

TRƯỜNG TRUNG CẤP TÂY SÀI GÒN



GIÁO TRÌNH
MÔN HỌC: DƯỢC LÝ

LƯU HÀNH NỘI BỘ

MỤC LỤC

Nội dung	Trang
Bài 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LÝ HỌC	1
Bài 2: THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ, TÁC DỤNG TRÊN HỆ TKTƯ'	6
Bài 3: THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN THẦN KINH THỰC VẬT	11
Bài 4: THUỐC KHÁNG SINH KHÁNG KHUẨN.....	17
Bài 5: THUỐC CHỐNG LAO - THUỐC SÁT KHUẨN	28
Bài 6: THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT	33
Bài 7: THUỐC TRỢ TIM - THUỐC LỢI NIỆU	40
Bài 8: THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN TIÊU HÓA - THUỐC CHỐNG GIUN.....	47
Bài 9: THUỐC KHÁNG HISTAMINE H1, THUỐC HẠ SỐT - GIẢM ĐAU - CHỐNG VIÊM, THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI MORPHIN	58
Bài 10. THUỐC KHÁNG VIÊM STEROID (GLUCOCORTICOID).....	69
Bài 11. SỬ DỤNG THUỐC CHUYÊN KHOA	82
BÀI 12: VITAMIN, CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI CHÍNH VÀ CÁC DỊCH TRUYỀN	85
BÀI 13. QUI CHẾ THUỐC ĐỘC, THUỐC GÂY NGHIỆN, THUỐC HƯỚNG TÂM THẦN, NHẢN THUỐC.	89

Bài 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LÝ HỌC

Mục tiêu:

Trình bày được các quá trình dược động học của thuốc

Phân tích một số đặc điểm của các đường dùng thuốc

1.1. ĐẠI CƯƠNG

Dược lý học (Pharmacology) theo tu từ học là môn khoa học về thuốc. Nhưng để tránh ý nghĩa quá rộng của từ này, Dược lý học chỉ bao hàm mọi nghiên cứu về sự tương tác của thuốc với các hệ sinh học. *Thuốc* là các chất hoặc hợp chất có tác dụng điều trị hoặc dự phòng bệnh tật cho người và súc vật, hoặc dùng trong chẩn đoán bệnh ở lâm sàng, dùng để khôi phục, điều chỉnh các chức năng của cơ quan trong cơ thể. Thuốc có thể có nguồn gốc từ thực vật, từ động vật, từ khoáng vật, kim loại hoặc là từ các chất bán tổng hợp, tổng hợp hoá học. Đầu tiên, thuốc phải được nghiên cứu trên súc vật thực nghiệm để xác định được tác dụng, cơ chế tác dụng, độc tính, liều điều trị, liều độc, tác dụng gây đột biến, gây quái thai, gây ung thư... đó là đối tượng của môn *Dược lý học thực nghiệm*. Những nghiên cứu này nhằm đảm bảo an toàn đến mức tối đa cho người dùng thuốc. Chỉ sau khi có đủ số liệu đáng tin cậy về thực nghiệm trên súc vật mới được áp dụng cho người. Tuy nhiên, súc vật phản ứng với thuốc không hoàn toàn giống người; vì vậy sau giai đoạn thực nghiệm trên súc vật, thuốc phải được thử trên nhóm người tình nguyện, trên các nhóm bệnh nhân tại các cơ sở khác nhau, có so sánh với các nhóm dùng thuốc kinh điển, nhằm đánh giá lại các tác dụng đã gặp trong thực nghiệm và đồng thời phát hiện các triệu chứng mới, nhất là các tác dụng không mong muốn chưa thấy hoặc không thể thấy được trên súc vật. Những nghiên cứu này là mục tiêu của môn *Dược lý học lâm sàng*. Dược lý học luôn dựa trên những thành tựu mới nhất của các ngành khoa học có liên quan như sinh lý, sinh hoá, sinh học, di truyền học... để ngày càng hiểu sâu về cơ chế phân tử của thuốc, giúp cho nghiên cứu sản xuất các thuốc mới ngày càng có tính đặc hiệu, không ngừng nâng cao hiệu quả điều trị. Dược lý học còn chia thành: *Dược lực học* nghiên cứu tác động của thuốc trên cơ thể sống. Mỗi loại thuốc, tùy theo liều dùng sẽ có tác dụng sớm, đặc hiệu trên một mô, một cơ quan hay một hệ thống của cơ thể, được sử dụng để điều trị bệnh, được gọi là tác dụng chính. Ngoài ra, mỗi thuốc lại còn có thể có nhiều tác dụng khác, không được dùng để điều trị, trái lại còn gây phiền hà cho người dùng thuốc, được gọi là tác dụng phụ, tác dụng không mong muốn. Tất cả các tác dụng đó là đối tượng nghiên cứu của Dược lực học. *Dược động học* nghiên cứu về tác động của cơ thể đến thuốc, đó là động học của sự hấp thu, phân phối, chuyển hoá và thải trừ thuốc.

Dược lý thời khắc nghiên cứu ảnh hưởng của nhịp sinh học trong ngày, trong năm đến tác

động của thuốc. Hoạt động sinh lý của người và động vật chịu ảnh hưởng rõ rệt bởi các thay đổi của môi trường sống như ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm... Các hoạt động này biến đổi nhịp nhàng, có chu kỳ, gọi là nhịp sinh học. Tác động của thuốc cũng có thể thay đổi theo nhịp này.

Dược lý di truyền nghiên cứu những thay đổi về tính cảm thụ của cá thể, của gia đình hay chủng tộc với thuốc do nguyên nhân di truyền. Dược lý di truyền là môn giao thoa giữa Dược lý - Di truyền - Hoá sinh và Dược động học.

Dược lý cảnh giác chuyên thu thập và đánh giá một cách có hệ thống các phản ứng độc hại có liên quan đến việc dùng thuốc trong cộng đồng. Phản ứng độc hại là những phản ứng không mong muốn xảy ra một cách ngẫu nhiên với các liều thuốc vẫn dùng để dự phòng, chẩn đoán hay điều trị bệnh.

1.2. CÁC KHÁI NIỆM

1.2.1. 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. Các đường dùng thuốc thông thường:

Qua đường tiêu hoá:

Ưu điểm là dễ dùng vì là đường hấp thu tự nhiên.

