khác là không có những thành phần phân tử lớn (protein, lipid, đường, tế bào máu).

Khi qua ống thận, nước và một số chất được tái hấp thu hoặc thải trừ nên thành phần của nước tiểu có thay đổi:

- ◆ Tại ống uốn gần:  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu kéo theo nước để cân bằng áp suất thẩm thấu.

◆ Tại quai Henle: Hệ thống vận chuyển  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  từ lòng ống thận vào dịch kẽ gây tái hấp thu  $\text{Na}^+$ .  $\text{Mg}^{2+}$  và  $\text{Ca}^{2+}$  cũng được tái hấp thu tại đây.

◆ Tại ống uốn xa: Tái hấp thu chủ động  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  nhờ chất vận chuyển  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ .  $\text{Ca}^{2+}$  được tái hấp thu dưới sự kiểm soát của PTH.

◆ Tại ống thu: Dưới sự kiểm soát của aldosteron,  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  được trao đổi  $\rightarrow$  tái hấp  $\text{Na}^+$  và thải trừ  $\text{K}^+/\text{H}^+$ . Nước được tái hấp thu thụ động nhờ áp suất thẩm thấu của dịch kẽ dưới sự kiểm soát của ADH.

## 2. CÁC NHÓM THUỐC LỢI TIỂU

Theo mục đích điều trị có thể chia thuốc lợi tiểu thành ba nhóm lớn:

- ◆ Thuốc lợi tiểu giảm  $\text{K}^+$  máu.
- ◆ Thuốc lợi tiểu giữ  $\text{K}^+$  máu.
- ◆ Thuốc lợi tiểu thẩm thấu

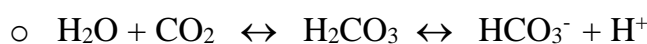
### 2.1. NHÓM LỢI TIỂU GIẢM $\text{K}^+$ MÁU

#### 2.1.1. Thuốc ức chế enzyme carbonic anhydrase (CA)

##### ACETAZOLAMIDE (Diamox)

###### ◆ Cơ chế tác dụng

○ Ở ống lượn gần, trong tế bào ống thận, CA có tác dụng làm giải phóng ion  $\text{H}^+$  vào lòng ống thận theo phản ứng sau:



○  $\text{H}^+$  sẽ bài xuất vào ống thận và trao đổi với  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu.

○ Khi enzyme CA bị ức chế, sự bài tiết  $\text{H}^+$  bị giảm, sự trao đổi giữa  $\text{Na}^+$  và  $\text{H}^+$  không xảy ra. Vì vậy  $\text{Na}^+$  không được tái hấp thu nên thải trừ ra ngoài kéo theo nước gây lợi tiểu.

○ Thân kinh trung ương và mắt cũng có CA, phong toả CA làm giảm sản xuất dịch não tủy và giảm tiết thủy dịch.

###### ◆ Chỉ định

- Điều trị tăng nhãn áp.
- Điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa.
- Kiểm hoá nước tiểu để giúp thải trừ một số chất: Acid uric, Aspirin...
- Điều trị động kinh.

###### ◆ Tác dụng không mong muốn

- Gây toan hoá máu, giảm K máu.
- Sỏi thận do tăng phosphat niệu và canxi niệu.

○ Rối loạn thần kinh trung ương (nhất là ở người bị xơ gan), có thể gây hội chứng não gan.

○ Quá mẫn: sốt, phát ban, tổn thương thận giống sulfamide.

◆ **Chống chỉ định**

○ Xơ gan và suy gan.

○ Bệnh tim phổi mạn có suy hô hấp và tăng CO<sub>2</sub> máu.

○ Người có sỏi tiết niệu

○ Mẫn cảm với sulfamide, phụ nữ mang thai.

◆ **Chế phẩm - Liều dùng**

○ Dạng thuốc: Thuốc tiêm 500 mg/5 ml; Viên nén 125 mg, 250 mg.

○ Liều dùng:

Dạng uống: Liều lợi tiểu 250 – 500 mg/ngày dùng một lần.

Trị tăng nhãn áp mạn 250 – 1000mg/ngày, chia mỗi liều 250mg.

Dạng tiêm 500mg bột để pha tiêm.

○ Thuốc cùng nhóm: Methazolamide (Neptazane), Dichlophenamide (Daranide).

**2.1.2 Thuốc lợi tiểu quai**

Là nhóm có tác dụng mạnh so với các thuốc lợi tiểu khác. Vị trí tác dụng ở quai Henle. Gồm: furosemid, acid ethacrynic, bumetanid.

**FUROSEMIDE (Lasilix, Lasix)**

◆ **Cơ chế tác dụng**

○ Ức chế tái hấp thu Na<sup>+</sup> ở nhánh lên quai Henle làm tăng thải trừ Na<sup>+</sup> kéo theo nước gây lợi tiểu. Tác dụng lợi tiểu nhanh, mạnh, thời gian tác dụng ngắn.

○ Giãn mạch thận, tăng lưu lượng máu qua thận.

○ Giãn tĩnh mạch, giảm ứ máu ở phổi, giảm áp suất thất trái.

◆ **Chỉ định**

○ Cấp cứu trong phù phổi cấp, cơn tăng huyết áp.

○ Suy tim trái cấp tính và suy tim mạn tính có phù trợ với các thuốc lợi tiểu khác.

○ Phù toàn thân trong các bệnh về gan, thận.

○ Suy thận ure huyết cao, tăng canxi huyết cấp tính.

◆ **Tác dụng không mong muốn**

○ Đào thải nhanh, mạnh nước và các chất điện giải nên gây mệt mỏi, chuột rút, tiền hôn mê gan, hạ huyết áp thể đứng.



- Rối loạn điện giải: giảm Kali, Natri, Canxi, Maggic, H<sup>+</sup>, nhiễm kiềm
- Rối loạn chuyển hoá: tăng acid uric huyết, đường huyết, cholesterol huyết.
- Dị ứng: nổi mẩn, đau cơ, khớp.
- Độc đối với dây thần kinh số VIII (chóng mặt, ù tai, có thể gây điếc)
- Rối loạn tạo máu, rối loạn tiêu hóa, rối loạn chức năng gan thận.

◆ **Chống chỉ định**

- Mẫn cảm, dị ứng với sulfamide.
- Xơ gan, bệnh não gan, bệnh gút
- Giảm kali máu, giảm thể tích máu.
- Phụ nữ mang thai.

◆ **Thận trọng**

Người phì đại tuyến tiền liệt, khó tiểu tiện, phụ nữ có thai 3 tháng cuối hay đang cho con bú, dùng đồng thời với aminoglycoside và các digitalis làm tăng độc tính của các thuốc này.

◆ **Chế phẩm – liều dùng**

- Furosemide (lasilix, trofurit, lasix) viên 20mg, 40mg, 80mg; ống 20mg/2ml.
- Uống 20 – 80mg/ngày; tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 1 – 2 ống/lần/ngày.

**2.1.3 Lợi tiểu thiazide**

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

**HYDROCHLOROTHIAZIDE – HCTZ (Hypothiazide)**

Hấp thu tốt qua đường uống, tác dụng kéo dài 6 – 12h. Qua được nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ qua thận và cạnh tranh bài tiết với acid uric, làm giảm bài xuất acid uric.

◆ **Cơ chế tác dụng**

- Ức chế tái hấp thu Na<sup>+</sup> ở đoạn đầu ống lượn xa. Tác dụng lợi tiểu trung bình nhưng kéo dài hơn so với lợi tiểu quai.
- Thuốc còn có tác dụng dẫn mạch do ức chế tại chỗ tác dụng của các chất co mạch (vasopressin, nor - adrenalin ).

◆ **Chỉ định**

- Tăng huyết áp (thường phối hợp)
- Dùng đơn thuần trong suy tim nhẹ và vừa, phối hợp với lợi tiểu quai trong suy tim nặng.
- Phù do các bệnh tim, gan, thận và nhiễm độc thai nghén.
- Tăng Ca niệu không rõ nguyên nhân.

◆ **Tác dụng không mong muốn**

- Rối loạn điện giải: dùng lâu giảm Na, K, Mg huyết; tăng Ca huyết dẫn đến mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, chuột rút, nhiễm kiềm.

- Rối loạn chuyển hoá: tăng acid uric huyết, glucose huyết, cholesterol huyết.

- Có thể gây dị ứng ngoài da

◆ **Chống chỉ định**

- Trạng thái giảm K máu

- Bệnh nhân đang điều trị bằng các chế phẩm digitalis.

- Bệnh gút.

- Suy gan thận.

- Dị ứng với sulfamide.

◆ **Chế phẩm - liều lượng**

- Hydrochlorothiazide (HCTZ): viên nén 25 mg, 100 mg. Uống 50 - 100mg/ngày.

- Clorothiazide (Diurilix): viên 500mg. Uống 0,5 – 1 g/ngày chia 2 lần.

- Triclometiazide (Triazid, Trichlorex): 2 – 8 mg/lần/ngày.

- Indapamide (NatriliX SR): viên nén 1,5mg. Uống 1 viên/ngày.

- Chlorthalidon (Hygroton): viên 100mg. Uống 1 – 2 viên/ngày.

## 2.2 NHÓM LỢI TIỂU GIỮ K<sup>+</sup> MÁU

### **SPIRONOLACTON (Aldacton, Verospiron)**

Hấp thu dễ dàng qua đường uống, tác dụng xuất hiện chậm (sau khi uống 2 – 4 h) và kéo dài 48 – 72 giờ. Qua được nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ qua thận, phân. Thời gian bán thải 12 – 24h.

◆ **Cơ chế tác dụng**

Có tác dụng đối kháng với aldosterone tại ống lượn xa, làm tăng đào thải natri và nước vừa phải. Tác dụng lợi tiểu yếu.

◆ **Chỉ định**

- Phối hợp với các thuốc lợi tiểu giảm K máu để điều trị suy tim mạn, xơ gan, tăng huyết áp, bệnh thận.

- Tăng Aldosteron nguyên phát hoặc thứ phát.

◆ **Tác dụng không mong muốn**

- Tăng K huyết, nhiễm acid chuyển hoá.

- Rối loạn tiêu hoá, mệt mỏi, ngứa gà, nổi mẩn da.

- Gây hiện tượng vú to ở nam giới, thiếu năng sinh dục, rối loạn kinh nguyệt.

◆ **Chống chỉ định**

Suy thận mạn, suy gan, loét dạ dày – tá tràng, tăng K huyết, nhiễm acid chuyển hoá, thận trọng với người mang thai, cho con bú.

◆ **Chế phẩm - liều lượng**

- Spironolacton (aldacton, verospiron): viên nén 25mg, 50mg, 100mg. Uống 50 – 100mg/ngày chia 2 lần.
- Amiloride (modamide): viên 2,5mg; 5mg. Uống 5 – 20 mg/ngày.
- Triamterene (dyazide, teriamteril): viên nang 50mg, 75mg, 100mg. Uống 50 – 200 mg/ngày.

### 2.3 NHÓM LỢI TIỂU THẨM THÁU

#### MANITOL

◆ **Tác dụng**

○ Manitol được lọc tự do qua cầu thận, ít hấp thu qua ống thận làm tăng áp lực thẩm thấu ở ống thận nên kéo nước vào lòng ống gây lợi niệu.

- Thuốc làm giảm áp lực nội sọ trong tăng áp lực nội sọ.

◆ **Chỉ định**

- Tăng lợi tiểu để thải độc.
- Duy trì chức năng tạo nước tiểu trong trường hợp suy thận cấp, hoại tử ống thận, thiếu niệu sau mổ, sau chấn thương

- Làm giảm phù não, trị tăng nhãn áp.

◆ **Chống chỉ định**

- Suy tim sung huyết.
- Xuất huyết não.
- Mất nước trong tế bào.

◆ **Thận trọng**

- Khi truyền cần theo dõi chặt chẽ cân bằng dịch và điện giải.
- Thuốc có thể che lấp dấu hiệu giảm thể tích tuần hoàn.
- Không được truyền manitol cùng với máu toàn phần.
- Không được tiêm cách khác ngoài tiêm tĩnh mạch, gây tiêu chảy nếu dùng đường uống.

◆ **Tác dụng không mong muốn**

- Hạ natri huyết gây: nhức đầu, buồn nôn, nôn.
- Có thể gây phù phổi cấp ở người suy tim hoặc đang bị sung huyết phổi.

◆ **Cách dùng, liều lượng**

- Phòng suy thận cấp: truyền dung dịch từ 50 – 100 g trong dung dịch 5 – 15%.
- Giải độc: truyền tĩnh mạch 200 mg/kg thể trọng với dung dịch 15% hoặc 25%.
- Giảm áp lực nội sọ: truyền tĩnh mạch từ 1 – 2 g/kg thể trọng với dung dịch 5% hoặc 20% và điều chỉnh cho phù hợp.
- Với người cao tuổi phải làm test cẩn thận để chọn liều thích hợp.
- Dạng thuốc: Chai dịch truyền 100 ml, 250 ml, 500 ml chứa dung dịch 5%, 10%, 20%, 25%.

## **Bài 6. HORMON VÀ THUỐC KHÁNG HORMON**

### **GIỚI THIỆU:**

Bài 6 là bài giới thiệu tổng quan về Hormon và thuốc kháng Hormon để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào trong theo dõi, hướng dẫn cách dùng thuốc tác dụng trên tim mạch - thuốc lợi tiểu an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh

### **MỤC TIÊU HỌC TẬP**

#### **1. Kiến thức**

- 1.1. Trình bày được định nghĩa, vai trò, đặc điểm, phân loại hormon và chức năng các tuyến nội tiết.
- 1.2. Trình bày được tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định và cách dùng của hormon và các chất tương tự trong điều trị.

#### **2. Kỹ năng:**

- 2.1. Mô tả được các thuốc trong nhóm.
- 2.2. Áp dụng được kiến thức đã học trong hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

**3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm:** Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

### **NỘI DUNG**

#### **1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HORMON**

##### **Định nghĩa**

Hormon (nội tiết tố) là những chất truyền tin hóa học được tiết ra từ những tế bào đặc biệt với một lượng rất nhỏ và gắn lên các receptor (thụ thể) đặc hiệu trên các tế bào đáp ứng để điều hòa các quá trình chuyển hóa và hoạt động của các tế bào.

Trong phạm vi bài học chỉ đề cập đến các hormon là sản phẩm của các tuyến nội tiết.

##### **Tuyến yên**

Tuyến yên nằm phía trước hành não và phía dưới đại não, được chia làm ba thùy:

Thùy trước tiết ra:

- ◆ Somatotropin (GH)
- ◆ Thyroid – Stimulating Hormon (TSH)
- ◆ Adrenocorticotropin (ACTH)
- ◆ Gonadotropin (LH, FSH, HCG)

Thùy giữa tiết ra

- ◆ Melanotropin.

Thùy sau tiết ra

- ◆ Oxytocin
- ◆ Vasopressin

### **Tuyến giáp**

Tuyến giáp nằm trước sụn giáp, có hai thùy ở hai bên và một eo ở giữa, nặng trung bình khoảng 25g, tiết ra hai hormon chính là levothyroxin và liothyronin.

### **Tuyến tụy**

Tuyến tụy nằm sau phúc mạc, nằm vắt ngang cột sống, hình mũi nhọn dẹt, đầu tụy được khung tá tràng bao bọc, đuôi tụy sát với cuống lách. Cấu tạo tụy có các tế bào đặc biệt gọi là đảo tụy, ở giữa là các tế bào  $\beta$  tiết ra insulin, xung quanh là các tế bào  $\alpha$  tiết ra glucagon.

### **Tuyến thượng thận**

Vỏ thượng thận có ba lớp tiết ra mineralocorticoide, glucocorticoide và androgen.

Tủy thượng thận tiết ra catecholamin.

### **Tuyến sinh dục**

Nam: Tinh hoàn tiết androgen (testosteron).

Nữ: buồng trứng tiết estrogen, hoàng thể tiết progesteron.

### **Vai trò của Hormon**

Hormon đóng vai trò chức phận sinh lý rất quan trọng nếu lượng hormon tiết ra đều đặn thì nó điều hòa các cơ quan hoạt động bình thường, nếu lượng hormon tăng lên (ưu năng tuyến) hay giảm đi (thiếu năng tuyến) thì sẽ sinh ra bệnh.

Ví dụ sau khi suy tuyến tụy, lượng insulin thiếu sẽ gây bệnh tiểu đường. Khi thiếu năng tuyến vỏ thượng thận gây bệnh addison. Khi thừa hormon tuyến giáp gây bệnh basedow. Khi thừa hormon hướng thượng thận của tuyến yên sẽ gây bệnh khổng lồ.

### **Nguyên tắc điều trị**

- ◆ Thiếu năng tuyến: dùng những hormon tương ứng để điều trị trong thời gian dài (điều trị thay thế).
- ◆ Ưu năng tuyến: sử dụng các thuốc có tác dụng đối kháng hormon.
- ◆ Ngoài ra hormon còn có một số tác dụng khác được sử dụng để điều trị một số bệnh không liên quan đến thiếu năng tuyến như các glucocorticoide được dùng để chống viêm, chống dị ứng, dexamethason dùng chẩn đoán hội chứng Cushing...

### **Đặc điểm của hormon**

- ◆ Hormon tồn tại trong cơ thể với số lượng rất ít nhưng có hoạt tính sinh học cao.

- ◆ 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.
- ◆ Có tác dụng ảnh hưởng lẫn nhau, đặc biệt hormon tuyến yên có tác động kích thích hoạt động của các tuyến nội tiết khác trong cơ thể, ngược lại hormon các tuyến đó lại kìm hãm tuyến yên tiết ra hormon của nó.
- ◆ Hormon bài tiết theo nhịp sinh học. Tùy theo loại hormon mà sự bài tiết đó có thể theo chu kỳ ngày đêm (glucocorticoid), theo tháng (hormon sinh dục nữ)...
- ◆ Sau khi phát huy tác dụng, hormon thường bị phân hủy rất nhanh.

### **Phân loại**

Có nhiều cách phân loại thường dựa theo cấu trúc hóa học chia hormon thành ba nhóm:

- ◆ Hormon có cấu trúc steroid: aldosteron, cortison, hydrocortison, testosteron, progesteron...
- ◆ Hormon có cấu trúc đa peptide như: thyreostimulin, corticotropin, gonadostimulin, insulin, glucagon...
- ◆ Hormon có cấu trúc amino acid và dẫn chất như thyroxin, melatonin...

## **2. HORMON VỎ THƯỢNG THẬN - GLUCOCORTICOID**

Tuyến vỏ thượng thận tiết ra các corticoid như cortison, hydrocortison (cortisol) có tác dụng điều hòa glucose nên được gọi là glucocorticoid tự nhiên.

Glucocorticoid là một nhóm chất rất cần thiết cho cơ thể và được dùng để điều trị nhiều bệnh. Hiện nay đã tổng hợp được một số glucocorticoid có tác dụng chống viêm, chống dị ứng mạnh hơn loại tự nhiên. Do đó việc sử dụng các chế phẩm này có thuận lợi hơn, nhưng chúng còn có nhiều tác dụng phụ, nếu bị lạm dụng sẽ dẫn đến nhiều tai biến nguy hiểm.

### **2.1. Tác dụng chung của các glucocorticoid**

#### ***Tác dụng trên chuyển hóa***

- ◆ Trên chuyển hóa glucid: tăng glucose huyết.
- ◆ Trên chuyển hóa protein: tăng dị hóa protein.
- ◆ Trên chuyển hóa lipid: Vừa có tác dụng hủy lipid trong các tế bào mỡ, vừa có tác dụng phân bố lại lipid trong cơ thể làm mỡ tập trung nhiều ở nửa thân trên (cổ, mặt, gáy...) và giảm tổng hợp ở chi dưới.
- ◆ Trên chuyển hóa nước và điện giải: giữ Na và nước, tăng đào thải Kali, tăng thải trừ Ca qua thận, giảm hấp thu Ca ở ruột (đối kháng với tác dụng của vitamin D) gây xốp xương.

#### ***Tác dụng trên tổ chức***

- ◆ Trên TKTW: kích thích TKTW gây lạc quan, tăng sáng khoái quá mức có thể gây cơn thao cuồng, lú lẫn; gây thèm ăn.
- ◆ Trên máu: tăng đông máu, tăng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, giảm lượng tế bào lympho.
- ◆ Trên hệ tiêu hóa: tăng tiết acid dịch vị và men pepsin, giảm sinh chất nhầy.
- ◆ Làm chậm liền sẹo và chậm lành vết thương vết thương.

### ***Tác dụng trong điều trị***

- ◆ Kháng viêm
- ◆ Kháng dị ứng
- ◆ Ức chế miễn dịch

### **2.2. Tác dụng phụ**

- Khi sử dụng các glucocorticoid liều cao hay dùng liều cao trong thời gian dài có thể gặp một số tác dụng phụ như:
  - ◆ Ức chế phát triển chiều cao trẻ em, trẻ chậm lớn.
  - ◆ Loãng xương, xốp xương
  - ◆ Tăng huyết áp, phù.
  - ◆ Tăng đường huyết có thể gây tiểu đường.
  - ◆ Nhược cơ, teo cơ, mỏi cơ.
  - ◆ Suy vỏ thượng thận do thuốc.
  - ◆ Bệnh Cushing do thuốc: mỡ tích tụ ở xương đòn, sau cổ gọi là gù trâu và mặt làm mặt bệnh nhân đầy đặn như mặt trăng tròn nhưng lại mất mỡ ở chi.
  - ◆ Loét dạ dày tá tràng
  - ◆ Dễ bị nhiễm khuẩn, nhiễm nấm.
- Suy thượng thận cấp khi ngừng thuốc đột ngột.
- Các tai biến khi sử dụng thuốc tại chỗ như tăng nhãn áp, đục nhân mắt khi sử dụng thuốc nhỏ mắt, dạng xịt gây nhiễm nấm candida ở miệng, khi bôi ngoài da gây teo da, mỏng da, da ửng đỏ, sần, mụn mủ, trứng cá, mất sắc tố da ...

### **2.3. Chỉ định**

#### **2.3.1. Chỉ định bắt buộc: thay thế sự thiếu hụt hormon**

- ◆ Suy thượng thận cấp
- ◆ Suy thượng thận mạn tính (bệnh Addison)

#### **2.3.2. Chỉ định thông thường trong chống viêm và ức chế miễn dịch**



- ◆ Viêm cơ, khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm da...
- ◆ Các bệnh tự miễn: Bệnh thấp tim, hội chứng thận hư, lupus ban đỏ...
- ◆ Bệnh dị ứng: viêm mũi dị ứng, mày đay, hen phế quản, viêm da tiếp xúc...
- ◆ Phẫu thuật cấy ghép cơ quan
- ◆ Bệnh ngoài da.

#### 2.4. Chống chỉ định

- ◆ Mẫn cảm với thuốc.
- ◆ Loét dạ dày tá tràng.
- ◆ Bệnh Cushing.
- ◆ Bệnh lao đang tiến triển, nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, virus, đang dùng vaccin.

#### 2.5. Thận trọng

- ◆ Bệnh tiểu đường, cao huyết áp, phù nề.
- ◆ Loãng xương.
- ◆ Rối loạn tâm thần.
- ◆ Phụ nữ có thai.

#### 2.6. Nguyên tắc sử dụng

Khi sử dụng corticoid phải:

- ◆ Kiêng muối NaCl, ăn ít lipid và glucid, ăn nhiều protid, canxi uống thêm dung dịch KCl (nếu cần). Có thể dùng thêm vitamin D như Dedrogyl 5 giọt/ ngày (mỗi giọt chứa 0,005mg 25 - OH vitamin D3).
- ◆ Cần theo dõi người bệnh về thể trọng, lượng nước tiểu, huyết áp, đường máu, Kali máu, biến đổi tâm thần, thời gian đông máu, dạ dày tá tràng.
- ◆ Tăng liều insulin đối với bệnh nhân đái tháo đường, phối hợp kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn.
- ◆ Tuyệt đối vô khuẩn khi dùng corticoid tiêm vào ổ khớp.
- ◆ Luôn cho một liều duy nhất vào 8 giờ sáng. Nếu dùng liều cao thì 2/3 liều uống vào buổi sáng, 1/3 còn lại uống vào buổi chiều. Tìm liều tối thiểu có tác dụng. Áp dụng điều trị cách ngày đối với trường hợp viêm da mãn tính, hen, nhược cơ, ghép thận...
- ◆ Khi đã dùng liều cao muốn ngưng thuốc phải giảm liều. Hiện có xu hướng dùng liều cách nhật, giảm dần, có vẻ "an toàn" cho tuyến thượng thận hơn. Thí dụ:

Đang uống prednison 40 mg/ ngày: có thể dùng 80 mg/ ngày, cách nhật; giảm dần 5 mg mỗi tuần (hoặc giảm 10% từng 10 ngày).

Đang dùng 5 - 10 mg/ ngày: giảm 1 mg/tuần.

Đang dùng 5 mg/ ngày: giảm 1 mg/tháng.

Một phác đồ điển hình cho bệnh nhân dùng liều prednison duy trì 50 mg/ngày có thể thay như sau:

Ngày 1: 50 mg Ngày 2: 40 mg.

Ngày 3: 60 mg Ngày 4: 30 mg.

Ngày 5: 70 mg Ngày 6: 10 mg.

Ngày 7: 75 mg Ngày 8: 5 mg.

Ngày 9: 70 mg Ngày 10: 5 mg.

Ngày 11: 65 mg Ngày 12: 5 mg v.v...

## 2.7. Một số corticoid thường dùng

Hoạt chất	$t_{1/2}$ (h)	Thời gian tác động (h)	Hiệu lực kháng viêm	Hiệu lực giữ $Na^+$	Liều sinh lý (mg)	Liều kháng viêm (mg)
Cortisol	1,5	8 - 12 (ngắn)	1	1	20	80
Cortison	0,5		0,8	0,8	25	100
Prednison	1,0	12 - 36 (trung bình)	4	0,8	5	20
Prednisolon	2,5		4	0,8	5	20
Methyl-prednisolon	2,5		5	0,5	4	15
Triamcinolon	3,5		5	0	4	15
Dexamethason	3,5	36 - 72 (dài)	25	0	0,75	3
Betamethason	5,0		25	0	0,75	3

## 3. HORMON TUYẾN TUY INSULIN VÀ CÁC THUỐC TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG ĐƯỜNG UỐNG

### 3.1. Bệnh đái tháo đường

#### 3.1.1. Định nghĩa đái tháo đường

Theo Hội Đái tháo đường (ĐTĐ) Hoa Kỳ 2004: “ĐTĐ là một nhóm các bệnh lý chuyển hóa đặc trưng bởi tăng glucose máu do khiếm khuyết tiết insulin, khiếm khuyết hoạt động insulin, hoặc cả hai. Tăng glucose máu mạn tính trong ĐTĐ sẽ gây tổn thương, rối loạn chức năng hay suy nhiều cơ quan, đặc biệt là mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu”.

### 3.1.2. Phân loại đái tháo đường

Theo bảng phân loại của Hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2004: Bệnh ĐTD gồm 2 thể chính là ĐTD type 1 và type 2.

#### a. ĐTD type 1 (tự miễn và vô căn):

- ◆ Đái tháo đường type 1 đặc trưng bởi sự hủy hoại tế bào  $\beta$  của đảo Langerhans tự (tự miễn hoặc vô căn) và thiếu hụt gần như tuyệt đối insulin, vì thế dễ bị nhiễm toan ceton nếu không được điều trị.
- ◆ Tuổi khởi bệnh thường gặp nhất ở lứa tuổi nhi đồng và thiếu niên, tuy vậy cũng có thể gặp ở lứa tuổi 90. Thường có yếu tố bẩm sinh, di truyền và có liên quan đến một số yếu tố môi trường (nhiễm virus trong thời kỳ bào thai, độc tố...) và thường có phối hợp với một số bệnh tự miễn khác như bệnh Basedow, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Addison.

#### b. ĐTD type 2:

- ◆ Thường gặp nhất, đặc trưng bởi rối loạn hoạt động tiết insulin: thay đổi từ đề kháng insulin chiếm ưu thế với thiếu insulin tương đối đến khiếm khuyết tiết insulin chiếm ưu thế kèm hoặc không kèm với đề kháng insulin.
- ◆ Thường không được chẩn đoán trong nhiều năm vì mức độ tăng glucose máu không trầm trọng, nhiều trường hợp được chỉ phát hiện tình cờ. Thường xảy ra ở người lớn tuổi > 40 tuổi, nhưng đôi khi cũng xảy ra ở trẻ nhỏ, có tính gia đình.
- ◆ Đa số trường hợp có kèm béo phì và bản thân béo phì lại làm trầm trọng thêm tình trạng đề kháng insulin. Hiếm khi nhiễm toan ceton ngoại trừ khi có stress hoặc nhiễm trùng.
- ◆ Nồng độ insulin máu bình thường hoặc cao trong trường hợp đề kháng insulin chiếm ưu thế; hoặc nồng độ insulin giảm trong trường hợp có khiếm khuyết khả năng tiết insulin.
- ◆ Các yếu tố nguy cơ của ĐTD type 2 bao gồm: tuổi lớn, béo phì, ít hoạt động thể lực, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tiền sử gia đình ĐTD, tiền sử bị ĐTD thai nghén và thuộc một số nhóm chủng tộc có nguy cơ cao mắc ĐTD.

### 3.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán mới của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) năm 1998 và đã được xác định lại 2002, chẩn đoán xác định ĐTD nếu có một trong ba tiêu chuẩn dưới đây và phải có ít nhất hai lần xét nghiệm ở hai thời điểm khác nhau:

1. Glucose huyết tương bất kỳ trong ngày  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l), kèm ba triệu chứng lâm sàng gồm tiểu nhiều, uống nhiều, sụt cân không giải thích được.

2. Glucose huyết tương lúc đói  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7$  mmol/l) (đói có nghĩa là trong vòng 8 giờ không được cung cấp đường).

3. Glucose huyết tương hai giờ sau uống 75g glucose  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống (OGTT).

### 3.1.4. HbA1c

Hemoglobin (Hb) trong hồng cầu có đặc tính kết hợp tự nhiên với đường glucose một cách bền vững, khi đó gọi là HbA1c.

Khi glucose máu tăng thì độ tập trung glucose trong hồng cầu tăng, dẫn đến nồng độ HbA1c cũng tăng. Nồng độ HbA1c phản ánh mức đường huyết trung bình trong vòng 2 - 3 tháng trước khi lấy máu làm xét nghiệm.

#### Mức HbA1c

- ◆ Tốt < 6,5%; Chấp nhận được: 6,6 - 8%; Xấu > 8%
- ◆ Ở người bình thường HbA1c = 4 - 6%.

Nếu 2 lần xét nghiệm liên tiếp cách nhau 3 tháng mà HbA1c > 8% cần phải thay đổi cách thức điều trị.

### 3.1.5. Các mục tiêu cần kiểm soát trong điều trị ĐTĐ

#### Theo Hội Nội tiết – Đái tháo đường quốc gia 2002

Chỉ số	Đơn vị	Tốt	Chấp nhận	Kém
Glucose huyết/đói	mmol/l	4,4 - 6,1	< 7	> 7
Glucose huyết/Sau ăn		4,4 - 8	< 10	> 10
HbA1c	%	< 6,5	< 7,5	> 7,5
Huyết áp	mmHg	< 130/80	130/80 - 140/90	> 140/90
BMI	Kg/m <sup>2</sup>	18,5 – 22,9	18,5 – 22,9	> 23
Cholesterol Tp	mmol/l	< 4,5	4,5 - 5,2	> 5,3
HDL - c	mmol/l	> 1,1	> 0,9	< 0,9
Triglyceride	mmol/l	< 1,5	1,5 - < 2,2	> 2,2
LDL - c	mmol/l	< 2,5	2,5 – 3,4	> 3,4

#### Theo EASD 2007

- ◆ Huyết áp < 130/80 mmHg, tăng HA + suy thận/protein niệu thì HA < 125/75 mmHg.
- ◆ Đường huyết lúc đói: < 6 mmol/l (108 mg/dl); Đường huyết sau ăn < 7,5 mmol/l (135 mg/dl) đối với ĐTĐ tuýp 2 và < 7,5 – 9 mmol/l (135 - 160 mg/dl) đối với ĐTĐ tuýp 1.
- ◆ HbA1c < 6,5%.
- ◆ Cholesterol toàn phần < 4,5 mmol/l (175mg/dl), LDL < 1,8 mmol/l (70mg/dl); HDL (nam) > 1 mmol/l (40mg/dl), HDL (nữ) > 1,2 mmol/l (46mg/dl); Triglyceride < 1,7 mmol/l (150mg/dl); Cholesterol/HDL < 3.
- ◆ Bỏ thuốc lá; thể dục hàng ngày (> 30 – 45 phút/ngày); BMI (người châu Á) < 23; vòng eo nam < 94 cm, nữ < 80 cm; lượng muối < 6g/ngày.

### 3.2. Insulin

Insulin được chiết từ tuyến tụy của động vật, hiện nay đã được tổng hợp để đưa vào điều trị.

### 3.2.1. Tính chất

- ◆ Insulin là chất bột vô định hình, không màu hoặc hơi vàng, dễ tan trong nước và ethanol. Toàn bộ tuyến tụy của người có 8 mg insulin, tương đương 200 đơn vị sinh học, glucose là tác nhân chủ yếu gây tiết insulin,  $t_{1/2}$  trong huyết tương là 5 - 6 phút.
- ◆ Chế phẩm bị phân hủy nhanh bởi men trypsin và pepsin nên khi dùng qua đường uống sẽ bị mất tác dụng. Dùng đường tiêm: tiêm bắp hấp thu nhanh hơn tiêm dưới da, khi thật khẩn cấp có thể tiêm tĩnh mạch. Vị trí tiêm: chủ yếu là ở vùng cánh tay, đùi, bụng với nguyên tắc là tiêm luân chuyển để tránh loạn dưỡng mỡ tại chỗ tiêm.

### 3.2.2. Tác dụng

- ◆ Trên chuyển hóa glucid: giúp glucose dễ dàng xâm nhập vào tế bào gan, cơ và mô mỡ; thúc đẩy tổng hợp và ức chế phân hủy glycogen → giảm glucose huyết.
- ◆ Trên chuyển hóa lipid: tăng tổng hợp và ngăn thoái hóa lipid, ức chế tạo thể ceton từ các acid béo và acid amin → làm giảm nồng độ acid béo tự do và glycerol huyết tương.
- ◆ Trên chuyển hóa protein: Kích thích tổng hợp protein, ức chế phân hủy protein, ức chế tân tạo đường từ acid amin → tăng tổng hợp và dự trữ protein ở hầu hết các tế bào trong cơ thể.

### 3.2.3. Chỉ định

- ◆ Bệnh nhân ĐTĐ tuýp 1 và các biến chứng.
- ◆ Bệnh nhân ĐTĐ tuýp 2 không còn đáp ứng với thuốc hạ đường huyết đường uống, khi bị stress, chuẩn bị phẫu thuật, suy dinh dưỡng hoặc nhiễm trùng nặng...
- ◆ Đái tháo đường thai kì.

### 3.2.4. Tác dụng phụ

Nhìn chung, insulin rất ít độc, nhưng cũng có thể gặp:

- ◆ Dị ứng: Có thể xuất hiện sau khi tiêm lần đầu hoặc sau nhiều lần tiêm insulin, tỷ lệ dị ứng nói chung thấp.
- ◆ Hạ glucose máu: Thường gặp khi tiêm insulin quá liều, gây chảy mồ hôi, hạ thân nhiệt, co giật, thậm chí có thể hôn mê.
- ◆ Phản ứng tại chỗ tiêm : Ngứa, đau, cứng (teo mỡ dưới da) hoặc phì đại mô mỡ vùng tiêm. Để tránh tác dụng phụ này, nên thay đổi vị trí tiêm thường xuyên.
- ◆ Kháng insulin: Tiêm insulin > 200UI/ngày mà vẫn không kiểm soát đường huyết.
- ◆ Tăng đường huyết hồi ứng (rebound): Gặp ở những bệnh nhân dùng insulin liều cao sau khi ngừng thuốc

### 3.2.5. Các loại chế phẩm Insulin

Dựa vào thời gian tác dụng và duy trì insulin được xếp thành 4 nhóm khác nhau:

Tên chế phẩm	Bắt đầu tác dụng	Kéo dài	Cảm Quan
<b>Loại xuất hiện tác dụng ngay, thời gian tác dụng ngắn (Insulin nhanh)</b>			
Insulin lispro (Humalog)	15 - 30 phút	3 - 6,5 giờ	Trong
Insulin aspart (NovoLog)	10 - 20 phút	3 - 5 giờ	Trong
Insulin glulisine (Apidra)	25 phút	4 - 5,3 giờ	Trong
<b>Loại xuất hiện tác dụng nhanh, thời gian tác dụng trung bình (Insulin tác dụng ngắn)</b>			
Insulin regular (Humulin R/Novolin R)	30 phút - 1 giờ	6 - 10 giờ	Trong
<b>Loại tác dụng trung bình (Insulin isophane)</b>			
Isophane (NPH) (Humulin N/Novolin N)	1 - 2 giờ	16 - 24 giờ	Đục
<b>Loại tác dụng dài</b>			
Insulin glargine (Lantus)	1,1 giờ	24 giờ	Trong
Insulin detemir (Levemir)	1,1 - 2 giờ	5,7 - 24 giờ	Trong
<b>Loại hỗn hợp nguồn gốc từ người</b>			
NPH 70%/regular insulin 30% (Humulin 70/30; Novolin 70/30)	30 phút	24 giờ	Đục
NPH 50%/regular insulin 50% (Humulin 50/50)	30 phút - 1 giờ	7,5 - 24 giờ	Đục
<b>Loại hỗn hợp các đồng đẳng của insulin</b>			
Insulin lispro protamin 75%/insulin lispro 25% (Humalog Mix 75/25)	15 - 30 phút	22 giờ	Đục
Insulin lispro protamin 50%/insulin lispro 50% (Humalog Mix 50/50)	15 - 30 phút	22 giờ	Đục
Insulin lispro protamin 70%/insulin lispro 30% (NovoLog Mix 70/30)	10 - 20 phút	< 24 giờ	Đục

Liều khởi đầu cho người lớn thông thường 20 – 40 UI/24 giờ hoặc 0,25 – 0,5 UI/kg tăng dần khoảng 2UI/ngày cho tới khi đạt nồng độ mong muốn trong máu. Không tiêm insulin nhanh trước khi đi ngủ. Hầu hết các trường hợp dùng tiêm dưới da, chỉ dùng tiêm tĩnh mạch trong trường hợp cấp cứu và chỉ dùng insulin nhanh.

### 3.3. Thuốc hạ glucose máu đường uống

#### 3.3.1. Sulfonylure

Thế hệ I gồm: tolbutamid, acetohexamid, tolazamid, clopropamid.

Thế hệ II: tác dụng mạnh gấp khoảng 100 lần và có thời gian tác dụng dài hơn thế hệ I nên chỉ cần dùng 1 lần trong một ngày, gồm: gliclazid, glibenclamid, glipizid, glimepirid.

#### ◆ Dược động học

Các thuốc đều hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, liên kết với protein huyết tương mạnh từ 90-99%. Chuyển hóa ở gan và thải trừ qua nước tiểu, thời gian bán thải từ 3h (glipizid) đến 36h (chlopropamid).

#### ◆ Tác dụng

Kích thích tế bào  $\beta$  (chưa bị tổn thương) của đảo Langerhans tự giải phóng insulin và làm tăng tác dụng của insulin. Ức chế nhẹ tác động của glucagon.

#### ◆ Chỉ định

Bệnh nhân ĐTĐ tuýp II, không phụ thuộc insulin.

#### ◆ Tác dụng không mong muốn

Hạ glucose máu, tăng cân, dị ứng, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, vàng da tắc mật. Tan máu, thoái hóa bạch cầu hạt.

Phản ứng giống disulfuram khi dùng clopropamid cùng rượu.

Hạ natri máu hay gặp với clopropamid, do có tác dụng giống ADH.

#### ◆ Chống chỉ định

ĐTĐ tuýp I, ĐTĐ tuýp II kèm biến chứng nặng.

Tăng glucose máu nặng trong tình trạng tiền hôn mê hoặc hôn mê.

Người có thai, cho con bú, suy chức năng gan, thận, mẫn cảm.

#### ◆ Chế phẩm - liều dùng

Glicazide MR (*Diamicron MR*) viên 30 mg, uống 2 – 4 viên/ngày.

Glicazide viên 80mg (*Diamicron, Predian*), uống 2 viên/ngày.

Glimepiride (*Amaryl*) viên 1mg, 2mg, 4mg, 8mg, uống 2 – 8 mg/ngày.

Glibenclamide (*Daonil*) viên 5 mg, uống 5 – 10 mg/ngày, tối đa 15mg/ngày.

Clopropamide (*Diabines*) uống 100 – 500 mg/ngày.

Tolbutamide (*Dolipol*) uống 250 – 3000 mg/ngày.

### 3.3.2. Nhóm Biguanides: Metformin

#### ◆ Tác dụng

Làm tăng tác dụng của insulin ở tế bào ngoại vi, ức chế hấp thu glucose ở ruột.

Tăng dung nạp glucose, ức chế sự tân tạo glucose và tăng tổng hợp glycogen ở gan.

Làm giảm lipid máu.

Thuốc không tác dụng trực tiếp trên tế bào  $\beta$  của đảo Langerhans, và chỉ có tác dụng khi có mặt insulin nội sinh, nên thuốc được chỉ định ở bệnh nhân tụy còn khả năng bài tiết insulin.

#### ◆ Chỉ định

Metfomin được chỉ định dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuốc khác cho bệnh nhân ĐTĐ tuýp II.

#### ◆ Tác dụng phụ

Thuốc có thể gây rối loạn tiêu hóa, miệng có vị kim loại, buồn nôn, chán ăn, tiêu chảy, đắng miệng, sụt cân.

Toan hóa máu do tăng acid lactic đặc biệt ở bệnh nhân có kèm theo giảm chức năng gan, thận.

#### ◆ Chống chỉ định

Suy gan, thận, suy hô hấp, suy tim, nghiện rượu, nhiễm ceton máu, phụ nữ có thai, cho con bú.

#### ◆ Liều dùng

Metformin (*Glucophage*) viên 500, 850, 1000 mg.

Liều trung bình 0,5 - 2,5g/24 giờ, tối đa 3g/24 giờ và được chia làm 3 lần sau các bữa ăn hàng ngày.

### 3.3.3. Thuốc làm giảm hấp thu glucose ở ruột: Acarbose (Glucobay)

#### ◆ Tác dụng

Thuốc thông qua sự ức chế  $\alpha$ - glucosidase ở niêm mạc ruột non → làm giảm và làm chậm hấp thu glucose nên có tác dụng chống tăng đường huyết sau khi ăn.

#### ◆ Chỉ định

Đơn trị liệu hoặc phối hợp với sulfonylure điều trị bệnh nhân ĐTĐ túyp II.

#### ◆ Tác dụng phụ

Thuốc có thể gây rối loạn tiêu hóa như trướng bụng, tiêu chảy và đau bụng, ngứa, phát ban.

#### ◆ Chống chỉ định

Không dùng thuốc ở những người có rối loạn chức năng hấp thu, viêm ruột, tăng men gan, phụ nữ có thai, cho con bú và trẻ em dưới 18 tuổi.

#### ◆ Liều dùng

Viên 50 và 100 mg. Người lớn: Khởi đầu 25 mg/ngày. Liều duy trì: 50 – 100 mg x 3 lần/ngày. Uống vào đầu bữa ăn.

## 4. HORMON TUYẾN GIÁP

Tuyến giáp sản xuất 2 loại hormon khác nhau:

- ◆ Thyroxin ( $T_4$ ) và triiodothyronin ( $T_3$ ) có vai trò quan trọng trong sự phát triển bình thường của cơ thể và chuyển hóa năng lượng.
- ◆ Calcitonin (thyrocalcitonin) là hormon điều hòa chuyển hóa calci và phospho.

### 4.1. Bệnh lý tuyến giáp

*Cường giáp*: là tình trạng tăng hormon tuyến giáp trong máu do hoạt động quá mức của tuyến giáp, từ đó gây ra những tổn hại về mô và chuyển hóa hay còn gọi là nhiễm độc giáp.



*Suy giáp*: là tình trạng giảm chức năng tuyến giáp, dẫn đến hormon tuyến giáp được sản xuất dưới mức bình thường làm cho nồng độ hormon tuyến giáp trong máu giảm, từ đó gây ra những tổn hại về mô và rối loạn chuyển hóa.

## 4.2. Hormon tuyến giáp T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub>

### ◆ Tác dụng

#### *Tác động trên sự chuyển hóa:*

Chuyển hóa glucose: tăng hấp thu glucose ở ruột và giảm glycogen ở gan làm tăng glucose huyết. Người cường giáp, glucose huyết tăng nhanh sau ăn, tuy nhiên cũng giảm nhanh do hormon tuyến giáp kích thích sử dụng glucose tại các mô.

Chuyển hóa protein: Kích thích tổng hợp protein, nhưng ở liều cao gây thoái biến protein gây yếu cơ.

Chuyển hóa lipid: Tăng cường phân hủy lipid, kích thích chuyển hóa cholesterol thành acid mật, làm giảm cholesterol huyết. Tăng cholesterol là đặc điểm nhược giáp.

Tác dụng sinh nhiệt: Làm tăng sử dụng oxygen ở hầu hết các mô nên tăng chuyển hóa làm tăng thân nhiệt.