Nhược điểm là bị các enzym tiêu hoá phá huỷ hoặc thuốc tạo phức với thức ăn làm chậm hấp thu. Đôi khi thuốc kích thích niêm mạc tiêu hoá, gây viêm loét.

Qua niêm mạc miệng (thuốc ngậm dưới lưỡi): Do thuốc vào thẳng vòng tuần hoàn nên không bị dịch vị phá huỷ, không bị chuyển hoá qua gan lần thứ nhất.

Thuốc uống: Thuốc sẽ qua dạ dày và qua ruột với các đặc điểm sau:

Ở dạ dày: Có pH = 1 - 3 nên chỉ hấp thu các acid yếu, ít bị ion hoá, như aspirin, phenylbutazon, barbiturat. Nói chung ít hấp thu vì niêm mạc ít mạch máu, lại chứa nhiều cholesterol, thời gian thuốc ở dạ dày không lâu. Khi đói hấp thu nhanh hơn, nhưng dễ bị kích thích.

Ở ruột non: Là nơi hấp thu chủ yếu.

Thuốc đặt trực tràng: Khi không dùng đường uống được thì có dạng thuốc đặt vào hậu môn.

Thuốc tiêm

Tiêm dưới da: do có nhiều sợi thần kinh cảm giác nên đau, ít mạch máu nên thuốc hấp thu chậm.

Tiêm bắp: khắc phục được hai nhược điểm trên của tiêm dưới da - một số thuốc có thể gây hoại tử cơ như calci clorid thì không được tiêm bắp.

Tiêm tĩnh mạch: thuốc hấp thu nhanh, hoàn toàn, có thể điều chỉnh liều được nhanh. Dùng tiêm các dung dịch nước hoặc các chất kích ứng không tiêm bắp được vì lòng mạch ít nhạy cảm và máu pha loãng thuốc nhanh nếu tiêm chậm. Thuốc tan trong dầu, thuốc làm kết tủa các thành phần của

máu hay thuốc làm tan hồng cầu đều không được tiêm mạch máu.

Thuốc dùng ngoài

Thấm qua niêm mạc: thuốc có thể bôi, nhỏ giọt vào niêm mạc mũi, họng, âm đạo, bàng quang để điều trị tại chỗ.

Qua da: ít thuốc có thể thấm qua được da lành.

Thuốc nhỏ mắt: chủ yếu là tác dụng tại chỗ. Khi thuốc chảy qua ống mũi - lệ để xuống niêm mạc mũi, thuốc có thể được hấp thu trực tiếp vào máu, gây tác dụng không mong muốn.

Các đường khác

Qua phổi: các chất khí và các thuốc bay hơi có thể được hấp thu qua các tế bào biểu mô phế nang, niêm mạc đường hô hấp. Một số thuốc có thể dùng dưới dạng phun sương để điều trị tại chỗ.

Tiêm tuỷ sống: thường tiêm vào khoang dưới nhện hoặc ngoài màng cứng để gây tê vùng thấp.

Thông số dược động học của sự hấp thu: sinh khả dụng (F)

Định nghĩa: Sinh khả dụng F (bioavailability) là tỷ lệ phần trăm lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính và vận tốc hấp thu thuốc so với liều đã dùng. Sinh khả dụng phản ánh sự hấp thu thuốc.

Ý nghĩa: Khi thay đổi tá dược, cách bào chế thuốc sẽ làm thay đổi độ hoà tan của thuốc và làm thay đổi F của thuốc. Như vậy, hai dạng bào chế của cùng một sản phẩm có thể có hai sinh khả dụng khác nhau.

1.2.2. Sự phân phối

Sau khi được hấp thu vào máu, một phần thuốc sẽ gắn vào protein của huyết tương, phần thuốc tự do không gắn vào protein sẽ qua được thành mạch để chuyển vào các mô, vào nơi tác dụng, vào mô dự trữ hoặc bị chuyển hoá rồi thải trừ. Quá trình phân phối thuốc phụ thuộc nhiều vào tuần hoàn khu vực. Hai loại yếu tố có ảnh hưởng đến sự phân phối thuốc trong cơ thể: Về phía cơ thể (tính chất màng tế bào, màng mao mạch, số lượng vị trí gắn thuốc và pH của môi trường); về phía thuốc (khối lượng phân tử, tỷ lệ tan trong nước và trong lipid, tính acid hay base, độ ion hoá, ái lực của thuốc với receptor).

Sự gắn thuốc vào protein huyết tương: phần lớn gắn vào albumin huyết tương (các thuốc là acid yếu) và vào α_1 glycoprotein (các thuốc là base yếu) theo cách gắn thuận nghịch. *Tỷ lệ gắn* tùy theo ái lực của từng loại thuốc với protein huyết tương. Sự gắn thuốc vào protein huyết tương phụ thuộc vào 3 yếu tố: (1) Số lượng vị trí gắn thuốc trên protein huyết tương; (2) Nồng độ phân tử của các protein gắn thuốc; (3) Hằng số gắn thuốc hoặc hằng số ái lực gắn thuốc. *Việc gắn thuốc vào protein huyết tương* làm dễ hấp thu, chậm thải trừ vì protein máu cao nên tại nơi hấp thu, thuốc sẽ được kéo nhanh vào mạch. Protein huyết tương là chất đậm, là kho dự trữ thuốc, sau khi gắn

thuốc, sẽ giải phóng từ từ thuốc ra dạng tự do và chỉ có dạng tự do mới qua được các màng sinh học để phát huy tác dụng dược lý. Nồng độ thuốc tự do trong huyết tương và ngoài dịch khe luôn ở trạng thái cân bằng. Khi nồng độ thuốc ở dịch khe giảm, thuốc ở huyết tương sẽ đi ra, protein gắn thuốc sẽ nhả thuốc để giữ cân bằng. Nhiều thuốc có thể cùng gắn vào một vị trí của protein huyết tương, gây ra sự tranh chấp, phụ thuộc vào ái lực của thuốc. Thuốc bị đẩy khỏi protein sẽ tăng tác dụng, có thể gây độc. Trong điều trị, lúc đầu dùng liều tấn công để bão hoà các vị trí gắn, sau đó cho liều duy trì để ổn định tác dụng. Trong các trường hợp bệnh lý làm tăng - giảm lượng protein huyết tương (như suy dinh dưỡng, xơ gan, thận hư, người già...), cần hiệu chỉnh liều thuốc.