Chuyển hóa vitamin: tăng sử dụng các vitamin như thiamin, riboflavin, cobalamin và acid ascorbic vì thế khi ưu năng tuyến giáp cần bổ sung các vitamin.

Chuyển hóa nước và chất điện giải: tăng mức độ lọc cầu thận, giảm tái hấp thu ở ống thận gây lợi niệu. Tăng sự chuyển hóa calci, phospho ở xương và cơ → cường giáp mãn gây loãng xương.

#### *Tác động trên sự tăng trưởng*

Kích thích sự phát triển cơ thể. Cần thiết cho sự phát triển của não nhất là ở giai đoạn hình thành, giúp xương phát triển.

#### *Tác động trên cơ quan*

Trên thần kinh trung ương: Kích thích hoạt động thần kinh trung ương gây bồn chồn, nóng nảy hay lo lắng và mất ngủ. Gây tăng phản xạ run chân tay.

Trên tim: Kích thích co bóp cơ tim, làm tăng nhịp tim, tăng lưu lượng tim. Tim đập nhanh là đặc điểm của cường giáp

### ◆ Chỉ định

Thiếu năng tuyến giáp.

Bướu cổ đơn thuần.

Sau phẫu thuật tuyến giáp, viêm tuyến giáp

### ◆ Tác dụng phụ

Khi dùng liều cao gây mạch nhanh, hồi hộp, mất ngủ, hưng phấn tinh thần, chán ăn, sút cân, tiêu chảy, run tay...Người lớn tuổi dễ nhạy cảm cần giảm 25% liều thông thường.

◆ **Chống chỉ định**

Cường giáp trạng.

Suy tim mất bù, loạn nhịp tim.

Suy mạch vành.

◆ **Chế phẩm - Liều dùng**

**Levothyroxin** ( $T_4$ , *Levoxin, Synthroid, Levothroid*); viên nén 25  $\mu\text{g}$ , 50  $\mu\text{g}$ , 100  $\mu\text{g}$ ; ống tiêm 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  dùng tiêm tĩnh mạch. Thuốc có hoạt lực mạnh hơn các chế phẩm tự nhiên,  $t_{1/2}$  dài, ít gây dị ứng và có thể dùng lâu dài.

**Liothyronin** ( $T_3$ , *Cytomel*); viên nén 5 $\mu\text{g}$ , 25 $\mu\text{g}$ , 50 $\mu\text{g}$ . Thuốc có  $t_{1/2}$  ngắn nhưng hoạt tính mạnh hơn levothyroxin khoảng 4 lần, độc tính với tim cao hơn. Thuốc thường dùng khi cần tác dụng nhanh hoặc chuẩn bị chiếu xạ ở bệnh nhân u tuyến giáp.

*Liều dùng*

Thiếu nặng tuyến giáp: uống ngày đầu 25  $\mu\text{g}$ , nếu dung nạp tốt tăng lên liều tối ưu 75  $\mu\text{g}/24$  giờ, đi từ liều thấp tăng dần từng 25  $\mu\text{g}$  cho đến khi đạt 100  $\mu\text{g}/\text{ngày}$  tùy theo tình trạng bệnh và tuổi bệnh nhân.

Hôn mê do phù niêm, người suy giáp trạng không nuốt được: tiêm tĩnh mạch chậm 100  $\mu\text{g}/\text{ngày}$ .

Trẻ em: uống 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  thể trọng/ngày.

**Liotrix** (*Euthroid, Thyrolar*) là hỗn hợp của  $T_4$  và  $T_3$  theo tỉ lệ 4:1. Sự phối hợp này làm cho tác dụng của thuốc giống với hormon tuyến giáp tự nhiên trong cơ thể hơn. Chế phẩm dạng viên nén 100  $\mu\text{g}$  levothyroxin và 25  $\mu\text{g}$  liothyronin.

*Liều dùng*: khởi đầu  $\frac{1}{2}$  viên/24 giờ, sau tăng dần, liều duy trì 1 – 1,5 viên/24 giờ.

### 4.3. Thuốc kháng giáp tổng hợp

◆ **Quá trình tổng hợp thyroxin**

Có 4 giai đoạn:

- Gắn iodid vô cơ vào tuyến (iodid là iod dạng ion  $\text{I}^-$ )
- Oxy hóa iodid thành iod tự do nhờ enzym peroxidase.
- Gắn iod tự do vào tyrosin tạo mono - và di - iodotyrosin (MIT - DIT)
- Ghép 2 iodotyrosin thành  $T_4$  (tetraiodothyronin) và  $T_3$  (triiodothyronin).

◆ **Tác dụng**

Thuốc kháng giáp tổng hợp được dùng để chữa cường giáp (bệnh Basedow): Ức chế các enzym oxy hóa iodid thành iod tự do và ức chế sự gắn phân tử iod vào tiền chất của tuyến giáp vì vậy tuyến giáp không tổng hợp được mono- và di- iodotyrosin.

#### ◆ **Độc tính**

- Nhóm thuốc này ít gây tai biến. Tai biến nặng nhất là giảm bạch cầu hạt (0,3 - 0,6%) thường xảy ra sau vài tháng điều trị. Vì vậy cần kiểm tra số lượng bạch cầu có định kỳ và nên dùng thuốc ngắt quãng.
- Chứng phù niêm (tuyến giáp chứa nhiều chất dạng keo, nhưng ít hormon).
- Các tai biến khác: phát ban, sốt, đau khớp, nhức đầu, buồn nôn, viêm gan, viêm thận. Thường ngừng thuốc hoặc đổi thuốc khác sẽ hết.

#### ◆ **Chế phẩm**

**Thio - uracil:** Uống 150 – 450 mg/ngày chia nhiều lần. Trường hợp nặng, khởi đầu 600 – 1200 mg/ngày. Liều duy trì 50 – 150 mg/ngày. Điều trị từ 1 – 2 năm.

- Methyl thiouracil (*MTU*)
- Propyl thiouracil (*PTU*)
- Benzyl thiouracil (*Basden*)

**Methimazol (*Tapazole*):** Khởi đầu 15 - 60 mg/ngày chia 3 lần. Duy trì 5 – 15mg/ngày.

**Carbimazol (*Neomecazol*):** mỗi ngày uống 15 - 60 mg. Vào cơ thể chuyển thành methiazol, chất này mạnh gấp 10 lần PTU nên ưa dùng hơn.

### **4.4. Calcitonin**

#### ◆ **Chỉ định**

Calcitonin có tác dụng làm hạ calci máu và phosphat máu trong các trường hợp cường cận giáp trạng, tăng calci máu không rõ nguyên nhân ở trẻ em, nhiễm độc vitamin D, di căn ung thư gây tiêu xương, bệnh Paget.

Các bệnh loãng xương: sau mãn kinh, tuổi cao, dùng corticoid kéo dài.

Ngoài ra, calcitonin còn có tác dụng giảm đau xương, được dùng trong các di căn ung thư.

#### ◆ **Tác dụng không mong muốn**

Triệu chứng tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.

Triệu chứng về mạch máu: nóng mặt, đỏ mặt, nóng chi và có cảm giác kiến bò.

Thận: đi tiểu nhiều lần, đa niệu.

#### ◆ **Chế phẩm**

Calcitonin: 100 UI/ ngày đầu, sau giảm xuống 50 UI mỗi tuần 3 lần.

Calcitonin của cá hồi (*Miacalcic*): Ống 1 mL chứa 50 UI; chai xịt định liều 50 và 200 UI. Tiêm dưới da hoặc xịt vào mũi 50 - 100 UI mỗi ngày hoặc cách ngày.

Calcitonin của cá hồi mạnh hơn calcitonin của người và lơn từ 10 - 40 lần và tác dụng lâu hơn 10 lần.

## **5. HORMON TUYẾN SINH DỤC**

### **5.1. Testosteron**

Giống như buồng trứng, tinh hoàn vừa có chức năng sản xuất tinh trùng (từ tinh nguyên bào và tế bào Sertoli, dưới ảnh hưởng của FSH tuyến yên), vừa có chức năng nội tiết (tế bào Leydig bài tiết androgen dưới ảnh hưởng của LH tuyến yên). Mỗi ngày cơ thể sản xuất khoảng 8 mg testosteron. Trong đó, 95% là do tế bào Leydig, còn 5% là do thượng thận.

#### **5.1.1. Tác dụng**

- Làm phát triển tuyến tiền liệt, túi tinh, cơ quan sinh dục nam và đặc tính sinh dục thứ yếu.
- Đối kháng với estrogen
- Làm tăng tổng hợp protein, phát triển xương, làm cho cơ thể phát triển nhanh khi dậy thì (cơ bắp nở nang, xương dài ra). Sau đó sụn nối bị cốt hóa.
- Kích thích tạo hồng cầu, làm tăng tổng hợp heme và globin.
- Tăng lipid máu.

#### **5.1.2. Chỉ định**

- Chậm phát triển cơ quan sinh dục nam, dậy thì muộn.
- Rối loạn kinh nguyệt (kinh nhiều, kéo dài, hành kinh đau, ung thư vú, tác dụng đối kháng với estrogen).
- Suy nhược cơ năng, gầy yếu.
- Loãng xương.

#### **5.1.3. Tác dụng phụ**

- Nữ: nam hóa như mọc râu, nhiều trứng cá, giảm kinh hoặc vô kinh, ngực teo, thay đổi giọng nói. Phụ nữ mang thai dùng testosteron, đứa trẻ sinh ra có thể bị lưỡng tính giả, thậm chí tử vong.
- Nam: 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 phát triển khối u tuyến tiền liệt.
- 2 giới: Giữ muối nước gây phù, vàng da, viêm gan ứ mật, xơ vữa động mạch.

#### **5.1.4. Chống chỉ định**

- Trẻ dưới 15 tuổi
- Phụ nữ có thai và cho con bú

- Ung thư tuyến tiền liệt
- Ung thư vú ở nam giới
- Bệnh gan nặng

### 5.1.3. Chế phẩm và liều lượng

- Testosteron propionat (hoặc acetat): tiêm bắp 10- 15 mg/24h
- Testosteron enanthat: 1 mL = 0,25g. Mỗi lần tiêm bắp 1 mL.
- Metyltestosteron: 5-10mg/24h

## 5.2. Estrogen

Ở phụ nữ, các estrogen được sản xuất là estradiol, estron và estriol. Estradiol là sản phẩm nội tiết chính của buồng trứng. Phần lớn estron và estriol đều là chất chuyển hóa của estradiol ở gan hoặc ở mô ngoại biên từ androstenediol và các androgen khác. Ở phụ nữ bình thường, nồng độ estradiol trong huyết tương thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt: ở giai đoạn đầu là 50 pg/ mL và ở thời kỳ tiền phóng noãn là 350- 850 pg/ mL. Trong máu, estradiol gắn chủ yếu vào  $\alpha_2$  globulin (SHBG- sex hormone- binding globulin) và một phần vào albumin. Tới mô đích, nó được giải phóng ra dạng tự do, vượt qua màng tế bào để gắn vào receptor nội bào

### 5.2.1. Tác dụng

- Là nguyên nhân chính của các thay đổi xảy ra trong tuổi dậy thì ở con gái và các đặc tính sinh dục của phụ nữ (vai trò thứ yếu là androgen; phát triển xương, lông, trứng cá...).
- Có tác dụng trực tiếp làm phát triển và trưởng thành âm đạo, tử cung, vòi trứng.
- Trên chuyển hóa: estradiol có vai trò đặc biệt để duy trì cấu trúc bình thường của da và thành mạch ở phụ nữ. Làm giảm tốc độ tiêu xương do có tác dụng đối kháng với PTH tại xương, nhưng không kích thích tạo xương.
- Trên chuyển hóa lipid: làm tăng HDL, làm giảm nhẹ LDL, giảm cholesterol, nhưng làm tăng nhẹ triglycerid.
- Trên đông máu: estrogen làm tăng đông máu, do làm tăng yếu tố II, VII, IX và X, làm giảm antithrombin III. Ngoài ra còn làm tăng hàm lượng plasminogen và làm giảm sự kết dính tiểu cầu.

### 5.2.2. Chỉ định

- Làm thuốc tránh thai
- Thay thế hormon sau thời kỳ mãn kinh
- Điều trị rối loạn kinh nguyệt
- Điều trị nam hóa
- Điều trị ung thư tuyến tiền liệt

### 5.2.3. Tác dụng không mong muốn

Ung thư (vú, nội mạc tử cung), viêm tắc mạch, thay đổi chuyển hóa đường và lipid, tăng huyết áp, bệnh túi mật (do tăng cholesterol trong mật), buồn nôn, thay đổi tính tình

#### **5.2.4. Chống chỉ định**

- Phụ nữ có thai và cho con bú
- Bệnh gan
- Cao huyết áp, huyết khối mạch
- Phụ nữ ung thư tử cung, ung thư vú

#### **5.2.5. Chế phẩm và liều lượng**

- Estradiol (Estrace) Uống: viên nén 0,5- 1- 2 mg Kem bôi âm đạo: 0,1 mg/ g
- Estradiol valerat: Dung dịch dầu 10- 20- 40 mg/ ml để tiêm bắp
- Estradiol qua da (Estraderm) Cao dán giải phóng hoạt chất chậm thấm qua da với các tốc độ khác nhau 0,05-0,075- 0,1 mg/ ngày.
- Ethinyl estradiol (Estinyl) Uống: viên nén 0,02- 0,05- 0,5 mg

### **5.3. Progestin**

Các progestin bao gồm hormon thiên nhiên progesteron ít được dùng trong điều trị, và các chế phẩm tổng hợp có hoạt tính giống progesteron. Progesteron là progestin quan trọng nhất ở người. Ngoài tác dụng hormon, nó còn là chất tiền thân để tổng hợp estrogen, androgen và steroid vỏ thượng thận. Progesteron được tổng hợp từ cholesterol chủ yếu là ở vật thể vàng của buồng trứng, sau đó là tinh hoàn và vỏ thượng thận. Khi có thai, rau thai tổng hợp một số lượng lớn. Ở nửa đầu của chu kỳ kinh, mỗi ngày chỉ vài mg progesteron được bài tiết, sang nửa sau của chu kỳ số lượng bài tiết tăng tới 10- 20 mg/ ngày và vào cuối thời kỳ mang thai là vài trăm mg. Ở nam là khoảng 1- 5 mg/ ngày.

#### **5.3.1. Tác dụng**

- Trên tử cung: progesteron được bài tiết nhiều ở nửa sau của chu kỳ kinh (giai đoạn hoàng thể) sẽ làm chậm giai đoạn tăng sinh của nội mạc tử cung của estrogen ở nửa đầu của chu kỳ và làm phát triển nội mạc xuất tiết, tạo điều kiện cho trứng làm tổ. Cuối chu kỳ kinh, hoàng thể đột ngột giảm giải phóng progesteron là yếu tố chính khởi phát kinh nguyệt. Khi có thai, progesteron ức chế tạo vòng kinh và ức chế co bóp tử cung, có tác dụng giữ thai.
- Trên tuyến vú: ở nửa sau của chu kỳ kinh và nhất là khi có thai, cùng với estrogen, progesteron làm tăng sinh chùm nang tuyến vú để chuẩn bị cho việc tiết sữa. Trái với ở tuyến vú, sự tăng sinh ở nội mạc tử cung lại xảy ra mạnh nhất là dưới ảnh hưởng của estrogen. Cần ghi nhớ sự khác biệt này để sử dụng trong điều trị và nhận định về tác dụng không mong muốn.

- Trên thân nhiệt: ở giữa chu kỳ kinh, khi phóng noãn, thân nhiệt thường tăng 0,5-0,6° C và duy trì cho đến ngày thấy kinh

- Trên chuyển hóa: progesteron kích thích hoạt tính của lipoprotein lipase và làm tăng động mỡ, làm giảm LDH và làm giảm tác dụng có lợi của estrogen trên chuyển hóa mỡ. Tuy nhiên, tác dụng còn phụ thuộc vào chế phẩm, liều lượng và đường dùng. Progesteron cũng có thể làm giảm tác dụng của aldosteron trên ống thận, làm giảm tái hấp thu natri, do đó dễ làm tăng bài tiết bù aldosteron.

### **5.3.2. Chỉ định**

- Phối hợp với estrogen hoặc dùng riêng trong "viên tránh thai"

- Liệu pháp thay thế hormon sau thời kỳ mãn kinh. Thường phối hợp với estrogen để làm giảm nguy cơ gây ung thư vú, tử cung. Ngoài ra, còn dùng trong một số trường hợp sau:

- Úc chế buồng trứng trong các triệu chứng đau kinh, chảy máu tử cung, rậm lông, bệnh lạc màng trong tử cung

### **5.3.3. Thận trọng và chống chỉ định**

- Có thai

- Tăng lipid máu. Progestin trong thuốc tránh thai hoặc dùng một mình có thể gây tăng huyết áp trên một số bệnh nhân.

## **6. THUỐC TRÁNH THAI**

### **6.1. Cơ sở sinh lý**

Trong nửa đầu chu kỳ kinh nguyệt, dưới tác dụng của hormon giải phóng FSH (FSH- RH) của vùng dưới đồi, tuyến yên bài tiết FSH, làm cho nang trứng trưởng thành, tiết foliculin (estrogen). Sau đó, vùng dưới đồi tiết hormon giải phóng LH (LH- RH), làm tuyến yên bài tiết LH, đến ngày thứ 14, khi FSH/LH đạt được tỷ lệ thích hợp thì buồng trứng sẽ phóng noãn. Nếu gặp tinh trùng, trứng sẽ thụ tinh và làm tổ.

### **6.2. Các loại thuốc chính**

#### **6.2.1. Thuốc tránh thai phối hợp**

Phối hợp estrogen và progesteron tổng hợp. Các loại thuốc này đều dùng estrogen là ethinylestradiol. Những thuốc có chứa 50mg ethinyl estradiol đều được gọi là "chuẩn" ("standard") để phân biệt với loại "liều thấp" ("minidosage") chỉ chứa 30- 40mg ethinylestradiol. Hàm lượng và bản chất của progesteron phối hợp thì thay đổi theo từng loại, phần lớn là 19 nortestosteron. Ngoài ra còn phân biệt loại 1 pha (monophasic pills) là loại có hàm lượng hormon không đổi trong suốt chu kỳ kinh, loại 2 và 3 pha (diphasic, triphasic pills) có hàm lượng progesteron tăng dần trong khi hàm lượng estrogen không thay đổi hoặc hơi tăng vào giữa chu kỳ kinh. Loại 2 hoặc 3 pha có tổng lượng progesteron thấp hơn loại 1 pha.

#### **6.2.1.1. Cơ chế tác dụng**

- Tác dụng trung ương: theo cơ chế điều hòa ngược chiều, estrogen ức chế bài tiết FSH-RH và LH- RH, tuyến yên sẽ giảm tiết FSH và LH, do đó không đạt được nồng độ và tỷ lệ thích hợp cho sự phóng noãn, các nang bào kém phát triển.

- Tác dụng ngoại biên: làm thay đổi dịch nhầy của cổ tử cung, tinh trùng khó hoạt động, đồng thời làm niêm mạc nội mạc tử cung kém phát triển, trứng không làm tổ được.

+ Tác dụng của estrogen với những liều từ 50- 100mg cho từ ngày thứ 5 của chu kỳ kinh là đủ để ức chế phóng noãn. Trên buồng trứng, làm ngừng phát triển nang trứng: trên nội mạc tử cung, làm quá sản niêm mạc cho nên là nguyên nhân của rong kinh: trên tử cung, làm tăng tiết các tuyến: trên âm đạo, làm dày thành và tróc vảy. Những thay đổi này làm dễ nhiễm candida và trichomonas.

+ Tác dụng của progesteron: trên buồng trứng làm ngừng phát triển, giảm thể tích: trên nội mạc tử cung, làm teo: tử cung mềm, cổ tử cung ít bài tiết, làm dịch tiết nhầy hơn, tinh trùng khó chuyển động. Gây mọc lông, tăng cân. Do những bất lợi của từng hormon, nên thường dùng phối hợp hai thứ cùng một lúc, hoặc nối tiếp nhau, cả hai đều được giảm liều. Sự phối hợp đảm bảo cho tử cung, âm đạo ít thay đổi so với bình thường. Sau ngừng thuốc, chu kỳ bình thường trở lại tới 98% trường hợp.

### **6.2.1.2. Các tác dụng dược lý**

Trên buồng trứng: ức chế chức phận của buồng trứng, nang trứng không phát triển và khi dùng lâu, buồng trứng nhỏ dần. Sau khi ngừng thuốc, khoảng 75% sẽ lại phóng noãn trong chu kỳ đầu và 97% trong chu kỳ thứ 3, khoảng 2% vẫn giữ vô kinh sau vài năm.

Trên tử cung: sau thời gian dài dùng thuốc có thể có quá sản tử cung và hình thành polyp.

Các thuốc có chứa “19 nor” progestin và ít estrogen sẽ làm teo tuyến nhiều hơn và thường ít chảy máu. Trên vú: thuốc chứa estrogen thường gây kích thích, nở vú. Trên máu: đã xảy ra huyết khối tắc mạch. Có thể là do tăng các yếu tố đông máu II, VII, IX, X và làm giảm antithrombin III. Nhiều người bị thiếu acid folic.

Trên chuyển hóa lipid: estrogen làm tăng triglycerid, tăng cholesterol este hóa và cholesterol tự do, tăng phospholipid, tăng HDL. Còn LDL lại thường giảm. Chuyển hóa đường: giống như người mang thai, giảm hấp thu đường qua tiêu hóa. Progesteron làm tăng mức insulin cơ sở.

Da: làm tăng sắc tố da đôi khi tăng bã nhờn, trứng cá (do progestin). Tuy nhiên, vì androgen của buồng trứng giảm nên nhiều người có giảm bã nhờn, trứng cá và phát triển tóc.

### **6.2.1.3. Tác dụng không mong muốn**

- Buồn nôn, đau vú, kinh nhiều, phù do estrogen trong thuốc. Thay thuốc có ít estrogen hơn hoặc nhiều progesteron.

- Nhức đầu nhẹ, thoáng qua.

- Vô kinh đôi khi xảy ra, làm nhầm với có thai.

- Tăng cân



- Da sẫm màu: khoảng 5% sau một năm và 40% sau 8 năm dùng thuốc
- Trứng cá: với chế phẩm chứa nhiều androgen.
- Rậm lông: chế phẩm có 19 nortestosteron.
- Nhiễm khuẩn âm đạo
- Huyết khối tắc mạch, viêm tắc tĩnh mạch
- Nhồi máu cơ tim: dễ gặp ở người béo có tiền sử tiền sản giật tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc.
- Bệnh mạch não
- Trầm cảm
- Ung thư

#### **6.2.1.4. Chống chỉ định**

Cao huyết áp, các bệnh về mạch máu (như viêm tắc mạch) viêm gan, ung thư vú - tử cung, đái tháo đường, béo bệu, phụ nữ trên 40 tuổi (vì dễ có tai biến về mạch máu)

#### **6.2.1.6. Chế phẩm**

- Marvelon 21: viên có Desogestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg. Mỗi vỉ có 21 viên thuốc + 7 viên không thuốc
- Nordette: mỗi viên có Levonorgestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30
- Rigevidon 21 + 7 và Rigevidon 21 + 7 “Fe” (sắt: Fe fumarat 25 mg): mỗi viên có Levonorgestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg.

Nếu hôm trước quên, thì hôm sau uống bù. Nếu gián đoạn quá 36 giờ, tác dụng không đảm bảo.

#### **6.2.2. Thuốc tránh thai có progesteron đơn thuần**

##### **6.2.2.1 Cơ chế**

Do chỉ có progesteron, nên tác dụng chủ yếu là ở ngoại biên: thay đổi dịch nhày cổ tử cung và làm kém phát triển niêm mạc nội mạc tử cung. Hiệu quả tránh thai không bằng thuốc phối hợp. Hiệu lực chỉ có sau 15 ngày dùng thuốc, và chỉ đảm bảo nếu uống đều, không quên. Thường để dùng cho phụ nữ có bệnh gan, tăng huyết áp, đã có viêm tắc mạch. Chậm kinh, bệnh tâm thần.

##### **6.2.2.2. Tác dụng không mong muốn**

- Rối loạn kinh nguyệt. Thường xảy ra trong năm đầu, là nguyên nhân gây bỏ thuốc. Dần dần kinh nguyệt sẽ trở về bình thường sau 1 năm.
- Nhức đầu, chóng mặt, phù, tăng cân.

##### **6.2.2.3. Chống chỉ định**

Phụ nữ dưới 40 tuổi.

#### 6.2.2.4. Chế phẩm

- Lynesterol, Orgametrin viên 5 mg, uống 2 viên/ ngày.
- Norgestrel (Microval) viên 0,03 mg. Uống 1 viên/ ngày.
- Lynestrenol (Exluton) viên 0,5 mg.

#### 6.2.3. Thuốc tránh thai sau giao hợp

Còn gọi là viên tránh thai khẩn cấp. Dùng thuốc phối hợp hoặc một mình estrogen trong vòng 72 giờ có hiệu quả tới 99%.

Ethinyl estradiol 2,5 mg: 2 lần/ ngày, 5 ngày; Diethylstilbestrol 50 mg/ ngày, 5 ngày; Norgestrel 0,5 mg ethinyl estradiol 0,05 mg 2 viên: 2 lần/ 2 giờ. Thuốc có thể tác dụng theo nhiều cơ chế: ức chế hoặc làm chậm phóng noãn; làm nội mạc tử cung không tiếp nhận được trứng; sản xuất dịch nhầy cổ tử cung, làm giảm sự xâm nhập của tinh trùng; cản trở sự di chuyển của tinh trùng, trứng trong vòi tử cung. Tác dụng phụ 40% buồn nôn và nôn (dùng kèm thuốc chống nôn) nhức đầu, chóng mặt, căng vú, đau bụng, chuột rút. Vì phải dùng liều cao nên có nhiều tác dụng phụ, tránh sử dụng rộng rãi (FDA của Mỹ không cho dùng).

Postinor: mỗi viên chứa Levonorgestrel (progesteron) 0,75 mg. Dùng cho phụ nữ giao hợp không có kế hoạch. Nếu có giao hợp thường xuyên, nên dùng loại thuốc phối hợp.

**Liều dùng:** uống 1 viên trong vòng 1 giờ sau giao hợp. Nếu có giao hợp lại, uống thêm 1 viên sau viên đầu 8 giờ. Nói chung, hàng tháng uống không quá 4 viên

**Chống chỉ định:** đang có thai hoặc nghi ngờ có thai, chảy máu âm đạo chưa rõ nguyên nhân, bệnh gan- thận, buồng trứng hoặc tử cung.

## **BÀI 7. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIÊU HÓA**

### **GIỚI THIỆU**

Bài 7 là bài giới thiệu tổng quan về một thuốc tác động lên hệ tiêu hoá để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào trong theo dõi, hướng dẫn cách dùng thuốc tác dụng trên tim mạch - thuốc lợi tiểu an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh

### **MỤC TIÊU BÀI HỌC**

#### **1. Kiến thức**

- 1.1. Trình bày sơ lược về bệnh viêm loét dạ dày-tá tràng, phân loại các thuốc chữa loét dạ dày-tá tràng.
- 1.2. Nêu được tính chất, tác dụng, chỉ định, cách dùng, liều lượng, tác dụng phụ, chống chỉ định các thuốc điều trị viêm loét dạ dày-tá tràng.
- 1.3. Trình bày được cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc có tác dụng nhuận tẩy, lợi mật.
- 1.4. Nêu được tính chất, tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, các thuốc nhuận tràng, tẩy, lợi mật.
- 1.5. Nêu được nguyên nhân gây tiêu chảy, phân loại các thuốc điều trị tiêu chảy.
- 1.6. Nêu được tính chất, tác dụng, chỉ định, cách dùng, liều dùng, chống chỉ định các thuốc điều trị tiêu chảy

#### **2. Kỹ năng:**

- 2.1. Mô tả được các thuốc trong nhóm.
- 2.2. Áp dụng được kiến thức đã học trong hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

#### **3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm**

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

### **NỘI DUNG**

#### **1. Thuốc điều trị viêm loét dạ dày – tá tràng**

- 1.1. Đại cương
- 1.2. Các thuốc điều trị viêm loét dạ dày – tá tràng

#### **2. Thuốc nhuận tẩy, lợi mật**

- 2.1. Đại cương
- 2.2. Các thuốc nhuận tẩy, lợi mật

#### **3. Thuốc điều trị tiêu chảy**

- 3.1. Đại cương
- 3.2. Các thuốc điều trị tiêu chảy

### **A. THUỐC CHỮA LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG**

#### **I. ĐẠI CƯƠNG**

##### **1. SƠ LƯỢC VỀ BỆNH LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG**

Bệnh loét dạ dày-tá tràng là bệnh phổ biến trên thế giới và ở Việt Nam, gặp ở tất cả các lứa tuổi, nhưng thường mắc nhiều trong độ tuổi từ 30 – 40, tỉ lệ mắc bệnh ở nam nhiều hơn nữ, loét tá tràng nhiều hơn loét dạ dày.

Nguyên nhân:

Có nhiều giả thuyết khác nhau như dinh dưỡng, thần kinh, dị ứng, di truyền, nhiễm trùng ...

Ngày nay người ta cho rằng bệnh loét dạ dày-tá tràng là do mất cân bằng giữa các yếu tố bảo vệ niêm mạc và yếu tố gây loét.

**Yếu tố gây loét:**

- Acid clohydric và pepsin dịch vị.
- Vai trò gây bệnh của *Helicobacter pylori*.
- Thuốc chống viêm không steroid và steroid.
- Rượu, thuốc lá...

**Yếu tố bảo vệ:**

- Muối kiềm bicarbonat: trung hòa acid dịch vị.
- Chất nhầy mucin: bảo vệ niêm mạc.
- Mạng lưới mao mạch của niêm mạc dạ dày.
- Sự toàn vẹn và tái tạo của tế bào biểu mô và bề mặt niêm mạc dạ dày tá tràng.

## 2. PHÂN LOẠI THUỐC ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG

*Thuốc kháng acid (antacid)*

Trung hòa acid clohydric đã được bài tiết vào dạ dày.

Thường dùng các muối và hydroxyd của alumini và magnesi với các biệt dược như Alusi, Phosphalugel, Maalox, Almagel, Gastropulgit, Alumina II, Antacil, Stomafar, Mylanta ...

*Thuốc chống tiết acid dịch vị*

- Thuốc ức chế thụ thể  $H_2$  của Histamin ở tế bào bì, do đó kìm hãm sự tạo HCl: cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin.
- Thuốc ức chế bơm proton  $H^+ / K^+$  ATPase của tế bào bì, làm tế bào bì không còn khả năng tiết HCl: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol (Bơm proton vận chuyển  $H^+$  ra khỏi tế bào bì,  $H^+$  kéo theo Cl để tạo thành HCl).
- Kháng tiết acetylcholin: atropin, belladon, pirenzepin, telenzepin.

*Thuốc bảo vệ niêm mạc, băng che ổ loét:* sucralfat, hợp chất bismuth (bismuth subsalicylat, tripotassium dicitrato bismuthat), dimethicon ...

*Thuốc diệt vi khuẩn Helicobacter pylori:* kháng sinh (amoxicillin, tetracyclin, clarithromycin ...), nhóm imidazol (metronidazol, tinidazol), muối bismuth (colloidal bismuth subnitrat, tripotassium dicitrato bismuthat).

## II. CÁC THUỐC CHỮA LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG

### 1. NHÔM HYDROXYD

$Al(OH)_3$

#### 1. Tác dụng

Trung hòa acid dịch vị  $Al(OH)_3 + 3HCl \rightarrow AlCl_3$  (không tan) +  $3H_2O$ , băng che vết loét dạ dày-tá tràng, làm săn se và chống loét niêm mạc dạ dày-tá tràng.

#### 2. Chỉ định

Loét dạ dày-tá tràng, ợ chua, đầy bụng, đau rát ở thực quản.

### **3. Liều dùng**

Người lớn uống 1 – 2 viên (viên nén 400 mg)/lần x 4 – 5 lần/ngày, uống sau bữa ăn 1 giờ hoặc khi có cơn đau.

Trẻ em tùy theo tuổi dùng 1/3 – 1/2 liều người lớn.

### **4. Tác dụng phụ**

Dùng kéo dài gây táo bón, giảm phospho huyết, loãng xương.

### **Chống chỉ định**

Suy thận nặng.

### **5. Chú ý**

Alumina Để tránh táo bón, thường phối hợp nhôm hydroxyd với magnesi hydroxyd (Maalox, Mylanta II, Stomafar).

Để tránh giảm phospho huyết có thể dùng muối nhôm phosphat như Phosphalugel (nhôm phosphat & colloidal), Aluminium phosphat (nhôm phosphat & sorbitol).

Một số chế phẩm có nhôm hydroxyd:

Antacil (nhôm hydroxyd, magne trisilicat, kaolin).

Kemint/s (nhôm hydroxyd, magne hydroxyd, bột nang mực, atropin sulfat).

(nhôm hydroxyd, magne carbonat, calci carbonat, atropin sulfat).

Nhôm hydroxyd làm giảm sự hấp thu của thuốc phối hợp ở ruột, kể cả các thuốc điều trị loét dạ dày-tá tràng như cimetidin, famotidin, omeprazol ... do đó để tránh tương tác, các thuốc phối hợp phải uống cách xa nhôm hydroxyd ít nhất 2 giờ.

## **2. CIMETIDIN**

**Biệt dược: Tagamet, Gastromet, Histodil, Peptol, Cimet.**

### **1. Tác dụng**

Kháng histamin H<sub>2</sub>, tác dụng chủ yếu tại các receptor H<sub>2</sub> ở dạ dày, ngăn cản sự tiết acid dịch vị.

### **2. Chỉ định**

Loét dạ dày, tá tràng.

Hội chứng tăng tiết acid dịch vị (Zollinger-Ellison).

Loét thực quản do hồi lưu dạ dày thực quản.

### **3. Liều dùng**

Uống 200 – 400 mg/lần x 2 lần vào mỗi bữa ăn và 1 lần 400 mg vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Đợt dùng từ 4 – 6 tuần.

Khi loét đang tiến triển, có chảy máu dạ dày hoặc bệnh nhân bị nôn, tiêu bấp hoặc tĩnh mạch 0,8 – 1,6 g/ngày x 7 ngày rồi chuyển sang đường uống.

### **4. Tác dụng phụ**

Mẩn đỏ, sốt, ỉa chảy, đau cơ.

Nam: vú to (cimetidin có tác dụng kháng nội tiết tố nam androgen).

Lú lẫn (rất hiếm) ...

### **5. Chống chỉ định**

Có thai, cho con bú, người suy thận, suy gan nặng, trẻ em < 16 tuổi.

## 6. Chú ý

Cimetidin làm giảm chuyển hóa một số thuốc ở gan nên làm tăng tác dụng và độc tính của phenytoin, diazepam, theophyllin, thuốc chống đông máu ...

Các thuốc cùng nhóm với cimetidin

- *Ranitidin (Ratidin, Aciloc)*  
Có tác dụng mạnh hơn cimetidin 5 – 10 lần, thời gian tác dụng dài hơn nên dùng liều thấp hơn và dùng 2 lần trong ngày, ít ảnh hưởng đến chuyển hóa một số thuốc ở gan.  
Uống 300 mg/ngày, chia 2 lần vào buổi sáng và buổi tối trước khi đi ngủ; đợt dùng 4 – 6 tuần; điều trị duy trì 150 mg uống vào buổi tối.  
Chống chỉ định: mẫn cảm với thuốc, suy gan nặng.
- *Famotidin (Famcid, Famo)*  
Chống tiết acid dịch vị mạnh hơn ranitidin 8 - 10 lần, thời gian tác dụng dài hơn, không ảnh hưởng đến chuyển hóa một số thuốc ở gan như cimetidin.  
Uống 20 mg/lần x 2/ngày hoặc chỉ uống 1 lần 40 mg vào buổi tối.
- *Nizatidin*: tương tự ranitidin về tác dụng và liều lượng.

## 3. OMEPRAZOL

**Biệt dược: Losec, Mopral, Lomac, Ducencer, Helinzole**

### 3.1. Tác dụng

Việc điều hòa bài tiết HCl của tế bào bì là do histamin, acetylcholin và gastrin thông qua bơm proton  $H^+ / K^+$  ATPase. Omeprazol ức chế bơm proton  $H^+ / K^+$  ATPase, do đó làm giảm tiết acid dịch vị.

### 3.2. Chỉ định

Loét dạ dày tiến triển, hoặc bệnh nhân không đáp ứng tốt với thuốc kháng histamin  $H_2$ , nhất là hội chứng Zollinger-Ellison.

### 3.3. Liều dùng

Uống 20 – 40 mg/lần/ngày, vào trước bữa ăn sáng hoặc buổi tối trước khi đi ngủ, trị loét dạ dày (trong 8 tuần), trào ngược thực quản (trong 4 – 12 tuần).

Hội chứng Zollinger Ellison: uống  $\geq 120$  mg/ngày, trong 4 tuần.

### 3.4. Tác dụng phụ

Buồn nôn, nhức đầu, tiêu chảy, táo bón và đầy hơi.

Phát ban, mẫn ngứa.

### 3.5. Chống chỉ định

Không dùng cho người có thai, cho con bú. Mẫn cảm với thuốc.

### 3.6. Chú ý

Omeprazol bị phá hủy trong môi trường acid nên phải dùng dạng viên bao tan trong ruột, do đó khi uống không được làm vỡ viên thuốc, uống cách xa bữa ăn.

Omeprazol làm giảm chuyển hóa của diazepam, warfarin, phenytoin.

### Thuốc cùng nhóm

*Lansoprazol (Lanzor)*

Liều thường dùng trị loét dạ dày-tá tràng: 1 viên (viên 30 mg)/ngày, trong 4 tuần.

*Pantoprazol (Pantoloc)*

Liều thường dùng trị loét dạ dày-tá tràng, trào ngược thực quản 40 mg/ngày, liều duy nhất trong 4 – 8 tuần.

#### **4. SUCRALFAT**

**Biệt dược:** Sucrafar, Ulcar, Carafate

##### **Tác dụng**

Tạo hàng rào bảo vệ niêm mạc dạ dày: trong môi trường acid, sucralfat được hòa tan,  $Al^{3+}$  tách rời, phần anion tạo thành chất nhầy và dính có ái lực mạnh với các ổ loét nên làm mau lành vết loét và giảm tái phát. Hiệu lực làm lành vết loét tương tự kháng  $H_2$ .

Kích thích thành lập prostaglandin.

##### **Chỉ định**

Loét dạ dày - tá tràng tiến triển, dự phòng tái phát loét dạ dày- tá tràng.

##### **Liều dùng**

Uống 1 viên (viên nén 1 g)/lần x 4 lần/ngày, trong 4 – 8 tuần. Uống 1 giờ trước bữa ăn và trước lúc đi ngủ.

Liều củng cố 2 g/ngày, dùng trong vài tháng.

##### **Tác dụng phụ**

Khô miệng, buồn nôn, táo bón, có thể gây giảm phospho khi dùng kéo dài.

##### **Chống chỉ định**

Suy thận nặng.

##### **Chú ý**

Do chỉ có tác dụng khi pH dạ dày acid nên tránh dùng antacid hoặc kháng  $H_2$  30 phút trước hoặc sau khi uống sucralfat.

Cần dùng cách khoảng 2 giờ với các thuốc chống đông máu, fluoroquinolon, digoxin, phenytoin để tránh giảm hấp thu.

#### **5. ATROPIN SULFAT**

##### **Tác dụng**

Liều điều trị: thuốc có tác dụng làm giãn đồng tử, giảm tiết dịch (nước bọt, mồ hôi, dịch vị, dịch ruột), giảm co thắt cơ trơn (tiêu hóa, phế quản, tử cung), tăng nhịp tim, tăng huyết áp.

Liều cao: thuốc gây ngộ độc với những biểu hiện như khô miệng, da khô và đỏ, mạch nhanh, mê sảng, ảo giác, hôn mê, co giật.

##### **Chỉ định**

Giảm đau do loét dạ dày-tá tràng, đau do co thắt cơ trơn như đau quặn ruột, dạ dày, túi mật, thận.

Nhỏ soi đáy mắt khi viêm giác mạc, viêm mống mắt (dung dịch - thuốc mỡ 0,25 - 0,5 - 1 %).

Giải độc khi bị ngộ độc morphin, pilocarpin, hợp chất phospho hữu cơ.

Làm thuốc tiền mê (chống tăng tiết dịch và ngừng tim trong gây mê).

##### **Liều dùng**

Uống: 0,1 – 0,5 mg/lần x 2 lần/ngày. Uống trước bữa ăn 30 phút.

Tiêm dưới da: 0,25 mg/lần x 4 lần/ngày.

Liều tối đa: uống 2 mg/lần, 3 mg/ngày; tiêm dưới da 1 mg/lần, 2 mg/ngày.

##### **Tác dụng phụ**

Giãn đồng tử kéo dài làm rối loạn điều tiết mắt hàng tuần, nhìn không rõ.

Khô miệng, táo bón, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp.

### **Chống chỉ định**

Bệnh cao nhãn áp, mạch nhanh, phì đại tuyến tiền liệt, nghi viêm ruột thừa (chưa rõ nguyên nhân). Thận trọng: bệnh tim mạch, có thai, trẻ em, người lớn > 40 tuổi.

## **6. DROTAVERIN HYDROCLORID**

**Biệt dược: No-spa, Nospafar, Egyt**

### **Tác dụng**

Chống co thắt cơ trơn mạnh hơn papaverin và ít độc hơn.

### **Chỉ định**

Giảm đau do co thắt cơ trơn như đau do sỏi mật, sỏi thận, cơn co thắt dạ dày, ruột do loét dạ dày-tá tràng, co thắt thượng vị, hạ vị, co thắt tử cung trong sản khoa.

### **Liều dùng**

Uống: 1 – 2 viên (viên nén 40 mg)/lần x 3 lần/ ngày.

Tiêm dưới da: 1 – 2 ống (ống 40 mg)/lần x 1 – 3 lần/ ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 1 – 2 ống (nếu đau do sỏi mật, sỏi thận).

### **Tác dụng phụ**

Buồn nôn, chóng mặt. Tiêm tĩnh mạch quá nhanh có thể gây tụt huyết áp.

### **Chống chỉ định**

Dừng với thuốc. Tránh dùng khi có thai, cho con bú trừ khi thật cần thiết.

### **Chú ý**

No-spa có thể dùng cho bệnh nhân bị tăng nhãn áp hay phì đại tuyến tiền liệt khi có chống chỉ định với thuốc kháng cholin như atropin ...

Dùng cho người đau dạ dày cần kết hợp với atropin hoặc thuốc tác dụng tương tự atropin (scopolamin, hyoscylamin).

No-spa làm giảm tác dụng của levodopa trong điều trị bệnh parkinson.

## **7. GASTROSTAT**

### **Thành phần**

Bismuth citrat base	viên màu đỏ	107,7 mg
Tetracyclin	viên màu vàng	250 mg
Metronidazol	viên màu xanh lá	200 mg

### **Tác dụng**

Diệt *Helicobacter pylori* đạt tỉ lệ > 90% ở các bệnh nhân được điều trị.

Phối hợp gastrostat với omeprazol sẽ tăng tác dụng diệt khuẩn (98%), giảm đau và làm lành các vết loét lớn.

### **Chỉ định**

Đau do loét dạ dày-tá tràng đã xác định có *Helicobacter pylori*.

### **Liều dùng**

Uống 1 viên đỏ, 1 viên vàng, 1 viên xanh/lần x 5 lần/ngày vào lúc 7 giờ, 11 giờ, 15 giờ, 19 giờ, 23 giờ. Uống trước bữa ăn, ăn kèm theo một ít bánh quy xốp hoặc bánh mì để hút bớt dịch,



làm tăng tác dụng của thuốc. Mỗi đợt dùng 10 ngày liền. Nếu cần dùng tiếp đợt sau phải cách 1 tuần lễ.

Khi dùng Gastrostat có thể uống kèm mỗi ngày 1 viên omeprazol 20 mg vào buổi tối.

### **Chống chỉ định**

Suy gan, thận. Dị ứng với một trong các thành phần của thuốc.

### **Chú ý**

Không nên dùng Gastrostat cho trẻ em < 16 tuổi, phụ nữ có thai, cho con bú.

Các thuốc phối hợp tương tự Gastrostat:

Bismuth (bismuth subsalicylat, tripotassium dicitrato bismuthat) với amoxicillin và metronidazol.

Ranitidine bismuth citrate (Pylorid) với clarithromycin.

Omeprazol với amoxicillin và clarithromycin (Klacid, Pylokit).

Tinidazol với clarithromycin và omeprazol (Pylobact).

## **B. THUỐC NHUẬN TẮY, LỢI MẬT**

### **MỤC TIÊU BÀI HỌC**

1. Trình bày được cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc có tác dụng nhuận tẩy, lợi mật.
2. Kể được tính chất, tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, bảo quản, các thuốc nhuận tràng, tẩy, lợi mật.

### **NỘI DUNG**

#### **I. ĐẠI CƯƠNG**

##### **1. THUỐC TẮY, NHUẬN TRÀNG**

###### **1.1. Định nghĩa**

Thuốc tẩy, nhuận tràng gồm các hợp chất có tác dụng trên ruột non hay ruột già làm phân lỏng, giúp cho đại tiện dễ dàng.