Sự phân phối lại: Thường gặp với các thuốc tan nhiều trong lipid, có tác dụng trên thần kinh trung ương và dùng thuốc theo đường tĩnh mạch.

Các phân phối đặc biệt: Vận chuyển thuốc vào thần kinh trung ương, vận chuyển thuốc qua nhau thai.

Sự tích lũy thuốc: Một số thuốc hoặc chất độc có mối liên kết rất chặt chẽ với một số mô trong cơ thể và được giữ lại rất lâu, hàng tháng đến hàng chục năm sau khi dùng thuốc, có khi chỉ là một lần. Một số thuốc tích lũy trong cơ vân và các tế bào của mô khác với nồng độ cao hơn trong máu.

1.2.3. Sự chuyển hoá thuốc

Mục đích của chuyển hoá thuốc: Để thải trừ chất lạ (thuốc) ra khỏi cơ thể. Muốn thải trừ, cơ thể phải chuyển hoá những thuốc này sao cho chúng trở nên các phức hợp có cực, dễ bị ion hoá, do đó trở nên ít tan trong lipid, khó gắn vào protein, khó thấm vào tế bào, và vì thế tan hơn ở trong nước, dễ bị thải trừ (qua thận, qua phân).

Vị trí chuyển hoá và các enzym chính xúc tác cho chuyển hoá:

Niêm mạc ruột: protease, lipase, decarboxylase

Huyết thanh: esterase

Phổi: oxydase

Vi khuẩn ruột: reductase, decarboxylase

Hệ thần kinh trung ương: mono amin oxydase, decarboxylase

Gan: là nơi chuyển hoá chính, chứa hầu hết các enzym tham gia chuyển hoá thuốc.

Các yếu tố làm thay đổi tốc độ chuyển hoá thuốc

Tuổi: Trẻ sơ sinh thiếu nhiều enzym chuyển hoá thuốc, người cao tuổi enzym cũng bị lão hoá.

Di truyền

Yếu tố ngoại lai: Chất gây cảm ứng enzym chuyển hoá: có tác dụng làm tăng sinh các enzym ở

microsom gan, làm tăng hoạt tính các enzym này. Chất ức chế enzym chuyển hoá: một số thuốc khác như cloramphenicol, dicumarol, isoniazid, quinin, cimetidin... lại có tác dụng ức chế, làm giảm hoạt tính chuyển hoá thuốc của enzym, do đó làm tăng tác dụng của thuốc phối hợp.

Yếu tố bệnh lý: Các bệnh làm tổn thương chức năng gan sẽ làm suy giảm sinh chuyển hoá thuốc của gan, dễ làm tăng tác dụng hoặc độc tính của thuốc chuyển hoá qua gan. Các bệnh làm giảm lưu lượng máu tới gan như suy tim hoặc dùng thuốc chẹn β giao cảm kéo dài sẽ làm giảm hệ số chiết xuất của gan, làm kéo dài thời gian bán thải của các thuốc có hệ số chiết xuất cao tại gan.

1.2.4. Thải trừ: Thuốc được thải trừ dưới dạng nguyên chất hoặc đã bị chuyển hoá.

Thải trừ qua thận: Đây là đường thải trừ quan trọng nhất của các thuốc tan trong nước, có khối lượng phân tử nhỏ hơn 300.

Quá trình thải trừ

- + Lọc thụ động qua cầu thận: dạng thuốc tự do, không gắn vào protein huyết tương.
- + Bài tiết tích cực qua ống thận: do phải có chất vận chuyển nên tại đây có sự cạnh tranh để thải trừ. Quá trình bài tiết tích cực xảy ra chủ yếu ở ống lượn gần, có 2 hệ vận chuyển khác nhau, một hệ cho các anion và một hệ cho các cation.
- + Khuếch tán thụ động qua ống thận: một phần thuốc đã thải trừ trong nước tiểu ban đầu lại được tái hấp thu vào máu.

Thải trừ qua mật: Sau khi chuyển hoá ở gan, các chất chuyển hoá sẽ thải trừ qua mật để theo phân ra ngoài. Phần lớn sau khi bị chuyển hoá thêm ở ruột sẽ được tái hấp thu vào máu để thải trừ qua thận. Một số hợp chất chuyển hoá glucuronid của thuốc có khối lượng phân tử trên 300 sau khi thải trừ qua mật xuống ruột có thể bị thủy phân bởi β glucuronidase rồi lại được tái hấp thu về gan theo đường tĩnh mạch cửa để lại vào vòng tuần hoàn, được gọi là thuốc có chu kỳ ruột - gan. Những thuốc này tích lũy trong cơ thể, làm kéo dài tác dụng (morphin, tetracyclin, digitalis trợ tim...).

Thải trừ qua phổi: Các chất bay hơi như rượu, tinh dầu; các chất khí (protoxyd nitơ, halothan).

Thải trừ qua sữa: Các chất tan mạnh trong lipid (barbiturat, chống viêm phi steroid, tetracyclin, các alcaloid), có khối lượng phân tử dưới 200 thường dễ dàng thải trừ qua sữa. Vì sữa có pH hơi acid hơn huyết tương nên các thuốc là base yếu có thể có nồng độ trong sữa hơi cao hơn huyết tương và các thuốc là acid yếu thì có nồng độ thấp hơn.

Thải trừ qua các đường khác: Thuốc có thể còn được thải trừ qua mồ hôi, qua nước mắt, qua tế bào sừng (lông, tóc, móng), tuyến nước bọt.

Bài 2: THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ, TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Mục tiêu:

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của một số loại thuốc an thần, gây ngủ, thuốc tác động lên thần kinh trung ương.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an thần, gây ngủ, thuốc tác động lên thần kinh trung ương.

2.1. THUỐC TÊ

2.1.1. CÁC VẤN ĐỀ CHUNG

Định nghĩa: Thuốc tê làm mất cảm giác (đau, nhiệt độ) của một vùng cơ thể, tại chỗ dùng thuốc, trong khi chức năng vận động không bị ảnh hưởng.

Đặc điểm của thuốc tê tốt: Nhiều thuốc có tác dụng gây tê, nhưng một thuốc tê tốt cần đạt được các tiêu chuẩn sau:

Ngăn cản hoàn toàn và đặc hiệu sự dẫn truyền cảm giác.

Sau tác dụng của thuốc, chức năng thần kinh được hồi phục hoàn toàn.

Thời gian khởi tê ngắn, thời gian tác dụng thích hợp (thường là khoảng 60 phút).

Không độc, không kích thích mô và không gây dị ứng.

Tan trong nước, vững bền dưới dạng dung dịch, khử khuẩn xong vẫn còn hoạt tính.

Tác dụng dược lý:

Tác dụng tại chỗ: Thuốc tê tác dụng trên tất cả các sợi thần kinh trung ương (cảm giác, vận động) và thần kinh thực vật, lần lượt từ sợi bé đến sợi to tùy theo nồng độ của thuốc. Thứ tự mất cảm giác là đau, lạnh, nóng, xúc giác nông, rồi đến xúc giác sâu. Khi hết thuốc, tác dụng hồi phục theo chiều ngược lại. Tùy theo mục đích lâm sàng mà sử dụng các đường đưa thuốc khác nhau:

+ Gây tê bề mặt: bôi hoặc thấm thuốc tại chỗ (0,4 - 4%).

+ Gây tê thâm nhiễm bằng cách tiêm dưới da để thuốc ngấm được vào tận cùng thần kinh (dung dịch 0,1 - 1%).

+ Gây tê dẫn truyền: tiêm thuốc vào cạnh đường dẫn truyền của thần kinh (gây tê thân thần kinh, phong toả hạch, gây tê ngoài màng cứng, gây tê tuỷ sống).

Tác dụng toàn thân: Chỉ xuất hiện khi thuốc tê thấm được vào vòng tuần hoàn với nồng độ hiệu dụng: Tác dụng ức chế thần kinh trung ương xuất hiện sớm nhất với trung tâm ức chế nên gây các dấu hiệu kích thích: bồn chồn, lo âu, run cơ, cơn co giật (điều trị bằng diazepam), mất định hướng.

Ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ gây nhược cơ, liệt hô hấp. Làm giãn cơ trơn do tác dụng liệt hạch và tác dụng trực tiếp trên cơ trơn. Trên tim mạch: do tác dụng làm "ổn định màng", thuốc tê làm giảm tính kích thích, giảm dẫn truyền và giảm lực co bóp của cơ tim. Có thể gây loạn nhịp, thậm chí rung tâm thất. Trên mạch, hầu hết gây giãn mạch, hạ huyết áp (trừ cocain). Trên máu: liều cao (trên 10 mg/kg) prilocain gây oxy hoá, biến Hb thành metHb.

Tác dụng không mong muốn và độc tính

- Loại tác dụng do thuốc ngấm vào vòng tuần hoàn với nồng độ cao, gây những biểu hiện thần kinh (buồn nôn, nôn, mất định hướng, động tác giật rung, liệt hô hấp), hoặc tim mạch (rối loạn dẫn truyền, bloc nhĩ thất...).
- Loại tác dụng đặc hiệu, liên quan đến kỹ thuật gây tê: hạ huyết áp, ngừng hô hấp do gây tê tuỷ sống, tổn thương thần kinh do kim tiêm đâm phải hoặc do thuốc chèn ép.
- Loại phản ứng quá mẫn hay dị ứng phụ thuộc vào từng cá thể. Thường gặp với các dẫn xuất có thay thế ở vị trí para của nhân thơm (ester của acid para aminobenzoic), loại đường nối ester (procain). Rất ít gặp với loại có đường nối amid (lidocain).

Tương tác thuốc: Để khắc phục tác dụng gây giãn mạch của thuốc tê (trừ cocain gây co mạch), thường phối hợp với adrenalin, nhất là khi gây tê thâm nhiễm. Adrenalin làm co mạch, có tác dụng ngăn cản sự ngấm thuốc tê vào tuần hoàn chung và kéo dài được thời gian gây tê. Các thuốc làm tăng tác dụng của thuốc tê: các thuốc giảm đau loại morphin, các thuốc an thần kinh (clpromazin). Các thuốc dễ làm tăng độc tính của thuốc tê: quinidin, thuốc phong toả β adrenergic (làm rối loạn dẫn truyền cơ tim). Thuốc tê hiệp đồng với tác dụng của cura. Sulfamid đối kháng hai chiều với các thuốc tê dẫn xuất từ acid para amino benzoic (như procain).

Chỉ định

- Gây tê bề mặt: viêm miệng, viêm họng, chuẩn bị nội soi, sử dụng trong nhãn khoa.
- Gây tê dẫn truyền: một số chứng đau, phẫu thuật chi trên, trong sản phụ khoa (gây tê ngoài màng cứng).
- Các chỉ định khác: loạn nhịp tim (xem bài thuốc chữa loạn nhịp tim).

Chống chỉ định

- Rối loạn dẫn truyền cơ tim.
- Có dị ứng (tìm nhóm thuốc khác).

Thận trọng khi dùng thuốc: Dùng đúng tổng liều và chọn đúng nồng độ tối ưu. Không dùng thuốc quá loãng và không vượt quá 1% nếu tiêm tuỷ sống. Tiêm đúng vùng cần gây tê. Không tiêm vào mạch hoặc trực tiếp vào thần kinh. Ngừng ngay thuốc nếu có bất kỳ một biểu hiện bất thường nào.

2.1.2. LOẠI THUỐC TÊ THƯỜNG DÙNG

Cocain (độc, bảng A): gây nghiện. Vì vậy ngày càng ít dùng. Là thuốc tê duy nhất có nguồn gốc thực vật (lá cây *Erythroxylon coca*) có nhiều ở Nam Mỹ. **Tác dụng:** Gây tê (thấm qua niêm mạc, dùng trong tai mũi họng hoặc khoa mắt). Trên thần kinh trung ương (gây kích thích, sáng khoái, ảo giác, giảm mệt mỏi; liều cao gây run chi và co giật). Trên thần kinh thực vật (cường giao cảm gián tiếp do ngăn cản tái thu hồi noradrenalin ở ngọn dây giao cảm, làm tim đập nhanh, co mạch, tăng huyết áp). **Độc tính:** Cấp (co mạch mạnh - tím tái, hồi hộp, lo sợ, dễ bị ngất; kích thích thần kinh trung ương - ảo giác, co giật). Mạn (dễ gây quen thuốc và nghiện, mặt nhợt nhạt, đồng tử giãn, hoại tử vách mũi).