###### **1.2. Phân loại**

Dựa vào nguồn gốc và cơ chế tác dụng thuốc tẩy, nhuận tràng chia làm 4 nhóm:

###### *Thuốc nhuận tẩy cơ học*

Làm tăng khối lượng phân: chất nhầy, gôm (Normacol), thạch (Agar agar)...

Làm trơn niêm mạc ruột: dầu parafin, oliu, hướng dương, glycerin...

###### *Thuốc nhuận tẩy làm tăng nhu động ruột*

Làm quá tăng nhu động ruột, thúc đẩy tiến trình thải phân: các anthraquinon (có trong Lô hội, Muồng trâu ...), phenolphthalein, bisacodyl (Dulcolax) ...

Dầu thầu dầu → glycerin + acid ricinoleic (kích thích niêm mạc ruột non, làm tăng nhu động ruột).

###### *Thuốc nhuận tẩy thẩm thấu*

Ngăn cản sự tái hấp thu nước, giữ lại 1 lượng lớn dịch tiêu hóa, kéo nước từ huyết tương vào ống ruột làm lỏng phân, gây tăng nhu động ruột. Phải uống nhiều nước để tránh mất nước, tránh dùng lâu dài.

Magnesi sulfat, natrisulfat, lactulose (Duphalac), macrogol 4000 (Forlax) ...

###### *Thuốc nhuận tẩy làm mềm*

Các chế phẩm làm mềm là muối của docusat. Các chế phẩm này chứa 1 lượng đáng kể calci, natri, kali. Có tác dụng nhuận tràng do tăng hấp thu nước vào khối phân nên làm mềm phân, ngoài ra còn làm tăng bài tiết chất nhầy ở ruột và tác dụng kích thích ruột. Thuốc này dùng trị táo bón hoặc để thụt tháo ruột trước khi chụp X quang vùng bụng, thuốc đặc biệt hiệu quả ở bệnh nhân cần tránh căng thẳng khi bị nhồi máu cơ tim hay phẫu thuật trực tràng.

## **2. THUỐC LỢI MẬT VÀ THUỐC THÔNG MẬT**

### **2.1. Thuốc lợi mật**

Có tác dụng kích thích tế bào gan tiết ra mật: artiso, nghệ, cyclovalon (vanilone), anetholtrithion (Sulfarlem) ...

### **2.2. Thuốc thông mật**

Kích thích túi mật co bóp, làm giãn mềm cơ của ống mật để tổng mật có sẵn đi vào ống dẫn mật đến ruột: sorbitol, magnesi sulfat, natrisulfat ...

## **3. CÁC THUỐC NHUẬN TẦY, LỢI MẬT**

### **3.1. MAGNESI SULFAT**

#### **MgSO<sub>4</sub> . 7H<sub>2</sub>O**

#### **3.1.1. Tác dụng**

Tác dụng phụ thuộc vào liều lượng và đường dùng.

Uống với liều thấp có tác dụng nhuận tràng, thông mật; với liều cao có tác dụng tầy. Cơ chế tác dụng là làm giảm tái hấp thu nước ở ruột, tăng tiết dịch ruột, đặc biệt là kích thích nhu động ruột làm cho phân lỏng, đại tiện nhiều.

Tiêm bắp có tác dụng chống co giật.

#### **3.1.2. Chỉ định và liều dùng**

Nhuận tràng, thông mật: uống 2 – 5 g vào buổi sáng sớm lúc đói với 30 ml nước đun sôi để nguội.

Tầy: uống 15 – 30 g với 150 ml nước.

Chống co giật khi bị động kinh liên tục, sản giật: tiêm bắp 10 – 20 ml dung dịch 20%.

#### **3.1.3. Chống chỉ định**

Người bị mất nước, kiệt sức, đang có bệnh cấp tính ở dạ dày – tá tràng hoặc ruột, phụ nữ có thai hoặc đang hành kinh.

#### **Chú ý**

Tiêm thận trọng vì có thể bị ức chế hô hấp, hạ huyết áp.

### **3.2. NATRI SULFAT**

#### **Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> . 10 H<sub>2</sub>O**

#### **3.2.1. Tác dụng**

Uống với liều thấp có tác dụng nhuận tràng, thông mật; với liều cao có tác dụng tầy.

#### **3.2.2. Chỉ định và liều dùng**

Nhuận tràng: uống 5 – 10 g với 100 – 150 ml nước vào buổi sáng lúc đói.

Tầy: 30 g với 300 ml nước, sau 30 phút uống thêm nước để có tác dụng nhanh.

#### **Chú ý**

Nếu sử dụng loại natrisulfat khan thì liều dùng bằng ½ liều natrisulfat kết tinh.

### 3.3. SORBITOL

**Biệt dược:** Hexitol, Sorbostyl

**Tác dụng**

Thông mật, kích thích nhu động ruột, tăng tiết dịch tụy.

**Chỉ định**

Táo bón, đầy bụng, chậm tiêu, ợ hơi, buồn nôn.

**Liều dùng**

Uống: người lớn 1 -2 gói (gói 5 g) với ½ cốc nước, uống trước bữa ăn; trẻ em dùng ½ liều người lớn.

Tiêm tĩnh mạch: 1 – 3 ống (ống 20 ml dung dịch 10%)/ ngày.

**Tác dụng phụ**

Có thể bị tiêu chảy và đau bụng nhất là ở người bị bệnh kết tràng chức năng.

**Chống chỉ định**

Tắc nghẽn đường dẫn mật (dạng uống).

Ứ nước (dạng tiêm truyền)

**Chú ý**

Không nên dùng trị táo bón kéo dài vì có thể cản trở chức năng bình thường của phản xạ đi tiêu. Người viêm đại tràng không uống thuốc lúc đói và phải giảm liều.

### 3.4. ANETHOLTRITHION

**Biệt dược:** Sulfarlem

**Tác dụng**

Kích thích tế bào gan làm tăng tiết mật.

**Chỉ định**

Rối loạn tiêu hóa, khó tiêu.

Chứng giảm nước bọt do thuốc, xạ trị, tuổi già.

**Liều dùng**

Người lớn: uống 1 – 2 viên (viên 25 mg)/lần x 3 lần/ngày; uống trước khi ăn 30 phút.

Trẻ em (6 – 15 tuổi): 2 – 3 viên/ngày.

**Chống chỉ định**

Nghẽn đường mật (tắc ống mật, sỏi mật)

**Chú ý**

Dùng thuốc nước tiểu có màu sẫm hơn.

### 3.5. LACTULOSE

**Biệt dược:** Duphalac

**Tác dụng**

Lactulose là 1 disaccharid tổng hợp, không hấp thu qua màng ruột, khi đến kết tràng được thủy phân bởi hệ vi khuẩn ruột tạo thành acid lactic và acid acetic, do đó tăng tính thẩm thấu trong lòng ruột nên kéo nước vào lòng ruột dùng trị táo bón. Khi dùng liều cao pH ruột kết giảm đáng kể làm giảm hấp thu NH<sub>3</sub> nên dùng để làm giảm nồng độ amoniac huyết ở người bệnh não do gan

**Chỉ định và liều dùng**

**Tri táo bón (phụ nữ có thai và trẻ em đều dùng được):**

Người lớn uống 1 – 3 gói (gói 15 ml = 10 g)/ngày

Trẻ em tùy theo tuổi ½ - 1 gói/ngày.

**Tri bệnh não do gan: uống 90 – 180 ml/ngày.**

**Tác dụng phụ**

Gây trung tiện, chuột rút, buồn nôn, nôn, tiêu chảy (liều cao).

**Chống chỉ định**

Đau bụng không rõ nguyên nhân, viêm loét đại tràng, bệnh nhân ăn kiêng galactose.

**3.6. MACROGOL 4000 hay Polyethylen glycol**

**Biệt dược: Forlax**

**Tác dụng**

Forlax là polymer có phân tử lượng lớn nên không được hấp thu và không bị chuyển hóa ở đường tiêu hóa, có khả năng gắn với nước bằng liên kết hydrogen làm tăng lượng dịch trong lòng ruột, làm mềm phân và kích thích nhu động ruột. Thuốc dễ dung nạp vì không gây chướng bụng, đầy hơi, không làm ảnh hưởng chức năng của tim, gan, thận, không làm thay đổi sự hấp thu ở ruột, tác dụng nhuận tràng tốt hơn lactulose.

**Chỉ định và liều dùng**

Tri táo bón người lớn: 1 – 2 gói (gói 10 g)/ngày, mỗi gói pha vào trong một ly nước để uống.

**Tác dụng phụ**

Đau bụng, tiêu chảy.

**Chống chỉ định**

Viêm ruột, tắc nghẽn ruột, đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

**Chú ý**

Forlax có thể làm giảm hấp thu của các thuốc uống cùng một lúc, nên uống cách xa các thuốc khác ít nhất 2 giờ.

Không được sử dụng lâu dài.

**3.7. BISACODYL**

**Dulcolax**

**Tác dụng**

Tác động chủ yếu ở ruột già làm tăng nhu động ruột.

**Chỉ định**

Điều trị táo bón hoặc làm sạch ruột (tẩy) trước khi phẫu thuật, để soi hay chiếu chụp trực tràng.

**Liều dùng**

Người lớn uống 10 – 15 mg/ngày (viên bao tan ở ruột 5 mg), uống buổi tối hoặc 10 mg/ngày dạng thuốc đạn hoặc thuốc thụt. Nên uống cách xa bữa ăn hoặc antacid 1 giờ vì làm viên thuốc hòa tan nhanh gây kích ứng dạ dày, không nhai viên thuốc vì là viên bao tan ở ruột.

**Tác dụng phụ**

Đau bụng, dùng đường trực tràng có thể gây viêm trực tràng. Dùng liều cao hoặc kéo dài có thể gây tiêu chảy làm mất nước và chất điện giải đặc biệt là K<sup>+</sup>, có thể gây mất trương lực ruột.

**Chống chỉ định**

Phụ nữ có thai, cho con bú. Tắc ruột.

## C. THUỐC TRỊ TIÊU CHẢY

### MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Kể được nguyên nhân gây tiêu chảy, phân loại các thuốc điều trị tiêu chảy.
2. Kể được tính chất, tác dụng, chỉ định, cách dùng, liều dùng, chống chỉ định, bảo quản các thuốc trị tiêu chảy.
3. Kể được nguyên nhân gây bệnh lỵ, phân loại thuốc chữa lỵ.
4. Kể được tính chất, tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng các thuốc chữa lỵ.

### NỘI DUNG

#### I. ĐẠI CƯƠNG

##### 1. BỆNH TIÊU CHẢY

Tiêu chảy là hiện tượng người bệnh đi đại tiện bất thường trên 3 lần trong ngày, phân lỏng chứa nhiều nước, thường gặp ở trẻ em từ 6 tháng tuổi đến 5 tuổi.

Bệnh tiêu chảy do nhiều nguyên nhân khác nhau như nhiễm vi khuẩn, virus, ký sinh trùng, ngộ độc thuốc, ngộ độc thức ăn, rối loạn tiêu hóa, loạn khuẩn đường ruột ...

Bình thường nước chiếm khoảng 60% trọng lượng cơ thể, khi bị tiêu chảy cơ thể mất nhiều nước và các chất điện giải, gây ra rối loạn tuần hoàn, nhiễm độc thần kinh, nếu không được điều trị kịp thời có thể dẫn đến tử vong.

Điều trị tiêu chảy cần chú ý tới tình trạng mất nước, nhất là ở người bị tiêu chảy cấp tính hoặc ở trẻ em và phải sử dụng kịp thời dung dịch uống bù nước và điện giải Oresol.

##### 2. PHÂN LOẠI THUỐC ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẢY

*Thuốc kháng khuẩn (kháng sinh, sulfamid kháng khuẩn):* Trị tiêu chảy do nhiễm khuẩn.

*Thuốc hấp phụ (than thảo mộc, kaolin, actapulgit, Smecta):* Các thuốc này hấp phụ độc tố, vi khuẩn, dịch, khí. Thuốc hấp phụ không hấp thu vào tuần hoàn nên ít tác dụng phụ. Loại này không trị được dạng tiêu chảy cấp – nặng, chỉ trị được tiêu chảy với liều lớn được dùng ngay sau khi có tiêu chảy.

Thuốc bù nước và các chất điện giải (Oresol, Hydrid tablet)

*Các chế phẩm vi sinh (Biosubtyl, Antibio, Ultralevure):* Trị tiêu chảy do loạn khuẩn đường ruột, rối loạn tiêu hóa.

*Thuốc làm giảm nhu động ruột (Opizoic, còn paregorique, còn thuốc con rông, loperamid, diphenoxylat):* Các thuốc này làm giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch ruột. Thường dùng trị tiêu chảy kèm theo co thắt và đau bụng nhiều. Không dùng khi tiêu chảy do nhiễm khuẩn, nhiễm độc, không dùng khi có viêm kết tràng, trẻ em dưới 2 tuổi.

##### 3. CÁC THUỐC TRỊ TIÊU CHẢY

###### 3.1. ORESOL – ORS

###### Thành phần

Theo công thức của UNICEF trong 1 gói Oresol 27,9 g có:

Glucose	20,00 g
Natri clorid	3,50 g

Natri citrat 2,90 g

Kali clorid 1,50 g.

Thành phần trong công thức chỉ có thể thay natri citrat bằng natri hydrocarbonat 2,50 g.

### **Tác dụng**

Cung cấp nước và các chất điện giải cho cơ thể.

### **Chỉ định**

Bù nước và điện giải cho bệnh nhân bị tiêu chảy, sốt xuất huyết, ói mửa nặng.

### **Cách dùng, liều dùng**

Hòa tan 1 gói với 1 lít nước đun sôi để nguội, cho uống theo nhu cầu của người bệnh trong ngày hoặc theo chỉ dẫn trên gói thuốc.

### **Chú ý**

Cho uống Oresol sớm ngay tại nhà khi phát hiện bị tiêu chảy. Trong các chứng tiêu chảy mất nước nặng cần kết hợp truyền glucose 5%.

Thận trọng đối với người có bệnh tim mạch, gan, thận.

Không có ORS thay bằng:

Nước cháo muối (1 nắm gạo, 6 bát nước, 1 ít muối đun sôi đến khi gạo nở hết, chắt nước uống).

Dung dịch muối đường (1 thìa cafe muối ăn, 8 thìa cafe đường hòa trong 1 lít nước đun sôi để nguội uống trong ngày).

Nước dừa, nước hoa quả.

Tiếp tục cho trẻ bú, cho ăn nhiều chất dinh dưỡng.

## **3.2. BERBERIN**

### **Biệt dược: Berberal**

### **Nguồn gốc**

Là alkaloid chiết từ Hoàng liên, Vàng đắng, thường dùng dạng muối clorid, sulfat.

### **Tác dụng**

Kháng sinh thực vật, có tác dụng với trực khuẩn lỵ, tụ cầu, liên cầu, amibe.

Tăng tiết mật, tăng nhu động ruột.

### **Chỉ định**

Lỵ trực khuẩn, lỵ amibe, viêm ruột, tiêu chảy.

### **Cách dùng, liều lượng**

Người lớn: uống 0,1 – 0,2 g/lần x 2 – 3 lần/ngày x 5 – 7 ngày.

Trẻ em: mỗi tuổi uống 0,01 g/lần x 2 – 3 lần/ngày x 5 – 7 ngày.

### **Tác dụng phụ**

Kích thích co bóp tử cung.

### **Chống chỉ định**

Phụ nữ có thai.

## **3.3. BIOSUTYL**

### **Men tiêu hóa sống**

### **Nguồn gốc**

Biosubtyl được chế từ chủng *Bacillus subtilis* sống, là 1 loại vi khuẩn không gây bệnh cho người, không độc.

#### **Tác dụng**

Khi vào cơ thể *Bacillus subtilis* phát triển nhanh và có tác dụng đối lập với các vi khuẩn gây bệnh như *Shigella*, *E. coli*.

Khôi phục hệ vi khuẩn đường ruột do dùng kháng sinh.

#### **Chỉ định**

Tiêu chảy, rối loạn tiêu hóa, viêm đại tràng, viêm ruột mạn tính, trẻ em đi phân sống.

#### **Cách dùng, liều dùng**

Người lớn uống 2 gói (gói 1 g chứa  $10^5$  chủng *Bacillus subtilis* sống)/ngày, hòa vào ít nước đun - sôi để nguội, không hòa tan thuốc với nước nóng.

Trẻ em uống 1 gói/ngày, cách dùng như trên.

#### **Chú ý**

Trong thời gian dùng thuốc không được dùng kháng sinh, sulfamid kháng khuẩn.

Thuốc có tác dụng tương tự: Ultralevure (*Saccharomyces boulardii*), Lactobacillus – Antibio - L/ bio - Lacteolfort (*Lactobacillus acidophilus*).

### **3.4. OPIZOIC**

#### **Thành phần**

Cao Opi (10% Morphin), tinh dầu hồi, long não, acid benzoic.

#### **Tác dụng**

Giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch.

#### **Chỉ định**

Điều trị triệu chứng các trường hợp tiêu chảy.

#### **Liều dùng**

Từ 8 tuổi trở lên uống 1 viên/lần x 4 – 6 lần/ngày. Tối đa 2 viên/lần, 10 viên/ngày.

#### **Tác dụng phụ**

Táo bón nếu dùng liều cao.

#### **Chống chỉ định**

Trẻ em < 8 tuổi, viêm trực tràng xuất huyết cấp tính.

### **3.5. LOPERAMID**

#### **Biệt dược: Imodium, Lomedium**

#### **Tính chất**

Loperamid hydroclorid là bột kết tinh rất nhỏ hoặc vô định hình, màu trắng hoặc hơi vàng, ít tan trong nước, tan trong ethanol, nóng chảy ở khoảng 222°C.

#### **Dược động học**

Hấp thu bằng đường uống chậm và không hoàn toàn, đào thải 1 lượng lớn qua phân (90%), nước tiểu (10%), qua sữa mẹ không đáng kể. Thuốc đi vào hệ thần kinh trung ương chậm vì thế có thể dùng liều lớn để trị tiêu chảy.

#### **Tác dụng**

Ức chế nhu động ruột, kháng tiết dịch.

#### **Chỉ định**

Điều trị triệu chứng các trường hợp tiêu chảy cấp và mãn.

Bệnh nhân mở thông hồi tràng (làm giảm số lần đi tiêu, giảm thể tích phân và làm phân đặc lại).

### **Liều dùng**

Tiêu chảy cấp: khởi đầu uống 2 viên (viên nang 2 mg), 4 giờ sau nếu còn tiêu chảy uống thêm 1 viên.

Tiêu chảy mãn: khởi đầu 2 viên, điều chỉnh liều cho đến khi phân đặc lại, trung bình 1 – 6 viên/ngày.

Ngay khi phân trở lại bình thường cần phải giảm dần liều, nếu táo bón thì ngưng dùng thuốc.

### **Tác dụng phụ**

Nổi mẩn, buồn nôn, nôn, táo bón, khô miệng.

### **Chống chỉ định**

Trẻ em < 8 tuổi, có thai trong 3 tháng đầu, ly amip cấp, suy gan.

## **3.6 .DIARSED**

### **Thành phần**

Diphenoxylat 2,5 g

Atropin 0,025 mg.

### **Tác dụng**

Diphenoxylat là 1 chất chống tiêu chảy kiểu morphin có tác dụng làm giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch.

Atropin trong công thức không có tác dụng chống tiêu chảy, được kết hợp để tránh lệ thuộc Diphenoxylat.

### **Chỉ định**

Tiêu chảy cấp và mạn tính do tăng nhu động ruột.

### **Liều dùng**

Người lớn: tiêu chảy cấp uống 2 viên, sau đó mỗi lần đi phân lỏng thêm 1 viên.

Tiêu chảy mãn 1 – 2 viên/ngày.

Trẻ em: > 30 tháng tuổi 0,5 mg/kg/ngày.

### **Tác dụng phụ**

Buồn nôn, nôn, chướng bụng, khô miệng, nhức đầu, buồn ngủ, ngứa, nổi mề đay.

### **Chống chỉ định**

Trẻ em < 30 tháng tuổi, có thai, đang cho con bú, đợt cấp của viêm đại tràng xuất huyết, vàng da do gan.

## **3.7. ATTAPULGIT**

**Biệt dược: Actapulgate, Gastropulgate, Newdiatabs**

### **Nguồn gốc**

Là aluminum magnesium silicat thiên nhiên có tính hấp phụ. Mỗi gói chứa 3 g attapulgate de mormoriron hoạt hóa.

### **Tác dụng**

Bảo vệ niêm mạc ruột do phủ lên bề mặt ruột một lớp màng đồng nhất.

Hấp phụ độc tố, virus, hơi, là các tác nhân kích thích ruột.



Cầm máu tại chỗ nên chống xuất huyết khi ruột bị kích thích.

**Chỉ định**

Triệu chứng bệnh đại tràng cấp và mạn kèm tăng nhu động ruột, trĩ tiêu chảy kèm chướng bụng.

**Liều dùng**

Người lớn: uống 2 – 3 gói/ngày.

Trẻ em: < 10 kg uống 1 gói/ngày, > 10 kg uống 2 gói/ngày.

**Tác dụng phụ**

Giảm hấp thu một số thuốc khác.

**Chống chỉ định**

Dị ứng với thuốc.

## **BÀI 8: THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ HÔ HẤP**

### **GIỚI THIỆU**

Bài 8 là bài giới thiệu tổng quan về một số thuốc tác dụng trên hệ hô hấp để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào trong theo dõi, hướng dẫn cách dùng thuốc tác dụng trên hệ hô hấp an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh

### **MỤC TIÊU BÀI HỌC**

#### **1. Kiến thức**

- 1.1. Trình bày được khái niệm, phân loại được thuốc trị ho, hen
- 1.2. Nêu được tính chất, tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng các thuốc trị ho, hen.

#### **2. Kỹ năng:**

- 2.1. Mô tả được các thuốc trong nhóm.
- 2.2. Áp dụng được kiến thức đã học trong hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

**3. Thái độ:** Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

### **NỘI DUNG**

#### **1. Thuốc trị ho**

- 1.1. Đại cương
- 1.2. Phân loại thuốc trị ho
- 1.3. Một số thuốc trị ho thường dùng

#### **2. Thuốc trị hen phế quản**

- 2.1. Đại cương
- 2.2. Phân loại thuốc trị hen phế quản
- 2.3. Một số thuốc trị hen phế quản thường dùng

### **A. THUỐC CHỮA HO**

#### **I. ĐẠI CƯƠNG**

##### **1. HO**

Ho là một phản xạ tự vệ của cơ thể nhằm loại trừ các chất nhầy, chất kích thích ra khỏi đường hô hấp.

Có 2 loại ho:

1. Ho do đường hô hấp bị kích thích hay sung viêm chứ không phải để loại các chất làm nghẽn đường hô hấp như đờm. Loại ho này không có tính bảo vệ, gây mệt mỏi khó chịu cho bệnh nhân nên cần phải ức chế bằng thuốc trị ho.
2. Ho để tống đờm ra ngoài, làm sạch đường hô hấp giúp oxy vào đến phế nang. Loại ho này là phản xạ có tính bảo vệ, không nên sử dụng thuốc ho để ức chế vì sẽ làm tụt đờm rất có hại trong trường hợp viêm phế quản hoặc giãn phế quản do đó chỉ nên uống nhiều nước và thuốc long đờm.

#### **2. PHÂN LOẠI THUỐC CHỮA HO, LONG ĐÀM**

## 2.1. Thuốc ho

Dựa vào cơ chế tác dụng, có thể chia:

Thuốc ho tác động ở ngoại biên làm giảm nhạy cảm của receptor ho đối với các chất kích thích: camphor, mentol ...

Thuốc ho tác động ở trung ương làm dịu ho do ức chế trung tâm ho:

Codein, codethylin, pholcodin, dextromethorphan, noscapin, levopropoxyphen ...

Phenothiazin, alimemazin (Theralen), clorpheniramin ...

## 2.2. Thuốc tác động trên chất nhầy

Làm dễ dàng sự thải đàm và các chất kích thích ra khỏi đường hô hấp.

*Thuốc tiêu chất nhầy:* N-acetylcystein, carbocysstein, bromhexin, ambroxol...

Các chất trên có tác dụng làm phân hủy chất nhầy, làm giảm tính nhầy giúp dễ dàng di chuyển ra khỏi đường hô hấp; ngoài ra còn điều hòa sự tiết đàm nhầy của phế quản. Không nên dùng thuốc tiêu nhầy ở người hen suyễn, giãn phế quản.

*Thuốc long đàm:* Kích thích các tuyến bài tiết ở mặt trong khí quản, gây tăng bài tiết dịch khí quản, làm giảm độ nhầy của chất tiết khí quản, giúp cho việc thải trừ được dễ dàng bao gồm natri benzoat, terpin hydrat, amoni clorid, eucalyptol, glyceryl guaiacolat (Guaifenesin) ...

Các thuốc chữa ho chỉ có tác dụng chữa triệu chứng, trong điều trị cần kết hợp với các thuốc điều trị nguyên nhân.

## 3. CÁC THUỐC THƯỜNG DÙNG

### 3.1. NATRI BENZOAT

#### Tác dụng

Long đàm, sát trùng nhẹ.

#### Chỉ định

Ho khan (phối hợp với các thuốc ho khác), ho do viêm phế quản (phối hợp với kháng sinh).

Làm tăng độ tan của cafein khi pha dung dịch cafein.

#### Liều dùng

Người lớn uống 0,2 g/lần x 2 – 3 lần/ngày. Trẻ em uống theo tuổi 0,1g/1 tuổi/ngày: 2 – 3 lần.

#### Chú ý

Thường dùng phối hợp với codein, terpin, bromoform ...

Các chế phẩm có natri benzoat: viên ho long đờm, Terpina, siro benzo, siro broma.

### 3.2. TERPIN HYDRAT

#### Tác dụng

Uống theo liều điều trị có tác dụng long đàm, lợi tiểu nhẹ.

Uống liều cao (> 0,6 g/ngày) có tác dụng đảo ngược (đàm không long, tiểu tiện ít, có khi gây vô niệu ở người bị bệnh thận).

#### Chỉ định

Ho khan (phối hợp với các thuốc ho khác), viêm phế quản mạn tính.

#### Liều dùng

Người lớn uống 0,2 – 0,3 g/ngày. Trẻ em tùy theo tuổi uống 0,05–0,25 g/ngày.

#### Chú ý

Thường dùng phối hợp với codein, natri benzoat.

Các chế phẩm có terpin hydrat: Terpin codein, Terpene gonnon, Terpina, Terpincophan, Neocodion.

### **3.3. ACETYLCYSTEIN**

**Exomuc, Acemuc, Mucomyst**

#### **Tác dụng**

Tiêu đàm do phân hủy các chất đàm nhầy.

Chống kích thích co thắt phế quản.

#### **Chỉ định**

Điều trị hỗ trợ các rối loạn về tiết dịch trong bệnh viêm phế quản- phổi, viêm phế quản cấp và mạn tính, viêm thanh quản, viêm xoang cấp và mạn tính, viêm mũi, viêm họng, viêm tai giữa tiết dịch.

#### **Liều dùng**

Trên 7 tuổi uống 1 gói (gói 200 mg)/lần x 3 lần/ngày; hòa tan vào nước, uống sau bữa ăn.

2 – 7 tuổi uống 1 gói/lần x 2 lần/ngày.

Dưới 2 tuổi uống ½ gói/lần x 2 lần/ngày.

#### **Tác dụng phụ**

Đau dạ dày, buồn nôn, tiêu chảy (hiếm gặp).

#### **Chống chỉ định**

Thận trọng với người loét dạ dày, phụ nữ có thai, người đang lên cơn hen.

#### **Chú ý**

Acetylcystein có thể làm giảm tác dụng của các kháng sinh khi pha chung do làm phân hủy các thuốc kháng sinh (ampicillin, amoxicillin, doxycyclin, macrolid) do đó không trộn chung các thuốc trên với acetylcystein.

Acetylcystein còn dùng giải độc gan khi ngộ độc cấp paracetamol.

### **3.4. BROMHEXIN**

**Bisolvon**

#### **Tác dụng**

Phân hủy chất nhầy và tăng cường vận chuyển chất nhầy trong đường dẫn khí giúp long đàm và giảm ho.

#### **Chỉ định**

Trị ho nhiều đàm, nếu có viêm nhiễm đường hô hấp cần phối hợp với kháng sinh.

#### **Liều dùng**

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi: uống 8 mg/lần x 3 lần/ngày.

Từ 6 – 12 tuổi: 4 mg/lần x 3 lần/ngày.

Từ 2 – 6 tuổi: 4 mg/lần x 2 lần/ngày.

Dưới 2 tuổi: còn ngọt 1,25 ml/lần x 3 lần/ngày.

#### **Tác dụng phụ**

Rối loạn tiêu hóa, phát ban ngoài da, dùng bằng đường tiêm có thể bị dị ứng nặng hơn.

#### **Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc, loét dạ dày, có thai 3 tháng đầu, cho con bú.

#### **Chú ý**

Thuốc làm tăng sự phân bố của các kháng sinh (amoxicillin, cefuroxim, erythromycin, doxycyclin ... ) trong nhu mô phổi giúp diệt khuẩn hô hấp tốt hơn.

### **3.5. CODEIN PHOSPHAT**

#### **Nguồn gốc**

Codein (methyl morphin) là alkaloid chiết xuất từ nhựa quả của cây Thuốc phiện (*papaver somniferum* L.), họ Thuốc phiện (*Papaveraceae*) hoặc bán tổng hợp từ morphin, dùng dạng base hoặc phosphat.

#### **Dược động học**

Hấp thu qua đường uống, chuyển hóa chủ yếu ở gan, thải trừ qua nước tiểu, có khoảng 1 – 4% codein được tái hấp thu.

#### **Tác dụng**

Ức chế trung tâm ho (kém hơn morphin 0,5 lần)

An thần, giảm đau (kém morphin 10 – 15 lần)

Ức chế trung tâm hô hấp (kém morphin 10 lần)

#### **Chỉ định**

Phối hợp với các thuốc ho khác để chữa ho, trường hợp viêm phế quản mạn tính.

#### **Liều dùng**

Người lớn: 0,01 – 0,15 g/ngày: 3 – 4 lần, trẻ em: 5 mg/mỗi tuổi/ngày.

Liều tối đa 100 mg/lần, 250 mg/ngày.

Viên nén Terpin-codein chứa 0,1 g terpin hydrat và 0,01 g codein phosphat).

Người lớn uống: 1 – 2 viên/lần x 2 – 3 lần/ngày.

Trẻ em: 10 – 15 tuổi uống 1 viên/lần x 3 lần/ngày.

6 – 9 tuổi uống ½ viên/lần x 3 lần/ngày).

#### **Tác dụng phụ**

Táo bón, buồn nôn, suy hô hấp (thường xảy ra ở liều giảm đau), dùng kéo dài gây nghiện.

#### **Chống chỉ định**

Suy hô hấp mãn.

#### **Chú ý**

Không dùng chế phẩm có codein cho trẻ em < 30 tháng tuổi.

Không dùng chế phẩm có codein của người lớn cho trẻ em < 15 tuổi.

### **3.6. DEXTROMETHORPHAN**

#### **Thorphan, Romilar, Sedilar**

#### **Tác dụng**

Ức chế trung tâm ho làm giảm ho tương đương codein, không có tác dụng giảm đau, không gây nghiện, ít gây táo bón hơn codein.

#### **Chỉ định**

Chữa các triệu chứng ho do kích ứng, ho do viêm nhiễm đường hô hấp.

#### **Liều dùng**

Người lớn: 15 – 30 mg/lần x 3 – 4 lần/ngày.

Trẻ em > 6 tuổi: 10 – 20 mg/lần x 3 – 4 lần/ngày.

#### **Tác dụng phụ**

Chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn tiêu hóa.

### **Chống chỉ định**

Không dùng cho trẻ em < 6 tuổi, phụ nữ có thai, cho con bú.

### **Chú ý**

Không dùng chế các chế phẩm có dextromethorphan cho trẻ em < 30 tháng tuổi.

Không dùng chế các chế phẩm có dextromethorphan của người lớn cho trẻ < 15 tuổi.

## **3.7. NOSCAPIN**

### **Narcotin, Coscopin, Nectadon**

#### **Nguồn gốc**

Noscopin là alkaloid chiết từ nhựa quả của cây Thuốc phiện (*Papaver somniferum L.*), họ Thuốc phiện (Papaveraceae) và đã tổng hợp được từ 1965, dùng dạng muối hydroclorid.

#### **Tác dụng**

Ức chế trung tâm ho, giảm ho mạnh hơn codein. Có tác dụng giảm đau nhưng không đáng kể

Làm giãn khí quản, không ức chế hô hấp, không gây nghiện.

#### **Chỉ định**

Các chứng ho cảm lạnh, cúm, viêm phế quản.

#### **Liều dùng**

Người lớn: 20 mg/lần x 3 – 4 lần/ngày.

Trẻ em > 6 tuổi: 10 mg/lần x 2 – 3 lần/ngày.

#### **Chống chỉ định**

Không dùng cho trẻ em < 5 tuổi.

#### **Chú ý**

Không dùng chế các chế phẩm có noscapin của người lớn cho trẻ < 15 tuổi.

## **B. THUỐC CHỮA HEN**

### **I. ĐẠI CƯƠNG HEN PHẾ QUẢN**

Hen phế quản là một chứng biểu hiện khó thở ra, do lòng phế quản co thắt một cách đột ngột kèm theo rối loạn xuất tiết đờm dãi.

Cơn hen thường do nhiều nguyên nhân gây nên như thời tiết thay đổi đột ngột, cơ địa bị dị ứng, thần kinh bị kích thích ...

### **II. THUỐC CHỮA HEN PHẾ QUẢN**

Thuốc giãn phế quản: theophylin, aminophylin, ephedrin, salbutamol, terbutalin ...

Corticosteroid: hydrocortison, prednisolon, dexamethason, triamcinolon...

Thuốc kháng các chất trung gian (histamin, prostaglandin D<sub>2</sub>, leucotrien...): fenspirid (Pneumorel), cromolyn dinatri, nedocromil ...

### **III. CÁC THUỐC THƯỜNG DÙNG CHỮA HEN PHẾ QUẢN**

#### **1. EPHEDRIN**

##### **Nguồn gốc**

Ephedrin là alkaloid của một số loài Ma hoàng (*Ephedra sp.*), họ Ma hoàng (Ephedraceae), dùng dạng muối hydroclorid.

##### **Tác dụng**

Co mạnh, tăng huyết áp (yếu hơn adrenalin)

Giãn phế quản (mạnh, kéo dài và bền vững hơn adrenalin)

Kích thích thần kinh trung ương.

### **Chỉ định**

Phòng và cắt cơn hen phế quản

Chữa sổ mũi, viêm mũi mạn tính, ngạt mũi

Ngộ độc cấp các thuốc ức chế thần kinh trung ương (thuốc ngủ barbituric, morphin)

### **Liều dùng**

Người lớn: uống 20 – 50 mg/ngày (viên nén 10 mg)

Tiêm bắp 0,01 – 0,02 g/ngày (thuốc tiêm ephedrin 10 mg/1 ml)

Thuốc nhỏ mũi 1%, nhỏ 3 – 4 lần/ngày, mỗi lần 1 – 2 giọt.

Trẻ em: uống 10 – 20 mg/ngày.

Liều tối đa của ephedrin: uống 0,05 g/lần; 0,15 g/ngày.

Tiêm dưới da 0,05 g/lần; 0,10 g/ngày.

### **Tác dụng phụ**

Nhức đầu, chán ăn, nôn nao, run rẩy.

### **Chống chỉ định**

Cao huyết áp, suy tim, bệnh thận, cường tuyến giáp, glaucom.

### **Chú ý**

Nên dùng sớm trước khi lên cơn hen, nếu dùng liên tục và kéo dài sẽ gây nhức đầu, buồn nôn.

## **2. THEOPHYLIN**

### **Theostat, Lanophylin, Theophyl, Xantivent**

#### **Tác dụng**

Kích thích thần kinh trung ương, tăng hoạt động tim, kích thích trung tâm hô hấp (kém hơn cafein). Giãn mạch vành, giãn phế quản, lợi tiểu (mạnh hơn cafein)

#### **Chỉ định**

Hen phế quản, đau thắt ngực, phù nề do suy tim, suy thận.

Phối hợp chữa hen tim, suy thất trái.

#### **Liều dùng**

Người lớn

Uống 1 – 2 viên/lần x 3 – 4 lần/ngày (viên 0,1 g), không quá 10 viên/ngày.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 1 – 3 ống/ngày (ống 208 mg/5 ml).

Thuốc phun mù Dyspne/ Inhall (lọ 10 ml có 4% adrenalin và 1% theophylin) hít qua miệng 0,2 mg mỗi hơi để trị cơn hen, nếu cần thì nhắc lại sau 1 – 2 phút, sau 4 giờ mới được dùng đợt khác.

*Trẻ em:* uống 10 mg/kg/ngày: 3 lần.

#### **Tác dụng phụ**

Chán ăn, buồn nôn, đau đầu, bồn chồn (khi nồng độ/máu 15 – 20 mg/lít).

Động kinh hoặc loạn nhịp tim (khi nồng độ/máu > 40 mg/lít).

#### **Chống chỉ định**

Nhồi máu cơ tim cấp, trẻ em < 30 tháng tuổi, dùng liên tục 3 ngày, nhạy cảm với thuốc, tiền sử loạn nhịp tim.

### **Chú ý**

Theophylin có phạm vi an toàn hẹp: liều tác dụng (> 10 mg/ml máu), liều độc (>20 mg/ml máu) rất gần nhau nên dễ gây ngộ độc.

Các thuốc làm tăng nồng độ theophylin trong máu: cimetidin, erythromycin, propranolol, ciprofloxacin, ofloxacin, thuốc tránh thai đường uống ... nên cần giảm liều để tránh độc tính.

Các thuốc làm giảm nồng độ theophylin trong máu nên làm giảm tác dụng của theophylin: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampin ...

Các thuốc khác có chứa theophylin:

Asmin (theophylin 120 mg, phenobarbital 80 mg, ephedrin hydroclorid 25 mg).

Asmacort (theophylin 65mg, phenobarbital 8,5 mg, dexamethason 0,25 mg).

### **3. AMINOPHYLIN**

#### **Diaphylin, Syntophylin**

#### **Nguồn gốc**

Aminophylin là muối của theophylin với ethylendiamin, dễ tan trong nước hơn.

#### **Tác dụng**

Cắt cơn co thắt phế quản.

Tăng cường hô hấp và tuần hoàn ở các động mạch nhỏ.

#### **Chỉ định**

Phòng và trị cơn hen phế quản.

Phối hợp chữa hen tim, suy thất trái.

#### **Liều dùng**

Uống: 0,1 – 0,2 g/lần x 2 – 3 lần/ngày, uống sau bữa ăn.

Tiêm bắp: ½ - 1 ống/ngày, ống 0,48 g/2 ml.

Tiêm tĩnh mạch chậm: 0,24 g/ngày, ống 0,24 g/10 ml.

Thuốc đạn: đặt 1 viên/lần x 3 lần/ngày, thuốc đạn 250 – 500 mg/viên.

#### **Chống chỉ định**

Nhồi máu cơ tim cấp, trụ tim mạch.

#### **Chú ý**

Không dùng cho trẻ em ≤ 15 tuổi.

### **4. SALBUTAMOL; ALBUTEROL**

#### **Proventil, Volmax, Ventolin, Sultamol**

#### **Tính chất**

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng, tan trong nước, ít tan trong alcol, cloroform, ether, dùng dưới dạng muối sulfat.

#### **Tác dụng**

Thuốc tổng hợp có tác dụng cường giao cảm, kích thích mạnh trên thụ thể $\beta_2$ , nhưng yếu trên  $\beta_1$ -adrenergic, không tác động trên  $\alpha$ -adrenergic

Giãn phế quản, giãn mạch, giảm co bóp tử cung.

Liều thấp ít ảnh hưởng đến tim mạch.

#### **Chỉ định**

Hen phế quản, viêm phế quản gây khó thở.



Con co thất tử cung.

### **Liều dùng**

*Uống:*

Người lớn 4 mg/lần x 3 – 4 lần/ngày, dạng viên nén 2 – 4 mg

Trẻ em 2 mg/lần x 3 – 4 lần/ngày.

*Thuốc phun mù:* phun họng 2 – 3 lần/ngày (không quá 6 lần/ngày).

*Trị các cơn co thất tử cung ở người lớn*

Tiêm bắp 0,5 mg/lần, ngày dùng 4 – 6 lần, dạng thuốc tiêm 0,5 mg/5 ml.

Tiêm tĩnh mạch chậm 0,2 mg/lần, ngày dùng 2 - 3 lần, dạng thuốc tiêm 0,2 mg/5 ml.

Thuốc đặt mỗi lần 1 mg, dạng thuốc đạn 1 mg.

### **Tác dụng phụ**

Khi tiêm tĩnh mạch có thể gây hiện tượng tim đập nhanh, run rẩy, đau đầu, giảm ka li huyết.

### **Chống chỉ định**

Nhồi máu cơ tim, suy mạch vành cấp, tăng huyết áp, bệnh basedow.

### **Chú ý**

Không dùng khi cơn hen liên tục.

Dùng thuốc sớm trước khi lên cơn hen

## **Bài 9: THUỐC TÁC DỤNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU, ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU**

### **GIỚI THIỆU**

Bài 9 là bài giới thiệu tổng quan về một số thuốc tác dụng lên quá trình đông máu và điều trị thiếu máu để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào trong theo dõi, hướng dẫn cách dùng thuốc tác dụng lên quá trình đông máu và điều trị thiếu máu an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh

### **MỤC TIÊU BÀI HỌC**

#### **1. Kiến thức**

- 1.1. Trình bày được sơ lược về bệnh thiếu máu
- 1.2. Nêu được tính chất, tác dụng, chỉ định, cách dùng, liều dùng các thuốc trị thiếu máu
- 1.3. Trình bày được khái niệm về thuốc cầm máu, sự đông máu, cơ chế đông máu, phân loại thuốc cầm máu
- 1.4. Nêu được tính chất, tác dụng, công dụng, chống chỉ định, liều dùng các thuốc cầm máu

#### **2. Kỹ năng**

- 2.1. Mô tả được các thuốc trong nhóm

#### **3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm**

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

### **NỘI DUNG**

#### **1. Thuốc trị thiếu máu**

- 1.1. Đại cương
- 1.2. Các thuốc thường dùng

#### **2. Thuốc tác dụng lên quá trình đông máu**

- 2.1. Đại cương
- 2.2. Các thuốc thường dùng

### **A. THUỐC CHỮA THIẾU MÁU**

#### **1. ĐẠI CƯƠNG**

##### **1.1. KHÁI NIỆM VỀ THIẾU MÁU**

Thiếu máu là tình trạng máu bị giảm số lượng hồng cầu hoặc huyết sắc tố (hemoglobin) hoặc giảm cả hai. Do sự rối loạn cân bằng giữa hai quá trình sinh sản và hủy hoại hồng cầu.

##### **1.2. NGUYÊN NHÂN GÂY THIẾU MÁU**

Trong lâm sàng hội chứng thiếu máu do nhiều nguyên nhân:

Do mất máu cấp (chảy máu sau chấn thương, phẫu thuật), mất máu mạn tính (trĩ, giun móc, rong kinh ...)

Thiếu máu tan máu: do bệnh lý của hồng cầu nên dễ vỡ (người thiếu men G<sub>6</sub>PD, yếu tố Rh...), do trong huyết tương xuất hiện những chất làm hủy hồng cầu ...

Thiếu máu do rối loạn chức phận tạo máu: thiếu sắt, vitamin (B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>2</sub>, acid folic), erythropoietin, acid amin; do tủy xương kém hoặc không hoạt động.

### **1.3. ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU**

Ngoài chữa nguyên nhân thường dựa vào huyết cầu tố để dùng thuốc.

Thiếu máu nhược sắc: dùng sắt.

Thiếu máu đẳng sắc: bồi dưỡng toàn thân hoặc truyền máu.

Thiếu máu hồng cầu to: vitamin B<sub>12</sub>, acid folic ...

## **2. CÁC THUỐC THƯỜNG DÙNG**

### **2.1 SẮT**

#### **2.1.1. Vai trò và nhu cầu sắt của cơ thể**

Sắt rất cần cho sự tạo hồng cầu và chuyển hoá các chất trong cơ thể. Sắt có nhiều trong huyết cầu tố, các enzym của tổ chức và dự trữ một phần trong tủy xương, lách, gan. Nhu cầu bình thường hàng ngày về sắt của nam cần 0,5 – 1 mg, nữ cần 1 – 2 mg (khi có thai, hành kinh cần 5 -6 mg). Nếu mất máu, thiếu máu thì lượng sắt giảm.

Sắt được cung cấp từ thức ăn, Fe<sup>2+</sup> được hấp thu dễ dàng qua niêm mạc dạ dày, ruột vào máu đến tủy xương để tạo hồng cầu và các tổ chức để tạo enzym. Fe<sup>3+</sup> sẽ kết hợp với albumin niêm mạc đường tiêu hóa nên không hấp thu được, gây kích thích niêm mạc ống tiêu hóa. Muốn hấp thu được Fe<sup>3+</sup> phải được chuyển thành Fe<sup>2+</sup> nhờ tác dụng của acid hydrochloric ở dạ dày.

Sắt thải trừ qua nước tiểu, phân, mồ hôi, kinh nguyệt.

#### **Chỉ định**

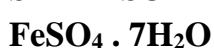
Cơ thể kém hấp thu sắt: cắt đoạn dạ dày, viêm teo niêm mạc dạ dày, viêm ruột mạn ...

Chảy máu kéo dài do rong kinh, trĩ, giun móc, loét dạ dày.

Người có thai, cho con bú, chứng xanh xao ở thiếu nữ.

#### **2.1.2. Các chế phẩm sắt thường dùng**

##### **SẮT II SULFAT**



#### **Chỉ định**

Điều trị thiếu máu nhược sắc, phối hợp với DDS trong điều trị bệnh phong.

#### **Liều dùng**

1 – 2 viên (0,2 g)/ ngày, thiếu máu nặng 5 – 10 viên/ ngày.

Uống với nước đun sôi để nguội, ngay sau bữa ăn, không uống với nước chè.

#### **Tác dụng không mong muốn**

Lợm giọng, buồn nôn, nôn, kích ứng niêm mạc đường tiêu hoá, táo bón.

#### **Chống chỉ định**

Loét dạ dày- tá tràng, ruột; chứng khó tiêu, tạng dễ chảy máu.

##### **SẮT II OXALAT**



#### **Chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định**

Giống sắt II sulfat, ít gây táo bón.

### **Liều dùng**

Người lớn: uống 1 viên (0,05 g)/ lần x 2 lần/ ngày, chỉ nuốt không nhai, uống với nhiều nước để tránh táo bón và chống loét đường tiêu hóa.

Trẻ em: 1 – 2 mg/ kg/ ngày.

### **Bảo quản**

Trong chai lọ nút kín, để nơi khô mát, tránh ẩm, tránh các chất oxy hoá.

### **Chú ý**

Các thuốc có tác dụng tương tự: sắt fumarat, sắt heptonat, sắt gluconat, chỉ định như sắt II oxalat.

Sắt dùng đường tiêm có ưu điểm là đạt được nồng độ tối đa trong máu nhanh, có thể dùng cho người bị rối loạn hấp thu sắt như viêm dạ dày ruột, cắt dạ dày, thấp khớp. Nhưng có nhiều tác dụng phụ nên rất hạn chế dùng theo đường tiêm.

Dung dịch sắt dextran (Imferon) chứa 50 mg sắt trong 1 ml. Ống tiêm 2 – 5ml có thể tiêm bắp hoặc tiêm chậm tĩnh mạch. Nên tiêm ở những vị trí khác nhau để tránh tổn thương tại chỗ tiêm. Khi tiêm tĩnh mạch cần pha loãng với Natri clorid 0.9% và tiêm chậm để đề phòng trụy mạch.

## **2.2. VITAMIN B<sub>12</sub>**

**Tên khác:** Cyanocobalamin, Vitamin L<sub>2</sub> .

**Biệt dược:** Antipernicin \*, Docemine \*, Redisol \*, Rubramin \*.

### **Nguồn gốc**

Vitamin B<sub>12</sub> có nhiều trong gan động vật, sữa, lòng đỏ trứng, môi trường nuôi cấy Streptomyces griseus, không có trong thực vật, một số vi khuẩn ruột có khả năng tổng hợp vitamin B<sub>12</sub>, nhưng không đủ cung cấp cho cơ thể.

### **Tác dụng**

Vitamin B<sub>12</sub> cần thiết cho sự cấu tạo và phát triển của hồng cầu, giúp cho sự phân chia và tái tạo tế bào của các tổ chức, đặc biệt là tế bào thần kinh, tham gia tổng hợp protid, chuyển hoá lipid, giúp cơ thể trưởng thành và bảo vệ cơ thể chống nhiễm độc, nhiễm khuẩn.

### **Thiếu vitamin B<sub>12</sub>**

Thiếu máu ưu sắc hồng cầu to (thiếu máu ác tính Biermer) và một số rối loạn về thần kinh.

### **Chỉ định**

Thiếu máu hồng cầu to, thiếu máu sau khi cắt bỏ dạ dày. Viêm đau dây thần kinh. Trẻ chậm lớn, người suy nhược cơ thể, già yếu.

### **Liều dùng**

Thiếu máu ác tính: tiêm bắp 100 - 200 mcg/ ngày, cách 1 ngày tiêm 1 lần, 1 đợt tiêm 10 - 20 ngày.

Đau dây thần kinh: tiêm bắp 500 – 1000 mcg/ 1 lần/ 1 tuần, thường dùng phối hợp với vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>. Trường hợp nhẹ dùng bằng đường uống.

### **Chống chỉ định**

Mẫn cảm với vitamin B<sub>12</sub>, ung thư đang tiến triển, thiếu máu chưa rõ nguyên nhân.

### **Thuốc tác dụng tương tự**

**Hydroxocobalamin** (Codroxomin, Hydroxo 5000): thải trừ chậm hơn cyanocobalamin; tác dụng như cyanocobalamin; chỉ định như cyanocobalamin, còn dùng để giải độc cyanid.

## 2.3. ACID FOLIC

**Tên khác:** Vitamin B<sub>9</sub>, Vitamin L<sub>1</sub>

**Biệt dược:** Foldine\*.

### *Nguồn gốc*

Có nhiều trong men bia, thịt, gan, lòng đỏ trứng, rau xanh (bắp cải, cà chua, nấm, xà lách, rau dền, súp lơ).

### *Tác dụng*

Acid folic được hấp thu qua ruột non, bị khử thành acid tetrahydrofolic (FH<sub>4</sub>), tham gia vào quá trình tổng hợp acid amin, acid nucleic, ảnh hưởng tới sự trưởng thành và tái tạo các hồng cầu.

### *Thiếu acid folic*

Rối loạn về máu, thiếu máu hồng cầu to, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt. Không kèm theo tổn thương thần kinh như thiếu vitamin B<sub>12</sub>.

### *Chỉ định*

Thiếu máu hồng cầu to.

Phòng và điều trị thiếu hụt acid folic do một số thuốc ức chế dihydrofolatreductase (methotrexat, trimethoprim, pyrimethamin) và thuốc làm hạn chế hấp thu dự trữ acid folic ở trong mô và trong máu (thuốc uống tránh thai).

Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, đái ra porphyrin.

### *Liều dùng*

Uống, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 5 -10 mg/ ngày. Đợt điều trị 3 tuần, 2 tháng, 3 tháng hoặc lâu hơn tùy tình trạng bệnh nhân.

### *Chống chỉ định*

Dùng đơn thuần acid folic cho các trường hợp thiếu máu ác tính.

## B. THUỐC TÁC DỤNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

### MỤC TIÊU BÀI HỌC

Trình bày được khái niệm về thuốc cầm máu, sự đông máu, cơ chế đông máu, phân loại thuốc cầm máu.

Kể được tính chất, tác dụng, công dụng, chống chỉ định, liều dùng, bảo quản các thuốc cầm máu.

### NỘI DUNG

#### 1. ĐẠI CƯƠNG

##### THUỐC CẦM MÁU

Là những chất có tác dụng ngăn cản hoặc hạn chế sự chảy máu ra khỏi thành mạch khi thành mạch bị tổn thương.

#### 1.1. KHÁI NIỆM VỀ SỰ ĐÔNG MÁU

Bình thường máu chảy trong lòng mạch không đông là do trong máu có những chất chống đông, mặt khác do thành mạch nhẵn, tim co bóp đẩy máu chảy đồng đều liên tục.

Khi máu chảy ra khỏi cơ thể hoặc chạm vào vật thô ráp sẽ đông lại sau 2- 4 phút.

Đông máu là một hiện tượng tự bảo vệ của cơ thể khi có chảy máu. Khi cơ chế đông máu bị rối loạn thì xảy ra hội chứng chảy máu nhẹ hoặc nặng.

## 1.2. CƠ CHẾ ĐÔNG MÁU

Đông máu là hiện tượng các phản ứng sinh học xảy ra liên tiếp. Khi 1 phản ứng được thực hiện sẽ kéo theo cả dây chuyền phản ứng. Sản phẩm của phản ứng trước sẽ xúc tác cho phản ứng kế tiếp theo cơ chế sau:

Bình thường không có thrombin trong máu, huyết tương chỉ có prothrombin. Khi bị chảy máu, máu va chạm vào vật thô ráp làm chất hoạt hoá ở máu cùng với  $\text{Ca}^{2+}$  tạo nên thrombokinas huyết tương.

Dưới tác động của các chất hoạt hoá và  $\text{Ca}^{2+}$  thì lipoprotein của mô bị tổn thương sẽ giải phóng thrombokinas của mô.

Hai loại thrombokinas đã được hoạt hoá này sẽ xúc tác cho phản ứng chuyển prothrombin thành thrombin. Dưới tác động của thrombin thì fibrinogen hòa tan trong huyết tương chuyển thành fibrin không tan. Fibrin kết dính cầu trong mạng lưới dày đặc, dần dần co thắt lại, làm cho máu đông.

## 1.3. PHÂN LOẠI THUỐC CẦM MÁU

Dựa vào cơ chế tác dụng, có thể chia thuốc cầm máu thành 3 loại:

*Thuốc tham gia trực tiếp vào quá trình đông máu:* calci clorid, calci gluconat.

*Thuốc tham gia gián tiếp vào quá trình đông máu:* vitamin K.

*Thuốc gây co mạch cầm máu:* ergometrin maleat, ergotamin tartrat, glanduitrin, oxytocin...

## 2. CÁC THUỐC CẦM MÁU

### 2.1. CALCI CLORID

$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  hoặc  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

#### Tác dụng

Giúp hình thành và bền vững cục máu đông.

Cung cấp calci cho cơ thể

#### Chỉ định

Cầm máu: chảy máu cam, ho ra máu, chảy máu dạ dày, xuất huyết dưới da ...

Chống co giật do hạ  $\text{Ca}^{+2}$  huyết.

Trẻ em chậm mọc răng, chậm lớn, người có thai, cho con bú.

#### Liều dùng

Uống 2 – 4g/ ngày, dùng cách quãng 3 – 4 ngày, rồi nghỉ.

Tiêm tĩnh mạch rất chậm cho những ca chảy máu 20 ml dung dịch 5%. Tiêm ra ngoài mạch sẽ gây loét chỗ tiêm.

#### Chống chỉ định

Tiêm dưới da, tiêm bắp (gây hoại tử), tăng calci huyết, tăng calci niệu, sỏi mật, sỏi thận, bệnh nhân đang dùng digitan.

#### Chú ý

Tránh dùng liều cao ở người suy thận, thường xuyên kiểm tra calci huyết, calci niệu để dùng liều thích hợp.

### 2.2. VITAMIN K<sub>1</sub>

Phytomenadiol,  $\infty$  - phyloquinon

Nguồn gốc

Vitamin K<sub>1</sub> có trong rau xanh, hoa quả tươi như cà chua, đậu tương, bắp cải...

### **Tác dụng**

Tham gia tổng hợp prothrombin ở gan, là một trong những yếu tố tham gia vào quá trình đông máu; làm bền vững thành mạch.

Thiếu vitamin K: kéo dài thời gian đông máu.

### **Chỉ định**

Điều trị chảy máu do thiếu vitamin K.

Chuẩn bị phẫu thuật.

Điều trị các trường hợp thiếu vitamin K (do thức ăn đưa vào thiếu, thiếu mật, vi khuẩn ruột bị tiêu diệt).

Giải độc khi dùng quá liều các thuốc chống đông máu như dicumarin, warfarin, heparin ...

### **Liều dùng**

Phòng chảy máu: người lớn uống 40-60 mg/ ngày, trẻ em uống 10 – 40 mg/ ngày; tiêm bắp 20 – 40 mg/ ngày.

Điều trị giảm prothrombin máu nặng: tiêm bắp 50 – 100 mg/ ngày.

### **Bảo quản**

Nơi mát, tránh ánh sáng.

### **Chú ý**

**Vitamin K<sub>2</sub>** (Menaquinon): có nhiều trong thịt, cá, lòng đỏ trứng ..., vi khuẩn ruột có khả năng tổng hợp vitamin K<sub>2</sub> đủ dùng cho cơ thể; tác dụng kém hơn vitamin K<sub>1</sub>.

**Vitamin K<sub>3</sub>** (Menadion, Vikasol): tổng hợp hóa học, dễ tan trong nước; vào cơ thể vitamin K<sub>3</sub> phải chuyển thành vitamin K<sub>2</sub> có hoạt tính, nên vitamin K<sub>3</sub> có tác dụng chậm. Vitamin K<sub>3</sub> có thể gây thiếu máu tan máu và chết do vàng da chảy máu ở trẻ em dưới 30 tháng tuổi. Vitamin K<sub>3</sub> có tác dụng phụ: kích ứng niêm mạc, gây nôn, niêm mạc thận có thể bị kích thích gây albumin niệu.

## **2.3. ERGOMETRIN MALEAT**

### **Biệt dược: Ergonovin, Ergobazin**

### **Tác dụng**

Có tác dụng trực tiếp lên cơ trơn tử cung, làm co bóp tử cung, co mạch.

### **Chỉ định**

Phòng và điều trị chảy máu sau đẻ do đờ tử cung.

Phòng băng huyết trong và sau nạo thai.

### **Liều dùng**

Tiêm tĩnh mạch 1 ống (1 ml: 0,2 mg)/ ngày.

Tiêm bắp 1 – 3 ống/ ngày. Hãn hữu có thể tiêm 1 ống vào thành hoặc cổ tử cung. Liều tối đa: 0,5 mg/ lần, 1 mg/ ngày.

### **Tác dụng phụ**

Tăng huyết áp, nếu tiêm nhiều lần và liên tiếp vào cơ tử cung có thể gây hoại tử.

### **Chống chỉ định**

Cao huyết áp, suy gan, suy thận nặng.

### **Chú ý**

Phải chắc chắn rau thai đã ra hết mới được tiêm thuốc.

Người ta đã tổng hợp được methylergometrin maleat có tác dụng mạnh hơn ergometrin nên dùng liều nhỏ hơn; uống 0,25- 0,5 mg, tiêm bắp 0,2 mg.

## **2.4. ERGOTAMIN TARTRAT**

**Ergotartrat, Rigetamin.**

### **Tác dụng**

Cơ tử cung như ergometrin nhưng kéo dài hơn, co thắt mạch máu não.

### **Chỉ định**

Cầm máu trong sản khoa như ergometrin.

Điều trị đau nửa đầu (do sự giãn các mạch máu não gây ra cơn đau).

### **Liều dùng**

Uống 1- 6 mg/ ngày; tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 1- 2 ống (0,2- 0,5 mg), không quá 7 ngày.

### **Chống chỉ định**

Như ergometrin, suy tuần hoàn ngoại vi, bệnh mạch vành, xơ vữa mạch, có thai.

### **Chú ý**

Dihydroergotamin có tác dụng cầm máu tử cung kém hơn ergotamin, nhưng có tác dụng tốt hơn trên hệ thần kinh trung ương, được dùng làm thuốc điều trị đau nửa đầu.

## **2.5. OXYTOCIN**

**Biệt dược: Pitocin, Syntocinon**

### **Nguồn gốc**

Oxytocin là hormon do thùy sau tuyến yên tiết ra hoặc tổng hợp.

### **Tác dụng**

Gây co bóp tử cung giúp thai ra nhanh, rau thai bong nhanh, tử cung co hồi lại nhanh và cầm máu.

### **Chỉ định**

Gây chuyển dạ trong trường hợp cần lấy thai ra mà chưa có chuyển dạ (vỡ ối sớm, thai chết lưu, phá thai).

Hỗ trợ chuyển dạ trong trường hợp cơn co tử cung yếu và thưa.

Phòng và điều trị băng huyết sau đẻ doờ tử cung, tử cung co hồi không tốt sau đẻ, sau mổ lấy thai.

### **Liều dùng**

Cầm máu: tiêm bắp 5- 10 UI hoặc tiêm vào cơ tử cung 2- 5 UI.

Thúc đẻ: truyền tĩnh mạch chậm 5 UI/ 500 ml glucose 5%. Có thể dùng 30 UI/ ngày.

### **Tai biến**

Dùng quá liều gây cơn co mạnh thai thiếu oxy bị ngạt, vỡ tử cung, ngộ độc thuốc.

### **Chống chỉ định**

Chuyển dạ tử cung dọa vỡ, thai ngang, hẹp khung chậu.

### **Thận trọng**

Người cao huyết áp, đẻ nhiều lần, sinh đôi hay sinh ba, ngôi thế bất thường, đã mổ tử cung đẻ lấy thai.

## **2.6. MỘT SỐ THUỐC KHÁC**



### **Carbazochrom (AdrenoxyI)**

#### *Tác dụng*

Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch, nên làm giảm thời gian chảy máu.  
Tác dụng sau khi tiêm 6 - 24 giờ.

#### *Chỉ định*

Chữa chảy máu do giòn mao mạch, phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt.

#### *Liều dùng*

Tiêm bắp 1,5 - 4,5 mg/ ngày hoặc uống 10 - 30 mg/ ngày.

### **Ethamsylat (Dicynon)**

#### *Tác dụng*

Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch.

#### *Chỉ định*

Phòng chảy máu cấp, trong phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt, rong kinh.

#### *Liều dùng*

Tiêm bắp 250- 500 mg/ ngày hoặc uống 750 - 1500 mg/ ngày.

## BÀI 10. VITAMIN VÀ DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN

### A. VITAMIN

#### GIỚI THIỆU

Bài 10 là bài giới thiệu tổng quan về một số thuốc tác dụng lên quá trình đông máu và điều trị thiếu máu để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào trong theo dõi, hướng dẫn cách dùng thuốc tác dụng lên quá trình đông máu và điều trị thiếu máu an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP

Sau khi học xong học sinh phải hiểu và trình bày được:

- Định nghĩa, phân loại, vai trò sinh học, bệnh lý do thừa - thiếu vitamin và ảnh hưởng của vitamin đến các thuốc dùng chung.
- Nguồn gốc, tính chất, tác dụng, dược động học, triệu chứng thừa - thiếu, chỉ định, cách dùng, liều dùng và bảo quản các vitamin thông dụng.

#### NỘI DUNG

##### 1. ĐẠI CƯƠNG

###### 1.1. ĐỊNH NGHĨA

Vitamin là những chất hữu cơ mà phần lớn cơ thể không tổng hợp được. Vitamin tác động với 1 lượng rất nhỏ để đảm bảo sự sinh trưởng và hoạt động bình thường của cơ thể.

Phân biệt vitamin với :

- Chất khoáng: chất dinh dưỡng tác dụng lượng nhỏ nhưng là chất vô cơ.
- Lipid, glucid, protid : chất hữu cơ nhưng tác dụng với lượng lớn.

###### 1.2. PHÂN LOẠI

Căn cứ vào tính tan, người ta phân vitamin thành 2 nhóm:

- Vitamin tan trong nước: vitamin nhóm B và C.
- Vitamin tan trong dầu: A, D, E, K.

###### 1.3. VAI TRÒ SINH HỌC

- Vitamin tác dụng như một coenzym (vitamin nhóm B): góp phần vào nhiều phản ứng của enzym để chuyển hóa các chất glucid, lipid, protid thành năng lượng cần thiết cho hoạt động tế bào.

Ví dụ : Vitamin B<sub>1</sub> tham gia chuyển hóa hydratcarbon.

Vitamin B<sub>2</sub> tham gia chuyển hóa protid, lipid

- Vitamin tác động chống oxy hoá : vitamin A, C, E.
- Vitamin tác động như 1 hormon: vitamin A, D.

###### 1.4. THIẾU VITAMIN

###### 1.4.1. Nguyên nhân

- Dinh dưỡng*
  - Thực phẩm kém chất lượng
  - Bảo quản không đúng
  - Chế biến
  - Ăn kiêng

□ *Rối loạn hấp thu*

- Loét, cắt dạ dày
- Bệnh gan, tụy, mật.
- Nghiện rượu.

□ *Cung cấp không đủ nhu cầu*

- Phụ nữ có thai, nuôi con bú.
- Tuổi dậy thì.
- Bệnh nhân sau ốm dậy.

□ *Nguyên nhân khác*

- Dùng kháng sinh, sulfamid dài ngày.
- Trẻ sơ sinh : thiếu vitamin K.
- Thuốc nhuận tràng, dầu khoáng, antacid cản trở hấp thu vitamin A.

### **1.4.2. Hậu quả**

Một số bệnh gây ra do thiếu vitamin

- Thiếu vitamin A : trẻ chậm lớn, quáng gà, khô mắt.
- Thiếu vitamin B<sub>1</sub> : tê phù.
- Thiếu vitamin C : chảy máu chân răng.
- Thiếu vitamin D : còi xương.

## **1.5. THỪA VITAMIN**

### **1.5.1. Nguyên nhân**

- Lạm dụng vitamin dưới dạng thuốc.
- Ăn uống : ít gặp vì cơ thể có cơ chế tự điều chỉnh trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa.

### **1.5.2. Hậu quả**

Nói chung thừa vitamin tan trong nước thường không gây hậu quả vì chúng thải nhanh qua thận, nhưng một số vitamin tan trong dầu (A, D) khi dùng thừa có thể gây bệnh lý nguy hiểm:

- Thừa vitamin A : độc gan, tăng áp lực nội sọ, da khô, rụng tóc.
- Thừa vitamin D : tăng huyết áp, tăng calci huyết, sỏi thận.
- Thừa vitamin C : tiêu chảy, sỏi thận.

## **1.6. ẢNH HƯỞNG CỦA VITAMIN ĐẾN TÁC DỤNG CỦA THUỐC KHÁC**

Vitamin B<sub>3</sub> → thuốc hạ huyết áp (ức chế adrenergic) : gây hạ huyết áp thể đứng.

Vitamin B<sub>6</sub> → levodopa : mất hoạt tính levodopa.

Vitamin C → penicillin, ampicillin, erythromycin : giảm hoạt tính .  
alcaloid : tăng thải trừ .

Vitamin D → digitalis : loạn nhịp tim.

Vitamin K → chống đông máu (dicoumarol) : giảm tác dụng.

## **2. CÁC VITAMIN TAN TRONG DẦU**

### **2.1. VITAMIN A (RETINOL)**

Arovit, Avibon

#### **2.1.1. Nguồn gốc**

- Động vật (retinol) : dầu gan cá thu, bơ, sữa, lòng đỏ trứng.
- Thực vật (tiền vitamin A - caroten): cà rốt, cà chua, gấc, bầu, bí.....

### 2.1.2. Tác dụng

- Tạo sắc tố thị giác để nhìn trong tối (retinol + opsin = rhodopsin).
- Biệt hóa và duy trì biểu mô.
- Giúp phát triển xương, phát triển phôi thai, tăng trưởng trẻ em.
- Tăng cường chức năng miễn dịch và giảm nhiễm khuẩn.

### 2.1.3. Dược động học

- Hấp thu: tốt qua đường uống cùng với dầu mỡ trong thức ăn nhờ muối mật.
- Phân bố: tích lũy phần lớn ở gan (90%), 5% vào máu.
- Thái trừ: thận, mật.

### 2.1.4. Triệu chứng thiếu

Quáng gà, khô kết mạc, vết bitot trên củng mạc, tăng sừng hóa nang lông.

### 2.1.5. Triệu chứng thừa

☐ Ngộ độc cấp

- Xảy ra khi dùng vitamin A theo liều sau :

A : liều duy nhất 1.500.000 IU.

E : liều duy nhất 300.000 IU.

- Triệu chứng : chóng mặt, buồn nôn, ban đỏ, da tróc vảy.

☐ Ngộ độc mạn

- Xảy ra khi dùng liều :

A : 25.000 – 100.000 IU trong thời gian dài .

E : 3.000 – 5.000 IU trong thời gian dài.

- Triệu chứng : đau xương, rụng tóc, tăng áp lực nội sọ, gan lách to.

### 2.1.6. Chỉ định

- Thiếu vitamin A : quáng gà, khô mắt.
- Bệnh về da : trứng cá, vảy nến.
- Ung thư và các bệnh nhiễm trùng.

### 2.1.7. Cách dùng – liều dùng

*Dạng dùng :*

- Viên nang, bao 5.000 IU, 50.000 IU.
- Hỗn dịch uống 150.000 IU/ml
- Ống tiêm 100.000 IU/ml.
- Creme bôi xoa.

Vitamin A được đo bằng các đơn vị :

USP : United States Pharmacopea.

IU : International Unit.

RE : Retinol Equivalent.

1 RE = 1ug retinol.

= 6 g carotene.

= 3.3 IU.

*Cách dùng – liều dùng :* tùy theo bệnh, cường độ thiếu vitamin và theo tuổi

PO, IM → A và trẻ >8 tuổi : 5.000 – 10.000 IU/ngày × vài tuần.

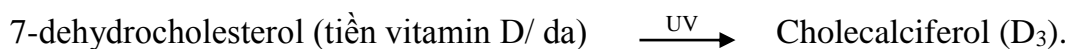
Trẻ ≤ 8 tuổi : 2.000 – 5.000 IU/ngày × vài tuần.

## 2.2. VITAMIN D (CALCIFEROL)

Aldevit, Vitasterol, Vigantol.

### 2.2.1. Nguồn gốc

- Nội sinh:



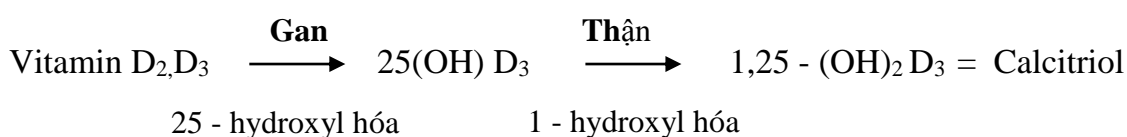
- Tự nhiên : dầu gan cá thu, mỡ động vật, bơ, sữa, lòng đỏ trứng (D<sub>3</sub>).

- Tổng hợp : từ ergosterol có trong nấm, men bia.



Về hoạt tính không có sự khác biệt giữa D<sub>2</sub> và D<sub>3</sub>.

### 2.2.3. Tác dụng



Calcitriol là dạng có hoạt tính :

- Hằng định Ca<sup>2+</sup> huyết (tăng calci ở ruột, duy động calci từ xương vào máu, tái hấp thu calci và phosphat ).

- Tác dụng trên xương, biểu bì và tế bào biệt hóa (tăng thành lập xương, biệt hóa biểu bì, ức chế tăng sinh và cảm ứng biệt hóa tế bào ác tính).

### 2.2.4. Dược động học

- Hấp thu : tốt qua màng ruột.

- Phân bố : tích trữ chủ yếu ở mô mỡ và cơ.

- Thải trừ : chủ yếu qua phân.

### 2.2.5. Triệu chứng thiếu

- E : còi xương ( xương biến dạng ), cơ kém phát triển.

- A : nhuyễn xương.

### 2.2.6. Triệu chứng thừa

- Liều gây thừa : 50.000 IU/ngày trong vài tháng.

- Triệu chứng : calci huyết cao, tiểu nhiều, mất nước, lo âu, nôn mửa, nếu kéo dài calci lắng đọng mô mềm gây sỏi thận, tăng huyết áp.

- Xử trí :

Ngưng vitamin D và calci.

Uống nhiều nước.

Dùng thêm furosemid, corticoid.

### 2.2.7. Chỉ định

- Phòng và trị bệnh còi xương ở trẻ em.

- Trị nhuyễn xương ở người lớn

- Nhược năng tuyến cận giáp.

- Hạ calci huyết máu.

### 2.2.8. Chống chỉ định

- Tăng Ca<sup>2+</sup> huyết.
- Mẫn cảm.
- Bệnh cấp ở gan thận.

### 2.2.9. Cách dùng – liều dùng

$$1\text{IU} = 0,025 \mu\text{g D}_3 \text{ hay}$$

$$1 \mu\text{g D}_3 = 40 \text{ IU.}$$

*Dạng dùng* : Viên bao 500 IU, viên nang 500 – 1000 IU.

Dung dịch dầu 10.000 IU/ml, 500.000 IU/ml.

*Cách dùng – liều dùng*

#### □ *Dự phòng còi xương:*

- Dùng hàng ngày: 1200 IU/ E, 400 - 2000 IU/A.  
400 – 600 IU/ phụ nữ có thai, nuôi con bú.
- Dùng định kỳ 6 tháng: 200.000 IU → xu hướng chọn lựa

#### □ *Điều trị còi xương, loãng xương:*

- 4000 – 8000 IU/E trong 3 tuần.
- 4000 – 20.000 IU/A đến khi khỏi bệnh.

#### □ *Điều trị cơ giết :*

Dùng liều phòng còi xương và cần kết hợp thêm muối calci.

## 2.3. VITAMIN E (Tocopherol)

Ephynal, Tocomin, Aquasol E.

### 2.3.1. Nguồn gốc

Có nhiều trong dầu hạt thực vật (lạc, mè, đậu nành, hướng dương ...)

Ngoài ra còn có trong gan bò, lòng đỏ trứng, cây xanh.

### 2.3.2. Tác dụng

Chống oxy hóa bảo vệ màng tế bào và các cơ cấu thiết yếu khác của tế bào khỏi sự tấn công của gốc tự do → tránh thành lập sản phẩm độc của sự oxy hóa.

### 2.3.3. Dược động học

- Hấp thu : tốt qua ruột.
- Phân bố : khắp các mô, khó qua nhau thai, tích trữ chủ yếu ở gan và mô mỡ.
- Thải trừ : phân.

### 2.3.4. Triệu chứng thiếu

- Thần kinh và cơ: yếu cơ, thất điều, rung giật nhãn cầu, mất cảm giác đau và xúc giác.
- Trẻ đẻ non: thiếu máu tiêu huyết, chảy máu tâm thất.

### 2.3.5. Triệu chứng thừa

Vitamin E ít độc nhất trong các vitamin tan trong dầu:

- Liều 300 – 3.200 mg/ngày : rối loạn tiêu hóa, suy nhược, mệt mỏi.
- Liều 200 – 270mg/ngày × thời gian dài : cạnh dự trữ vitamin A, ức chế hấp thu và tác dụng của vitamin K.
- Liều rất cao 1.3 – 1.8g/ngày : rối loạn tiêu hóa, giảm chức năng sinh dục, giảm creatinin.

### 2.3.6. Chỉ định

- Điều trị và phòng thiếu vitamin E.
- Dùng tại chỗ để làm ẩm da và ngăn tác dụng của tia UV.
- Phòng sảy thai, vô sinh, thiếu năng tạo tinh trùng.
- Rối loạn kinh nguyệt, tiền mãn kinh.
- Cận thị.
- Trị thiếu máu tiêu huyết và chảy máu tâm thất ở trẻ đẻ non.

### 2.3.7. Chống chỉ định

Tiêm IV → độc gan, thận, phổi, hệ tạo máu.

### 2.3.8. Cách dùng – liều dùng

*Dạng dùng :*

- Viên bao, nang: 100, 200, 400, 500mg.
- Ống tiêm 500mg/ml.

*Cách dùng – liều dùng*

PO : 100 – 500mg/ngày

IM : 1 – 2mg/kg

## 3. CÁC VITAMIN TAN TRONG NƯỚC

### 3.1. VITAMIN B<sub>1</sub> (Thiamin)

Bevitin, Benerva.

#### 3.1.1. Nguồn gốc

- Thiên nhiên: → động vật : thịt heo, gan, thận, lòng đỏ trứng.  
→ thực vật : mầm lúa, men bia, cám gạo.
- Nội sinh : vi sinh vật trong ruột tổng hợp .
- Tổng hợp : từ năm 1936.

#### 3.1.2. Tác dụng

- Tham gia chuyển hóa carbonhydrat.
- Tăng tổng hợp acetylcholin cần cho dẫn truyền thần kinh.

#### 3.1.3. Dược động học

- Hấp thu : tốt qua đường tiêu hóa.
- Phân bố : mô cơ và mô thần kinh.
- Thải trừ : thận.

#### 3.1.4. Triệu chứng thiếu

- Nhẹ: chán ăn, vọp bẻ, dị cảm, dễ bị kích thích.
- Nặng : ảnh hưởng đến tim mạch (Beri-Beri ướt) hoặc thần kinh (Beri-Beri khô)
  - Beri-Beri ướt: suy tim lưu lượng cao và phù (phù phổi, phù ngoại biên) → xảy ra ở đối tượng hoạt động thể lực nặng và ăn nhiều glucid.
  - Beri-Beri khô: đau, mất phản xạ, viêm thần kinh, liệt, teo cơ, mê sảng → xảy ra ở đối tượng ít hoạt động và ăn ít glucid.

#### 3.1.5. Chỉ định

- Chữa bệnh Beri-Beri.
- Phòng thiếu vitamin B<sub>1</sub>.

- Đau nhức, đau lưng, đau thần kinh hông, đau thần kinh sinh ba.

### **3.1.6. Chống chỉ định**

Tiêm IV (sốc → ngừng hô hấp và ngừng tim).

### **3.1.7. Cách dùng –liều dùng**

*Dạng dùng :*

- Viên nén, bao: 50, 100, 250mg.

- Ống tiêm 100, 200mg/ml.

*Cách dùng – liều dùng*

- Phòng bệnh : 50 – 100mg/ngày

- Trị bệnh :

PO → 250 – 500mg/ngày

IM → 100mg/ngày

- Đau nhiều dùng liều cao: 500 – 1.000mg/ngày

## **3.2. VITAMIN B<sub>2</sub> (Riboflavin, Vactoflavin)**

Beflavin

### **3.2.1. Nguồn gốc**

- Thiên nhiên: cám, sữa, sản phẩm từ sữa, men bia, thịt, lòng trắng trứng.

- Nội sinh : vi sinh vật ruột tổng hợp nhiều hơn thức ăn đưa vào.

- Tổng hợp : năm 1935

Vitamin B<sub>2</sub> dự trữ ở gan, tim, thận → ít thiếu B<sub>2</sub>

### **3.2.2. Tác dụng**

- Tham gia chuyển hóa glucid, lipid và protid.

- Dinh dưỡng da và niêm mạc.

### **3.2.3. Dược động học**

- Hấp thu : tốt qua ruột.

- Phân bố : tích trữ tim, gan, thận.

- Thải trừ : nước tiểu và phân.

### **3.2.4. Triệu chứng thiếu**

- Rối loạn tiêu hóa.

- Cương tụ kết mạc, viêm giác mạc.

- Viêm lưỡi, loét môi, viêm da tầng tiết bã nhờn.

- Thiếu máu.

### **3.2.5. Chỉ định**

- Dùng trong tổn thương mắt, da, niêm mạc.

- Thường phối hợp với vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>.

### **3.2.7. Cách dùng – liều dùng**

*Dạng dùng :*

- Viên nén 1mg, 5mg, 10mg.

- Ống tiêm 10mg.

- Thuốc nhỏ mắt 0,01 – 0,1%.

*Cách dùng – liều dùng*



- PO : 5 – 30mg/ngày.
- IM : 3 – 5mg/ngày.
- Nhỏ mắt: 1 giọt/ lần × 2 – 3 lần/ngày

### 3.3. VITAMIN B<sub>3</sub> (Niacin, vitamin PP)

*Nicobion.*

Niacin là tên chung để gọi acid nicotinic và dẫn xuất của acid nicotinic (nicotinamid).

Acid nicotinic : có nhiều trong thực vật.

Nicotinamid : có nhiều trong động vật.

#### 3.3.1. Nguồn gốc

- Thiên nhiên : gan, thận, thịt, cá, ngũ cốc, men bia, rau xanh, hạt đậu.

- Nội sinh :

Vi sinh vật trong ruột.

Trong mô : Tryptophan  $\xrightarrow{B_6}$  Niacin .

#### 3.3.2. Tác dụng

- Là coenzym xúc tác phản ứng oxy hoá khử trong hô hấp tế bào.
- Tham gia chuyển hóa glucid, lipid và protid.
- Acid nicotinic làm giảm LDL và tăng HDL, làm giãn mạch ngoại biên.

#### 3.3.3. Dược động học

- Hấp thu : dễ dàng qua đường uống.
- Phân bố : trong tất cả các mô, dự trữ ở gan.
- Thải trừ : thận.

#### 3.3.4. Triệu chứng thiếu

- Nhe : chán ăn, suy nhược, đau họng, viêm lưỡi, viêm họng.
- Nặng: bệnh pellagra với 3 dấu hiệu đặc trưng:
  - Viêm da : kiểu đối xứng sạm da, da khô, tróc vảy.
  - Tiêu chảy : có thể nặng → teo nhung mao ruột.
  - Sa sút trí tuệ : lẩn, nhớ kém, ảo giác, tâm thần.

#### 3.3.5. Chỉ định

- Trị bệnh pellagra.
- Phòng thiếu niacin.
- Rối loạn tiêu hóa, rối loạn thần kinh.
- Acid nicotinic liều cao (500mg/lần × 3 – 4 lần/ngày) trị chứng tăng lipid huyết, tăng cholesterol huyết, xơ động mạch.

#### 3.3.6. Chú ý

Acid nicotinic liều cao gây giãn mạch ngoại biên → da đỏ bừng, kích thích dạ dày, ngứa.

- Khắc phục :

- Bắt đầu liều thấp.
- Tăng liều từ từ.
- Uống sau bữa ăn.
- Uống 325mg aspirin 30' trước khi uống niacin (giảm prostaglandin).

### 3.3.7. Cách dùng –liều dùng

Niacin được tính bằng đơn vị NE, 1 NE = 1mg Niacin

*Dạng dùng :*

- Viên nén, nang: 50mg, 500mg.
- Ống tiêm 100mg/ml.
- Cồn ngọt 50mg/5ml.

*Cách dùng – liều dùng*

- Phòng bệnh PO : 50 – 200mg/ngày.
- Trị bệnh PO : 200 – 500mg/ngày.  
IM, IV chậm : 500mg chia liều nhỏ.
- Trẻ em : 1/3 – 1/2 liều dùng người lớn.

### 3.4. VITAMIN B<sub>5</sub> (Acid panthothenic)

Bepanthène.

#### 3.4.1. Nguồn gốc

Có nhiều trong lòng đỏ trứng, thận, gan, thịt bò, men bia, bắp cải.

#### 3.4.2. Tác dụng

- Là thành phần cấu tạo coenzym A → tân tạo glucid, phân hủy acid béo, tổng hợp steroid, hormon vỏ thượng thận.
- Sản sinh mô biểu bì → giúp lành sẹo.
- Ổn định hoạt tính protein.

#### 3.4.3. Dược động học

- Hấp thu : tốt qua tiêu hóa.
- Phân bố : trong các mô, không bị phân hủy trong cơ thể.
- Thải trừ : thận.

#### 3.4.4. Triệu chứng thiếu

Thoái hóa thần kinh cơ và thiếu năng vỏ thượng thận: mệt mỏi, nhức đầu, rối loạn giấc ngủ, buồn nôn, ói, đau bụng, đầy hơi, co thắt cơ.

#### 3.4.5. Chỉ định

- Rối loạn dinh dưỡng móng tay, móng chân, rụng tóc.
- Co giật thời kỳ mang thai.

#### 3.4.6. Cách dùng – liều dùng

*Dạng dùng :*

- Viên nén 25 – 545mg (dạng panthothenat calci).
- Ống tiêm 500mg.

*Cách dùng – liều dùng :*

- PO → A 100 – 400mg/ngày  
E 100 – 150 mg/ngày
- IM, IV → 500 – 1000/ngày × 3lần/tuần × 6 tuần

### 3.5. VITAMIN B<sub>6</sub> (Pyridoxin)

Besivit, Becilan

### 3.5.1. Nguồn gốc

Thịt gà, gan, thận, cá, trứng, ngũ cốc, rau cải và trái cây.

### 3.5.2. Tác dụng

- Tham gia chuyển hóa protid.

- Tham gia chuyển hóa tryptophan  $\xrightarrow{B_6}$  acid nicotinic.

- Tham gia tổng hợp hème.

- Tham gia quá trình chuyển hóa ở não, ảnh hưởng đến hoạt động của hệ thần kinh.

### 3.5.3. Dược động học

- Hấp thu : tốt qua đường uống.

- Phân bố : phần lớn khắp cơ thể.

- Thải trừ : thận.

### 3.5.4. Triệu chứng thiếu

- Nhẹ → Da : viêm da tăng tiết bã nhờn, viêm lưỡi, khô nứt môi.

Thần kinh : suy nhược, dễ bị kích thích.

- Nặng → Viêm thần kinh ngoại biên, thiếu máu, co giật.

### 3.5.5. Chỉ định

- Phòng và điều trị thiếu B<sub>6</sub>.

- Ngăn ngừa các rối loạn ở hệ thần kinh do một số thuốc gây ra như isoniazid...

- Co giật, thiếu máu, chóng nôn.

### 3.5.6. Chú ý

- Không nên phối hợp với levodopa.

- Quá liều (2 - 10g) : bồn chồn về đêm, mất điều hòa, vụng về, tê cứng tay chân → ngừng thuốc triệu chứng này hết.

### 3.5.7. Cách dùng – liều dùng

*Dạng dùng*

- Viên nén 10, 50, 100, 250mg.

- Ống tiêm 100mg/ml, 250mg/ml.

*Cách dùng – liều dùng*

PO, IM, IV : 50 – 250 mg/ngày, cũng có khi cần đến 600mg/ngày.

## 3.6. VITAMIN B<sub>8</sub> ( Biotin – vitamin H )

### 3.6.1. Nguồn gốc

- Thiên nhiên: gan bò, sữa bò, cá, lòng đỏ trứng, khoai tây, chuối,

- Nội sinh : vi khuẩn ruột tổng hợp.

- Tổng hợp : năm 1944.

### 3.6.2. Tác dụng

- Tham gia chuyển hóa lipid, glucid và acid amin.

- Dinh dưỡng da và niêm mạc.

### 3.6.3. Triệu chứng thiếu

- Da : viêm da, viêm lưỡi, đau cơ, tuyến mỡ ở da bài tiết nhiều mỡ.

- Tóc : rụng tóc.

### 3.6.5. Chỉ định

- Trị bệnh ngoài da : tăng tiết bã nhờn, khô bong da, mụn trứng cá.
- Viêm lưỡi, rối loạn tiêu hóa, rụng tóc.

### 3.6.6. Cách dùng –liều dùng

#### Dạng dùng

- Viên nén 5mg
- Ống tiêm 5mg/ml.

#### Cách dùng – liều dùng

A → PO : 2 – 4 viên/ngày

IM : 1 – 4 ống/ngày

E → PO : 1 – 2 viên/ngày

IM : 1 ống/ngày

Dùng đến 40mg/ngày không thấy tác dụng phụ

### 3.6.7. Chú ý

Ăn lòng trắng trứng trong thời gian dài gây thiếu biotin (avidin trong lòng trắng trứng + biotin tạo thành phức hợp gây cản trở hấp thu B<sub>8</sub>).

### 3.7. VITAMIN C (Acid ascorbic)

Upsa C, Iaroscorbin, C 1000

#### 3.7.1. Nguồn gốc

- Có trong hầu hết rau cải tươi, trái cây xanh chua, có ít trong thịt.
- Tổng hợp hóa học năm 1933

#### 3.7.2. Tác dụng

- Chống oxy hoá mạnh.
- Tổng hợp collagen, proteoglycan để tạo mô liên kết trong xương, răng và nội mô mạch máu.
- Chuyển hóa lipid, glucid và protid.
- Ngăn thành lập nitrosamin.
- Tham gia chuyển hóa Fe, acid folic và methemoglobin.
- Tổng hợp kháng thể.

#### 3.7.3. Dược động học

- Hấp thu : tốt qua niêm mạc ruột.
- Phân bố : các mô, đặc biệt tuyến yên, thượng thận, gan, cơ bắp, não và bạch cầu.
- Thải trừ : thận.

#### 3.7.4. Triệu chứng thiếu

- Giai đoạn đầu : bệnh scorbut (xuất huyết dưới da, khớp xương và chân răng, vết bầm thịt, sưng nướu răng, răng dễ rụng, vết thương chậm lên sẹo).
- Giai đoạn cuối : phù, giảm tiểu, chảy máu não rồi chết.

#### 3.7.5. Triệu chứng thừa

- Liều < 1g/ngày : an toàn.
- Liều > 1g/ngày gây các tác hại sau:
  - Kích thích dạ dày, đầy hơi, tiêu chảy (PO).
  - Suy thận nặng, tích tụ oxalat ở thận, loạn nhịp tim (tiêm).

- Tan máu ở người thiếu men G<sub>6</sub>PD.

### **3.7.6. Chỉ định**

- Trị bệnh scorbut.
- Phòng thiếu vitamin C.
- Tăng sức đề kháng cho cơ thể.

### **3.7.7. Chống chỉ định**

- Trên 1g/ngày
- Thiếu men G<sub>6</sub>PD
- Sỏi thận

### **3.7.8. Cách dùng – liều dùng**

#### *Dạng dùng*

- Viên nén, nang, sủi bọt: 50mg đến 1000mg
- Ống tiêm 100, 500, 1000mg

#### *Cách dùng – liều dùng*

- Phòng ngừa : PO/IM 100mg/ngày
- Điều trị : PO/IM 500 – 1000mg/ngày

## **B. DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN**

### **MỤC TIÊU BÀI HỌC**

1. Trình bày được vai trò của nước trong cơ thể, định nghĩa, phân loại dung dịch tiêm truyền và các chế phẩm thay thế huyết tương.
2. Kể được tính chất, tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, bảo quản các hóa dược pha dung dịch tiêm truyền và các chế phẩm thay thế huyết tương.