Procain (novocaine - độc, bảng B): Là thuốc tê mang đường nối este, tan trong nước. Tác dụng gây tê kém cocain 4 lần, ít độc hơn 3 lần. Không thấm qua niêm mạc, không làm co mạch, ngược lại, do có tác dụng phong toả hạch lại làm giãn mạch, hạ huyết áp. Khi gây tê nên phối hợp với adrenalin để làm co mạch, tăng thời gian gây tê. Dùng làm thuốc gây tê dẫn truyền, dung dịch 1% - 2% không quá 3mg/kg cân nặng. **Độc tính:** dị ứng, co giật rồi ức chế thần kinh trung ương. Hiện có nhiều thuốc tốt hơn nên ngày càng ít dùng.

Lidocain (xylocain): Thuốc tổng hợp (1948). Hiện dùng rất rộng rãi. Là thuốc tê mang đường nối amid, tan trong nước. Là thuốc gây tê bề mặt và gây tê dẫn truyền tốt. Tác dụng mạnh hơn procain ba lần, nhưng độc hơn hai lần. Tác dụng nhanh và kéo dài do bị chuyển hoá chậm. Vì không gây co mạch nên nếu dùng cùng với adrenalin, thời gian tác dụng sẽ lâu mà độc tính lại giảm. **Độc tính:** Trên thần kinh trung ương (lo âu, vật vã, buồn nôn, nhức đầu, run, co giật và trầm cảm, ức chế thần kinh trung ương). Trên hô hấp (thở nhanh, rồi khó thở, ngừng hô hấp). Trên tim mạch (tim đập nhanh, tăng huyết áp, tiếp theo là các dấu hiệu ức chế: tim đập chậm, hạ huyết áp, do tác dụng ức chế trung ương).

Bupivacain (Marcain): Là nhóm thuốc tê có đường nối amid như lidocain. Đặc điểm gây tê: thời gian khởi tê chậm, tác dụng gây tê lâu, cường độ mạnh gấp 16 lần procain, nồng độ cao phong toả con động kinh vận động. Dùng để gây tê từng vùng, gây tê thần kinh, đám rối thần kinh và gây tê tuỷ sống. Dung dịch gây tê tuỷ sống có tỷ trọng 1,020 ở 37°C (ống 4mL = 20mg bupivacain clohydrat): tiêm tuỷ sống 3mL ở tư thế ngồi, tác dụng tê và mềm cơ (cơ bụng, cơ chi dưới kéo dài 2 - 2,5 giờ). Dễ tan trong lipid, gắn vào protein huyết tương 95%, hoàn toàn chuyển hoá ở gan do Cyt.P450 và thải trừ qua thận. **Độc tính:** độc tính trên tim mạnh hơn lidocain (gây loạn nhịp thất nặng và ức chế cơ tim, do bupivacain gắn mạnh vào kênh Na^+ của cơ tim và ức chế cả trên trung tâm vận mạch. Gây tê từng vùng, tùy thuộc mục đích, tùy thuộc tuổi của người bệnh, dùng dung dịch 0,25 - 0,50% (có thể kèm theo adrenalin để gây co mạch), tiêm từ vài ml tới 20 ml. Tổng liều cho 1 lần gây tê không vượt quá 150mg.

Ethyl clorid (Kélène - C_2H_5Cl): Là dung dịch không màu, sôi ở nhiệt độ 12^0C . Có tác dụng gây mê nhưng ức chế mạnh hô hấp, tuần hoàn. Chỉ định: Chích áp xe, mụn nhọt, chấn thương thể thao. Thuốc đựng trong lọ thủy tinh, có van kim loại, để tiện sử dụng khi phun vào nơi cần gây tê.

2.2. BARBITURAT

Các barbiturat đều là thuốc độc bảng B.

Tác dụng dược lý

Trên thần kinh: Barbiturat ức chế thần kinh trung ương. Tùy vào liều dùng, cách dùng, tùy trạng thái người bệnh và tùy loại barbiturat mà được tác dụng an thần, gây ngủ hoặc gây mê.

Barbiturat tạo ra giấc ngủ gần giống giấc ngủ sinh lý, làm cho giấc ngủ đến nhanh, giảm lượng toàn thể của giấc ngủ nghịch thường. Với liều gây mê, barbiturat ức chế tuỷ sống, làm giảm phản xạ đa synap và có thể làm giảm áp lực dịch não tuỷ khi dùng ở liều cao. Barbiturat còn chống được co giật, chống động kinh.

Trên hệ thống hô hấp: Do ức chế trực tiếp trung tâm hô hấp ở hành não nên barbiturat làm giảm biên độ và tần số các nhịp thở. Liều cao, thuốc huỷ hoại trung tâm hô hấp, làm giảm đáp ứng với CO_2 , có thể gây nhịp thở Cheyne - Stockes. Ho, hắt hơi, nấc và co thắt thanh quản là những dấu hiệu có thể gặp khi dùng barbiturat gây mê. Các barbiturat làm giảm sử dụng oxy ở não trong lúc gây mê.

Trên hệ thống tuần hoàn: Với liều gây ngủ barbiturat ít ảnh hưởng đến tuần hoàn. Liều gây mê, thuốc làm giảm lưu lượng tim và hạ huyết áp. Barbiturat ức chế tim ở liều độc.

Tác dụng không mong muốn: Khi dùng phenobarbital, tỷ lệ người gặp các phản ứng có hại chiếm khoảng 1%.

- Toàn thân: buồn ngủ.
- Máu: có hồng cầu khổng lồ trong máu ngoại vi.
- Thần kinh: rung giật nhãn cầu, mất điều hoà động tác, bị kích thích, lo sợ, lú lẫn (hay gặp ở người bệnh cao tuổi).
- Da: nổi mẩn do dị ứng (hay gặp ở người bệnh trẻ tuổi). Hiếm gặp hội chứng đau khớp, rối loạn chuyển hoá porphyrin do phenobarbital.

Ngộ độc cấp: Ngộ độc cấp phenobarbital phần lớn do người bệnh uống thuốc với mục đích tự tử. Với liều gấp 5 - 10 lần liều ngủ, thuốc có thể gây nguy hiểm đến tính mạng. Tử vong thường xảy ra khi nồng độ phenobarbital trong máu cao hơn 80 microgam/mL.