### **NỘI DUNG**

#### **I. ĐẠI CƯƠNG**

##### **1.1. VAI TRÒ CỦA NƯỚC TRONG CƠ THỂ**

Nước chiếm 70% trọng lượng cơ thể được phân bố 50% trong các tế bào và 20% ở ngoài tế bào (5% ở huyết tương, 15% ở khoảng gian bào). Huyết tương chứa những thành phần rất quan trọng hòa tan trong nước như chất dinh dưỡng, chất điện giải ...

Khi cơ thể bị mất máu hoặc bị tiêu chảy làm mất nhiều nước, gây ra những rối loạn sinh lý, cần phải sử dụng các dịch truyền để bù nước, cung cấp dinh dưỡng, bổ sung chất điện giải là một trong những biện pháp hữu hiệu trước tiên để lập lại thăng bằng cho cơ thể.

##### **1.1. ĐỊNH NGHĨA DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN**

Dung dịch tiêm truyền là những dung dịch thuốc vô khuẩn, không có chí nhiệt tố, dùng để tiêm với khối lượng lớn vào cơ thể, phần lớn được truyền nhỏ giọt vào tĩnh mạch.

###### **1.1.1. Phân loại**

1. Các dung dịch bù nước, chất điện giải: dung dịch Natri clorid 0,9%, 3%, 10%, 30%; Kali clorid 2%, Ringer lactat ...
2. Dung dịch chống toan huyết: dung dịch Natri hydrocarbonat 1,4% ...
3. Dung dịch cung cấp chất dinh dưỡng cho cơ thể: dung dịch Glucose 5%, 20%, 30%; Moriamin, Alvesin, Nutrisol, Evasol, Cavaplasma, Intralipid ...

4. Dung dịch thay thế huyết tương để duy trì huyết áp, chống trụy tim mạch: Dextran, Subtosan, Plasma

### **1.1.2. Những chú ý khi sử dụng dung dịch tiêm truyền**

Khi dùng dung dịch tiêm truyền người bệnh có thể bị shock.

Nguyên nhân: có thể do:

- Chất lượng thuốc
- Dây truyền dịch
- Tốc độ truyền
- Cơ địa mẫn cảm ...

Để hạn chế tai biến, khi dùng cần chú ý:

- Kiểm tra thuốc, nhãn, hạn dùng, chất lượng
- Chai có nút đã châm kim không dùng
- Loại ưu trương chỉ tiêm tĩnh mạch
- Khi sử dụng cần cách thủy chai thuốc đến 37 – 38° C (Plasma, Subtosan).
- Theo dõi bệnh nhân suốt thời gian truyền dịch để phát hiện và xử lý kịp thời khi bệnh nhân bị shock.

## **2. CÁC THUỐC THƯỜNG DÙNG**

### **2.1. NATRI CLORID**

**NaCl**

#### **2.1.1. Tác dụng**

- Natri clorid là thành phần cơ bản nhất trong các chất điện giải của cơ thể, đặc biệt là trong máu, có vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh quá trình thẩm thấu và khuếch tán các chất trong cơ thể.
- Dùng ngoài có tác dụng sát trùng.

#### **2.1.2. Chỉ định**

Pha dung dịch tiêm truyền để bù nước và điện giải trong các trường hợp mất máu mất nước nhiều do chấn thương, phẫu thuật, chuẩn bị phẫu thuật, tiêu chảy, nôn, tắc ruột, liệt ruột cấp.

Pha dung dịch để lau rửa các vết thương, vết loét, súc miệng khi bị viêm họng ...

#### **2.1.3. Liều dùng**

- Mất máu, mất nước: tiêm dưới da hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 200-500 ml dung dịch 0,9%.
- Natri huyết giảm, tắc ruột cấp, liệt ruột sau phẫu thuật: tiêm tĩnh mạch chậm 10 – 20 ml dung dịch 10%, sau vài giờ lại tiêm tiếp với liều như trên.

#### **2.1.4. Chống chỉ định**

- Người bị phù nề, tăng huyết áp.
- Dung dịch ưu trương không tiêm bắp, tiêm dưới da.

### **2.2. KALI CLORID**

**KCl**

#### **2.2.1. Tác dụng**

$K^+$  cần cho hiện tượng co cơ và chức năng ở màng tế bào, tăng thải trừ natri clorid, lợi tiểu.

### 2.2.2. Chỉ định

- Phòng và trị các trường hợp cơ thể bị thiếu hụt kali hoặc giảm kali-huyết như nhược cơ, hạ huyết áp, rối loạn cotim, tiêu chảy.
- Dùng thay muối ăn cho bệnh nhân phải ăn nhạt để giảm lượng natri

### 2.2.3. Liều dùng

- Uống 2 – 12 g/ngày cho người lớn : 3 – 4 lần vào các bữa ăn.
- Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong trường hợp cấp cứu do giảm kali-huyết dung dịch 2%, liều lượng theo chỉ định của bác sĩ điều trị.

### 2.2.4. Chống chỉ định

Suy thận cấp hoặc mạn kèm tiêu ít, bệnh Addison, toan huyết do đái tháo đường.

### 2.2.5. Chú ý

Khi dùng kali clorid cần kiểm tra tim mạch và lượng kali-huyết.

## 2.3 DUNG DỊCH RINGER LACTAT

### 2.3.1. Thành phần

Natri clorid 6,00 g	Kali clorid 0,40 g
Calci clorid 0,40 g	Natri lactat 3,10 g
Nước vd 1000 ml	

### 2.3.2. Tác dụng

Dung dịch ion đảm bảo sự tái cân bằng nước, các chất điện giải, ion lactat ( $CH_3CHOHCOO^-$ ) chuyển hóa nhanh thành  $HCO_3^-$  góp phần điều hòa sự cân bằng acid-base của huyết tương.

### 2.3.3. Chỉ định

Bù nước, chất điện giải trong các trường hợp tiêu chảy, bỏng nặng ... nhất là trong và sau phẫu thuật.

### 2.3.4. Liều dùng

Người lớn truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 500 – 1000 ml

Trẻ em nặng 2 – 10 kg truyền 125 ml; 11 – 40 kg truyền 350 ml.

## 2.4. NATRI HYDROCARBONAT

### $NaHCO_3$

### 2.4.1. Tác dụng

Liều trên 2 g, uống sau bữa ăn: trung hòa acid dịch vị

Liều dưới 2 g, uống trước bữa ăn: tăng tiết dịch vị

Dung dịch 1,4% là một chất kiềm hóa cung cấp các ion  $Na^+$  và  $HCO_3^-$  góp phần điều hòa cân bằng acid-base của huyết tương.

### 2.4.2. Chỉ định và liều dùng

Chống toan huyết trong bệnh đái đường hoặc do nguyên nhân ngộ độc thuốc, ngộ độc thức ăn: tùy theo yêu cầu đối với người bệnh truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm 500 – 1000 ml dung dịch 1,4%.

Chữa chứng chậm tiêu, khó tiêu do thiếu acid dịch vị: uống trước bữa ăn 0,50 – 1,50 g/lần, ngày uống 1 – 2 lần, dạng thuốc bột.

### **2.4.3. Tác dụng phụ**

Uống: gây đầy bụng do giải phóng CO<sub>2</sub>.

Tiêm truyền tĩnh mạch: gây nhiễm kiềm hóa (nếu dùng kéo dài)

### **2.4.4. Chống chỉ định**

Bị mất lượng lớn Cl<sup>-</sup>, giảm clor-huyết, đang dùng thuốc lợi tiểu gây nhiễm kiềm (Spironolacton).

### **2.4.5. Chú ý**

Dùng rất thận trọng với người bị suy tim, suy hô hấp, cao huyết áp, tổn thương chức năng thận, phù nề.

## **2.5. GLUCOSE**

### **D-glucose, Dextrose**

#### **2.5.1. Tác dụng**

- Cung cấp năng lượng cho cơ thể để duy trì sự sống: 1 g glucose cho 4 kcal.
- Tăng khả năng chống độc của gan khi cơ thể bị nhiễm độc, nhiễm khuẩn.
- Lợi tiểu nhẹ

#### **2.5.2. Chỉ định**

- Trợ lực cơ thể khi bị mất máu, mất nước, trụy tim mạch, nhiễm độc, nhiễm khuẩn.
- Bệnh về đường tiêu hóa, không ăn uống được.
- Phối hợp với xanh methylen để giải độc khi bị ngộ độc cyanid.

#### **2.5.3. Liều dùng**

- Mất máu, mất nước nhiều, trụy tim mạch, nhiễm khuẩn, ngộ độc cyanid: truyền tĩnh mạch 200 – 500 ml dung dịch glucose 5%.
- Ngộ độc thuốc (thuốc mê, thuốc ngủ, asen, insulin ...), nhiễm khuẩn cấp, viêm gan, xơ gan: tiêm tĩnh mạch chậm 20 – 100 ml dung dịch glucose 20% - 30% /lần.

#### **2.5.4. Chống chỉ định**

Tiêm bắp, tiêm dưới da các dung dịch glucose 10%, 20%, 30%.

## **2.6. ALVESIN**

### **2.6.2. Thành phần**

Chai 500 ml có 8 amino acid cần thiết (leucin, isoleucin, lysin, methionin, phenylalanin, threonin, tryptophan, alanin) và một số amino acid khác (glycin, arginin, acid aspartic, acid glutamic, histidin), một số chất khoáng (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Mg<sup>+2</sup>, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), sorbitol.

### **2.6.3. Tác dụng**

Cung cấp acid amin và một số ion cho cơ thể.

### **2.6.4. Chỉ định**

Cơ thể bị thiếu hụt protein do rối loạn hấp thu protid, bỏng nặng, người bệnh không ăn uống được, trẻ em bị suy dinh dưỡng.

### **2.6.5. Liều dùng**

Người lớn: truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm 500 ml/ngày.

Trẻ em: 25 – 50 ml/kg/ngày.

### **2.6.6. Chống chỉ định**

Tăng kali huyết, suy thận nặng.



## **2.7. DEXTRAN**

### **Rheomacrodex**

#### **2.7.1. Nguồn gốc**

Dextran là một polysaccarid có phân tử lượng lớn từ 40000 - 70000 đơn vị carbon. Được chế từ đường saccarose nhờ sự hoạt động của một số loài vi khuẩn như *Leuconostoc mesenteroides* hoặc *Leuconostoc dextranum*. Thường dùng Dextran có phân tử lượng 40000 đơn vị carbon (Dextran-40) và Dextran có phân tử lượng 70000 đơn vị carbon.

#### **2.7.2. Tác dụng**

Do dung dịch Dextran có độ nhớt cao nên có tác dụng duy trì áp lực động mạch, đảm bảo cho sự lưu thông tuần hoàn, không có tác dụng dinh dưỡng.

#### **2.7.3. Chỉ định**

Thay thế huyết tương trong các trường hợp mất máu nhiều do sinh đẻ, phẫu thuật, tai nạn, xuất huyết nặng, bỏng nặng ...

#### **2.7.4. Liều dùng**

Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm (không quá 60 giọt trong 1 phút), trung bình người lớn: 500 – 1500 ml dung dịch 6% hoặc 10%; trẻ em: 10 – 20 ml/kg/ngày.

#### **2.7.5. Chống chỉ định**

Cao huyết áp do thận, xuất huyết não, suy tim, viêm thận.

#### **2.7.6. Chú ý**

Nếu thấy dung dịch Dextran bị vẩn đục thì đun nóng cho trong, nếu trong suốt có thể dùng được, nếu vẫn đục thì phải bỏ.

## **2.8. HUYẾT TƯƠNG KHÔ**

### **Normal Human Plasma, Plasma sec.**

#### **2.8.1. Nguồn gốc**

Plasma sec là huyết tương người vô khuẩn điều chế bằng cách thu phần lỏng máu toàn phần, bào chế dạng đông khô.

#### **2.8.2. Tác dụng**

Thay thế huyết tương trong các trường hợp.

#### **2.8.3. Chỉ định**

Cấp cứu khi mất máu nhiều do phẫu thuật, tai nạn, shock do chấn thương, bỏng, các trường hợp giảm protein-huyết.

#### **2.8.4. Liều dùng**

Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm 500 – 1000 ml/ngày hay hơn tùy từng trường hợp và chỉ định. Dạng bột đông khô, đựng trong chai 500 ml, kèm một chai nước cất pha tiêm để pha thành dung dịch khi dùng.

#### **2.8.5 Tác dụng phụ**

Dị ứng, mẩn ngứa.

#### **2.8.6. Chống chỉ định**

Viêm màng trong tim, viêm nghẽn tĩnh mạch, viêm thận cấp, xuất huyết não.

## **Bài 11. THUỐC KHÁNG SINH – KHÁNG NẤM – KHÁNG LAO**

### **GIỚI THIỆU**

Bài 11 bài giới thiệu tổng quan về thuốc kháng sinh - kháng nấm - kháng lao để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào việc tư vấn, hướng dẫn cách dùng thuốc kháng sinh - kháng nấm - kháng lao an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh.

### **MỤC TIÊU HỌC TẬP**

#### **1. Kiến thức**

- 1.1. Trình bày được các vấn đề đại cương về kháng sinh.
- 1.2. Trình bày được tính chất chung của các nhóm kháng sinh tiêu biểu thường được sử dụng trong điều trị và các vấn đề liên quan đến sử dụng kháng sinh.
- 1.3. Nêu được tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ, cách dùng, liều dùng các thuốc kháng sinh thông dụng.
- 1.4. Phân loại được các thuốc điều trị nấm.
- 1.5. Trình bày tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, cách dùng, liều dùng của các nhóm thuốc kháng nấm thông dụng.
- 1.6. Trình bày sơ lược về bệnh, cách phân loại thuốc và nguyên tắc sử dụng thuốc chống lao – phong.
- 1.7. Nêu được cơ chế tác dụng, dược động học, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, cách dùng – liều dùng các thuốc điều trị lao – phong kinh điển.

#### **2. Kỹ năng:**

- 2.1. Mô tả được các thuốc trong nhóm.
- 2.2. Áp dụng được kiến thức đã học trong hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

#### **3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm**

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

### **NỘI DUNG**

#### **1. Thuốc kháng sinh**

- 1.1. Đại cương
- 1.2. Các nhóm kháng sinh chính

#### **2. Thuốc kháng nấm**

- 2.1. Đại cương
- 2.2. Thuốc kháng nấm toàn thân
- 2.3. Thuốc kháng nấm tại chỗ

#### **3. Thuốc điều trị lao - phong**

- 3.1. Thuốc điều trị lao
- 3.2. Thuốc điều trị phong

## A- THUỐC KHÁNG SINH

### 1. ĐẠI CƯƠNG

#### 1.1. ĐỊNH NGHĨA

Kháng sinh là những chất có nguồn gốc sinh học (do vi sinh vật tiết ra) hoặc những chất hóa học bán tổng hợp, tổng hợp với nồng độ rất thấp có khả năng đặc hiệu kìm hãm sự phát triển hoặc diệt được vi khuẩn.

#### 1.2. PHỔ KHÁNG KHUẨN

Do kháng sinh có tác dụng theo cơ chế đặc hiệu nên mỗi kháng sinh chỉ có tác dụng trên một số chủng vi khuẩn nhất định, gọi là phổ kháng khuẩn của kháng sinh.

#### 1.3 TÁC DỤNG TRÊN VI KHUẨN

Kháng sinh ức chế sự phát triển của vi khuẩn, gọi là *kháng sinh kìm khuẩn*; kháng sinh huỷ hoại vĩnh viễn được vi khuẩn gọi là *kháng sinh diệt khuẩn*.

Tác dụng kìm khuẩn và diệt khuẩn thường phụ thuộc vào nồng độ. Tỷ lệ MBC/ MIC > 4, kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn; tỷ lệ gần bằng 1 kháng sinh được xếp vào loại diệt khuẩn.

MBC: nồng độ diệt khuẩn tối thiểu. MIC: nồng độ kìm khuẩn tối thiểu.

#### 1.4. PHÂN LOẠI

##### *Kháng sinh diệt khuẩn:*

- ◆ Nhóm  $\beta$  lactam (các penicilin và các cephalosporin).
- ◆ Fosfomycin.
- ◆ Nhóm aminosid hay aminoglycosid.
- ◆ Nhóm peptid.
- ◆ Nhóm quinolon.

##### *Kháng sinh kìm khuẩn:*

- ◆ Nhóm phenicol.
- ◆ Nhóm tetracyclin.
- ◆ Nhóm macrolid.
- ◆ Nhóm sulfamid.

#### 1.5. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA KHÁNG SINH

##### 1.5.1. Tác động trên thành/vách tế bào vi khuẩn

Ức chế sự tổng hợp peptidoglycan là thành phần tham gia cấu tạo vách tế bào vi khuẩn, đảm bảo tính vững chắc của tế bào vì vậy rất cần thiết 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.

Vách vi khuẩn gram (+) có mạng lưới peptidoglycan dày từ 50 - 100 phân tử, lại ở ngay bề mặt tế bào nên dễ bị tấn công. Còn ở vi khuẩn gram (-) vách chỉ dày 1 - 2 phân tử nhưng lại được che phủ ở lớp ngoài cùng một vỏ bọc lipopolysaccharid như 1 hàng rào không thấm kháng sinh, muốn có tác dụng, kháng sinh phải khuếch tán được qua ống dẫn (pores) của màng ngoài như amoxicilin và một số cephalosporin.

Các kháng sinh tác động lên vi khuẩn theo cơ chế này: nhóm  $\beta$  lactam, fosfomycin, nhóm peptid (vancomycin, bacitracin).

##### 1.5.2. Tác động trên màng sinh chất

Màng sinh chất là nơi trao đổi giữa tế bào vi khuẩn với môi trường bên ngoài. Các kháng sinh tác động lên màng sinh chất làm thay đổi tính thấm chọn lọc của màng (đối với các ion  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ ,  $K^{+}$ ) gây rối loạn quá trình trao đổi chất giữa tế bào vi khuẩn và môi trường làm vi khuẩn bị tiêu diệt.

Các kháng sinh tác động theo cơ chế này: polimyxin, amphotericin B.

### **1.5.3. Tác động lên quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn**

Kháng sinh gắn vào các tiểu đơn vị 30S (tetracyclin) hoặc 50S (chloramphenicol, macrolid, licosamid) của ribosom làm gián đoạn quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn nên có tác dụng kìm khuẩn.

Kháng sinh 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: nhóm aminosid.

### **1.5.4. Ức chế tổng hợp acid nucleic**

Quá trình tổng hợp acid nucleic diễn ra qua hai giai đoạn: Giai đoạn tháo chuỗi xoắn kép của phân tử AND để thực hiện việc sao mã và giai đoạn phiên mã chuyển thông tin từ phân tử AND cho ARN<sub>m</sub>. Nhóm Quinolon tác động lên giai đoạn sao mã còn rifampicin tác động lên giai đoạn phiên mã làm ức chế quá trình tổng AND của vi khuẩn nên vi khuẩn bị tiêu diệt.

### **1.5.5. Kháng chuyển hóa**

Acid folic cần cho sự tồn tại và phát triển của vi khuẩn. Các kháng sinh nhóm sulfamid ức chế cạnh tranh quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn nên kìm hãm sự phát triển của vi khuẩn.

## **1.6. SỰ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH**

### **1.6.1. Thế nào là vi khuẩn kháng kháng sinh**

Vi khuẩn được coi là kháng kháng sinh 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.

### **1.6.2. Kháng thuốc tự nhiên**

Là tính kháng thuốc vốn có của một số vi khuẩn đối với một số kháng sinh. Vi khuẩn đã có tính kháng từ trước khi tiếp xúc với kháng sinh.

Ví dụ: vi khuẩn gram (-) luôn kháng với vancomycin và một số penicillin. *E.coli* không chịu tác động của erythromycin.

### **1.6.3. Kháng thuốc mắc phải**

Vi khuẩn đang nhạy cảm với kháng sinh, sau một thời gian tiếp xúc trở thành không nhạy cảm nữa.

Vi khuẩn kháng kháng sinh có thể phát triển sự kháng chéo với kháng sinh trong cùng họ. Người lần đầu nếu nhiễm vi khuẩn đã kháng kháng sinh, mặc dầu chưa dùng kháng sinh bao giờ đã có kháng kháng sinh ngay.

Loại kháng mắc phải thường là do dùng kháng sinh không đúng liều hoặc lạm dụng thuốc, đang gây một trở ngại rất lớn cho việc điều trị.

### **1.6.4. Cơ chế kháng thuốc**

*Tạo enzym phân hủy thuốc hoặc biến đổi kháng sinh:* vi khuẩn tạo ra  $\beta$  lactamase phá hủy cấu trúc kháng sinh nhóm  $\beta$  lactam. Chloramphenicol bị phá hủy cấu trúc làm mất hoạt tính do vi khuẩn tiết ra enzym acetyl transferase.

*Thay đổi tính thấm của màng* làm cho thuốc không xâm nhập vào tế bào vi khuẩn được: Các aminosid 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 aminosid. 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.

*Thay đổi điểm tác động*: vi khuẩn thay đổi vị trí receptor gắn với thuốc như thay đổi PBP là vị trí gắn của penicillin nên kháng sinh không gắn vào được receptor và không tiêu diệt được vi khuẩn. Các vi khuẩn kháng macrolid do thay đổi các receptor trên tiểu đơn vị 50S.

*Thay đổi con đường chuyển hóa*: vi khuẩn đề kháng với nhóm sulfamid bằng cách tạo ra cách mới tổng hợp acid folic mà không cần sử dụng PABA.

## 2. CÁC NHÓM KHÁNG SINH CHÍNH

### 2.1. NHÓM $\beta$ - LACTAM

#### 2.1.1. Đại cương về nhóm $\beta$ – lactam

- *Cơ chế tác dụng*

Các  $\beta$  lactam ức chế tạo vách tế bào vi khuẩn, làm ly giải hoặc biến dạng vi khuẩn. Là kháng sinh diệt khuẩn.

- *Tác dụng phụ*

Dị ứng: mề đay, sốt, mẩn ngứa, ngoại ban, nguy hiểm nhất là sốc phản vệ. Nhóm cephalosporin ít gây dị ứng hơn so với nhóm penicillin.

Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy, viêm ruột kết màng giả, loạn khuẩn ruột.

Viêm tĩnh mạch huyết khối, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu.

Liều cao ở người suy thận: chóng mặt, co giật.

- *Chống chỉ định*

Dị ứng với penicillin và cephalosporin (cần thử trước khi tiêm).

Thận trọng với người suy thận.

#### 2.1.2. Phân nhóm Penicillin

- ◆ *Nguồn gốc và Cấu tạo chung*

Trong sản xuất công nghiệp, lấy từ *Penicillium notatum* hoặc *Penicillium chrysogenum*. Nhiều năm sau đó kháng sinh đã được sinh tổng hợp bằng phương pháp lên men kỹ nghệ với hiệu suất cao cũng như bán tổng hợp để cho các dẫn chất mới.

- ◆ *Các nhóm thuốc*

#### Penicillin tự nhiên: Penicilin G và Penicilin V

- *Phổ kháng khuẩn*

Phổ hẹp chủ yếu tác dụng trên vi khuẩn gram dương

- Cầu khuẩn Gr (+): liên cầu (nhất là loại  $\beta$  tan huyết), phế cầu và tụ cầu không sản xuất penicilinase.
- Trục khuẩn Gr (+): ái khí (trục khuẩn than, *subtilis*, bạch hầu) và yếm khí (clostridium hoại thư sinh hơi).
- Xoắn khuẩn, đặc biệt là xoắn khuẩn giang mai (*Treponema pallidum*).
- Cầu khuẩn Gr (-): lậu cầu, màng não cầu; không tác động trên trục khuẩn gram (-).

- *Dược động học*

- Hấp thu: Penicilin G bị mất hoạt tính bởi dịch vị, dùng qua đường tiêm chủ yếu là tiêm bắp; Penicilin V bền với acid dạ dày nên chủ yếu dùng qua đường uống, thức ăn làm giảm hấp thu Penicilin V.
- Phân bố: Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 60 – 80%, phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Bình thường thuốc qua hàng rào máu não 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 thận.
  - *Chỉ định*  
Các bệnh nhiễm khuẩn thông thường ở các khuẩn nhạy cảm như: nhiễm trùng tai mũi họng, nhiễm trùng phổi, thận, tiết niệu, viêm nội tâm mạc, bệnh than, lậu, giang mai.
  - *Chế phẩm - Liều dùng*  
Penicilin G (Benzyl penicillin): Người lớn: tiêm bắp 3 – 6 triệu IU/ngày x 3 – 4 lần/ngày; trẻ em: tiêm bắp 50.000 – 100.000 IU/kg/ngày x 3 – 4 lần/ngày.  
Benzathyl penicillin (Extencilline) có phổ tương tự Penicilin G, tác dụng kéo dài hơn. Liều: tiêm bắp 1,2 – 2,4 triệu IU/ 15 ngày.  
Penicilin V (Oracilline, Ospen) Người lớn: 2 – 4 triệu IU/ngày x 3 – 4 lần/ngày; trẻ em: 50000 – 400000IU/kg/ngày x 3 lần/ngày.

### **Penicillin nhóm M: Methicillin, Oxacillin, Cloxacillin**

- *Phổ kháng khuẩn*  
Phổ kháng khuẩn và thời gian tác dụng tương tự penicilin G, tác dụng tốt với các khuẩn tiết penicillinase, tác dụng yếu hơn trên các khuẩn không tiết penicillinase.
- *Dược động học*  
Trừ Methicillin, các thuốc khác đều bền với acid dạ dày và hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm giảm hấp thu.
- *Chỉ định*  
Chỉ định cho nhiễm vi khuẩn gr (+) sản xuất penicilinase.
- *Tác dụng phụ*  
Có thể gặp vàng da, ứ mật, viêm thận kẽ, viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối, ức chế tủy xương ở liều cao. Thuốc không dùng cho trẻ sơ sinh và trong thời kì cho con bú
- *Chế phẩm – Liều dùng*  
Methicillin: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 2 - 8g/24h chia làm 4 lần.  
Oxacillin, Cloxacillin: Tiêm bắp hay tĩnh mạch 3 – 6g/ngày chia 4 lần; uống 2 – 4g/ngày, chia 3 – 4 lần.

### **Penicillin nhóm A: Ampicilin, Amoxicilin**

- *Phổ kháng khuẩn*  
Có phổ rộng hơn penicillin G. Trên các khuẩn Gram (+) tác dụng như penicilin G, nhưng có thêm tác dụng trên một số khuẩn Gr (-): *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Hemophilus influenzae*. Bị penicillinase phá hủy.
- *Dược động học*

Không bị dịch vị phá hủy, uống được. Ampicillin hấp thu khoảng 40% - 50%; amoxicilin tới 90% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn ở dạ dày như ampicillin.

○ *Chỉ định*

Nhiễm trùng hô hấp, tai mũi họng, thận, tiết niệu, sinh dục, tiêu hóa, gan mật do các vi khuẩn nhạy cảm.

○ *Chế phẩm – Liều dùng*

- Amoxicilin (*Clamoxyl, Oramox*)

Người lớn: Uống 0,5 – 2g/ ngày, chia 3 - 4 lần. Tiêm: 1g/lần x 2 – 3 lần/24h, tối đa 6g/24h.

Trẻ em: Uống 125 – 250 mg x 3 lần/24h. Tiêm 50 – 100mg/kg/24h, chia 3 -4 lần.

- Amoxicillin + Clavulanic (*Augmentin*)

Mở rộng hoạt phổ do ức chế  $\beta$  lactamase.

Viên 625mg (500mg Amoxicilin + 125mg Clavulanat K).

Viên 1g (875mg Amoxicilin + 125mg Clavulanat K).

Lọ 1,2 g (1g Amoxicilin + 200mg Clavulanat K).

Liều: 625mg – 1g x 2 lần/ngày.

- Ampicillin (*Totapen*)

Người lớn: Uống 0,25 – 1g x 3 – 4 lần/ngày. Tiêm 0,5 – 2g/lần; 4 – 6h tiêm 1 lần.

Trẻ em: 25 – 50 mg/kg/24h, chia 3 – 4 lần.

- Ampicillin + Sulbactam (*Unasyn*)

Mở rộng hoạt phổ do ức chế  $\beta$  lactamase.

Liều thường dùng cho người lớn (IM hoặc IV) 1 – 2g ampicillin + 0,5 – 1 g sulbactam mỗi 6 giờ. Liều dùng phải giảm ở người suy thận.

### **Penicilline kháng *Pseudomonas earuginosa*: Ticarcilline, Piperacillin.**

Sử dụng trong các trường hợp nhiễm trùng nặng ở các chủng còn nhạy cảm.

Ticarcillin (*Ticarpen*): Tiêm 200mg/kg/ngày.

Piperacillin (*Piperillin*): Tiêm 6 - 15 g/ngày.

### **2.1.3. Phân nhóm cephalosporin**

#### **◆ *Nguồn gốc và cấu tạo chung***

Từ nấm *Cephalosporium aeremonium* phân lập được cephalosporin C. Sau đó từ nhân của cephalosporin C, nhiều cephalosporin với hoạt tính kháng khuẩn cao hơn đã được bán tổng hợp.

#### **◆ *Các nhóm thuốc***

#### **Cephalosporin thế hệ 1**

○ *Phổ kháng khuẩn*

Có phổ kháng khuẩn gần với methicilin và penicilin A. Tác dụng tốt trên cầu khuẩn và trực khuẩn gram (+), kháng được penicilinase của tụ cầu nhưng bị cephalosporinase phá hủy. Có tác dụng trên một số khuẩn gram (-) như: Salmonella, Shigella, E.coli, Proteus, Klebsiella, H.influenza.

○ *Dược động học*

Cefalexin, cefadrin, cefadroxil hấp thu tốt qua đường tiêu hóa; cefalotin, cefazolin ít hấp thu qua đường tiêu hóa nên thường dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Phân bố rộng khắp cơ thể, qua được nhau thai và sữa mẹ, ít qua dịch não tủy. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

- *Chỉ định*

Các nhiễm khuẩn thông thường do các khuẩn còn nhạy cảm: nhiễm khuẩn hô hấp, tai mũi họng, đường niệu, sinh dục, nhiễm khuẩn da, mô mềm.

- *Chế phẩm – Liều dùng*

Cefalotin (Keflin) 0,5 – 1g mỗi 4 – 6 giờ, cefazolin (Cefzone) 0,5 – 1g mỗi 6 – 8 giờ. Tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch.

Cefalexin (Keforal, Oracef, Cefacet) 0,5g – 1g x 2 lần/ngày, cefadrin 0,5g – 1g x 2 lần/ngày, cefadroxil (Oracefal, Biodroxil) 0,5 – 1g/lần x 1 – 2 lần/ngày, đường uống.

## **Cephalosporin thế hệ 2**

- *Phổ kháng khuẩn*

Hoạt tính kháng khuẩn tương tự thế hệ 1 nhưng mạnh hơn trên Gr (-); trên Gr (+) kém thế hệ 1, kháng được cephalosporinase. Sự dung nạp thuốc cũng tốt hơn.

- *Dược động học*

Cefaclor, cefuroxim, cefprozil và loracarbef dùng đường uống. Cefamandol, cefoxitin, cefmetazol, cefotetan dùng đường tiêm. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ nhưng không vào được dịch não tủy. Thải trừ qua thận.

- *Chỉ định*

Các nhiễm trùng đề kháng với thế hệ 1 (nhiễm trùng tai mũi họng, phế quản – phổi, nhiễm trùng niệu, da, mô mềm...). Phòng ngừa nhiễm trùng trong phẫu thuật.

- *Chế phẩm – Liều dùng*

*Chế phẩm tiêm:* Cefuroxim (Curoxim) liều 0,750g – 1,5g x 2 – 3 lần/ngày, cefamandol liều 0,5g – 1g x 4 lần/ngày, cefotetan (cefotan, Cefacef) 1 – 2g x 2 lần/ngày, cefoxitin (Mefoxin, Mefoxitin) 1 – 4g/ngày.

*Chế phẩm uống:* Cefuroxim acetyl (Zinnat) 250 - 500 mg x 2 - 3 lần/ ngày, cefaclor (Ceclor) 250 - 500 mg x 2 – 3 lần/ngày

## **Cephalosporin thế hệ 3**

- *Phổ kháng khuẩn*

Trên vi khuẩn Gr (+) tác dụng kém thế hệ 1, nhưng trên các khuẩn Gr (-) thì mạnh hơn. Phổ kháng khuẩn mở rộng đối với trực khuẩn đường ruột, trực khuẩn mũ xanh (ceftazidim, cefoperazon) và vi khuẩn kỵ khí; bền vững với nhiều cephalosporinase hơn so với thế hệ 2.

- *Dược động học*

Các cephalosporin thế hệ 3 (trừ cefixim) hấp thu kém qua đường tiêu hóa, chỉ dùng đường tiêm. Thuốc phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể, xâm nhập tốt vào dịch não tủy nhất là khi màng não bị viêm được chỉ định trong viêm màng não có mũ gây bởi vi khuẩn nhạy cảm với thuốc. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ. Thải trừ qua thận.

- *Chỉ định*



Trong những trường hợp nhiễm trùng nặng gây bởi các chủng đề kháng với các cephalosporin thế hệ 1 và 2, đặc biệt là nhiễm trùng bệnh viện.

Kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật.

○ *Chế phẩm – Liều dùng*

Dùng đường tiêm: Cefotaxim (Claforan) 1 – 2g x 2 lần/ngày, ceftazidim (Fortum) 1 -2g x 2 – 3 lần/ngày, ceftizoxim (Cefizox) 1 – 2g x 2 – 4 lần, ceftriaxon (Rocephine) liều từ 1 – 4g/ngày chỉ dùng 1 lần, cefoperazone (Cefobis) 2g x 2 lần/ngày.

Dùng đường uống: Cefixim (Oroken) 200 mg x 2 lần/ngày, Cefatamet (Cefzil) 200mg x 2 lần/ngày, Cefpodoxim (Orelox) 100 – 200mg x 2 lần/ngày.

#### **Cephalosporin thế hệ 4**

○ *Phổ kháng khuẩn*

Tương tự nhưng mạnh hơn thế hệ 3 và vững bền với các  $\beta$  lactamase hơn thế hệ 3, đặc biệt dùng chỉ định trong nhiễm trực khuẩn gram (-) hiếu khí đã kháng với thế hệ 3.

○ *Dược động học*

Thuốc ít hấp thu, chủ yếu dùng qua đường tiêm. Thuốc qua được hàng rào máu não.

○ *Chế phẩm*

Cefepim (Acepim) (IV hoặc IM) 1 - 2g x 2 lần/ ngày; Cefpirom (Cefrom) (IV hoặc IM) 1g x 2 lần/ngày.

#### **2.1.4. Monobactam**

Aztreonam (Azactam): phổ hẹp chủ yếu trên các khuẩn gram (-) (kể cả các vi khuẩn tiết ra  $\beta$  – lactamase), không tác động trên vi khuẩn gram (+), vi khuẩn kỵ khí.

Chỉ định cho các nhiễm khuẩn nghiêm trọng do vi khuẩn gram (-) như: nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm khuẩn huyết, niệu sinh dục, nhiễm trùng trong ổ bụng.

Tiêm bắp: 1 – 2 g/24 giờ, chia 1 – 2 lần. Tiêm tĩnh mạch 2 – 3 g/24 giờ, chia 2 – 3 lần, tối đa 8g/24 giờ. Giảm liều trên bệnh nhân suy thận.

#### **2.2. NHÓM AMINOGLYCOSID (AMINOSID)**

○ *Nguồn gốc và Cấu tạo chung*

Các aminoglycosid thiên nhiên có nguồn gốc từ các chủng vi sinh *Streptomyces*, *Micromonospora*, *Bacillus* và các aminoglycosid bán tổng hợp.

○ *Phổ kháng khuẩn*

Phổ kháng khuẩn rộng, tác dụng mạnh trên vi khuẩn hiếu khí Gr (-), trên vi khuẩn Gr (+) thì kém penicillin. Các aminosid thể hiện hiệu lực diệt khuẩn nhanh trên:

- Cầu khuẩn gram (+): tụ cầu. Trực khuẩn gram (+): *Listeria*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*.
- Trực khuẩn gram (-) hiếu khí: *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Brucella*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*.
- Xoắn khuẩn giang mai.
- Liên cầu khuẩn, phế cầu và các vi khuẩn yếm khí đề kháng tự nhiên với các aminoglycoside.
- Hoạt tính các aminosid tăng dần theo thứ tự sau: Streptomycin < Kanamycin < Gentamycin < Tobramycin, Neltimycin < Amikacin.

- *Cơ chế tác dụng*

Gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom vi khuẩn làm gián đoạn quá trình tổng hợp protein và làm sai lệch sự phiên mã; là kháng sinh diệt khuẩn.

- *Dược động học*

Không hấp thu qua đường uống. Đường sử dụng là tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm. Phân bố kém vào mô và dịch cơ thể như mô xương, tiền liệt tuyến, dịch não tủy, nhưng tương đối tốt qua màng phổi và hoạt dịch. Tập trung với nồng độ cao ở thận và tai trong. Phản ứng viêm làm tăng sự phân tán vào màng bụng, màng tim. Thải trừ qua thận.

- *Chỉ định*

Do độc tính cao nên chỉ định giới hạn trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng gram (-) mắc phải ở bệnh viện: nhiễm trùng huyết, viêm nội tâm mạc, viêm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu, đường mật, viêm màng bụng...

- *Tác dụng phụ*

Trên tai: Dây thần kinh số VIII rất dễ bị tổn thương với các triệu chứng chóng mặt, buồn nôn, ù tai, rối loạn thăng bằng và giảm thính lực, điếc không hồi phục.

Gentamycin, streptomycin tác động ưu thế trên tiền đình; amikacin, kanamycin và neomycin tác động ưu thế trên tai; netilmicin ít tác dụng phụ trên tai nhất.

Trên thận: Khi dùng liều cao và kéo dài gây ảnh hưởng đến chức năng của tế bào tiểu quản thận và sự lọc của cầu thận. Có sự hồi phục nếu ngưng hoặc giảm liều.

Dị ứng: mày đay, ban da, viêm da tróc vảy, sốc phản vệ.

Ức chế thần kinh cơ giống các chất cura trường hợp nặng gây liệt cơ, suy hô hấp.

- *Chống chỉ định*

Quá mẫn, người mang thai, suy thận, bệnh nhược cơ.

- *Chế phẩm – Liều dùng*

### **Streptomycin**

Là kháng sinh hàng đầu chống trực khuẩn lao.

Lọ streptomycin sulfat 1g tiêm bắp. Liều thông thường ở người lớn 1g/ngày. Trẻ em 0,05g/kg/ngày. Trong điều trị lao: 15 – 20mg/kg/ngày. Đợt điều trị > 2 tháng.

### **Gentamycin**

Hoạt phổ rộng hơn các aminosid khác. Thường phối hợp với penicillin, quinolon, metronidazol để nâng cao hiệu lực kháng khuẩn.

Gentamycin sulfat đóng trong ống 160mg/2ml, 80mg/2ml, 40mg/2ml và 10mg/2ml. Liều hàng ngày là 3 - 5 mg/kg, chia 2 – 3 lần/ ngày, tiêm bắp.

Tổn thương chức năng thận: tiêm bắp 1 mg/kg/ngày x 3 lần.

Không dùng dài hạn vì có nguy cơ bị điếc.

### **Tobramycin**

Tác dụng mạnh hơn gentamycin 2 – 4 lần, nhất là trên *Pseudomonas aeruginosa*. Thuốc này được ưu tiên dùng diệt trực khuẩn mủ xanh, thường phối hợp với các penicillin để tăng hiệu quả trị liệu.

Người lớn: Liều 2 - 3 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều bằng nhau, cách 8 giờ một lần. Có thể dùng tới 5 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 lần. Trẻ em: 3 - 4 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 lần. Thời gian điều trị từ 7 - 10 ngày.

### **Amikacin**

Là thuốc có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong nhóm và kháng được các enzym làm bất hoạt aminoglycosid nên có vai trò đặc biệt trong nhiễm khuẩn bệnh viện gram ( -) đã kháng với gentamycin và tobramycin.

Liều thông thường là 15 mg/kg/ngày, chia làm các liều bằng nhau để tiêm cách 8 hoặc 12 giờ/lần. Liều hàng ngày không được vượt quá 15 mg/kg hoặc 1,5 g.

Trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non: Liều nạp đầu tiên 10 mg/kg, tiếp theo là 7,5 mg/kg cách nhau 12 giờ/lần.

### **2.3. NHÓM PHENICOL: CLORAMPHENICOL**

#### ○ *Nguồn gốc và Cấu tạo chung*

Phân lập từ nấm *Streptomyces venezualae* (1947) và ngay sau đó đã tổng hợp được. Là bột trắng, rất đắng, ít tan trong nước, vững bền ở nhiệt độ thường và pH từ 2 - 9, vì thế có thể uống được.

#### ○ *Phổ kháng khuẩn*

Rất rộng phần lớn các vi khuẩn Gram (+) và Gram (-), xoắn khuẩn, vi khuẩn nội bào và kỵ khí, tác dụng đặc hiệu trên vi khuẩn thương hàn và phó thương hàn. Tuy nhiên nhiều vi khuẩn có sự kháng thuốc cao với cloramphenicol ở Việt Nam; Sự kháng thuốc này là do sử dụng quá mức và được lan truyền qua plasmid. Thuốc này gần như không có tác dụng đối với *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Streptococcus pneumoniae* và ít có tác dụng đối với *Streptococcus pyogenes*.

#### ○ *Cơ chế tác dụng*

Cloramphenicol có tác dụng kìm khuẩn do ức chế sự tổng hợp protein của vi khuẩn bằng cách gắn vào phần 50S của ribosom.

#### ○ *Dược động học*

Cloramphenicol được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sau khi dùng tại chỗ ở mắt, cloramphenicol được hấp thu vào thủy dịch. Cloramphenicol phân bố rộng khắp trong phần lớn mô cơ thể và dịch, kể cả nước bọt, dịch cổ trướng, dịch màng phổi, hoạt dịch, dịch não tủy, thủy dịch và dịch kính. Cloramphenicol chuyển hóa chủ yếu ở gan, thải trừ qua nước tiểu.

#### ○ *Chỉ định*

Vì có độc tính cao nên phải cân nhắc trước khi dùng cloramphenicol. Chỉ dùng cloramphenicol khi không có thuốc tác dụng tương đương, kém độc hơn thay thế.

Thương hàn và nhiễm Salmonella toàn thân trước đây là chỉ định tốt của cloramphenicol, nay không dùng nữa và được thay bằng cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon) hoặc fluoroquinolon.

Viêm màng não, áp xe não do trực khuẩn gram (-) (*H. influenzae*, *Meningococcus*) là chỉ định tốt vì cloramphenicol dễ thấm qua màng não, cũng có thể thay bằng cephalosporin thế hệ 3.

Bệnh do xoắn khuẩn Rickettsia: Tetracyclin là chỉ định tốt nhất. Nhưng khi tetracyclin có chống chỉ định thì thay bằng cloramphenicol.

Nhiễm trùng mắt, phế quản phổi, gan, mật.

- *Tác dụng phụ*

Hai độc tính rất nguy hiểm:

*Suy tủy (độc tính trên sự thành lập máu):*

Loại phụ thuộc vào liều (dạng nhẹ): Giảm đoạn sự tạo máu tạm thời và có thể hồi phục khi ngừng trị liệu. Thường khi sử dụng liều cao quá 25 µg/mL hay thiếu năng thận. Triệu chứng: có thể thấy sau 5 - 7 ngày xuất hiện thiếu máu nặng, giảm mạnh hồng cầu lưới, bạch cầu, hồng cầu non.

Loại không phụ thuộc liều (dạng nặng): xảy ra chậm, không thể tiên đoán, không liên quan đến liều lượng và có thể gây tử vong; giảm huyết cầu toàn thể do suy tủy thực sự.

*Hội chứng xám (grey baby syndrome)* gặp ở nhũ nhi (dưới 6 tháng) sau khi dùng liều cao theo đường tiêm: nôn, đau bụng, tím tái, mất nước, người mềm nhũn, trụy tim mạch thường dẫn đến tử vong. Đó là do gan chưa trưởng thành, thuốc không được khử độc và thận không thải trừ kịp cloramphenicol.

Ở bệnh nhân thương hàn nặng, dùng ngay liều cao cloramphenicol, vi khuẩn chết giải phóng quá nhiều nội độc tố có thể gây trụy tim mạch và tử vong. Vì vậy, trong trường hợp thương hàn nặng phải dùng từ liều thấp.

Ngoài ra có thể gặp phản ứng dị ứng, rối loạn tiêu hóa, bội nhiễm Candida.

- *Chống chỉ định*

Suy tủy, giảm tiểu cầu, bạch cầu.

Người thiếu năng gan, thận.

Người mang thai, trẻ em dưới 5 tháng tuổi

- *Chế phẩm - Liều lượng*

Viên nén, nang 0,25g; lọ 1,0g để pha tiêm; thuốc nhỏ mắt (5 ml, 10 ml) 0,4%, 0,5%; tuýp 5 g mỡ tra mắt 1%; mỡ hoặc kem bôi ngoài da 1%, 5%; viên đặt âm đạo 0,25g cloramphenicol.

Đường uống: Người lớn 2 - 3g/ngày; Trẻ em > 6 tháng 50mg/kg/ngày chia 4 lần.

Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: Người lớn 1g x 3 lần/ngày. Trẻ em > 6 tháng 50mg/kg/ngày chia 4 lần.