Triệu chứng nhiễm độc: Người bệnh buồn ngủ, mất dần phản xạ. Nếu ngộ độc nặng có thể mất hết phản xạ gân xương, kể cả phản xạ giác mạc. Đồng tử giãn, nhưng vẫn còn phản xạ với ánh

sang; giãn mạch da và có thể hạ thân nhiệt; rối loạn hô hấp, nhịp thở chậm và nông, giảm lưu lượng hô hấp, giảm thông khí phế nang; rối loạn tuần hoàn: giảm huyết áp, trụy tim mạch. Cuối cùng, người bệnh bị hôn mê và chết do liệt hô hấp, phù não, suy thận cấp.

Ngộ độc mạn tính: Ngộ độc mạn tính barbiturat thường gặp ở các bệnh nhân lạm dụng thuốc dẫn đến nghiện thuốc. Biểu hiện của ngộ độc gồm các triệu chứng: co giật, hoảng loạn tinh thần, mê sảng...

Tương tác thuốc: Barbiturat gây cảm ứng mạnh microsom gan, do đó sẽ làm giảm tác dụng của những thuốc được chuyển hoá qua microsom gan khi dùng phối hợp (như sulfamid chống đái tháo đường, thuốc chống thụ thai, estrogen, griseofulvin, cortison, corticoid tổng hợp, diphenylhydantoin, dẫn xuất coumarin, aminazin, diazepam, doxycyclin, lidocain, vitamin D, digitalin...). Một số thuốc có thể làm thay đổi tác dụng của barbiturat như rượu ethylic, reserpin, aminazin, haloperidol, thuốc chống đái tháo đường, thuốc ức chế microsom gan (cimetidin, cloramphenicol...) làm tăng giấc ngủ barbiturat.

2.3. DẪN XUẤT BENZODIAZEPIN

Được tổng hợp từ 1956, ngày nay được dùng nhiều hơn barbiturat vì ít độc, ít tương tác với thuốc khác. Benzodiazepin có tác dụng an thần, giải lo, làm dễ ngủ, giãn cơ và chống co giật. Thường dùng để chữa mất ngủ hoặc khó đi vào giấc ngủ do ưu tư lo lắng.

Bài 3: THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN THẦN KINH THỰC VẬT

Mục tiêu:

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của một số loại thuốc tác động lên thần kinh thực vật.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

3.1. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ CHOLINERGIC

3.1.1. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

Acetylcholin: Có hai loại cholinesterase: Acetylcholinesterase hay cholinesterase thật (cholinesterase đặc hiệu), khu trú ở các noron và bản vận động cơ vân để làm mất tác dụng của acetylcholin trên các receptor. Butyryl cholinesterase, hay cholinesterase giả (cholinesterase không đặc hiệu, thấy nhiều trong huyết tương, gan, tế bào thần kinh đệm (nevroglia). Tác dụng sinh lý không quan trọng, chưa hoàn toàn biết rõ. Khi bị phong toả, không gây những biến đổi chức năng quan trọng. Quá trình tổng hợp acetylcholin có thể bị ức chế bởi hemicholin. Độc tố của vi khuẩn botulinus ức chế giải phóng acetylcholin ra dạng tự do. Acetylcholin là chất dẫn truyền thần kinh có ở nhiều nơi trong cơ thể, cho nên tác dụng rất phức tạp:

- Với liều thấp (10 µg/kg tiêm tĩnh mạch chó), chủ yếu là tác dụng trên hạch phó giao cảm (hệ muscarinic):

- + Làm chậm nhịp tim, giãn mạch, hạ huyết áp.
- + Tăng nhu động ruột.
- + Co thắt phế quản, gây cơn hen.
- + Co thắt đồng tử.
- + Tăng tiết dịch, nước bọt và mồ hôi.

Atropin làm mất hoàn toàn những tác dụng này.

- Với liều cao (1mg/kg trên chó) và trên súc vật đã được tiêm trước bằng atropin sulfat để phong toả tác dụng trên hệ M, acetylcholin gây tác dụng giống nicotin: kích thích các hạch thực vật, tuỷ thượng thận (hệ N), làm tăng nhịp tim, co mạch, tăng huyết áp và kích thích hô hấp qua phản xạ xoang cảnh.

Áp dụng lâm sàng: Vì acetylcholin bị phá huỷ rất nhanh trong cơ thể nên ít được dùng trong lâm sàng. Chỉ dùng để làm giãn mạch trong bệnh Raynaud (tím tái đầu chi) hoặc các biểu hiện hoại tử. Tác dụng giãn mạch của ACh chỉ xảy ra khi nội mô mạch còn nguyên vẹn. Nếu nội mô mạch bị tổn thương, ACh không gây được giãn mạch.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 0,05 - 0,1 g, mỗi ngày 2 - 3 lần

Ổng 1 mL = 0,1g acetylcholine chloride

Muscarin: Tác dụng điển hình trên hệ thống hậu hạch phó giao cảm, vì vậy được gọi là hệ muscarinic. Mạnh hơn acetylcholin 5 - 6 lần và không bị cholinesterase phá hủy. Không dùng chữa bệnh. Nhưng có thể gặp ngộ độc muscarin do ăn phải nấm độc (đồng tử co, sùi bọt mép, mồ hôi lênh láng, khó thở do khí đạo co thắt, nôn ọe, tiêu chảy, đái dầm, tim đập chậm, huyết áp hạ...). Điều trị: atropin liều cao. Có thể tiêm tĩnh mạch từng liều 1 mg atropin sulfat.

Pilocarpin (độc bảng A): Kích thích mạnh hậu hạch phó giao cảm, tác dụng lâu hơn acetylcholin; làm tiết nhiều nước bọt, mồ hôi và tăng nhu động ruột. Khác với muscarin là có cả tác dụng kích thích hạch, làm giải phóng adrenalin từ tuỷ thượng thận, nên trên động vật đã được tiêm trước bằng atropin, pilocarpin sẽ làm tăng huyết áp. Liều trung bình 0,01 - 0,02g. Thường chỉ dùng nhỏ mắt dung dịch dầu pilocarpin base 0,5 - 1% hoặc dung dịch nước pilocarpin nitrat hoặc clohydrat 1 - 2% để chữa tăng nhãn áp hoặc đối lập với tác dụng giãn đồng tử của atropin.

3.1.2. THUỐC ĐỐI KHÁNG HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

Atropin (độc, bảng A): Atropin và đồng loại là những chất đối kháng tranh chấp với acetylcholin ở receptor của hệ muscarinic. Chỉ với liều rất cao và tiêm vào động mạch thì mới thấy tác dụng đối kháng này trên hạch và ở bản vận động cơ vân.