## 2.4. NHÓM TETRACYCLIN

- *Cấu trúc*

Đều là kháng sinh có 4 vòng 6 cạnh, lấy từ *Streptomyces aureofaciens* (tetracyclin thiên nhiên), hoặc bán tổng hợp từ các tetracyclin thiên nhiên.

- *Phổ kháng khuẩn*

Có phổ kháng khuẩn rất rộng, tác dụng lên nhiều vi khuẩn Gr (-), Gr (+), cả ưa khí và kỵ khí, xoắn khuẩn và vi khuẩn nội bào *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Spirochaete*. Tuy nhiên do sự đề kháng của nhiều loại vi khuẩn nên các cyclin chỉ hạn chế sử dụng trong một số nhiễm trùng. Các tetracyclin đều có phổ tương tự, trừ minocyclin, một số chủng đã kháng với tetracyclin khác có thể vẫn còn nhạy cảm với minocyclin.

- *Cơ chế tác dụng*

Các tetracyclin đều là kháng sinh kìm khuẩn do ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn bằng cách gắn vào đơn vị 30S của ribosom.

- *Dược động học*

Hấp thu qua tiêu hóa khoảng 50% - 70% đối với tetracyclin, 90% - 100% đối với doxycyclin và minocyclin. Sự hấp thu bị giảm bởi thức ăn và các cation kim loại như  $Al^{3+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ . Thẩm thấu vào các mô và dịch cơ thể trừ dịch não tủy, đặc biệt có khả năng thâm nhập vào trong tế bào, qua được nhau thai và sữa mẹ với nồng độ cao. Gắn mạnh vào xương răng. Chuyển hóa qua gan, thải trừ chủ yếu qua phân.

- *Chỉ định*

Do phổ kháng khuẩn rộng, tetracyclin được dùng bừa bãi, dễ gây kháng thuốc. Vì vậy chỉ nên dùng cho các bệnh gây ra do vi khuẩn nội bào vì tetracyclin rất dễ thâm vào đại thực bào. Chủ yếu dùng trong: nhiễm *Rickettsia*, *Brucella*, nhiễm trùng hô hấp do *Mycoplasma*, *Chlamidia*, nhiễm trùng sinh dục do *Chlamidia* và những chủng nhạy cảm, nhiễm trùng do các vết cắn súc vật, bệnh tả, lỵ, mắt hột, trứng cá, mụn nhọt, phối hợp với kháng sinh khác diệt *Helicobacter pylori*.

- *Tác dụng phụ*

Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, còi cào, xót ruột do thuốc kích ứng niêm mạc nhưng thường là do loạn khuẩn đường ruột.

Làm xương, răng ở trẻ kém phát triển, gây vàng răng trẻ em.

Trên da: gây nhạy cảm với ánh sáng.

Bội nhiễm nấm ở miệng, thực quản và nấm candida ở âm đạo.

Độc với gan thận: khi dùng liều cao.

Các rối loạn ít gặp hơn: dị ứng (mày đay, nổi mẩn), xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng áp lực nội sọ ở trẻ đang bú, nhức đầu, phù gai mắt...

Vì vậy, phải thận trọng theo dõi khi sử dụng và tránh dùng cho: phụ nữ có mang, trẻ em dưới 8 tuổi, người mẫn cảm.

- *Chế phẩm - Liều dùng*

Tetracyclin (*Tetracyclin*, *Biotetra*): uống 1 - 2 g/ngày, chia 3 - 4 lần. Viên 250- 500 mg.

Minocyclin (*Mynocin*): Viên 50 - 100 mg; uống 100 mg x 2 lần/ngày. Là thuốc có hiệu lực mạnh nhất trong nhóm.

Doxycyclin (*Vibramycin*): Viên 50- 100 mg; uống 100 - 200 mg/ngày. Thuốc lựa chọn đầu tiên cho trường hợp tiêu chảy của người đi du lịch.

## **2.5. NHÓM MACROLID**

- *Nguồn gốc và cấu tạo chung*

Macrolid thiên nhiên phần lớn đều lấy từ môi trường nuôi cấy một số chủng nấm *streptomyces*. Macrolid bán tổng hợp được tạo thành bằng cách biến đổi một vài chi tiết trên cấu trúc của macrolid thiên nhiên để đạt được mục tiêu khắc phục những nhược điểm của chất kháng sinh mẹ.

- *Phổ kháng khuẩn*

Chủ yếu tác dụng lên vi khuẩn gr (+) bao gồm các vi khuẩn Gram dương như *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheria*, *Erysipelothris rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*.

Thuốc có tác dụng trung bình với các vi khuẩn yếm khí như *Clostridium* spp., các cầu khuẩn Gram âm như *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* và *Moraxella catarrhalis*.

Tác động trên các mầm nội bào: *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Legionella*.

Các xoắn khuẩn *Treponema pallidum* và *Borrelia burgdorferi*. Vi khuẩn cơ hội như *Mycoplasma scrofulaceum* và *Mycoplasma kansasii*

Không tác dụng trên trực khuẩn đường ruột và *Pseudomonas*.

○ *Cơ chế tác dụng*

Các macrolid gắn thuận nghịch với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm và ức chế tổng hợp protein. Tác dụng chính của macrolid là kìm khuẩn nhưng có thể diệt khuẩn ở nồng độ cao đối với các chủng rất nhạy cảm.

○ *Dược động học*

Erythromycin dạng base và stearat dễ mất hoạt tính bởi dịch vị, tốt nhất nên uống vào lúc đói. Dạng erythromycin base bao tan trong ruột và erythromycin estolat vững bền với acid, có thể uống bất kỳ lúc nào. Còn erythromycin ethylsuccinat được hấp thu tốt hơn khi dùng trong bữa ăn. Roxithromycin có thể coi như thuốc thay thế erythromycin với khả dụng sinh học tin cậy hơn khi uống, và ít có vấn đề hơn đối với hệ tiêu hóa. Clarithromycin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, gần như không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Uống spiramycin, azithromycin khi có thức ăn trong dạ dày làm giảm nhiều đến sinh khả dụng của thuốc.

Thuốc phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể (trừ dịch não tủy), bao gồm cả dịch rỉ tai giữa, dịch tuyến tiền liệt, tinh dịch. Thuốc đạt nồng độ cao trong phổi, amidan, phế quản và các xoang. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan và thải ra phân qua đường mật.

○ *Chỉ định*

Nhiễm trùng tai mũi họng, hô hấp, da, sinh dục (trừ lậu cầu khuẩn), viêm phổi mắc phải ở cộng đồng. Thay thế penicilin khi bệnh nhân bị dị ứng; dự phòng thấp khớp cấp, dự phòng viêm nội tâm mạc trong phẫu thuật răng miệng cho những bệnh nhân có bệnh van tim.

Diệt vi khuẩn *Helicobacter pylori* trị viêm loét dạ dày, tá tràng (Clarithromycin).

Nhiễm *Toxoplasma* bẩm sinh trong thời kỳ mang thai (Spiramycin).

○ *Tác dụng phụ*

Nói chung ít độc và dung nạp tốt chỉ gặp các rối loạn tiêu hóa nhẹ: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, dị ứng ngoài da. Viêm gan ứ mật có thể gặp với erythromycin estolat.

○ *Chống chỉ định*: ở người suy gan nặng.

○ *Chế phẩm – Liều dùng*

Erythromycin (Adamycin, Erythrocin): uống 1 – 2g/ngày, chia làm 4 lần.

Spiramycin (Rovamycin): uống 6 – 9 M.UI/ngày, chia 2 – 3 lần/ngày.

Roxithromycin (Rulid): uống 300mg/ngày chia 2 lần.

Clarithromycin (Klacid, Biaxin, Claritex): 250 – 500 mg x 2 lần/ngày.

Azithromycin (Zithromax) thấm rất nhiều vào mô (trừ dịch não tủy), sau đó được giải phóng ra từ từ nên  $t_{1/2}$  khoảng 3 ngày. Vì thế cho phép dùng liều 1 lần/ ngày và thời gian điều trị ngắn. Ngày đầu cho 500 mg uống 1 lần; 3 ngày sau uống 250 mg/ lần/ ngày chỉ dùng trong 4 ngày với các nhiễm trùng hô hấp, da, mô mềm... Nhiễm trùng đường niệu hay viêm cổ tử cung do *Chlamydia* chỉ dùng liều duy nhất 1g

## 2.6. NHÓM QUINOLON

### ○ Nguồn gốc và cấu tạo chung

Là kháng sinh hoàn toàn tổng hợp. Loại kinh điển có acid nalidixic là tiêu biểu. Loại mới do gắn thêm fluor vào vị trí 6, gọi là 6 - fluoroquinolon (pefloxacin) có phổ kháng khuẩn rộng hơn, uống được. Tất cả đều là các acid yếu, cần tránh ánh sáng.

### ○ Phổ kháng khuẩn

Quinolon thế hệ 1: Acid nalidixic có phổ kháng khuẩn hẹp, chỉ có tác dụng diệt khuẩn Gr (-) đường tiết niệu và đường tiêu hóa.

Quinolon thế hệ 2: còn gọi là các floroquinolon thế hệ đầu (pefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin) hoạt tính kháng khuẩn mạnh hơn thế hệ 1 từ 10- 30 lần.

Có phổ kháng khuẩn rất rộng trên khuẩn Gr (-) và Gr (+), kể cả *Pseudomonas* và *Enterobacter*.

Các vi khuẩn gây bệnh đường ruột như *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* và *Vibrio cholerae*.

Các vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp như *Haemophilus* và *Legionella* thường nhạy cảm, *Mycoplasma* và *Chlamydia* chỉ nhạy cảm vừa phải với thuốc.

*Neisseria* thường rất nhạy cảm với thuốc.

Các vi khuẩn Gram dương (các chủng *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes*...) kém nhạy cảm hơn.

Các Quinolon ít có tác dụng trên phần lớn các vi khuẩn kỵ khí.

Quinolon thế hệ 3 còn gọi là các fluoroquinolon thế hệ mới (levofloxacin, trovafloxacin, moxifloxacin) phổ kháng khuẩn mở rộng trên gram (+), nhất là các nhiễm khuẩn đường hô hấp.

### ○ Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Các fluoroquinolon có sinh khả dụng cao tới 90% - 95%. Thức ăn và các thuốc kháng acid làm chậm hấp thu thuốc. Rất dễ thấm vào mô và vào trong tế bào, kể cả dịch não tủy. Qua được nhau thai và sữa mẹ. Nồng độ thuốc trong tuyến tiền liệt, thận, đại thực bào, bạch cầu hạt cao hơn trong huyết tương. Thải trừ chủ yếu qua thận.

### ○ Chỉ định

Các nhiễm khuẩn do vi khuẩn ưu khí gr (-) và vi khuẩn gr (+) nhạy cảm

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu và viêm tuyến tiền liệt: acid nalixilic, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin tác dụng giống nhau tương tự như trimethoprim – sulfamethoxazol. Bệnh lậu: uống liều duy nhất ofloxacin hoặc ciprofloxacin.

Các viêm nhiễm vùng chậu hông: ofloxacin phối hợp với kháng sinh chống vi khuẩn kỵ khí (clindamycin, metronidazol).

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *E. coli*, *S.typhi*, viêm phúc mạc, viêm màng não, viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn huyết.

Viêm đường hô hấp trên và dưới, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, viêm xoang: các fluoroquinolon mới như levofloxacin, trovafloxacin, gatifloxacin.

Nhiễm khuẩn xương - khớp và mô mềm: thường do trực khuẩn gram (-) và tụ cầu vàng, liều lượng phải cao hơn cho nhiễm khuẩn tiết và thường phải kéo dài 7 - 14 ngày, có khi phải tới 4 - 6 tuần).

○ *Tác dụng phụ*

Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Rối loạn thần kinh: chóng mặt, nhức đầu, lú lẫn, co giật, ảo giác.

Đau khớp và cơ khi điều trị kéo dài, kém phát triển xương khớp nhất là ở tuổi đang phát triển, tổn thương gân Achill.

Rối loạn về máu, nhạy cảm ánh sáng.

○ *Chống chỉ định*

Trẻ em dưới 15 tuổi, phụ nữ có thai và đang nuôi con bú, người thiếu G6PD.

○ *Chế phẩm và Liều dùng*

Acid nalidixic (Negram): nhiễm khuẩn tiết niệu do trực khuẩn gram (-), trừ *Pseudomonas aeruginosa*. Uống 2g/ngày, chia 2 lần.

*Loại fluorquinolon:*

Pefloxacin (Peflacin) : uống 800 mg/ 24h chia 2 lần.

Norfloxacin (Noroxin): uống 800 mg/ 24h chia 2 lần.

Ofloxacin (Oflocet, Zanicin) : uống 400 - 800 mg/ 24h chia 2 lần.

Ciprofloxacin (Ciflox, Ciprobay) : uống 0,5 - 1,5g/ 24 h chia 2 - 3 lần.

Levofloxacin (Levoquin): uống 500 - 750 mg/ngày.

Gatifloxacin (Tequin): uống liều duy nhất 400 mg/24h.

Moxifloxacin (Avelox): 400mg uống 1 lần/ngày.

Sparfloxacin (Sparflo): 400mg/ngày, liều duy nhất vào ngày đầu, 200mg/ngày vào các ngày kế tiếp.

○ *Hiện nay fluoroquinolon là thuốc kháng sinh được dùng rộng rãi vì:*

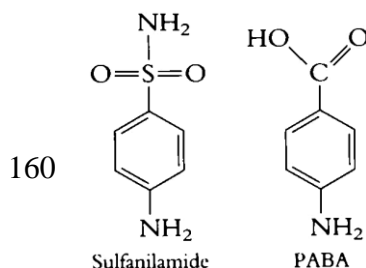
- Phổ rộng.
- Hấp thu qua tiêu hóa tốt, đạt nồng độ huyết tương gần với truyền tĩnh mạch.
- Phân phối rộng, cả các mô ngoài mạch.
- T<sub>1/2</sub> dài, không cần dùng nhiều lần.
- Dễ dùng nên có thể điều trị ngoại trú.
- Rẻ hơn so với điều trị bằng kháng sinh tiêm truyền khác.
- Tương đối ít tác dụng không mong muốn.

Vì vậy đã sinh ra lạm dụng thuốc. Nên tránh dùng cho các nhiễm khuẩn thông thường. Hãy dành cho các nhiễm khuẩn nặng, khó trị như: *Pseudomonas aeruginosa*, tụ cầu vàng kháng methicilin, *E. coli* và khuẩn gram (-) kháng trimethoprim - sulfamethoxazol.

## 2.7. SULFAMIDE

○ *Nguồn gốc và cấu tạo chung*

Sulfamid đều là các chất tổng hợp, dẫn xuất của của Sulfanilamid do thay thế nhóm - NH<sub>2</sub> hoặc nhóm - SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.





○ *Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn*

PABA (para amino benzoic acid) là nguồn nguyên liệu cần thiết cho vi khuẩn tổng hợp acid folic để phát triển. Do có cấu trúc hóa học gần giống với PABA nên sulfamid đã tranh chấp với PABA ngăn cản quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn. Ngoài ra, sulfamid còn ức chế dihydrofolat synthetase, một enzym tham gia tổng hợp acid folic. Tế bào động vật có vú và vi khuẩn nào có thể sử dụng trực tiếp acid folic từ môi trường thì đều không chịu ảnh hưởng của sulfamid. Sulfamide là một chất kìm khuẩn.

Về mặt lý thuyết, phổ kháng khuẩn của sulfamid rất rộng, gồm hầu hết các cầu khuẩn, trực khuẩn gram (+) và (-). Nhưng hiện nay, tỷ lệ kháng thuốc và kháng chéo giữa các sulfamid đang rất cao nên đã hạn chế việc sử dụng sulfamid rất nhiều. Vi khuẩn kháng thuốc bằng cách tăng tổng hợp PABA hoặc giảm tính thấm với sulfamid.

○ *Dược động học*

Các sulfamid được hấp thu nhanh qua dạ dày và ruột (trừ loại sulfaguanidin), rất dễ dàng vào các mô, vào dịch não tủy qua rau thai, gây độc.

Các quá trình chuyển hóa ở gan của sulfamid tạo các sản phẩm acetyl hóa rất ít tan, dễ gây tai biến khi thải trừ qua thận.

Thải trừ: chủ yếu qua thận (lọc qua cầu thận và bài xuất qua ống thận). Dẫn xuất acetyl hóa không tan, tạo tinh thể có thể gây đái máu hoặc vô niệu. Vì vậy, cần uống nhiều nước (1g/ 0,5 lít).

○ *Tác dụng phụ*

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Thận: Viêm ống kẽ thận, gây cơn đau bụng thận, đái máu, vô niệu (điều trị, dự phòng bằng uống nhiều nước và base hóa nước tiểu).

Ngoài da: nhạy cảm với ánh sáng, các biểu hiện dị ứng từ nhẹ đến rất nặng như hội chứng Stevens - Johnson, hội chứng Lyell.

Máu: thiếu máu tan máu (do thiếu G6PD), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy.

Dễ gây vàng da, viêm não ở trẻ sơ sinh.

○ *Chống chỉ định*

Không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em mới sinh.

Không dùng cho người suy gan, suy thận, thiếu G6PD, địa tạng dị ứng.

Thiếu máu hồng cầu to.

○ *Chế phẩm cách dùng*

Do có nhiều độc tính và đã có kháng sinh khác an toàn hơn thay thế, sulfamid ngày càng ít dùng một mình. Hiện còn được chỉ định trong các trường hợp sau:

**Viêm đường tiết niệu:**

Sulfadiazin: viên nén 0,5g.

Sulfamethoxazol (Gantanol): viên nén 0,5g.

Ngày đầu uống 2g x 4 lần; những ngày sau 1g x 4 lần. Uống từ 5 - 10 ngày.

**Nhiễm khuẩn tiêu hóa:**

Sulfaguanidin (Ganidan): viên nén 0,5g uống 3 - 4g/ngày.

Sulfasalazin (Azalin): viên nén 0,5g uống 3 - 4 g/ngày.

### **Dùng bôi tại chỗ:**

Bạc sulfadiazin (Silvaden): 10mg/g kem bôi.

### **Phối hợp Sulfamethoxazol và trimethoprim:**

Thuốc kết hợp được chỉ định chính trong nhiễm khuẩn tiết niệu, tai mũi họng, đường hô hấp, đường tiêu hóa (thương hàn, tả), bệnh hoa liễu (*Chlamydia*).

Viên Bactrim, Cotrimoxazol, gồm trimethoprim (80 hoặc 160 mg) và sulfamethoxazol (400 hoặc 800 mg). Liều thường dùng là 4 - 6 viên (loại 80 mg TMP + 400 mg SMZ), uống trong 10 ngày.

Dịch treo: trong 5 mL có 400 mg TMP + 200 mg SMZ. Dùng cho trẻ em.  
Dịch tiêm truyền: TMP 80 mg + SMZ 400 mg trong ống 5 mL. Hoà trong 125 mL dextrose 5% truyền tĩnh mạch trong 60 - 90 phút.

## **3. MỘT SỐ VẤN ĐỀ VỀ SỬ DỤNG KHÁNG SINH**

### **3.1. NGUYÊN TẮC DÙNG KHÁNG SINH**

a. Chỉ dùng kháng sinh cho nhiễm khuẩn, không dùng cho nhiễm virus (có loại riêng), dùng càng sớm càng tốt.

b. Chỉ định theo phổ tác dụng. Nếu nhiễm khuẩn đã xác định, dùng kháng sinh phổ hẹp.

c. Dùng đủ liều để đạt được nồng độ đủ và ổn định. Không dùng liều tăng dần.

d. Dùng đủ thời gian: trên cơ thể nhiễm khuẩn, vi khuẩn ở nhiều giai đoạn khác nhau với kháng sinh. Nếu sau 2 ngày dùng kháng sinh, sốt không giảm, cần thay hoặc phối hợp kháng sinh. Khi điều trị đã hết sốt, vẫn cần cho thêm kháng sinh 2 - 3 ngày nữa. Nói chung, các nhiễm khuẩn cấp, cho kháng sinh 5 - 7 ngày. Các nhiễm khuẩn đặc biệt, dùng lâu hơn, như: viêm nội tâm mạc Osler, nhiễm khuẩn tiết niệu (viêm bể thận): 2 - 4 tuần; viêm tuyến nhiếp hộ: 2 tháng; nhiễm khuẩn khớp háng: 3 - 6 tháng; nhiễm lao: 9 tháng...

e. Chọn thuốc theo dược động học (hấp thu, phân phối, chuyển hóa, thải trừ) phụ thuộc vào nơi nhiễm khuẩn và tình trạng bệnh nhân.

f. Cần phối hợp với biện pháp điều trị khác: khi nhiễm khuẩn có ổ mủ, hoại tử mô, vật lạ (sỏi) thì cho kháng sinh phải kèm theo thông mủ, phẫu thuật.

### **3.2. NHỮNG NGUYÊN NHÂN THẤT BẠI TRONG VIỆC DÙNG KHÁNG SINH**

a. Chọn kháng sinh không đúng phổ tác dụng.

b. Kháng sinh không đạt được tới ngưỡng tác dụng tại ổ nhiễm khuẩn, do liều lượng không hợp lý, do dược động học không thích hợp, do tương tác thuốc làm giảm tác dụng của kháng sinh.

c. Do vi khuẩn đã kháng thuốc. Cần thay kháng sinh khác hoặc phối hợp kháng sinh.

### **3.4. PHỐI HỢP KHÁNG SINH**

#### **3.4.1. Chỉ định phối hợp kháng sinh**

a. Nhiễm 2 hoặc nhiều vi khuẩn một lúc.

b. Nhiễm khuẩn nặng mà nguyên nhân chưa rõ.

c. Sử dụng tác dụng hiệp đồng làm tăng hoạt tính kháng sinh trong một số nhiễm khuẩn đặc biệt:

Viêm nội tâm mạc: penicilin + streptomycin

Trimethoprim + sulfamethoxazol

Kháng sinh  $\beta$  lactam + chất ức chế lactamase

d. Phòng ngừa xuất hiện vi khuẩn kháng kháng sinh.

e. Chỉ phối hợp kháng sinh cho một số ít các trường hợp nhiễm khuẩn trong bệnh viện như cầu khuẩn ruột, một số trực khuẩn gram (-) (trực khuẩn mũ xanh, trực khuẩn loại *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ).

### 3.4.2. Nhược điểm của phối hợp kháng sinh

Khi thầy thuốc không hiểu rõ và phối hợp không đúng sẽ:

a. Dễ gây kháng do sự chọn lựa của vi khuẩn

b. Tăng độc tính của kháng sinh.

c. Hiệp đồng đôi kháng.

d. Giá thành điều trị cao.

Nói chung, nên hạn chế phối hợp vì đã có kháng sinh phổ rộng.

## B- THUỐC KHÁNG NẤM

### MỤC TIÊU

- ◆ Phân loại được các thuốc điều trị nấm.
- ◆ Trình bày tác dụng, chỉ định, tác dụng không mong muốn, cách dùng, liều dùng của các nhóm thuốc kháng nấm thông dụng.

### NỘI DUNG

#### 1. ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm nấm thường được chia làm 2 loại: nhiễm nấm toàn thân và nhiễm nấm ngoài da, niêm mạc. Các thuốc chống nấm vì thế cũng được chia làm 2 loại: toàn thân và tại chỗ. Nhưng thực ra thuốc toàn thân cũng có tác dụng tại chỗ và ngược lại.

Một số loại nấm gây bệnh:

Nấm bề mặt: *Microsporum spp*, *Epidermophyton spp*, *Trichophyton spp*, *Sporothrix spp*.

Nấm nội tạng: *Candida spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus spp*.

#### 2. THUỐC KHÁNG NẤM TOÀN THÂN

##### 2.1. Amphotericin B

###### **Dược động học**

Không hấp thu qua đường tiêu hóa nên dùng đường uống để trị nhiễm nấm đường tiêu hóa. Dùng đường truyền tĩnh mạch để trị nhiễm nấm nặng toàn thân và nội tạng. Thuốc ít vào dịch não tủy. Thải trừ qua mật nên suy thận không làm tăng độc tính. Thời gian bán thải khoảng 15 ngày.

###### **Tác dụng và cơ chế**

Là thuốc kháng nấm phổ rộng, tác dụng trên nhiều loại nấm bề mặt và nội tạng: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus*, *Sporothrix*.

Amphotericin B gắn vào ergosterol của vách tế bào nấm, tạo nên các ống dẫn làm rò rỉ các ion và các phân tử nhỏ từ trong tế bào nấm ra ngoài, gây chết tế bào. Sterol của vách tế bào

nấm là ergosterol, còn sterol chính của vách vi khuẩn và tế bào người lại là cholesterol, vì vậy amphotericin B không có tác dụng diệt khuẩn và không độc với người.

### **Chỉ định**

Trị các loại nấm bề mặt da, niêm mạc, miệng, âm đạo, bàng quang...

Trị các loại nấm nội tạng do các chủng nhạy cảm bằng đường tiêm.

Dự phòng và điều trị nhiễm nấm cho những người suy giảm miễn dịch.

### **Tác dụng không mong muốn**

Độc tính liên quan đến việc truyền thuốc: run, sốt, nôn, nhức đầu, đau cơ, đau khớp, hạ huyết áp. Cần giảm tốc độ truyền hoặc giảm liều. Có thể làm test bằng tiêm 1mg vào tĩnh mạch. Dùng thuốc hạ sốt, kháng histamin H1 hoặc corticoid trước khi truyền.

Tổn thương ống thận, giảm sức lọc cầu thận, tăng urê-huyết (80%), toan huyết, tăng thải K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>. Truyền dung dịch NaCl 0,9% có thể làm giảm độc tính cho thận.

Ngoài ra có thể thấy bất thường test chức phận gan, thiếu máu do giảm sản xuất erythropoietin của thận.

### **Tương tác thuốc**

Tăng độc tính trên thận khi dùng chung với các thuốc gây độc với thận như: aminosid, cyclosporin... Tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc: digitalis, flucytosin, thuốc dẫn cơ tubocurarin, suxamethonium.

### **Chế phẩm và liều dùng**

Amphotericin B (*Fungizon*) tiêm, truyền tĩnh mạch. Lọ 50 mg (50000 UI) bột đông khô để pha thành dịch treo trong glucose 5%, tiêm truyền khởi đầu 0,25mg/kg sau tăng dần lên tối đa 1,5mg/kg.

Viên nén 100 mg (100000 UI), ngậm (nằm miệng) hoặc uống (nằm ruột) 100 – 200mg x 4 lần/ngày.

Dạng liposom hoặc phức hợp với lipid: hỗn dịch 100mg/20ml, hay lọ bột đông khô 50 và 100 mg.

Kem bôi 3%.

## **2.2. Flucytosin**

### **Dược động học**

Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa (>90%), thấm dễ vào các dịch trong cơ thể, vào dịch não tủy với nồng độ bằng 65 - 90% nồng độ huyết tương. Thải qua thận 80% dưới dạng không chuyển hoá.

### **Tác dụng và cơ chế**

Chỉ có tác dụng trên *Cryptococcus neoformans* và vài loại *Candida*. Vì có tác dụng hiệp đồng với thuốc chống nấm khác nên thường được dùng phối hợp để tránh kháng thuốc.

Flucytosin có tác dụng chọn lọc ức chế tổng hợp ADN và ARN trên nấm không tác động trên tế bào người và tế bào động vật có vú.

### **Chỉ định**

Điều trị các bệnh nhiễm 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**

Ức chế tuỷ xương dẫn đến thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Rối loạn chức năng gan, rối loạn tiêu hoá (ôn, đau bụng, chán ăn, tiêu chảy), có thể bị rụng tóc, da mẩn đỏ...

Thận trọng trong trường hợp suy thận.

### **Chế phẩm – Liều dùng**

Flucytosin (*Ancobon*) viên nang 250 - 500mg. Uống 50 - 150mg/kg/ngày chia làm 4 lần. Dùng phối hợp với amphotericin B (0,3mg/kg/ngày) để chữa nấm *Candida*.

Lọ thuốc tiêm truyền 2,5g/250ml trong dung dịch NaCl đẳng trương. Liều 200mg/kg/ngày chia 3 - 4 lần.

### **2.3. Nhóm azol**

Các azol kháng nấm chia làm 2 nhóm có cùng cơ chế và cùng phổ tác dụng.

Nhóm Imidazol: Ketoconazol, Miconazol, Clotrimazol.

Nhóm Triazol: Itraconazol, Fluconazol.

### **Tác dụng và cơ chế**

Phổ tác dụng rất rộng, gồm các loại nấm bề mặt da, niêm mạc và nấm nội tạng: các loại *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum orbiculare*, *Blastomyces dermatitidis*, *Aspergillus*, *Sporotrichum*, *Histoplasma*, nấm kháng Amphotericin B như *Pseudallescheria boydii*...

Các azol làm giảm tổng hợp ergosterol của vách tế bào nấm làm rối loạn chức năng tế bào nấm và ức chế sự tăng trưởng của nấm.

### **Chỉ định**

Vi nấm bề mặt, vi nấm ngoài da, vi nấm nội tạng.

### **Tác dụng không mong muốn**

Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, ói mửa (thường gặp nhất)

Rối loạn nội tiết: thiếu năng thượng thận, gây chứng vú to ở nam giới và giảm tinh dịch.

Ít gặp: nhức đầu, chóng mặt, ngứa gà, mày đay, tăng enzyme gan....

### **Tương tác thuốc**

Làm tăng nồng độ trong huyết tương của một số thuốc: Phenytoin, cyclosporin, thuốc hạ đường huyết đường uống, thuốc chống đông. Rifampicin làm tăng nồng độ huyết của fluconazol và itraconazol.

### **Các thuốc thường dùng**

*Ketoconazol* (*Nizoral*, *Fungal*, *Ketoderm*)

Uống dễ hấp thu, nhưng cần môi trường acid.

Qua được nhau thai và sữa mẹ nhưng không qua được hàng rào máu não.

Chỉ định: Điều trị các bệnh do nhiễm nấm nhạy cảm ở da, tóc, móng, đường tiêu hóa và nội tạng. Do độc tính cao và tương tác thuốc nhiều hơn nên ngày nay ít dùng trị nhiễm nấm nội tạng, thường dùng trị nấm da và nhiễm *Candida*, thuốc gội đầu trị viêm da do tăng tiết bã nhờn.

Dạng thuốc: Viên 200mg, kem bôi 2%.

*Candida* âm đạo: uống 400mg/ngày x 5 ngày.

Candida thực quản: uống 400mg/ngày x 10 - 14 ngày.

*Histoplasmosis, Blastomycosis*: 400mg/ngày x 6 - 12 tháng.

Trẻ em trên 2 tuổi: 3,3 – 6,6 mg/kg/24 giờ. Uống trong hoặc sau khi ăn.

*Itraconazol (Sporanox, Sporal)*

Phổ rộng, ít độc hơn ketoconazol.

Là thuốc lựa chọn để trị nấm *Blastomyces, Sporothrix*, thuốc thay thế trị nhiễm *Aspergillus* phổi lan tràn và toàn thân, nhiễm nấm nội tạng ngoài da.

Liều lượng

Viên nang 100mg, uống ngay sau bữa ăn. Thường dùng 100 – 200mg/24h.

Candida âm đạo: Uống 1 ngày duy nhất 400mg chia 2 lần, hoặc 200mg/ngày x 3 ngày.

Nấm da, lang ben: uống 200mg/ngày x 7 ngày.

Candida miệng: 100mg/ngày x 15 ngày.

Nấm móng: uống 2 đợt cách nhau 3 tuần. Mỗi đợt 7 ngày. Mỗi ngày uống 400mg chia 2 lần.

*Fluconazol (Flunaz, Diflucan, Triflucan)*

Uống hấp thu hoàn toàn, không chịu ảnh hưởng của thức ăn hay acid dịch vị. Rất tan trong nước nên có thể tiêm tĩnh mạch. Thẩm vào mọi dịch của cơ thể, nồng độ trong dịch não tủy đạt 50 - 90% nồng độ huyết tương. Đạt nồng độ trị liệu trong nước tiểu dùng để trị nấm đường tiêu.

Thuốc dễ dung nạp, là thuốc thay thế cho amphotericin B trị nhiễm nấm nội tạng, là thuốc lựa chọn trị nhiễm nấm *Candida* ở miệng hầu và hầu hết các ca nhiễm *Coccidioides*, nhiễm nấm trong AIDS, nấm *Cryptococcus* (màng não, phổi, da).

Liều dùng: Viên nang 50, 100, 150 mg. Liều 100 - 400mg/ngày. Lọ 200 - 400 ml nồng độ 2mg/ml. Thời gian điều trị tùy từng loại nấm, tương tự itraconazol.

Không dùng cho phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Không dùng cho trẻ dưới 16 tuổi vì là thuốc mới, chưa đủ số liệu theo dõi.

## **2.4. Griseofulvin**

### ***Dược động học***

Ít hấp thu qua đường tiêu hóa. Thức ăn có mỡ sẽ dễ hấp thu. Thuốc tích lũy trong tế bào tiền thân của keratin và có ái lực cao với mô nhiễm bệnh.

### ***Tác dụng và cơ chế***

Tác dụng trên nấm da, biểu bì, tóc, móng: *Microsporum, Epidermophyton* và *Trichophyton*.

Griseofulvin gắn vào protein tiểu quản, làm gãy thoi phân bào nên kìm hãm sự phát triển của nấm.

### ***Chỉ định***

Trị nấm da, nấm tóc, nấm móng nhạy cảm.

### ***Tác dụng không mong muốn***

Thường nhẹ: nhức đầu, viêm thần kinh, ngủ gà, không làm được việc khéo léo, mệt mỏi, nhìn mờ, rối loạn tiêu hóa...

Tương tác thuốc: làm giảm tác dụng của một số thuốc: viên uống tránh thai, thuốc chống đông máu, theophyllin.

### **Chế phẩm, liều dùng**

Griseofulvin (*Fulvicin, Grisactin*) viên nang 125 - 250 mg; viên nén 250 - 500mg. Liều trẻ em 10mg/kg/ngày; người lớn 0,5 - 1,0/ngày.

Thời gian điều trị ít nhất là 1 tháng cho bệnh nấm tóc và 6 - 9 tháng cho bệnh nấm móng.

## **3. THUỐC KHÁNG NẤM TẠI CHỖ**

### **3.1. Nystatin**

#### **Dược động học**

Hấp thu kém qua đường tiêu hóa, không hấp thu qua da và niêm mạc. Không dùng dạng thuốc tiêm, chỉ dùng thuốc uống, thuốc mỡ, viên đặt để trị bệnh cục bộ.

#### **Phổ tác dụng và cơ chế**

Thuốc có tác dụng kìm nấm hoặc diệt nấm tùy thuộc vào liều dùng và độ nhạy cảm riêng của từng loại nấm. Hoạt tính kháng nấm: *Candia, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces*. Nhạy cảm nhất với nystatin là các loại nấm men *Candida*. Cơ chế tác dụng giống amphotericin B.

#### **Chỉ định**

Dự phòng và điều trị nhiễm nấm *Candida* ở da, niêm mạc, đường tiêu hóa và âm đạo.

#### **Tác dụng không mong muốn**

Mày đay, ban đỏ, rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, ói mửa)... chủ yếu do candidum (sản phẩm phân giải của *Candida*) gây nên.

#### **Chế phẩm – Liều dùng**

Nystatin (*Fungicidin, Mycostatin*). Dạng viên đặt âm đạo 100000, 500000 IU, viên nén 100000, 500000 IU hoặc hỗn dịch 100000 IU/ml. Ngoài ra còn có dạng viên đặt phối hợp với metronidazol và cloroquin (*Flagystatin*).

Liều dùng

Nấm *Candida* tiêu hóa: 500000 – 1000000 IU x 3 – 4 lần.

Nấm *Candida* miệng: 100000 UI x 4 lần/24 giờ, dạng viên đặt hoặc kem bôi âm đạo.

Nấm *candida* âm đạo: 100000 – 200000 UI/24 giờ, dạng viên đặt hoặc kem bôi âm đạo.

Nấm da: bôi 2 – 4 lần/24 giờ, dạng kem hoặc thuốc mỡ.

### **3.2. Clotrimazol và Miconazol**

Thuộc nhóm azol dùng ngoài. Dạng thuốc: Kem 1%, thuốc rửa, dung dịch (*Lotrimin, Mycelex*), viên nén đặt âm đạo 100 – 500mg, thuốc phun 2%.

Nấm da: bôi 2 lần/ngày.

Nấm âm đạo: đặt viên 500mg/ngày; kem 5g/ngày, dùng trong 7 - 14 ngày.

Nấm miệng: viên ngậm 10mg x 5 lần/ngày.

## C- THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO - PHÒNG

### MỤC TIÊU

- ◆ Trình bày sơ lược về bệnh, cách phân loại thuốc và nguyên tắc sử dụng thuốc chống lao – phòng.
- ◆ Nêu được cơ chế tác dụng, dược động học, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, cách dùng – liều dùng các thuốc điều trị lao – phòng kinh điển.

### NỘI DUNG

#### THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO

##### 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH LAO

Lao là bệnh nhiễm khuẩn do trực khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis* gây nên và có thể chữa khỏi hoàn toàn. Vi khuẩn Lao do Robert Koch tìm ra nên gọi là *Bacillus Koch* (BK).

Trực khuẩn lao gây bệnh lao phổi và các cơ quan khác là loại vi khuẩn kháng cồn, kháng acid, sống trong môi trường ưa khí, phát triển chậm (chu kỳ phân chia khoảng 20 giờ).

Trong cơ thể, vi khuẩn lao có thể tồn tại dưới 4 dạng quần thể ở những vùng tổn thương khác nhau. Các quần thể này chịu sự tác động của thuốc chống lao mức độ rất khác nhau.

Quần thể trong hang lao còn gọi là quần thể A. Trong hang lao có pH trung tính, lượng oxy dồi dào, vi khuẩn nằm ngoài tế bào và phát triển nhanh, mạnh nên số lượng vi khuẩn nhiều, dễ xuất hiện đột biến kháng thuốc. Quần thể này bị tiêu diệt nhanh bởi rifampicin, INH và streptomycin.

Quần thể trong đại thực bào còn gọi là quần thể B. Trong đại thực bào pH acid, số lượng vi khuẩn ít và phát triển chậm nhưng có khả năng sống sót cao nên tồn tại dai dẳng gây nguy cơ tái phát bệnh lao. Pyrazinamid có tác dụng tốt nhất với quần thể này. Rifampicin có tác dụng, INH rất ít tác dụng còn streptomycin không có tác dụng với loại quần thể này.

Quần thể nằm ở trong ổ bã đậu gọi là quần thể C. Ổ bã đậu là vùng rất ít oxy, có pH trung tính, vi khuẩn chuyển hóa từng đợt ngắn nên phát triển rất chậm, chỉ có rifampicin có tác dụng với quần thể vi khuẩn này.

Quần thể nằm trong các tổn thương xơ, vôi hóa gọi là quần thể D. Số lượng vi khuẩn lao không lớn không phát triển được gọi là trực khuẩn “ngủ”. Các thuốc chống lao không có tác dụng trên quần thể vi khuẩn này.

Mục tiêu quan trọng trong điều trị lao là dùng các thuốc để tiêu diệt tất cả các quần thể, đặc biệt là quần thể B, C. Ngoài ra, tùy theo thể bệnh có thể dùng một số phương pháp điều trị thích hợp như phẫu thuật, cắt lọc, bó bột hoặc chọc hút...

##### 2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO

Hiện nay thuốc chống lao được chia thành 2 nhóm:

Nhóm I: Là các thuốc chống lao chính thường dùng, có chỉ số điều trị cao, ít tác dụng không mong muốn : isoniazid (INH, Rimifon), rifampicin, ethambutol, streptomycin và pyrazinamid.

Nhóm II: Là những thuốc ít dùng hơn, dùng thay thế khi vi khuẩn lao kháng thuốc, có phạm vi điều trị hẹp, có nhiều tác dụng không mong muốn: ethionamid, para - aminosalicylic (PAS), cycloserin, amikacin, kanamycin, capreomycin, thiacetazon, fluoroquinolon, azithromycin, clarithromycin.



## 2.1. CÁC THUỐC CHỐNG LAO THƯỜNG DÙNG

### 2.1.1. Isoniazid (Rimifon, INH, H)

#### *Dược động học*

Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thức ăn và các thuốc chứa nhôm làm giảm hấp thu thuốc. Isoniazid khuếch tán nhanh vào các tế bào và các dịch màng phổi, dịch cổ trướng và nước não tủy, chất bã đậu, nước bọt, da, cơ. Thuốc được chuyển hóa ở gan nhờ phản ứng acetyl hóa, thủy phân và liên hợp với glycin. Thải trừ chủ yếu qua thận.

#### *Cơ chế tác dụng:*

Thuốc có tác dụng trên vi khuẩn đang nhân lên cả trong và ngoài tế bào.

Ức chế tổng hợp Acid Mycolic là thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn lao.

INH tạo chelat với  $\text{Cu}^{2+}$  và ức chế cạnh tranh với nicotinamid và pyridoxin làm rối loạn chuyển hóa của trực khuẩn lao.

#### *Tác dụng không mong muốn*

Dị ứng thuốc, buồn nôn, nôn, chóng mặt, táo bón, khô miệng, thoái hoá bạch cầu hạt, thiếu máu.

Viêm dây thần kinh ngoại vi chiếm 10 - 20%, đặc biệt hay gặp ở bệnh nhân dùng liều cao, kéo dài, nghiện rượu, suy dinh dưỡng và tăng glucose máu. Vitamin B6 có thể làm hạn chế tác dụng không mong muốn này của isoniazid.

Viêm dây thần kinh thị giác.

Vàng da, viêm gan và hoại tử tế bào gan thường hay gặp ở người trên 50 tuổi và những người có hoạt tính acetyltransferase yếu.

Một số thuốc gây cảm ứng cytochrom - P450 như phenobarbital, rifamycin gây tăng tổn thương gan của INH.

Isoniazid ức chế sự hydroxyl hóa của phenytoin, có thể gây ngộ độc phenytoin khi điều trị phối hợp thuốc.

#### *Chế phẩm – Liều dùng*

Rimifon: viên nén 50 - 100 - 300 mg; Ống tiêm 2ml chứa 50mg hoặc 100mg/ml; Siro 10mg/ml.

Phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị tất cả các thể lao. Người lớn dùng 5mg/kg thể trọng, trẻ em 10 - 20mg/kg thể trọng, tối đa 300mg/24 giờ.

Khi điều trị, cần dùng kèm vitamin B6 10 - 50mg /24 giờ để giảm bớt tác dụng không mong muốn của INH.

### 2.1.2. Rifampicin (RMP, R)

#### *Dược động học*

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Đường thải trừ chủ yếu của thuốc là qua gan và thận. Ngoài ra, thuốc còn thải trừ qua nước bọt, đờm, nước mắt, làm cho các dịch này có màu đỏ da cam. Thuốc có chu kỳ ở gan - ruột.

#### *Cơ chế tác dụng*

Thuốc không chỉ có tác dụng diệt trực khuẩn lao, phong, mà còn diệt cả các vi khuẩn gram âm, E-coli, trực khuẩn mũ xanh, *Haemophilus influenzae*, *Nisseria meningitis*. Rifampicin diệt vi khuẩn cả trong và ngoài tế bào. Trong môi trường acid, tác dụng của thuốc mạnh gấp 5 lần.

Rifampicin ngăn cản sự tạo thành chuỗi ban đầu trong quá trình tổng hợp ARN của vi khuẩn lao.

#### *Tác dụng không mong muốn*

Thuốc ít có tác dụng không mong muốn, song có thể gặp ở một số người:

Phát ban 0,8%; buồn nôn, nôn (1,5%); Sốt (0,5%); rối loạn sự tạo máu.

Vàng da, viêm gan rất hay gặp ở người có tiền sử bệnh gan, nghiện rượu và cao tuổi. Tác dụng không mong muốn này tăng lên khi dùng phối hợp với isoniazid.

Rifampicin làm tăng chuyển hóa một số thuốc thông qua tác dụng gây cảm ứng cytochrom - P450 như: thuốc tránh thai, phong tỏa  $\beta$ -adrenergic, chẹn kênh calci, diazepam, quinidin, digitoxin, prednisolon, sulfonylurea, một số thuốc chống đông máu...

#### *Chế phẩm – liều dùng*

Chế phẩm Rifampicin (Rifampin, Rimactan, Rifadin) viên nang hoặc viên nén 150 - 300 mg, siro 100mg/ml, dung dịch tiêm truyền 300 - 600 mg/lọ.

Phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị các thể lao, không dùng đơn độc rifampicin trong điều trị lao. Ngoài ra thuốc còn được chỉ định trong một số bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn còn nhạy cảm gây nên.

Liều dùng cho người lớn 1 lần trong 1 ngày 10 - 20mg/kg thể trọng, tối đa 600mg/24 giờ.

Không dùng thuốc ở người giảm chức năng gan và khi điều trị cần theo dõi chức năng gan thường xuyên.

### **2.1.3. Ethambutol (EMB, E)**

#### *Cơ chế tác dụng*

Có tác dụng kìm khuẩn lao mạnh nhất khi đang kỳ nhân lên, không có tác dụng trên các vi khuẩn khác.

Ức chế sự nhập acid mycolic vào thành tế bào trực khuẩn lao, làm rối loạn sự tạo màng trực khuẩn lao. Gây rối loạn sự tổng hợp acid nhân thông qua ức chế cạnh tranh với các polyamin và tạo chelat với  $Zn^{2+}$  và  $Cu^{2+}$ .