Các tác dụng thường thấy là: Trên mắt, làm giãn đồng tử và mất khả năng điều tiết, do đó chỉ nhìn được xa. Do làm cơ mi giãn ra nên các ống thông dịch nhãn cầu bị ép lại, làm tăng nhãn áp. Vì vậy, không được dùng atropin cho những người tăng nhãn áp. Làm ngừng tiết nước bọt lỏng, giảm tiết mồ hôi, dịch vị, dịch ruột. Làm nở khí đạo, nhất là khi nó đã bị co thắt vì cường phó giao cảm. Ít có tác dụng trên khí đạo bình thường. Kèm theo là làm giảm tiết dịch và kích thích trung tâm hô hấp, cho nên atropin thường được dùng để cắt cơn hen. Ít tác dụng trên nhu động ruột bình thường, nhưng làm giảm khi ruột tăng nhu động và co thắt. Tác dụng của atropin trên tim thì phức tạp: liều thấp do kích thích trung tâm dây X ở hành não nên làm tim đập chậm; liều cao hơn, ức chế các receptor muscarinic của tim, lại làm tim đập nhanh. Tim thô không chịu sự chi phối của phó giao cảm nên atropin không có ảnh hưởng. Atropin ít ảnh hưởng đến huyết áp vì nhiều hệ mạch không có dây phó giao cảm. Chỉ làm giãn mạch da, nhất là môi trường nóng, vì thuốc không làm tiết mồ hôi được, nên mạch càng giãn ra để chống với xu hướng tăng nhiệt. Liều độc, tác động lên não gây tình trạng kích thích, thao cuồng, ảo giác, sốt, cuối cùng là hôn mê và chết do liệt hành não. **Điều trị nhiễm độc bằng thuốc kháng cholinesterase** (physostigmin) tiêm tĩnh mạch cách 2 giờ một lần và chống triệu chứng kích thích thần kinh trung ương bằng benzodiazepin. **Áp dụng lâm sàng:** Nhỏ mắt dung dịch atropin sulfat 0,5 - 1%

làm giãn đồng tử tối đa sau 25 phút, dùng soi đáy mắt hoặc điều trị viêm mống mắt, viêm giác mạc. Phải vài ngày sau đồng tử mới trở lại bình thường. Có thể dùng eserin salicylat (dung dịch 0,2%) hay pilocarpin hydrat hoặc nitrat (dung dịch 1%) để rút ngắn tác dụng của atropin. Tác dụng làm giãn cơ trơn được dùng để cắt cơn hen, cơn đau túi mật, cơn đau thận, đau dạ dày. Tiêm trước khi gây mê để tránh tiết nhiều đờm dãi, tránh ngừng tim do phản xạ của dây phế vị. Rối loạn dẫn truyền như nghẽn nhĩ thất (Stockes - Adams) hoặc tim nhịp chậm do ảnh hưởng của dây X. Điều trị ngộ độc nấm loại muscarin và ngộ độc các thuốc phong toả cholinesterase. Chống chỉ định: bệnh tăng nhãn áp, bí đái do phì đại tuyến tiền liệt.

Chế phẩm và liều lượng: Dùng dưới dạng base hoặc sulfat. Tiêm tĩnh mạch 0,1 - 0,2 mg; tiêm dưới da 0,25 - 0,50 mg (liều tối đa 1 lần: 1 mg; 24 giờ: 2 mg); uống 1 - 2 mg (liều tối đa 1 lần: 2 mg; 24 giờ: 4 mg).

Atropin sulfat ống 1 mL = 0,25 mg; viên 0,25 mg; Atropin sulfat ống 1 ml = 1 mg (độc bảng A), chỉ dùng điều trị ngộ độc các chất phong toả cholinesterase.

3.1.3. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ NICOTINIC (HỆ N)

Các thuốc này ít được dùng trong điều trị.

Nicotin (α - pyridyl - metyl pyrrolidin - độc, bảng A): Có trong thuốc lá, thuốc Lào dưới hình thức acid hữu cơ (0,5 - 8,0%). Khi hút thuốc, nicotin được giải phóng ra dưới dạng base tự do. Trung bình, hút 1 điếu thuốc lá, hấp thu khoảng 1 - 3 mg nicotin. Liều chết khoảng 60 mg. Trên hạch thực vật, liều nhẹ (0,02 - 1,0 mg/kg trên chó, tiêm tĩnh mạch) kích thích; liều cao (10 - 30 mg/kg trên chó) làm liệt hạch do gây biến cực và sau đó là tranh chấp với acetylcholin.

Tác dụng: Trên tim mạch, gây tác dụng ba pha: hạ huyết áp tạm thời, tăng huyết áp mạnh rồi cuối cùng là hạ huyết áp kéo dài. Trên hô hấp, kích thích làm tăng biên độ và tần số. Giãn đồng tử, tăng tiết dịch, tăng nhu động ruột.

3.1.4. THUỐC PHONG BẾ HỆ NICOTINIC (HỆ N)

Được chia làm hai loại: loại phong bế ở hạch thực vật, ảnh hưởng đến hoạt động của cơ trơn, và loại phong bế trên bản vận động của cơ vân.

- **Loại phong bế hệ nicotinic của hạch:** Còn gọi là thuốc liệt hạch, vì làm ngăn cản luồng xung tác thần kinh từ sợi tiền hạch tới sợi hậu hạch. Cơ chế chung là tranh chấp với acetylcholin tại receptor ở màng sau xinap của hạch. Trong lâm sàng, các thuốc liệt hạch thường được dùng để làm hạ huyết áp trong các cơn tăng huyết áp, hạ huyết áp điều khiển trong mổ xẻ, và đôi khi để điều trị phù phổi cấp.

Trimethaphan (Arfonad): Phong bế hạch trong thời gian rất ngắn. Truyền tĩnh mạch dung dịch 1 mg trong 1 mL, huyết áp hạ nhanh. Khi ngừng truyền, 5 phút sau huyết áp đã trở về bình

thường. Dùng gây hạ huyết áp điều khiển trong phẫu thuật hoặc điều trị phù phổi cấp. Ống 10 mL có 500 mg Arfonad, khi dùng pha thành 500 mL trong dung dịch mặn đẳng trương để có 1 mg trong 1 mL.