#### *Dược động học*

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Trong cơ thể, thuốc tập trung cao ở trong các mô chứa nhiều  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ , đặc biệt là thận, phổi, nước bọt, thần kinh thị giác, gan, tụy v.v... Sau 24 giờ, một nửa lượng thuốc uống vào được thải ra ngoài qua thận, 15% dưới dạng chuyển hóa.

#### *Tác dụng không mong muốn:*

Khi điều trị lao bằng ethambutol có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như: rối loạn tiêu hóa, đau đầu, đau bụng, đau khớp, phát ban, sốt, viêm dây thần kinh ngoại vi, nhưng nặng nhất là viêm dây thần kinh thị giác gây rối loạn nhận biết màu sắc.

#### *Chế phẩm – Liều dùng*

Ethambutol viên nén 100 đến 400mg được phối hợp với các thuốc chống lao để điều trị các thể lao, người lớn uống liều khởi đầu 25mg/kg/ngày trong 2 tháng sau đó giảm liều xuống 15mg/kg/ngày. Trẻ em uống 15mg/kg/ngày. Không dùng cho người có thai, cho con bú, trẻ em dưới 5 tuổi và người có viêm thần kinh thị giác và giảm thị lực.

### **2.1.4. Streptomycin (SM, S).**

Là kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn lao mạnh đặc biệt vi khuẩn trong hang lao và một số vi khuẩn Gram (+) và Gram (-).Được phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao. Tiêm bắp hàng ngày hoặc cách ngày liều 15mg/kg thể trọng, tối đa không vượt quá 1g/ngày. Đối với người cao tuổi, liều dùng 500 - 750mg/ngày.

Dược động học, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và chống chỉ định của thuốc xem thêm bài “kháng sinh nhóm aminoglycosid”.

### **2.1.5. Pyrazinamid(Z, PZA)**

#### *Tác dụng*

Thuốc diệt trực khuẩn lao trong đại thực bào có pH acid và tế bào đơn nhân với nồng độ 12,5mcg/ml, đặc biệt khi vi khuẩn đang nhân lên.

#### *Dược động học*

Thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Uống sau hai giờ đạt được nồng độ tối đa trong máu và khuếch tán nhanh vào mô dịch cơ thể. Thuốc đi qua hàng rào máu não tốt nên có hiệu quả điều trị cao trong lao màng não.

#### *Tác dụng không mong muốn*

Thuốc có thể gây một số tác dụng không mong muốn như: đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, nhức đầu, đau khớp, có thể gây tăng acid uric máu. Đặc biệt lưu ý, thuốc có thể gây tổn thương tế bào gan, vàng da ở 15% số bệnh nhân. Do vậy, khi điều trị cần kiểm tra chức năng gan trước và trong điều trị. Nếu có dấu hiệu giảm chức năng gan phải ngừng thuốc.

Pyrazinamid làm giảm tác dụng hạ acid uric của probenecid, aspirin, vitamin C và làm tăng tác dụng hạ glucose máu của các thuốc nhóm sulfonylure.

Chế phẩm – Liều dùng

Viên nén 500mg.

Pyrazinamid thường phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao trong 6 tháng đầu, sau đó thay bằng thuốc khác. Liều trung bình người lớn 1,5 -2,0 g/ngày và trẻ em 35mg/kg/ngày.

## **2.2. CÁC THUỐC CHỐNG LAO KHÁC**

### **2.2.1 Ethionamid**

Là thuốc vừa kìm khuẩn vừa diệt khuẩn (do ức chế tổng hợp acid mycolic). - Thuốc được chỉ định khi vi khuẩn lao kháng với các thuốc nhóm I. Ngoài ra, ethionamid còn được dùng phối hợp với dapson, rifampin để điều trị phong với liều 10mg/kg thể trọng.

Một số tác dụng không mong muốn có thể gặp như: chán ăn, buồn nôn, nôn, đi lỏng, rối loạn thần kinh trung ương (đau đầu, co giật, mất ngủ), viêm dây thần kinh ngoại vi. Ethionamid có thể gây rối loạn chức năng gan, cần phải theo dõi chức năng gan trước và trong khi điều trị.

Thuốc được dùng với liều tăng dần. Khởi đầu 500mg cách 5 ngày tăng 125mg đến khi đạt 15 - 20mg/kg thể trọng và không vượt quá 1gam/24giờ.

### **2.2.2. Acid paraaminosalicylic (PAS)**

Là thuốc kìm khuẩn lao có cơ chế tác dụng giống sulfonamid, nhưng không có tác dụng trên các vi khuẩn khác. Liều dùng: 200- 300mg/kg/ngày, tối đa 14 - 16g/ngày. PAS có thể gây ỉa lỏng, nôn, đau bụng. Để hạn chế tác dụng không mong muốn, cần uống vào lúc no.

### **2.2.3. Thiacetazon (Amithiozon)**

Là thuốc kìm khuẩn. Có hoạt tính chống lao với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là 1 µg/ml. Trong lâm sàng có thể phối hợp với INH để điều trị lao. Liều dùng hàng ngày 150mg.

#### **2.2.4. Clofazimin**

Thuốc được dùng cho những bệnh nhân có trực khuẩn lao đa kháng thuốc với liều dùng 200mg/24 giờ.

#### **2.2.5. Một số kháng sinh khác có tác dụng chống lao**

Kanamycin và amikacin: liều điều trị lao 1g/ 24 giờ.

Capreomycin có tác dụng chống lao với liều 15 - 30 mg/ kg/ 24 giờ.

Ofloxacin và ciprofloxacin là 2 kháng sinh nhóm fluorquinolon có nồng độ trong tổ chức phổi cao hơn trong huyết tương có nồng độ ức chế tối thiểu trên trực khuẩn lao rất thấp từ 0,25 - 3 µg/ml. Trong điều trị lao ciprofloxacin uống 1,5g chia 2 lần/ngày; ofloxacin uống 600 - 800 mg/ ngày.

Azithromycin và clarithromycin là 2 macrolid mới cũng có tác dụng trên trực khuẩn lao được chỉ định khi trực khuẩn lao kháng các thuốc chống lao chính.

### **3. SỰ KHÁNG THUỐC CỦA VI KHUẨN LAO**

Tỉ lệ vi khuẩn lao kháng thuốc ngày càng tăng, nguyên nhân chủ yếu là do dùng thuốc không đúng phác đồ phối hợp, liều lượng và thời gian dùng thuốc hoặc chất lượng thuốc kém.

Sự kháng thuốc có thể xếp thành 3 loại:

Kháng thuốc tiên phát: là sự kháng thuốc xảy ra ở bệnh nhân chưa được dùng thuốc chống lao lần nào. Nguyên nhân là do vi khuẩn lao kháng thuốc lan truyền từ bệnh nhân khác sang.

Kháng thuốc mắc phải hay còn gọi là kháng thuốc thứ phát là sự kháng thuốc sau khi dùng các thuốc chống lao ít nhất một tháng. Nguyên nhân do dùng thuốc không đúng liều lượng và phối hợp thuốc không đúng gây nên sự chọn lọc vi khuẩn kháng thuốc.

Đa kháng thuốc là hiện tượng vi khuẩn lao kháng lại ít nhất 2 loại thuốc chống lao trong đó có kháng rifampicin và INH và kháng cùng với các thuốc chống lao khác. Để đối phó với sự kháng thuốc của vi khuẩn lao, ngăn ngừa sự chọn lọc tạo ra chủng kháng thuốc và sự lan truyền các chủng kháng thuốc trong cộng đồng, cần phải áp dụng đúng nguyên tắc điều trị lao.

### **4. NGUYÊN TẮC DÙNG THUỐC CHỐNG LAO VÀ MỘT SỐ PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ LAO**

#### **4.1. NGUYÊN TẮC DÙNG THUỐC CHỐNG LAO**

Để giảm tỷ lệ kháng thuốc và rút ngắn thời gian điều trị, các thuốc chống lao luôn dùng cùng một lúc (vào thời gian nhất định trong ngày) ít nhất 3 loại thuốc trong 24 giờ và có thể phối hợp 4 - 5 thuốc trong giai đoạn tấn công 2 - 3 tháng đầu, sau đó chuyển sang điều trị duy trì.

Cần phải cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh thích hợp.

Phối hợp thuốc theo tính năng tác dụng nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và giảm tác dụng không mong muốn. Thường phối hợp thuốc vừa diệt khuẩn trong tế bào và ngoài tế bào cùng với thuốc diệt khuẩn thể đang phát triển và thể “ủ bệnh”.

Điều trị liên tục, không ngắt quãng, ít nhất 6 tháng và có thể kéo dài 9 - 12 tháng.

Trị liệu ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp (DOTS =directly observed treatment short course).

Liệu pháp dự phòng bằng INH trong 6 tháng cho những người tiếp xúc với bệnh nhân có khả năng bị lao, nhưng chưa có dấu hiệu nhiễm khuẩn và người có test tuberculin rộng trên 10mm

và người trước kia bị lao nhưng hiện nay ở thể không hoạt động và hiện đang dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Thường xuyên theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc.

Trong trường hợp trực khuẩn lao kháng với các thuốc chống lao chính thường dùng hoặc có tác dụng không mong muốn mà bệnh nhân không thể chấp nhận được thì lựa chọn các thuốc chống lao khác.

## **4.2. MỘT SỐ PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ LAO HIỆN NAY Ở VIỆT NAM**

Dựa trên phác đồ điều trị lao của tổ chức Y tế Thế giới, chương trình chống lao Quốc gia đã đề xuất một số phác đồ áp dụng cho điều trị lao hiện nay ở Việt nam.

### **4.2.1. Người bệnh chưa chữa lao bao giờ**

2SRHZ / 6HE

Điều trị tấn công 2 tháng liên tục dùng 4 loại thuốc S (SM); H (INH); R (RMP); Z (PZA) hàng ngày.

Điều trị duy trì hàng ngày liên tục trong 6 tháng với 2 thuốc là H và E (EMB).

### **4.2.2. Người bệnh có lao tái phát hoặc thất bại điều trị**

2SHRZE/1HRZE/5H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>E<sub>3</sub> \*

- Điều trị tấn công hàng ngày liên tục trong hai tháng với 5 loại thuốc SHRZE, một tháng tiếp theo dùng hàng ngày 4 loại thuốc HRZE.
- Sau đó điều trị duy trì 3 loại thuốc H, R, E một tuần dùng ba lần cách quãng trong 5 tháng liên tục.
- \* H: Isoniazid. Z: pyrazinamid. S: Streptomycin. R: Rifampicin E: Ethambutol. Số ở trước chữ cái chỉ thời gian điều trị tính bằng tháng; chữ số dưới ở sau chữ cái chỉ số ngày dùng thuốc trong 1 tuần, nếu không có các chữ số này thì dùng thuốc hàng ngày.

## **C. THUỐC ĐIỀU TRỊ PHONG**

Bệnh phong là bệnh nhiễm khuẩn *Mycobacterium leprae*. Nếu được điều trị sớm và đúng, bệnh phong có thể khỏi, không để lại di chứng. Hiện nay, ba thuốc chủ yếu điều trị phong là: dapson, rifampicin và clofazimin.

### **1. Dapson (DDS)**

*Dược động học*

Thuốc được hấp thu gần hoàn toàn qua ống tiêu hóa. Dapson được chuyển hóa ở gan nhờ phản ứng acetyl hóa tạo thành monoacetyl - DDS không có tác dụng kìm khuẩn. Thận và mật là đường thải trừ chủ yếu của thuốc. Do có chu kỳ gan - ruột, nên thuốc tồn tại rất lâu trong cơ thể, thời gian bán thải của thuốc khoảng 28 giờ.

*Tác dụng và cơ chế tác dụng*

Dapson chỉ có tác dụng kìm khuẩn phong, không diệt khuẩn. Cơ chế tác dụng giống sulfonamid. Xem thêm bài “Thuốc kháng sinh”, phần “sulfamid”.

*Tác dụng không mong muốn*

- Buồn nôn, nôn, đau đầu, phát ban ở da.
- Rối loạn tâm thần, viêm dây thần kinh ngoại vi.
- Thiếu máu, tan máu, đặc biệt hay gặp ở người có thiếu hụt G6PD.
- Methemoglobin.

- Hội chứng “sulfon”: Hội chứng này thường xuất hiện sau khi dùng thuốc 5-6 tuần. Biểu hiện: sốt, vàng da, hoại tử gan, viêm da, met - Hb và thiếu máu. Đây là hội chứng rất nặng, cần phải ngừng thuốc ngay và hồi sức tích cực tránh tử vong.

#### *Chế phẩm – liều dùng*

Do tỉ lệ trực khuẩn phong kháng thuốc ngày càng cao, nên không dùng riêng dapson để điều trị mà thường phối hợp với clofazimin hoặc rifampin.

Thuốc dạng viên nén 25mg, 100mg uống khởi đầu liều thấp 50mg/24 giờ. Nếu bệnh tiến triển không tốt, tăng liều lên 100 mg/24 giờ và duy trì ít nhất trong 2 năm. Trong điều trị cần theo dõi công thức máu thường xuyên.

### **2. Rifampicin**

Là kháng sinh không chỉ diệt khuẩn lao và các vi khuẩn Gram (+), Gram (-) khác, mà còn có khả năng diệt trực khuẩn phong mạnh. So với dapson, thuốc khuếch tán vào mô thần kinh kém nên không làm giảm được triệu chứng tổn thương thần kinh do trực khuẩn phong gây nên.

Thuốc được phối hợp với các thuốc điều trị phong khác với liều 600mg/24 giờ. Xem thêm bài “Thuốc kháng sinh” và bài “Thuốc chống lao”.

### **3. Clofazimin (Lampren)**

Thuốc có tác dụng kìm khuẩn phong và một số vi khuẩn gây viêm loét da (*Mycobacterium ulcerans*) và gây nên viêm phế quản mạn tính (*Mycobacterium avium*). Ngoài ra, clofazimin còn có tác dụng chống viêm và ngăn chặn sự phát triển của các nốt sần trong bệnh phong.

Clofazimin có tác dụng kìm khuẩn là do thuốc gắn vào AND của trực khuẩn làm ức chế sự nhân đôi của ADN.

Uống hấp thu nhanh và tích lũy lâu trong các mô. Thận là đường thải trừ chủ yếu của thuốc. Ngoài ra, thuốc còn được thải qua mồ hôi.

Trong quá trình dùng thuốc, có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như: mất màu da, viêm ruột, tăng bạch cầu ưa acid.

Viên 100mg - phối hợp với dapson và rifampin điều trị một số thể phong với liều 50mg/24 giờ hoặc 100 - 300mg/24 giờ/tuần. Khi điều trị, cần theo dõi chức năng gan và thận.

### **4. Ethionamid**

Có tác dụng vừa kìm khuẩn vừa diệt khuẩn lao và phong có thể thay thế clofazimin trong những trường hợp kháng clofazimin. Liều dùng hàng ngày 250 - 375mg. Xem thêm bài “Thuốc chống lao”.

### **5. Nguyên tắc và một số phác đồ điều trị phong hiện nay**

#### ◆ Nguyên tắc

- Đa hóa trị liệu, không dùng một loại thuốc để điều trị phong và thường dùng 3 thuốc dapson, rifampicin và clofazimin.
- Phối hợp hóa trị liệu với vật lý liệu pháp và thể dục liệu pháp để tránh tàn phế.
- Uống thuốc đúng liều lượng, đúng phác đồ, đủ thời gian và định kỳ theo dõi tác dụng trên lâm sàng, xét nghiệm vi khuẩn và tác dụng không mong muốn.
- Thời gian điều trị kéo dài tùy thuộc vào mức độ nhiễm trực khuẩn.

#### ◆ Một số phác đồ điều trị phong hiện nay

##### **Phác đồ điều trị nhóm ít vi khuẩn**

<b>Dapson</b>	<b>Rifampicin</b>	<b>Thời gian điều trị</b>	<b>Theo dõi</b>
100mg, tự uống mỗi ngày	600mg, mỗi tháng uống 1 lần, có giám sát	6 tháng	Sau 1-2-4-6 tháng (trong 3 năm)

**Phác đồ điều trị nhóm có nhiều vi khuẩn**

<b>Dapson</b>	<b>Rifampicin</b>	<b>Clofazimin</b>	<b>Thời gian điều trị</b>	<b>Theo dõi</b>
100mg, tự uống mỗi ngày	600mg, mỗi tháng uống 1 lần, có giám sát	300mg, mỗi tháng uống 1 lần, có giám sát + 50mg hàng ngày tự uống	Ít nhất 2 năm hoặc cho đến khi xét nghiệm tìm trực khuẩn âm tính	Sau 1-2-6 tháng (trong 5 năm)

**Phác đồ điều trị nhóm bệnh nhiều vi khuẩn ở trẻ em**

<b>Cân nặng trẻ</b>	<b>Rifampicin hàng tháng có kiểm tra (uống)</b>	<b>Clofazimin</b>		<b>Dapson tự uống hàng ngày</b>	<b>Thời gian điều trị</b>
		<b>Hàng tháng có giám sát (uống)</b>	<b>Hàng tuần, hàng ngày tự uống</b>		
≤ 20kg	150mg	100mg	100mg (hàng tuần)	25mg	Ít nhất 2 năm hoặc đến khi xét nghiệm âm tính
21 – 30kg	300mg	150 – 200mg	150mg (hàng tuần)	25 – 50mg	
31 – 50kg	450mg	200 – 300mg	50mg (hàng tuần)	50 – 75mg	

**Phác đồ điều trị nhóm bệnh ít vi khuẩn ở trẻ**

<b>Cân nặng trẻ</b>	<b>Rifampicin hàng tháng có giám sát (uống)</b>	<b>Dapson hàng ngày tự uống</b>	<b>Thời gian điều trị</b>
≤ 20kg	150mg	25mg	6 tháng
21 – 30kg	300mg	25 – 50mg	
31 – 50kg	450mg	50 – 70mg	

## **BÀI 12. THUỐC ĐIỀU TRỊ KÝ SINH TRÙNG – THUỐC TRỊ SỐT RÉT**

### **GIỚI THIỆU**

Bài 12 là bài giới thiệu tổng quan về thuốc trị ký sinh trùng - sốt rét để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào việc tư vấn, hướng dẫn cách dùng thuốc trị ký sinh trùng - sốt rét an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh.

### **MỤC TIÊU BÀI HỌC**

#### **1. Kiến thức**

1.1. Trình bày được đại cương về bệnh giun sán, phân loại thuốc điều trị giun sán, nguyên tắc sử dụng thuốc điều trị giun sán

1.2. Nêu được tên, tác dụng, chỉ định, cách dùng, liều lượng các thuốc chống giun sán

1.3. Trình bày được nguyên nhân gây bệnh, chu kỳ sinh sản của ký sinh trùng sốt rét, phân loại thuốc phòng chống sốt rét

1.4. Nêu được tác dụng, chỉ định, liều dùng, chống chỉ định các thuốc chống sốt rét

#### **2. Kỹ năng:**

2.1. Mô tả được các thuốc trong nhóm.

2.2. Áp dụng được kiến thức đã học trong hướng dẫn sử dụng thuốc

#### **3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm:**

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

### **NỘI DUNG**

#### **A- THUỐC ĐIỀU TRỊ KÝ SINH TRÙNG**

##### **1. ĐẠI CƯƠNG**

###### **1.1. SƠ LƯỢC VỀ GIUN, SÁN**

Các loại giun, sán ký sinh ở người chia 3 nhóm:

- Nhóm giun tròn: giun đũa, giun kim, giun móc, giun mỏ, giun tóc, giun chỉ, giun lươn, giun xoắn ...
- Nhóm sán dây: sán bò, sán lợn, sán cá ...
- Nhóm sán lá: sán lá gan, sán lá phổi, sán lá ruột, sán máng ...

Giun, sán có thể ký sinh nhiều nơi trong cơ thể người (ở ruột, gan, phổi, máu ...), chúng làm ảnh hưởng xấu đến sức khỏe và gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm như tắc ruột, tắc ống dẫn mật, absces gan, viêm não, bệnh phù voi, thiếu máu ... Ở Việt nam tỷ lệ người mắc bệnh giun, sán tương đối cao, đặc biệt ở trẻ em (có vùng 70 – 80% dân số nhiễm giun đũa).

Các thuốc chống giun, sán hiện nay chỉ tác dụng trên một vài loài giun sán, chưa có một loại thuốc nào có tác dụng trên tất cả các loài giun, sán ký sinh trong cơ thể. Vì vậy trước khi điều trị phải xét nghiệm để xác định rõ bị nhiễm loại giun, sán nào để lựa chọn thuốc thích hợp cho từng người bệnh.



## **1.2. PHÂN LOẠI THUỐC CHỐNG GIUN, SÁN**

### **1.2.1. Thuốc chống giun**

- Thuốc tác dụng với giun ký sinh ở ruột: Piperazin, Mebendazol, Albendazol, Thiabendazol, Pyrantel, Levamisol ...

- Thuốc tác dụng với giun ký sinh ở ngoài ruột: Diethylcarbamazin, Suramin, Ivermectin ...

### **1.2.2. Thuốc trị sán**

- Thuốc tác dụng với sán ký sinh ở ruột: Niclosamid ...

- Thuốc tác dụng với sán ký sinh ở ngoài ruột: Praziquantel ...

### **1.2.3. Nguyên tắc lựa chọn, sử dụng thuốc chống giun sán**

Khi chọn thuốc ưu tiên loại có hiệu lực cao, độc tính thấp, giá cả hợp lý.

Sử dụng thuốc phải đúng cách, đúng liều, đúng với hoạt phổ của từng loại, không phối hợp các thuốc chống giun, sán với nhau → đảm bảo tác dụng & an toàn cho người dùng.

## **2. CÁC THUỐC CHỐNG GIUN, SÁN**

### **2.1. PIPERAZIN**

**Piperascat, Vermitox, Antepar, Entacyl**

#### **2.1.1. Dược động học**

Thuốc được hấp thu nhanh, một phần chuyển hóa, phần còn lại thải trừ qua nước tiểu. Không có sự khác biệt lớn về hấp thu, thải trừ giữa các loại muối, nhưng khác nhau về thải thuốc giữa các cá thể.

#### **2.1.2. Tác dụng**

Gây liệt mềm các sợi cơ của giun, làm giun mất khả năng bám vào thành ruột, bị đẩy ra ngoài theo phân.

Hiệu lực tốt với giun đũa, giun kim (90 – 95%), ít độc.

Tăng thải trừ acid uric qua nước tiểu.

#### **2.1.3. Chỉ định**

Tẩy giun đũa, giun kim.

#### **2.1.4. Cách dùng & liều lượng**

Uống sau bữa ăn 1 giờ, không cần uống kèm thuốc tẩy, nếu tẩy giun đũa uống 3 ngày, tẩy giun kim uống 5 ngày.

Piperazin hexahydrat 75 mg/kg/ngày : 2 lần.

Liều tương ứng với 100 mg Piperazin hexahydrat của các muối Piperazin: adipat 120 mg; citrat 125 mg; phosphat 104 mg.

#### **2.1.5. Tác dụng phụ**

Thuốc có phạm vi an toàn rộng, tác dụng nhẹ và hiếm; chóng mặt, buồn ngủ, co giật, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, yếu cơ.

#### **2.1.6. Chống chỉ định**

Suy thận, viêm gan kéo dài, tiền sử thần kinh – động kinh, có thai 3 tháng đầu, trẻ em < 1 tuổi.

#### **2.1.7 Chú ý**

- Trị sỏi thận (sỏi urat), tăng acid huyết: pha 2 – 4 thìa cafe thuốc cốm Piperazin hexahydrat vào ½ cốc nước, uống xa bữa ăn.

- Không dùng khi nhiễm quá nhiều giun vì sợ tắc ruột.

## **2.2. PYRANTEL PALMOAT**

**Combantrin, Helmintox, Anthel, Panatel – 125**

### **2.2.1. Dược động học**

Thuốc được hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa người, nên tác dụng tại chỗ mạnh. Trên 50% lượng thuốc uống bị đào thải nguyên vẹn qua phân, khoảng 4% liều dùng được đào thải dưới dạng không chuyển hóa hoặc chuyển hóa qua nước tiểu.

### **2.2.2. Tác dụng**

- Gây liệt cứng cơ giun → giun bị thải ra ngoài theo phân.
- Tác dụng mạnh với giun đũa, giun kim, giun móc, giun mỏ (hiệu quả 80 – 100%).

### **2.2.3. Chỉ định và liều dùng**

- Tẩy giun đũa, giun kim: uống liều duy nhất 10 mg/kg. Sau 2 – 3 tuần có thể dùng liều thứ hai nếu xét nghiệm còn trứng giun.
- Tẩy giun móc 10 mg/kg x 3 ngày; giun mỏ 20 mg/kg x 3 ngày.

### **2.2.4. Tác dụng phụ**

Buồn nôn, nôn, chán ăn, nhức đầu, tiêu chảy, ban đỏ (ít xảy ra, nhẹ, tạm thời).

### **2.2.5. Chống chỉ định**

Có thai, cho con bú, người suy gan, trẻ em < 2 tuổi.

### **2.2.6. Chú ý**

Không phối hợp với Piperazin vì có tác dụng đối kháng → triệt tiêu tác dụng của nhau.

## **2.3. MEBENDAZOL**

**Vermox, Fugacar, Vermifar**

### **2.3.1. Dược động học**

Rất ít hấp thu qua ống tiêu hóa (5 – 10%), tỷ lệ hấp thu tăng mạnh khi thuốc được dùng cùng với thức ăn, nhất là các chất béo. Thuốc được chuyển hóa tại gan. Mebendazol và các chất chuyển hóa của nó thải qua phân sau 24 giờ, 5 – 10% liều uống thải trừ qua nước tiểu.

### **2.3.2. Tác dụng**

Ức chế hấp thu glucose ở giun → thiếu hụt năng lượng cần cho sự hoạt động của giun → giun bị chết dần. Thuốc không ảnh hưởng đến hàm lượng đường trong máu ở cơ thể người.

Có tác dụng với giun đũa (98%), giun kim (95%), giun móc (96%), giun tóc (68%), tác dụng với giun lươn & ấu trùng sán nhưng yếu.

### **2.3.3. Chỉ định và liều dùng**

- Tẩy giun kim: uống 100 mg, sau 2 – 4 tuần uống tiếp 100 mg.
- Tẩy giun đũa, giun móc, giun tóc: uống 100 mg/ lần x 2/ngày x 3 ngày liền vào buổi sáng và buổi tối. Loại viên 500 mg: uống 1 viên, 1 liều duy nhất.

### **2.3.4. Tác dụng phụ**

Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy.

### **2.3.5. Chống chỉ định**

Có thai, trẻ em < 24 tháng.

### **2.3.6. Chú ý**

- Không rượu trong thời gian dùng thuốc và sau đó 24 giờ.
- Không dùng phối hợp với các thuốc điều trị giun khác.

- Thận trọng ở người suy gan.

## **2.4. ALBENDAZOL**

**Zentel, Alben**

### **2.4.1. Tác dụng**

- Tương tự Mebendazol.

- Tác dụng với giun lươn, giun kim, giun móc, giun đũa, ấu trùng sán dây, ít tác dụng với giun tóc.

### **2.4.2. Chỉ định và liều dùng**

- Tẩy giun kim, giun đũa, giun móc: Trẻ em  $\geq 2$  tuổi và người lớn uống liều duy nhất 400 mg.

- Tẩy giun lươn: 400 mg/lần x 3 ngày.

### **2.4.3. Tác dụng phụ**

Có thể gây rối loạn tiêu hóa, nhức đầu.

### **2.4.4. Chống chỉ định**

Giống Mebendazol.

## **2.5. THIABENDAZOL**

**Mintezol**

### **2.5.1. Dược động học**

Hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 1 – 3 giờ. Thải trừ qua nước tiểu (94%).

### **2.5.2. Tác dụng**

Diệt giun do ức chế men fumarat – reductase đặc hiệu ở ty thể của tế bào giun. Ở giun lươn, Thiabendazol ức chế tiết acetylcholinesterase, cản trở giun di chuyển.

Có tác dụng trên giun lươn, giun đũa, giun kim, giun móc, giun tóc, giun xoắn, ấu trùng di chuyển. Ức chế sự phát triển của trứng giun và của ấu trùng ở người bệnh.

### **2.5.3. Chỉ định và liều dùng**

□ Trị giun lươn: 25 mg/kg x 2 lần/ngày x 2 ngày; uống sau bữa ăn, liều 1 ngày không quá 3 g. Kết quả điều trị 93%. Sau 1 tuần dùng thêm đợt nữa nếu có chỉ định.

□ Ấu trùng di trú ở da: 25 mg/kg x 2 lần/ngày x 2 ngày. Nếu các tổn thương vẫn còn sau 2 ngày ngưng điều trị, có thể thêm 1 đợt nữa hoặc dùng dạng kem chứa 15% Thiabendazol.

### **2.5.4. Tác dụng phụ**

Nhiều (7 – 50%), thường nhẹ và thoáng qua như chóng mặt, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau thượng vị, nhức đầu, buồn ngủ, hạ huyết áp, ngứa ...

### **2.5.5. Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc, có thai, cho con bú, trẻ em  $< 15$  kg, rối loạn chức năng gan, thận.

## **2.6. DIETYL CARBAMAZIN**

**Notezin, Banocid**

### **2.6.1. Dược động học**

Hấp thu qua đường tiêu hóa, thải trừ chủ yếu qua thận, tốc độ thải trừ phụ thuộc vào pH của nước tiểu, nếu pH của nước tiểu acid thì 60 – 80% DEC được thải trừ qua nước tiểu trong 48 giờ.

### **2.6.2. Tác dụng**

- Diệt ấu trùng giun chỉ, ít hiệu quả trên thể trưởng thành.
- Làm giảm hoạt tính cơ giun, làm liệt, có tác dụng với giun đũa.

### **2.6.3. Chỉ định và liều dùng**

Trị giun chỉ. Uống sau bữa ăn: 6 mg/kg/ngày : 2 – 3 lần x 3 – 5 ngày; nghỉ 4 tuần mới dùng tiếp đợt 2; dùng nhiều đợt.

### **2.6.4. Tác dụng phụ**

Dị ứng (90%), như sốt, nhức đầu, buồn nôn, mẩn ngứa, ban đỏ ...

Có thể phòng ngừa bằng cách uống liều tăng dần và uống kèm với thuốc kháng histamin hoặc Prednisolon.

Dùng thuốc phải có sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ.

### **2.6.5. Chống chỉ định**

Dị ứng nặng với thuốc.

### **2.6.6. Ghi chú**

- Ivermectin: diệt ấu trùng giun chỉ khá mạnh, không có tác dụng diệt giun chỉ trưởng thành.
- Suramin: diệt giun chỉ trưởng thành và ấu trùng.

## **2.7. NICLOSAMID**

**Yomesal, Phenasal, Devermin**

### **2.7.1. Tác dụng**

Diệt sán do ngăn cản hấp thu glucose ở sán, ảnh hưởng đến chuyển hóa glucid ở sán làm cho đầu và những đốt gần đầu của sán bị chết. Thuốc ít độc, tẩy được nhiều loại sán dây ở ruột, không có tác dụng trên kén sán ở ngoài ruột (ở các phủ tạng, dưới da).

### **2.7.2. Chỉ định và liều dùng**

Trị các bệnh do sán dây như sán bò, sán lợn, sán cá.

Tối hôm trước ăn nhẹ và lỏng, sáng hôm sau nhịn đói uống thuốc

Trẻ em < 24 tháng uống 1 viên (0,5 g): 2 lần, cách nhau 1 giờ; 2 – 8 tuổi uống 2 viên (0,5 g) : 2 lần, cách nhau 1 giờ; > 8 tuổi và người lớn uống 4 viên (0,5 g) : 2 lần, cách nhau 1 giờ. 3 giờ sau khi uống lần 2, uống 1 liều thuốc tẩy muối (để tống khỏi ruột những đoạn sán đã chết và đầu sán). Cần nhai rất lâu với rất ít nước.

### **2.7.3. Tác dụng phụ**

Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

### **2.7.4. Chú ý**

- Không dùng rượu và thuốc có rượu trong thời gian dùng thuốc.
- Sau khi uống liều cuối 2 giờ mới được ăn bình thường.
- Không được dùng Niclosamid với các loại thuốc gây nôn vì có thể gây trào ngược các đốt sán lên đường tiêu hóa trên gây tai biến mắc bệnh ấu trùng, nhất là đối với bệnh sán lợn.

## **2.8. PRASQUANTEL**

**Droncit, Biltracid, Cesol**

### **2.8.1. Tác dụng**

- Làm cho sán bị tê liệt, sau đó phân hủy.

- Có tác dụng rất tốt với các loại sán ở ngoài ruột như sán lá gan, sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán máng, ấu trùng sán lợn. Ít độc.

### **2.8.2. Chỉ định và liều dùng**

- Trị sán lá gan: trẻ em  $\geq$  24 tháng và người lớn uống 20 mg/kg/ngày x 3 ngày, sau 10 ngày có thể dùng tiếp đợt 2.

- Ấu trùng sán lợn: uống 20 mg/kg/ngày x 15 ngày, nếu cần điều trị đợt 2 phải đợi sau 3 tháng.

- Sán bò, sán lợn: dùng liều duy nhất 10 mg/kg.

- Sán máng: dùng liều duy nhất 20 - 50 mg/kg hoặc 20 mg/kg x 2 ngày hoặc 25 mg/kg x 3 ngày.

### **2.8.3. Tác dụng phụ**

Thuốc chỉ gây ra các tác dụng phụ từ nhẹ đến trung bình và thoáng qua như chóng mặt, nhức đầu, đau chân tay, đau bụng ...

### **2.8.4. Chống chỉ định**

- Có thai, tạm ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc và 72 giờ tiếp theo sau khi ngừng thuốc.

- Không dùng trị ấu trùng sán dây ở mắt, bởi vì ký sinh trùng này gây những tổn thương ở mắt không thể chữa được.

## **B. THUỐC CHỐNG SỐT RÉT**

### **MỤC TIÊU BÀI HỌC**

- Trình bày được nguyên nhân gây bệnh, chu kỳ sinh sản của ký sinh trùng sốt rét, phân loại thuốc phòng chống sốt rét.
- Kể được tính chất, tác dụng, chỉ định, liều dùng, chống chỉ định, bảo quản các thuốc chống sốt rét.

### **NỘI DUNG**

#### **1. ĐẠI CƯƠNG**

##### **1.1. NGUYÊN NHÂN GÂY BỆNH SỐT RÉT**

Bệnh sốt rét ở người do:

- Muỗi Anophen (*Anopheles minimus* Culicidae) mang ký sinh trùng sốt rét truyền bệnh.
- Truyền máu có ký sinh trùng sốt rét.
- Dùng bơm tiêm, kim tiêm dính máu có ký sinh trùng sốt rét.
- Mẹ truyền cho con khi mang thai.

Có 4 loài ký sinh trùng gây sốt rét ở người:

- *Plasmodium falciparum* (80 – 85%)
- *Plasmodium vivax* (15 – 20%)
- *Plasmodium malariae* (1 – 2%)
- *Plasmodium ovale* (rất ít gặp).

##### **1.2. CHU KỲ SINH SẢN CỦA KÝ SINH TRÙNG SỐT RÉT**

Chu kỳ sinh sản của *Plasmodium* gồm 2 giai đoạn:

### 1.2.1. Ở ngoài hồng cầu

Muỗi Anophen đốt, truyền vào cơ thể người lành ký sinh trùng sốt rét (dạng thoa trùng). Thoa trùng theo máu đến gan, ở tại đó 5 – 14 ngày, phát triển thành thể phân liệt. Khi tế bào gan bị vỡ toàn bộ thể phân liệt của Plasmodium falciparum vào máu, nhưng với Plasmodium vivax, Plasmodium malariae và Plasmodium ovale thì chỉ một phần vào máu, số còn lại tiếp tục phát triển ở gan gọi là thể ngoài hồng cầu (thể ẩn), thể này phát triển lâu dài hơn nên gây ra sốt rét tái phát.

### 1.2.2. Ở trong hồng cầu

Thể phân liệt chui vào hồng cầu và có hai thể:

#### □ *Thể vô tính*

Thể tư dưỡng phát triển thành phân liệt non, rồi phân liệt già (thể hoa thị), thể hoa thị vỡ ra thành nhiều mảnh phá vỡ hồng cầu, tạo nên ký sinh trùng non (tức là các thể tư dưỡng mới) lại chui vào hồng cầu khác để tiếp tục sinh sản. Khi hồng cầu bị phá vỡ hàng loạt, thể tư dưỡng mới vào huyết tương, gây ra cơn sốt rét. Mỗi một cơn sốt tương ứng với một chu kỳ sinh sản vô tính trong hồng cầu. Đối với Plasmodium falciparum chu kỳ đó là 24 – 48 giờ (thường gây sốt rét ác tính), Plasmodium vivax 48 giờ, Plasmodium malariae 72 giờ (có cơn sốt cách nhật).

#### □ *Thể hữu tính*

Thể này không gây cơn sốt nhưng gây lan truyền sốt rét. Một số tư dưỡng chuyển thành giao bào đực và cái, nếu được muỗi Anophen hút sẽ thực hiện sinh sản hữu tính trong cơ thể muỗi tạo thoa trùng; thoa trùng lên tuyến nước bọt muỗi, tiếp tục truyền bệnh cho người khác.

## 1.3. PHÂN LOẠI THUỐC PHÒNG, CHỐNG SỐT RÉT

Căn cứ vào tác dụng chọn lọc của thuốc có thể phân thành 4 nhóm

#### □ *Nhóm thuốc cắt cơn sốt rét*

- Diệt thể vô tính trong hồng cầu, do đó ngăn chặn được các cơn sốt rét.
- Thuốc: Quinin, Cloroquin, Artemisinin, Artesunat, Mefloquin, Halofantrin.

#### □ *Nhóm thuốc chống sốt rét tái phát (thuốc điều trị tệt căn)*

- Diệt thể vô tính tại mô gan ở giai đoạn ngoài hồng cầu.
- Thuốc: Primaquin, Plasmocin.

#### □ *Nhóm thuốc phòng sốt rét*

- Ngăn cản và tiêu diệt ký sinh trùng sốt rét ở giai đoạn ngoài hồng cầu, ngăn cản sự phát triển của ký sinh trùng sốt rét ở giai đoạn hồng cầu, tác dụng của thuốc được tăng cường khi phối hợp với sulfamid.
- Thuốc: Pyrimethamin, Proguanil, Cloproguanil, Fansidar.

#### □ *Nhóm thuốc chống lan truyền sốt rét*

- Diệt thể giao tử hoặc làm mất khả năng giao phối của giao tử của ký sinh trùng sốt rét.
- Thuốc: Primaquin, Plasmocin, Plasmocid.

## 1.4. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

### 1.4.1. Điều trị sốt rét thường

Điều trị càng sớm càng tốt ngay sau khi xuất hiện các triệu chứng (trẻ em trong vòng 12 giờ, người lớn trong vòng 24 giờ).

Cho bệnh nhân uống đúng thuốc và đủ liều cần thiết theo kết quả xét nghiệm:

- Nhiễm Plasmodium vivax, điều trị bằng Cloroquin và Primaquin.
- Nhiễm Plasmodium falciparum, điều trị bằng Artemisinin hoặc Artesunat (đơn thuần hoặc phối hợp với Mefloquin) và Primaquin.
- Nhiễm cả 2 loại trên, điều trị như nhiễm Plasmodium falciparum.

*Theo dõi kết quả điều trị:*

Nếu bệnh nhân uống chưa đủ liều, phải cho uống đủ liều.

Nếu bệnh nhân uống đủ liều mà bị nôn, phải uống tiếp cho đủ liều.

Nếu bệnh nhân uống đủ liều không nôn nhưng ngày thứ 8 xét nghiệm vẫn còn ký sinh trùng sốt rét trong máu phải thay phác đồ điều trị như:

- Quinin phối hợp với Tetracyclin và Primaquin.
- Trẻ em dưới 8 tuổi phối hợp Quinin với Fansidar.
- Phụ nữ có thai dưới 3 tháng dùng Quinin đơn thuần.
- Phụ nữ có thai trên 3 tháng phối hợp Quinin với Fansidar.

Nếu điều trị không có kết quả thì báo lên tuyến trên để tiến hành xác định mức độ kháng thuốc.

### **1.4.2. Điều trị sốt rét nặng và ác tính**

- Điều trị đặc hiệu

Dùng một trong các loại thuốc theo thứ tự ưu tiên sau:

- Artesunat tiêm.

- Artesunat hoặc Artemisinin viên (uống hoặc qua sonde dạ dày).

- Artemisinin viên đặt hậu môn.

- Quinin dihydroclorid truyền tĩnh mạch.

Chống co giật, hạ sốt, hạ đường huyết, suy tuần hoàn, suy thận, biến chứng hô hấp, rối loạn nước và các chất điện giải.

Phác đồ điều trị sốt rét có thể thay đổi tùy theo từng địa phương.

## **2. CÁC THUỐC CHỐNG SỐT RÉT**

### **2.1. QUININ**

#### **2.1.1. Nguồn gốc**

Là alcaloid chiết xuất từ vỏ cây canh ki na (Cinchona sp Rubiaceae). Đã tổng hợp hóa học nhưng phức tạp nên hiện nay vẫn chiết xuất từ thiên nhiên. Quinin được dùng dạng muối sulfat, hydroclorid, dihydroclorid (Quinoserum).

#### **2.1.2. Chú ý**

Tiêm tĩnh mạch quá nhanh → hạ huyết áp, trụy tim mạch → chết.

#### **2.1.3. Dược động học**

Quinin hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ruột, đạt nồng độ cao trong huyết tương sau khi uống 1 – 3 giờ và hết ở giờ thứ 8, nồng độ trong huyết tương thường gấp 2 – 7 lần trong hồng cầu. Gắn 70% vào protein-huyết tương, qua được rau thai, sữa, 5% vào dịch não tủy. Chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thải trừ 20% qua thận (thải hết sau 24 giờ). Không tích lũy trong tế bào dù sử dụng liên tục.

#### 2.1.4. Tác dụng

Diệt thể vô tính trong hồng cầu đối với cả 4 loài Plasmodium, kể cả ký sinh trùng đã kháng Cloroquin. Hầu như không tác dụng trên thể giao tử → không dùng phòng bệnh. Không tác dụng lên thể vô tính ngoài hồng cầu → không tiệt căn đối với *P. vivax*, *P. malariae*.

Kích thích tiêu hóa, hạ nhiệt nhẹ.

#### 2.1.5. Chỉ định

Cắt cơn sốt rét.

#### 2.1.6. Liều dùng

- Uống: Quinin sulfat, người lớn 1,0 – 1,5 g/ 24 giờ x 5 - 7 ngày, không quá 2g/ 24 giờ, tổng liều 1 đợt không quá 15g; trẻ em 30mg/ kg/ 24 giờ, chia 2 – 3 lần x 7 ngày.

- Tiêm bắp: Quinin hydroclorid 0,5 – 1g/ 24 giờ.

- Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch: Quinin dihydroclorid 5 – 10 mg/ Kg/ 24 giờ, pha trong 500 ml dung dịch NaCl 0,9% hoặc Glucose 5%, dùng 2 – 3 ngày khi bệnh nhân ra khỏi cơn ác tính thì chuyển sang dạng uống.

#### 2.1.7. Tác dụng phụ

- Hội chứng Quinin (Cinchonism): một số người dùng Quinin sẽ có hội chứng như khi dùng các loại salicylat (nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn ...).

- Đặc ứng: có người dùng liều thấp Quinin đã đỏ da, ngứa, phát ban, sốt, đau dạ dày, khó thở, ù tai, rối loạn thị giác.

- Dùng quá liều (hoặc dùng kéo dài): thính giác (ù tai, chóng mặt, có khi điếc); rối loạn thị giác (nhìn mờ, rối loạn màu sắc, nhìn đôi, sợ ánh sáng); chậm nhịp tim, hạ huyết áp, thiếu năng tuần hoàn, hôn mê ...

#### 2.1.8. Chống chỉ định

Dị ứng với Quinin, suy gan, suy thận nặng, bệnh về mắt, tai, tim mạch, có thai.

### 2.2. CLOROQUIN

#### Nivaquin, Delagil, Aralen, Resochine

Thường dùng dạng muối phosphat, sulfat.

#### 2.2.1. Dược động học

Hấp thu dễ dàng qua đường uống (90%), dưới da và tiêm bắp; đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống 1 – 6 giờ, sau khi tiêm truyền 5 – 15 phút. Chuyển hóa chậm ở gan. Thải trừ chậm, 50 – 60% qua nước tiểu, 10% theo phân, tốc độ thải trừ qua nước tiểu gia tăng nếu nước tiểu bị acid hóa. Thời gian bán thải của Cloroquin 6 – 7 ngày, có khi tới 10 ngày.

#### 2.2.2. Tác dụng

- Diệt thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài Plasmodium, nhưng bị Plasmodium falciparum kháng, ở Việt Nam tỷ lệ kháng thuốc 60- 85% tùy vùng.

- Tác dụng với thể giao tử của *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, không tác dụng với thể hữu tính của *P. falciparum*.

- Diệt amib gan (thường phối hợp với Dehydroemetin), không tác dụng trên lỵ amib ở ruột.

#### 2.2.3. Chỉ định

- Phòng và điều trị sốt rét ngoại trừ các chủng *P. falciparum* đã kháng Chloroquin.

- Trị amib gan, apxe gan do amib, lupus ban đỏ, viêm khớp dạng thấp.



#### 2.2.4. Liệu dùng

- Phòng bệnh sốt rét ở các tỉnh phía bắc, khu 4 cũ, đồng bằng sông Cửu long: Áp dụng cho người từ vùng không có sốt rét hoặc vùng sốt rét lưu hành nhẹ đến vùng sốt rét lưu hành nặng trong thời gian dài, phải uống thuốc phòng ít nhất từ 3 đến 6 tháng, dạng viên Cloroquin phosphat 250 mg. Người lớn và trẻ em uống 5 mg/kg/ tuần.

- Cắt cơn sốt rét: người lớn ngày đầu uống 4 viên, 2 ngày sau mỗi ngày 2 viên, chia 2 lần/ngày, uống sau bữa ăn. Tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch ( cơn sốt rét ác tính – nặng) 0,2- 0,3 g/lần, tiêm nhắc lại sau 6 giờ nếu cần, khi tiêm tĩnh mạch pha trong 500 ml Glucose 5%.

Trẻ em uống viên Cloroquin phosphat 250 mg

Tuổi	Ngày đầu	Ngày 2	Ngày 3	Ghi chú
< 1	½ viên	¼ viên	¼ viên	Ngày đầu Chia 2 lần
1 - < 5	1 viên	½ viên	½ viên	
5 - < 12	2 viên	1 viên	1 viên	
12 – 15	3 viên	1,5 viên	1,5 viên	
> 15	4 viên	2 viên	2 viên	

#### 2.2.5. Tác dụng phụ

Liều điều trị: nhức đầu, rối loạn tiêu hóa, chán ăn, mờ mắt nếu dùng kéo dài, rối loạn tâm thần (chóng mặt bồn chồn), tiêm tĩnh mạch quá nhanh → hạ huyết áp → chết. Thay đổi sắc tố (bạc lông tóc, da xạm nâu đen). Dị ứng da ...

Phạm vi an toàn của Cloroquin hẹp:

- Liều điều trị 10 mg/ kg
- Liều độc 20 mg/ kg
- Liều chết 30 mg/ kg (người lớn 4g, trẻ em 1g); hôn mê, co giật, loạn nhịp tim, ngừng thở → chết.

#### 2.2.6. Chống chỉ định

Tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch, tiêm cho trẻ em < 5 tuổi; người có tiền sử động kinh hoặc tâm thần, nhược cơ, bệnh võng mạc, dị ứng với thuốc, bệnh vẩy nến, có thai ( thuốc gây dị tật ở mắt và tai trong).

#### 2.2.7. Chú ý

Không phối hợp Chloroquin với Quinin → trụy tim mạch.

### 2.3. ARTEMISININ

#### 2.3.1. Nguồn gốc

Artemisinin được chiết từ cây Thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), họ Cúc (*Asteraceae*).

#### 2.3.2. Chú ý

- Thuốc thải trừ nhanh nên không dùng để phòng bệnh.
- Trên *P. falciparum* có sự hiệp đồng tác dụng giữa Artemisinin với Mefloquin, Tetracyclin. Khả năng đối kháng có thể xảy ra khi dùng phối hợp Artemisinin với Cloroquin, Pyrimethamin.
- Không dùng cùng lúc Artemisinin với vitamin A, C, E.
- Dẫn chất của Artemisinin: Artesunat, Artemether, Arteether.

- Liều dùng của Artesunat: viên nang 50 mg

Tuổi	Ngày đầu (viên)	Ngày 2 (viên)	Ngày 3 (viên)	Ngày 4 (viên)	Ngày 5 (viên)
< 1	1	½	½	½	½
1 - < 5	2	1	1	1	1
5 - < 12	3	2	2	2	2
> 12	4	2	2	2	2

Trường hợp nặng: lọ 60 mg pha với 0,6 ml NaHCO<sub>3</sub> 5% và 5,4 ml Glucose 5% (1 ml:10mg), tiêm tĩnh mạch chậm người lớn 1,2 mg/kg sau đó 4 giờ, 24 giờ, 48 giờ lặp lại 60 mg/lần; trẻ em 1,5 mg/kg với khoảng cách và thời gian như người lớn.

### 2.3.3. Dược động học

Artemisinin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ cao sau 1 giờ, cao nhất ở gan, não, máu, phổi, thận, cơ tim. Trong cơ thể Artemisinin và dẫn chất đều chuyển hóa thành Dihydroartemisinin (mạnh gấp 5 lần Artemisinin). Thải trừ 80% qua phân và nước tiểu trong 24 giờ.

### 2.3.4. Tác dụng

Diệt thể vô tính trong hồng cầu của các loại Plasmodium nhanh và mạnh, tác dụng rất tốt đối với sốt rét thể não, đặc biệt là với *P. falciparum* đa kháng nên được dùng nhiều ở tuyến y tế cơ sở nơi có dịch sốt rét lưu hành nặng để làm giảm tỷ lệ tử vong. Không tác dụng với thể ngoại hồng cầu (thể ở gan).

### 2.3.5. Chỉ định

Cắt cơn sốt rét trong trường hợp sốt rét ác tính, sốt rét nặng do *P. falciparum*, đặc biệt ký sinh trùng sốt rét kháng Cloroquin và đa kháng.

### 2.3.6. Liều dùng

- Uống: ngày đầu 4 viên (viên 250 mg), 4 ngày sau mỗi ngày 2 viên, tổng liều 12 viên (3 g).

Nếu sốt lại tiếp tục dùng một liều như trên.

- Đặt hậu môn: trường hợp bệnh nhân bị nôn nhiều hoặc hôn mê không uống được, liều lượng tính như trường hợp uống.

#### □ Trẻ em

Uống

Tuổi	Ngày đầu (viên)	Ngày 2 (viên)	Ngày 3 (viên)	Ngày 4 (viên)	Ngày 5 (viên)
< 1	1	½	½	½	½
1 - < 5	2	1	1	1	1
5 - < 12	3	2	2	2	2
> 12	4	2	2	2	2

Đặt hậu môn: dùng 5 ngày với liều < 1 tuổi đặt 100 mg/lần;

1 - < 5 tuổi đặt 200 mg/lần; 5 - < 12 tuổi đặt 300 mg/lần;  
> 12 tuổi đặt 500 mg/lần.

### **2.3.7. Tác dụng phụ**

Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy (nhẹ và thoáng qua); đau đầu, chóng mặt. Nếu đặt trực tràng có thể gây kích ứng niêm mạc làm đau rất hậu môn, đau bụng, tiêu chảy. Gây độc cho phôi ở chuột.

### **2.3.8. Chống chỉ định**

Dùng cho phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu ( trừ sốt rét nặng, sốt rét ác tính).

## **2.4. MEFLOQUIN**

### **Lariam**

#### **2.4.1. Dược động học**

Do kích ứng mạnh tại chỗ nếu dùng đường tiêm nên Mefloquin chỉ dùng đường uống. Sau khi uống, thuốc hấp thu nhanh, sinh khả dụng 85%. Gắn mạnh vào protein huyết tương (98%). Chuyển hóa tại gan. Thời gian bán thải của thuốc 13 – 26 ngày. Thuốc có thể được phát hiện trong máu nhiều tháng sau khi uống. Đào thải chủ yếu qua phân.

#### **2.4.2. Tác dụng**

Diệt thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loại Plasmodium, đặc biệt đối với P. falciparum đã kháng Cloroquin, Proguanil, Pyrimethamin, Fansidar. Không có tác dụng lên giai đoạn ngoại hồng cầu của P. vivax, P. malariae và thể giao tử của P. falciparum.

#### **2.4.3. Chỉ định**

Điều trị và dự phòng sốt rét do P. falciparum và các chủng kháng thuốc.

#### **2.4.4. Liều dùng**

##### *Điều trị*

- Bệnh nhân chưa có miễn dịch

> 60 kg: khởi đầu 750 mg ( 3 viên), 8 – 12 giờ sau 500 mg, 8 – 12 giờ sau 250 mg.

45 – 60 kg: : khởi đầu 750 mg, 8 – 12 giờ sau 500 mg.

- Bệnh nhân đã có miễn dịch 1 phần

> 60 kg: khởi đầu 750 mg, 8 – 12 giờ sau 250 mg.

45 – 60 kg: chỉ uống 1 liều 750 mg.

- Trẻ em 15 – 45 kg: 25mg/ kg, dùng 1 liều duy nhất.

##### *Dự phòng*

Áp dụng cho người đi vào vùng sốt rét lưu hành nặng trong thời gian ngắn (< 3 tháng) trên địa bàn cả nước.

- Người lớn: uống trong tuần đầu trước khi đến vùng sốt rét 3 viên (viên 250 mg), chia làm 3 ngày, sau đó uống 1 viên/ tuần.

- Trẻ em: uống tuần đầu 1 liều điều trị chia làm 3 ngày, sau đó uống 100 – 200 mg/ tuần.

- Sau khi ra khỏi vùng sốt rét, uống tiếp 4 tuần nữa với liều như trên.

#### **2.4.5. Tác dụng phụ**

- Liều thấp gây buồn nôn, nôn, đau thượng vị, tiêu chảy, nhức đầu, chóng mặt.

- Liều > 1000 mg các triệu chứng trên nặng hơn kèm các triệu chứng thần kinh – tâm thần: chóng mặt, nhức đầu, ù tai, rối loạn thị giác, lú lẫn, cơn tâm thần cấp, co giật.

#### **2.4.6. Chống chỉ định**

- Mẫn cảm với thuốc, có thai (nhất là 3 tháng đầu), trẻ em < 15 kg hoặc dưới 2 tuổi, tiền sử động kinh, tâm thần, rối loạn chức năng tim, gan, thận.
- Thận trọng khi lái xe, tàu, sử dụng máy móc trong khi sử dụng thuốc và ít nhất 3 tuần sau khi ngừng thuốc.
- Không dùng chung với Quinin, Quinidin, Halofantrin. Nếu trước đó đã dùng các thuốc này thì phải 12 giờ sau mới được dùng Mefloquin.

#### **2.5. HALOFANTRIN**

##### **Halfan**

##### **2.5.1. Dược động học**

Uống dễ hấp thu, phân bố rộng rãi trong các mô. Thải trừ chủ yếu qua phân.

##### **2.5.2. Tác dụng**

Diệt thể vô tính trong hồng cầu của ký sinh trùng sốt rét, đặc biệt với chủng *P. falciparum* đa kháng thuốc, hiệu lực tương đương Mefloquin nhưng dễ dung nạp hơn (cả trẻ em và người lớn). Ít hiệu lực với *P. falciparum* đã kháng Mefloquin, không tác dụng lên thể giao tử.

##### **2.5.3. Chỉ định**

Cắt cơn sốt rét do *P. falciparum* đã kháng Cloroquin và đa kháng.

##### **2.5.4. Liều dùng**

Người lớn uống 500 mg mỗi 6 giờ x 3 liều.

Trẻ em < 40 kg: 8 mg/kg (dịch treo) mỗi 6 giờ x 3 liều.

##### **2.5.5. Tác dụng phụ**

Đau vùng thượng vị, buồn nôn, tiêu chảy, nhức đầu, ngứa.

##### **2.5.6. Chống chỉ định**

Có thai, cho con bú. Không nên dùng phòng bệnh.

#### **2.6. PRIMAQUIN**

##### **Quinocid, Avlon, Winthrop**

##### **2.6.1. Chú ý**

Ngưng thuốc nếu có dấu hiệu tan máu.

##### **2.6.2. Dược động học**

Hấp thu nhanh, đạt nồng độ cao trong huyết tương sau khi uống 1-3 giờ. Chuyển hóa chủ yếu ở gan, thuốc được thải trừ gần như hoàn toàn trong 24 giờ đầu, chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa.

##### **2.6.3. Tác dụng**

Diệt thể giao tử của các loài Plasmodium, đặc biệt là *P. falciparum* → chống lây lan.

Tác dụng trên thể ngoại hồng cầu của *P. vivax* và *malariae* → điều trị tiết căn, chống tái phát sốt rét do *P. vivax*, *P. malariae*.

##### **2.6.4. Chỉ định và Liều dùng**

- Chống lây lan

Người lớn uống 4 viên (13,5 mg/viên ~ 7,5 mg Primaquin base)/24 giờ : 2, sau bữa ăn.

Trẻ em 3 < 5 tuổi: 1 viên /24 giờ; 5 - <12 tuổi: 2 viên /24 giờ; 12 – 15 tuổi: 3 viên /24 giờ; > 15 tuổi: 4 viên /24 giờ.

- Điều trị tiết căn: dùng liều như trên x 5 ngày, hoặc ½ liều trên x 10 ngày.

#### **2.6.5. Tác dụng phụ**

Buồn nôn, nôn, đau bụng, đau vùng thượng vị, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết (nặng ở người thiếu G<sub>6</sub>PD).

#### **2.6.6. Chống chỉ định**

Có thai, cho con bú, trẻ em < 3 tuổi, người thiếu G<sub>6</sub>PD, người suy gan, thận, bệnh lý giảm bạch cầu hạt (viêm thấp khớp, lupus ban đỏ).

### **2.7. PYRIMETHAMIN**

#### **Daraprim, Cloridin, Malocid**

##### **2.7.1 Dược động học**

Hấp thu qua đường uống tốt, đạt nồng độ tối đa sau khi uống 2 giờ. Liên kết với protein huyết tương cao (85%). Bài tiết qua nước tiểu nhưng chậm.

##### **2.7.2. Liều dùng**

Viên Fansidar (Pyrimethamin 25 mg & Sulfadoxin 500 mg), uống liều duy nhất.

- Trẻ em: < 4 tuổi uống ½ viên; 4 – 8 tuổi 1 viên; 9 – 15 tuổi 2 viên;

- Người lớn: 2 – 3 viên (tùy thể trọng).

Muốn dùng liều thứ 2 phải cách liều đầu 8 ngày.

##### **2.7.3 Tác dụng**

Ức chế ký sinh trùng sốt rét ở giai đoạn ngoài hồng cầu, tác dụng được tăng cường khi phối hợp với sulfamid hoặc sulfon. Thuốc cũng có tác dụng ức chế các thể hữu tính phát triển trong cơ thể muỗi nên có tác dụng ngăn chặn sự lan truyền bệnh trong cộng đồng.

##### **2.7.4. Chỉ định**

Dự phòng hoặc phối hợp với Sulfadoxin để phòng và điều trị sốt rét.

##### **2.7.5. Tác dụng phụ**

Gây thiếu máu hồng cầu to, giảm bạch cầu, tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, có thể ngăn ngừa bằng dùng acid folic.

Dạng kết hợp là Fansidar có thể gây các phản ứng nghiêm trọng ngoài da.

##### **2.7.6. Chống chỉ định**

Dị ứng với thuốc, có thai, cho con bú, suy gan, thận, trẻ em dưới 2 tuổi.

### **2.8. PROGUANIL**

#### **Paludrin, Clorguanid.**

##### **2.8.1. Tác dụng**

Ngăn cản và tiêu diệt ký sinh trùng sốt rét ở thời kỳ ngoài hồng cầu. Ít độc tính nhưng dễ bị P. falciparum, P. vivax kháng.

##### **2.8.2. Chỉ định**

Dự phòng sốt rét cho người có thai, người chưa có miễn dịch và có nguy cơ nhiễm bệnh sốt rét.

##### **2.8.3. Liều dùng**

- Người lớn: uống 200 mg/ 24 giờ.

- Trẻ em: < 1 tuổi 25 mg/ 24 giờ; 1 – 5 tuổi 50 mg/ 24 giờ, 6 – 12 tuổi 100 mg/ 24 giờ.

##### **2.8.4. Tác dụng phụ**

Đôi khi bị loét miệng, dùng liều cao gây rối loạn tiêu hóa.

### **2.8.5. Chú ý**

Có kháng chéo giữa Proguanil và Pyrimethamin → không dùng thuốc ở các vùng ký sinh trùng sốt rét đã kháng Proguanil hoặc Pyrimethamin. Thận trọng với người suy thận.

# **BÀI 13. THUỐC GIẢM ĐAU – HẠ SỐT – KHÁNG VIÊM KHÔNG STEROID (NSAIDs)**

## **GIỚI THIỆU**

Bài 13 là bài giới thiệu tổng quan về thuốc giảm đau - hạ sốt - kháng viêm để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào việc tư vấn, hướng dẫn cách dùng thuốc giảm đau - hạ sốt - kháng viêm an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh.

## **MỤC TIÊU HỌC TẬP**

### **1. Kiến thức**

1.1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, cơ chế tác dụng của thuốc giảm đau - hạ sốt đơn thuần và thuốc kháng viêm không steroid.

1.2. Nêu được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dùng - liều dùng một số thuốc giảm đau - hạ sốt đơn thuần và thuốc kháng viêm không steroid thông dụng.

### **2. Kỹ năng:**

2.1. Mô tả được các thuốc trong nhóm.

2.2. Áp dụng được kiến thức đã học trong hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

### **3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm**

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

## **NỘI DUNG**

1. Định nghĩa

2. Phân loại

3. Cơ chế tác động

4. Các thuốc thông dụng

### **1. ĐỊNH NGHĨA**

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

### **2. PHÂN LOẠI**

Dựa vào tác dụng, thuốc giảm đau - hạ sốt - kháng viêm không steroid được chia thành các nhóm như sau :

#### **2.1. Thuốc giảm đau - hạ sốt**

- Dẫn xuất của acid salicylic : acid salicylic, acid acetyl salicylic, methyl salicylat,...
- Dẫn xuất của anilin : paracetamol, phenacetin,...
- Dẫn xuất của pyrazolon : antipyrin, analgin,...

#### **2.2 Thuốc giảm đau thuần túy**

Dẫn xuất của quinolein: floctafenin (không có tác dụng hạ sốt và chống viêm).

## 2.3. Thuốc kháng viêm không steroid - NSAIDs (Non Steroidal AntiInflammatory Drugs)

gồm :

- Dẫn xuất của Indol : indometacin.
- Dẫn xuất của acid phenylacetic : diclofenac.
- Dẫn xuất của acid propionic : ibuprofen, naproxen, ketoprofen.
- Dẫn xuất của carboxamid : piroxicam, tenoxicam, meloxicam.
- Dẫn xuất của acid N - phenyl antranilic : acid mefenamic, acid nifluric.

Aspirin và các dẫn chất pyrazolon cũng được xếp vào nhóm NSAIDs

## 3. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG

### 3.1. Cơ chế tác động của nhóm thuốc giảm đau hạ sốt

□ *Tác dụng hạ sốt*

Với liều điều trị, nhóm thuốc này chỉ gây hạ sốt ở người có sốt (do bất kỳ nguyên nhân nào), không có tác dụng hạ sốt ở người có thân nhiệt bình thường.

Cơ chế tác dụng là do ức chế trung tâm điều hòa thân nhiệt ở vùng dưới đồi, gây giãn mạch ngoại biên, tăng sự tỏa nhiệt và tăng tiết mồ hôi.

Như vậy thuốc hạ sốt chỉ có tác dụng trị triệu chứng, do đó trong điều trị cần kết hợp với các thuốc điều trị nguyên nhân để đạt hiệu quả cao.

□ *Tác dụng giảm đau*

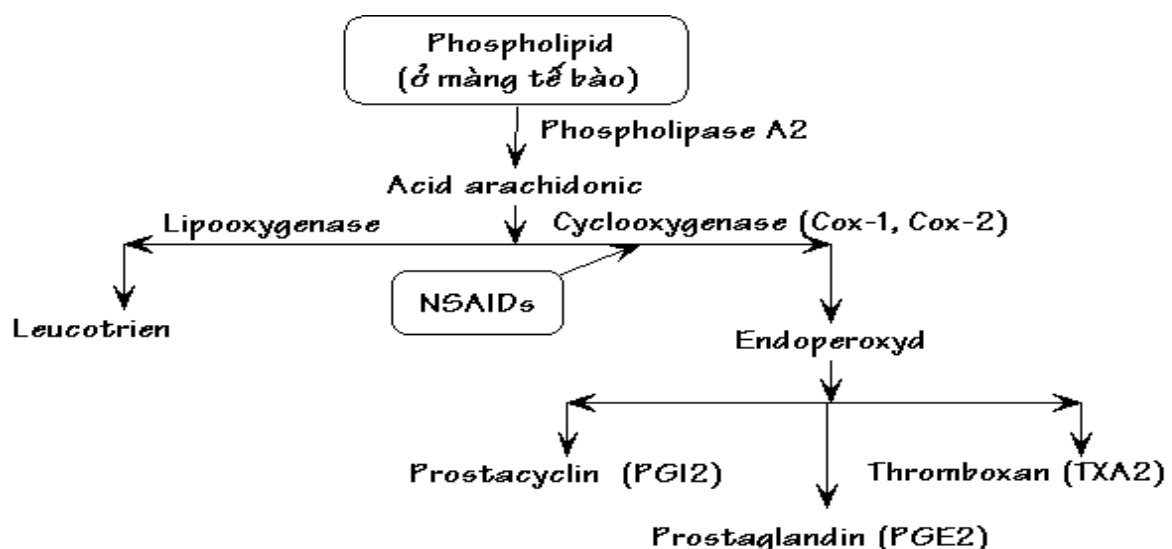
Thuốc có tác dụng tốt với các cơn đau nhẹ do viêm như đau dây thần kinh, đau đầu, đau răng, đau cơ. Khác với nhóm thuốc giảm đau opioid, nhóm thuốc này không có tác dụng với các chứng đau nội tạng (dạ dày, thận), không gây ngủ, không gây khoan khoái và không gây nghiện.

Cơ chế tác dụng giảm đau là làm giảm tính cảm thụ của ngọn dây thần kinh cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm, mức độ giảm đau tùy thuộc vào từng loại thuốc .

### 3.2. Cơ chế tác động của nhóm thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs)

Tác dụng giảm đau kháng viêm của NSAIDs ngày nay được xác định là do tác động ức chế không hồi phục Cyclooxygenase là một enzym xúc tác chuỗi phản ứng thành lập prostaglandin từ acid arachidonic ở màng tế bào (sơ đồ)

Cũng do sự ức chế cyclooxygenase, NSAIDs đã làm ngăn sự thành lập chất thromboxan ở tiểu cầu ( thromboxan cần thiết cho sự kết tập tiểu cầu ).



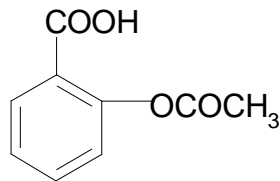
Sơ đồ tóm tắt sự chuyển hóa của Acid Arachidonic và sự can thiệp của thuốc kháng viêm NSAIDs



## 4. THUỐC THÔNG DỤNG

### 4.1. ACID ACETYL SALICYLIC

Aspirin, Aspro, Catalgin



#### a. Tác dụng

- Làm giảm hoặc mất các cơn đau có cường độ yếu và trung bình.
- Hạ sốt, hiệu lực này chỉ tạm thời và không tác động lên nguyên nhân sốt.
- Kháng viêm khi dùng liều cao  $\geq 4\text{g/ngày}$ .
- Ngăn sự kết tập tiểu cầu, kéo dài thời gian chảy máu.
- Dùng ngoài có tác dụng trị nấm, hắc lào.

#### b. Tác dụng phụ

- Trên dạ dày : buồn nôn, nôn mửa, viêm loét dạ dày tá tràng.
- Dị ứng : mẫn ngứa, mề đay, khó thở do phù thanh quản.
- Kéo dài thời gian chảy máu, kéo dài thời gian thai nghén và băng huyết sau sinh.
- Hội chứng Reye: viêm não và rối loạn chuyển hóa mỡ ở gan, xảy ra ở trẻ em  $< 12$  tuổi, khi các trẻ này bị nhiễm siêu vi mà được cho dùng Aspirin.

#### c. Chỉ định

- Giảm đau như đau đầu, đau cơ, đau răng, đau do viêm khớp.
- Hạ sốt trong cảm cúm, nhiễm trùng ...
- Kháng viêm trong các dạng thấp khớp cấp.
- Ngừa chứng huyết khối tĩnh mạch, động mạch (nhồi máu cơ tim, đột quy, tai biến mạch máu não)

#### d. Chống chỉ định

- Tiền sử loét dạ dày - tá tràng.
- Mẫn cảm.
- Hen suyễn.
- Phụ nữ có thai 3 tháng cuối.
- Xuất huyết (như sốt xuất huyết), tạng dễ chảy máu.

#### e. Cách dùng – Liều dùng

##### Dạng dùng

- Viên nén 250mg, 500mg, viên bao tan ở ruột Aspirin pH 8, viên sủi bọt.
- Gói bột 250mg, 300mg.
- Ống tiêm 500mg/ml, 1000mg/5ml

##### Cách dùng – liều dùng

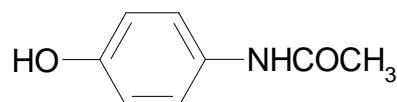
- Giảm đau hạ sốt : 0,5 – 2g/ngày chia 2 – 3 lần
- Viêm khớp : 4 – 6g/ngày
- Phòng bệnh huyết khối mạch máu 250mg/ngày

## f. Tương tác

- Do có ái lực mạnh với protein huyết tương nên khi dùng chung với các thuốc như thuốc kháng vitamin K, methotrexat, phenytoin, sulfamid hạ đường huyết, Aspirin sẽ làm tăng nồng độ các thuốc này trong máu.
- Tăng nguy cơ chảy máu khi dùng chung với heparin và thuốc kháng vitamin K.
- Sử dụng chung với các NSAIDs khác sẽ làm gia tăng nguy cơ tác dụng phụ.

## 4.2. PARACETAMOL (ACETAMINOPHEN)

Panadol, Efferalgan, Tylenol, Dofagan.



### a. Tác dụng

Thuốc có tác dụng giảm đau, hạ sốt, không có tác dụng kháng viêm. Paracetamol có ưu điểm ít gây tai biến dị ứng hay kích ứng dạ dày, không ảnh hưởng trên sự đông máu và có thể sử dụng cho phụ nữ có thai, cho con bú.

### b. Tác dụng phụ

Nếu dùng liều cao và kéo dài (> 4g/ngày) gây tổn thương gan (do một lượng lớn paracetamol bị chuyển thành N - acetyl benzoquinoneimin, chất này sẽ phản ứng với nhóm - SH của protein gan và gây hoại tử tế bào gan).

### c. Chỉ định

Giảm đau hạ sốt, có thể thay aspirin trong trường hợp chống chỉ định chất này. Có thể phối hợp với các thuốc giảm đau khác :

Alaxan <sup>R</sup>	: paracetamol + ibuprofen
Di- altavic <sup>R</sup>	: paracetamol + dextroproxyphen
Efferalgan - Codein <sup>R</sup>	: paracetamol + codein

### d. Chống chỉ định

Bệnh nhân bị đau gan - thận.

### e. Cách dùng – liều dùng

#### □ Dạng dùng

- Viên nén, viên nang, viên sủi 0,1g - 0,325g – 0,500g
- Tọa dược 0,08g - 0,150g – 0,300g – 0,600g
- Thuốc bột 0,08g - 0,150g
- Thuốc giọt 10%
- Thuốc tiêm : Proparacetamol ( Pro-dafalgan ) là tiền chất của paracetamol sẽ phóng thích từ từ paracetamol trong cơ thể, 1g proparacetamol = 0,5g paracetamol. Dùng giảm đau trong trường hợp cấp cứu hay phẫu thuật.

#### □ Liều dùng

- Người lớn : 325 – 1000mg/ngày
- Trẻ em : 10mg/kg/lần × 3 – 4 lần/ngày

### 4.3. INDOMETHACIN

Indocid, Indocin

#### a. Tác dụng

- Chống viêm mạnh hơn hydrocortison 2 - 4 lần.
- Giảm đau.
- Hạ nhiệt ít dùng vì độc tính cao.
- Giảm acid uric tốt.

#### b. Tác dụng phụ

- Tiêu hóa : nôn, loét dạ dày, xuất huyết dạ dày.
- Thần kinh : đau đầu, chóng mặt.
- Máu : giảm bạch cầu, tiểu cầu, thiếu máu.
- Da : ngứa, ban đỏ.
- Hô hấp : suyễn cấp tính do quá nhạy cảm.

#### c. Chỉ định

Chủ yếu để trị viêm khớp (viêm xương khớp, hư khớp, viêm đa khớp mãn tính, đau lưng, viêm dây thần kinh).

#### d. Chống chỉ định

- Loét dạ dày tá tràng .
- Phụ nữ có thai, cho con bú.
- Mẫn cảm.
- Thiếu năng gan thận nặng.

#### e. Cách dùng – Liều dùng

##### □ Dạng dùng

- Viên nén 25mg
- Thuốc đạn 50mg, 100mg

##### □ Cách dùng – liều dùng

Uống sau bữa ăn hoặc đặt hậu môn.

- Uống 1 viên/lần × 2 – 3 lần/ngày, có thể tăng đến 6 viên/ngày
- Uống liều duy trì 1 – 2 viên/ngày
- Đặt 1 viên 50mg vào buổi tối trước khi đi ngủ

#### f. Bảo quản

Thuốc độc B, tránh ánh sáng.

### 4.4. DICLOFENAC

Voltaren, Cataflam

#### a. Tác dụng

Giảm đau và chống viêm mạnh hơn indomethacin và dung nạp cũng tốt hơn.

#### b. Tác dụng phụ

Tác dụng phụ trên đường tiêu hóa thấp hơn indomethacin và aspirin.

#### c. Chỉ định

Chủ yếu để trị viêm khớp (viêm xương khớp, hư khớp, viêm đa khớp mãn tính, đau lưng, viêm dây thần kinh).

#### **d. Chống chỉ định**

- Loét dạ dày tá tràng .
- Phụ nữ có thai, cho con bú.
- Mẫn cảm.
- Thiếu năng gan thận nặng.

#### **e. Cách dùng – Liều dùng**

##### Dạng dùng

- Viên nén 25mg, 50mg, 75mg, 100mg
- Viên đạn 100mg
- Ống tiêm 75mg/ml
- Gel, thuốc nhỏ mắt

Cách dùng – liều dùng: Uống, đặt hậu môn hoặc tiêm bắp 75 – 150mg/ngày

### **4.5. PIROXICAM**

Feldène

#### **a. Tác dụng**

Tác động kháng viêm kéo dài ( $T_{1/2} = 50$  giờ) do đó chỉ cần dùng 1 liều trong ngày, nhưng do thuốc gây tích tụ nên cần tuân thủ liều.

#### **b. Tác dụng phụ**

Tác dụng phụ trên đường tiêu hóa thấp hơn indomethacin và aspirin.

#### **c. Chỉ định**

Điều trị cấp tính và dài hạn chứng viêm khớp và viêm xương khớp.

#### **d. Chống chỉ định**

- Viêm loét dạ dày tá tràng.
- Mẫn cảm.
- Phụ nữ có thai.

#### **e. Cách dùng – Liều dùng**

##### Dạng dùng

- Viên nang 10mg, 20mg
- Viên đạn 20mg
- Ống tiêm 20mg/ml

##### Cách dùng – liều dùng

- Uống sau bữa ăn, đặt hậu môn hoặc tiêm bắp 20mg/ngày
- Dùng lâu dài với liều  $\geq 30$ mg/ngày có nguy cơ gia tăng tác dụng phụ dạ dày.

### **4.6. MELOXICAM**

Mobic

#### **a. Tác dụng**

Có tác dụng ức chế chuyên biệt men Cyclooxygenase 2 (Cox-2). Theo các nghiên cứu gần đây, tác động ức chế chọn lọc này sẽ làm giảm độc tính của meloxicam trên màng nhày tiêu hoá cũng như chức năng thận. Đó là vì Cox – 2 dẫn đến sự tổng hợp các prostaglandin ở vùng bị sưng viêm còn Cox -1 lại tạo ra các prostaglandin có vai trò bảo vệ niêm mạc & tế bào.

**b. Chỉ định**

Điều trị cấp tính và dài hạn triệu chứng viêm khớp và viêm sưng khớp

**c. Liều dùng**

- Dạng dùng*: Viên nang 7,5mg, 15mg
- Cách dùng – liều dùng*: 7,5mg – 15mg/ngày tùy tình trạng bệnh.

# BÀI 14. THUỐC CHỐNG DỊ ỨNG (THUỐC KHÁNG HISTAMIN H<sub>1</sub>)

## GIỚI THIỆU

Bài 14 là bài giới thiệu tổng quan về thuốc chống dị ứng để người học có được kiến thức nền tảng và vận dụng được kiến thức đã học vào việc tư vấn, hướng dẫn cách dùng thuốc chống dị ứng an toàn, hiệu quả trong điều trị, phòng bệnh.

## MỤC TIÊU HỌC TẬP

### 1. Kiến thức

1.1. Trình bày khái niệm dị ứng, tác dụng của thuốc kháng histamine H<sub>1</sub>.

1.2. Nêu được được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dung và liều dùng một số thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> thông dụng

### 2. Kỹ năng

1.1. Trình bày khái niệm dị ứng, tác dụng của thuốc kháng histamine H<sub>1</sub>.

1.2. Nêu được được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định, chống chỉ định, cách dung và liều dùng một số thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> thông dụng

### 3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

## NỘI DUNG

1. Đại cương

2. Các thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> thường dùng

### 1. ĐẠI CƯƠNG

#### 1.1. Khái niệm về dị ứng

Dị ứng là phản ứng khác thường của cơ thể khi tiếp xúc với một dị nguyên (kháng nguyên) lần thứ 2 và các lần sau. Dị ứng diễn tiến gồm 03 giai đoạn:

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

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

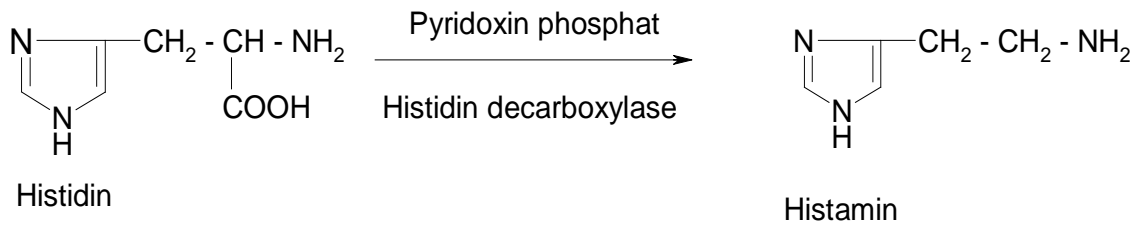
**Giai đoạn 3** : giai đoạn sinh lý bệnh, các chất trung gian hóa học trên đến các cơ quan đích như phế quản, da, tim mạch, mũi họng ... gây nên bệnh cảnh lâm sàng của dị ứng : hen suyễn, sổ mũi, ngứa mề đay, phù quincke, sốc phản vệ.

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

## 1.2. HISTAMIN VÀ VAI TRÒ SINH BỆNH

### 1.2.1. Tổng hợp

Histamin được thành lập từ phản ứng decarboxyl hóa histidin nhờ xúc tác của men decarboxylase và pyridoxin phosphat.



### 1.2.2. Phân phối

Trong cơ thể nơi tích trữ chính histamin trong các mô là tế bào mastocyte, trong máu là bạch cầu ưa kiềm (basophil). Ở hai nơi đó histamin nằm trong các hạt dự trữ phối hợp với polysaccharid sulfat, heparin và một protein acid. Như vậy histamin có nhiều trong mô chứa nhiều tế bào mastocyte như da, niêm mạc phế quản, niêm mạc ruột...

### 1.2.3. Phóng thích

Kháng thể IgE gắn trên màng tế bào mastocyte khi gặp kháng nguyên thích hợp sẽ phản ứng làm tế bào mastocyte vỡ ra giải phóng histamin.

### 1.2.4. Tác động

Histamin phóng thích gắn vào receptor H<sub>1</sub> trên màng tế bào gây ảnh hưởng đến hầu hết các cơ quan :

- Cơ trơn phế quản và hệ tiêu hóa.
- Giảm huyết áp, giãn thành mao quản, tăng tính thấm mao quản.
- Ngứa, xung huyết, phù nề.

Dị ứng có tính đa dạng về mặt lâm sàng không có tính đặc hiệu, trường hợp nặng có thể gây tử vong do sốc phản vệ.

## 1.3. THUỐC CHỐNG DỊ ỨNG (THUỐC KHÁNG HISTAMIN H<sub>1</sub>)

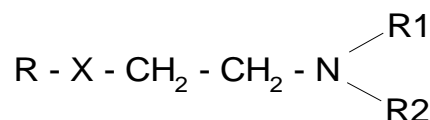
### 1.3.1. Phân loại

Gồm các loại thuốc có nguồn gốc tổng hợp, được phân làm hai loại :

- Thuốc kháng histamin loại cổ điển : promethazin, clorpheniramin...
- Thuốc kháng histamin loại mới : astemizol, loratadin...

### 1.3.2. Cơ chế tác dụng

Sau đây là cấu trúc chung của thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>



X : C , O hoặc không có

R : là gốc hydrocarbon thơm hoặc dị vòng

R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> : là các gốc ankyl

Do giữa thuốc kháng histamin và histamin có cấu trúc hóa học tương tự nhau nên thuốc kháng histamin H<sub>1</sub> đã cạnh tranh với histamin tại receptor H<sub>1</sub> (nằm ở thành mạch máu, phế quản, ruột, tử cung...) làm đẩy histamin ra khỏi receptor → kìm hãm các biểu hiện của histamin.

Qua cơ chế tác dụng cho thấy thuốc kháng histamin chỉ có tác dụng trị triệu chứng → cần tìm nguyên nhân gây bệnh để phối hợp với các thuốc khác thì việc điều trị mới đạt hiệu quả cao.

### 1.3.3. Tác dụng dược lý

Thuốc kháng histamin H<sub>1</sub> có các tác dụng sau :

- Cơ trơn : giãn cơ trơn khí quản, tiêu hóa.
- Mao mạch : giảm tính thấm mao mạch.
- Thần kinh trung ương : ức chế (thay đổi giữa các bệnh nhân và tùy loại thuốc), các thuốc kháng histamin H<sub>1</sub> loại mới không có hoặc ít có tác dụng này.

### 1.3.4. Nguyên tắc sử dụng

- Phải dùng thuốc sớm.
- Không được nhai.
- Không tiêm SC, hạn chế tiêm IV, nếu cần tiêm bắp sâu.
- Thuốc kèm theo tác dụng hạ huyết áp → nằm nghỉ sau khi uống (promethazin).
- Một số thuốc có tác dụng gây buồn ngủ, không nên dùng khi cần sự tập trung và chú ý (vận hành máy, lái tàu xe...)

## 2. THUỐC KHÁNG HISTAMIN THÔNG DỤNG

### 2.1. PROMETHAZIN HCL

Phenergan, Pipolphen, Diprazin, Prometan

#### 2.1.1. Tác dụng

Kháng histamin H<sub>1</sub> cũ gây buồn ngủ.

#### 2.1.2. Tác dụng phụ

Buồn ngủ, nặng đầu, hạ huyết áp thể đứng, táo bón, khô miệng.

#### 2.1.3. Chỉ định

- Các trường hợp dị ứng: ngứa, mề đay, sổ mũi, viêm khớp dị ứng, phản ứng do dùng thuốc (peni, strepto...).
- Tiền mê trong phẫu thuật.
- Chống nôn: say tàu xe, say sóng.

#### 2.1.4. Chống chỉ định

- Mẫn cảm.
- Ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ.
- Đang dùng IMAO.
- Tiêm dưới da.
- Thận trọng với người đang vận hành máy móc, lái tàu xe.

#### 2.1.6. Cách dùng – liều dùng

□ *Dạng dùng*

- Viên bao 25mg, 50mg
- Sirop 1mg/1ml
- Ống tiêm 25mg/1ml, 50mg/2ml



- Crème.

□ *Cách dùng – liều dùng*

- PO : 25mg/lần × 3 – 4 lần/ngày.

- Sp : 5mg – 25mg/ngày dùng cho trẻ.

- IM sâu : 0,5 – 1mg/kg × 3 – 4 lần/ngày, có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền 0,15 – 0,30mg/kg.

- Thoa bôi gây tê nhẹ trị ngứa, đau nhức.

## **2.2. CHLORPHENIRAMIN**

Allergy, Allerchlor, Chlor - trimeton

### **2.2.1. Tác dụng**

Tương tự như promethazin nhưng mạnh hơn nên dùng liều nhỏ hơn.

### **2.2.2. Tác dụng phụ**

Buồn ngủ, nặng đầu, hạ huyết áp thể đứng, táo bón, khô miệng.

### **2.2.3. Chỉ định**

Các trường hợp dị ứng, sổ mũi, mề đay, phản ứng do thức ăn, ngứa phản ứng dị ứng máu, huyết thanh hay sốc phản vệ.

### **2.2.4. Chống chỉ định**

- Mẫn cảm.

- Ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ.

- Đang dùng IMAO.

- Tiêm dưới da.

- Thận trọng với người đang vận hành máy móc, lái tàu xe.

### **2.2.5. Cách dùng – Liều dùng**

□ *Dạng dùng*

- Viên nén 2, 4, 6mg

- Sirop 0,1 mg/ml

- Ống tiêm 5 mg/1ml

□ *Cách dùng – liều dùng*

- PO:

A : viên 4mg/lần × 3 – 4 lần/ngày

E : Sp 1 muỗng cafe/ngày

- IV: 1 ống/lần × 1 – 2 ống/ngày

## **2.3. DIPHENHYDRAMIN HCL**

Benadryl, Allergan, Amidril

### **2.3.1. Tác dụng**

Hoạt tính kém hơn promethazin.

### **2.3.2. Tác dụng phụ**

Buồn ngủ, nặng đầu, hạ huyết áp thể đứng, táo bón, khô miệng

### **2.3.3. Chỉ định**

- Viêm mũi dị ứng theo mùa, sốc phản vệ.

- Chống nôn khi đi tàu xe.

#### **2.3.4. Chống chỉ định**

- Mẫn cảm.
- Ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ.
- Đang dùng IMAO.
- Tiêm dưới da.
- Thận trọng với người đang vận hành máy móc, lái tàu xe.

#### **2.3.5. Cách dùng – Liều dùng**

##### *Dạng dùng*

- Viên nén, nang 10, 25mg.
- Cồn ngọt 12,5mg/5ml
- Ống tiêm 10mg/ml

##### *Cách dùng – liều dùng*

- PO: 25 – 50 mg/lần × 3 lần/ngày
- IM: A : 1 - 5 ống/ngày hoặc truyền tĩnh mạch 2 -5 ống (pha trong 100 ml dung dịch NaCl 0,9%)

E : 1 cafe/lần × 3 – 4 lần/ngày, dạng cồn ngọt.

### **2.4. FEXOFENADIN**

Telfast BD

#### **2.6.1. Tác dụng**

Là chất chuyển hóa của terfenadin, không có tác dụng an thần, thử nghiệm lâm sàng chưa thấy trường hợp nào tương tác với erythromycin hay ketoconazol.

#### **2.6.2. Tác dụng phụ**

Nhức đầu, ngứa họng

#### **2.6.3. Chỉ định**

Chữa triệu chứng do viêm mũi dị ứng ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi như hắt hơi, chảy mũi, ngứa mũi, ngứa vòm miệng và họng, mắt ngứa đỏ và chảy nước mắt.

#### **2.6.4. Chống chỉ định**

- Phụ nữ có thai, nuôi con bú.
- Trẻ dưới 12 tuổi.

#### **2.6.5. Cách dùng – Liều dùng**

- Dạng dùng : viên nén 60mg dạng HCL
- Cách dùng – liều dùng : uống 60mg/lần × 2 lần

### **2.5. LORATADIN**

Clarityne

#### **2.7.1. Tác dụng**

Kháng histamin H<sub>1</sub> mạnh tác dụng kéo dài và không gây buồn ngủ.

#### **2.7.2. Tác dụng phụ**

Mệt mỏi, nhức đầu, khô miệng, đôi khi buồn ngủ, nhịp tim nhanh.

#### **2.7.3. Chỉ định**

Viêm mũi dị ứng, ngứa mắt, mề đay mạn tính, các rối loạn dị ứng ngoài da khác.

#### **2.7.4. Chống chỉ định**

Mẫn cảm, suy gan.

#### **2.7.5. Tương tác**

Ketoconazol, ery, cimetidin.

#### **2.7.6. Cách dùng – Liều dùng**

□ *Dạng dùng*

- Viên nén 10mg

- Sirop 5mg/5ml

□ *Cách dùng – liều dùng*

- Trên 12 tuổi : viên 10mg/ngày

- Từ 2 – 12 tuổi : dùng sirop

> 30kg : 2 café/ngày

< 30kg : 1 café/ngày

Loratadin 5mg + Pseudoephedrin sulfat 120mg → Clarinase<sup>R</sup> repatab

### **2.6. ACRIVASTIN**

Semprex

#### **2.8.1. Tác dụng**

Kháng histamin H<sub>1</sub> mới, ít hoặc không gây buồn ngủ.

#### **2.8.2. Chỉ định**

Làm giảm các triệu chứng viêm mũi, mề đay mạn tính, ngứa do eczema dị ứng.

#### **2.8.3. Chống chỉ định**

- Mẫn cảm.

- Suy thận nặng.

- Trẻ dưới 12 tuổi.

#### **2.8.4. Cách dùng – Liều dùng**

□ *Dạng dùng*

- Viên nén 8mg.

□ *Cách dùng – liều dùng*

> 12 tuổi : 8mg/lần × 3 lần/ngày