Mecamylamin (Inversin): Dễ hấp thu qua đường tiêu hoá, có thể uống được. Tác dụng kéo dài 4 - 12 giờ. Dùng lâu tác dụng sẽ giảm dần. Uống mỗi lần 2,5 mg, mỗi ngày 2 lần. Tăng dần cho tới khi đạt được hiệu quả điều trị, có thể uống tới 30 mg mỗi ngày. Viên 2,5 mg và 10 mg. Liều cao có thể kích thích thần kinh trung ương và phong toả bản vận động cơ vân.

- Loại phong bế hệ nicotinic của cơ vân

Cura và các chế phẩm (độc, bảng B): Cura tác dụng ưu tiên trên hệ nicotinic của các cơ xương (cơ vân), làm ngăn cản luồng xung tác thần kinh tới cơ ở bản vận động nên làm giãn cơ. Khi kích thích trực tiếp, cơ vẫn đáp ứng được. Dưới tác dụng của cura, các cơ không bị liệt cùng một lúc, mà lần lượt là các cơ mi (gây sụp mi), cơ mặt, cơ cổ, cơ chi trên, chi dưới, cơ bụng, các cơ liên sườn và cuối cùng là cơ hoành, làm bệnh nhân ngừng hô hấp và chết. Vì tác dụng ngăn nên nếu được hô hấp nhân tạo, chức năng các cơ sẽ được hồi phục theo thứ tự ngược lại. Ngoài ra, cura cũng có tác dụng ức chế trực tiếp lên trung tâm hô hấp ở hành não và làm giãn mạch hạ huyết áp hoặc co thắt khí quản do giải phóng histamin. Hầu hết đều mang amin bậc 4 nên rất khó thấm vào thần kinh trung ương, không hấp thu qua thành ruột. Theo cơ chế tác dụng, chia làm hai loại:

+ *Loại tranh chấp với acetylcholin ở bản vận động*, làm cho bản vận động không khử cực được, gọi là loại cura chống khử cực (antidépolarisant), hoặc loại giống cura (curarimimetic) hay pakicura.

+ *Loại tác động như acetylcholin, làm bản vận động khử cực quá mạnh*, (depolarisant) gọi là loại giống acetylcholin, (acetylcholinomimetic) hoặc leptocura.

3.2. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ ADRENERGIC

Là những thuốc có tác dụng giống adrenalin và noradrenalin, kích thích hậu hạch giao cảm nên còn gọi là thuốc cường giao cảm.

Thuốc cường receptor alpha và beta

Adrenalin (độc, bảng A): Là hormon của tuyến thượng thận, lấy ở động vật hoặc tổng hợp. Adrenalin tác dụng cả trên α và β receptor.

Trên tim mạch: Adrenalin làm tim đập nhanh, mạnh (tác dụng β) nên làm tăng huyết áp tối đa, tăng áp lực đột ngột ở cung động mạch chủ và xoang động mạch cảnh, làm cường trung tâm dây X, vì vậy làm tim đập chậm dần và huyết áp giảm. Adrenalin gây co mạch ở một số vùng (mạch da, mạch tạng - receptor α) nhưng lại gây giãn mạch ở một số vùng khác (mạch cơ vân, mạch phổi - receptor β ...) do đó huyết áp tối thiểu không thay đổi hoặc có khi giảm nhẹ, huyết

áp trung bình không tăng hoặc chỉ tăng nhẹ trong thời gian ngắn. Vì lẽ đó adrenalin không được dùng làm thuốc tăng huyết áp. Tác dụng làm giãn và tăng lưu lượng mạch vành của adrenalin cũng không được dùng trong điều trị co thắt mạch vành vì tác dụng này lại kèm theo làm tăng công năng và chuyển hoá của cơ tim. Dưới tác dụng của adrenalin, mạch máu ở một số vùng co lại sẽ đẩy máu ra những khu vực ít chịu ảnh hưởng hơn, gây giãn mạch thụ động ở những nơi đó (như mạch não, mạch phổi) do đó dễ gây các biến chứng vỡ mạch não hoặc phù phổi cấp.

Trên phế quản: Ít tác dụng trên người bình thường. Trên người bị co thắt phế quản do hen thì adrenalin làm giãn rất mạnh, kèm theo là co mạch niêm mạc phế quản, làm giảm phù cho nên ảnh hưởng rất tốt tới tình trạng bệnh. Song adrenalin bị mất tác dụng rất nhanh với những lần dùng sau, vì vậy không nên dùng để cắt cơn hen.

Trên chuyển hoá: Adrenalin làm tăng huỷ glycogen gan, làm tăng glucose máu, làm tăng acid béo tự do trong máu, tăng chuyển hoá cơ bản, tăng sử dụng oxy của mô. Các cơ chế tác dụng của adrenalin hay catecholamin nói chung là làm tăng tổng hợp adenosin 3' - 5' - monophosphat (AMP - vòng) từ ATP do hoạt hoá adenylcyclase.

Áp dụng điều trị

Chống chảy máu bên ngoài (đắp tại chỗ dung dịch adrenalin hydroclorid 1% để làm co mạch).

Tăng thời gian gây tê của thuốc tê vì adrenalin làm co mạch tại chỗ nên làm chậm hấp thu thuốc tê.

Khi tim bị ngừng đột ngột, tiêm adrenalin trực tiếp vào tim hoặc truyền máu có adrenalin vào động mạch để hồi tỉnh.

Sốc ngất: dùng adrenalin để tăng huyết áp tạm thời bằng cách tiêm tĩnh mạch theo phương pháp tráng bơm tiêm.

Liều trung bình: tiêm dưới da 0,1 - 0,5 mL dung dịch 0,1% adrenalin hydroclorid.

Liều tối đa: mỗi lần 1 mL; 24 giờ: 5 mL.

Ổng 1 mL = 0,001g adrenalin hydroclorid.

Noradrenalin (arterenol - độc, bảng A): Là chất dẫn truyền thần kinh của các sợi hậu hạch giao cảm. Tác dụng mạnh trên các receptor α , rất yếu trên β , cho nên rất ít ảnh hưởng đến nhịp tim, vì vậy không gây phản xạ cường dãn phế vị; làm co mạch mạnh nên làm tăng huyết áp tối thiểu và huyết áp trung bình. Tác dụng trên phế quản rất yếu, vì cơ trơn phế quản có nhiều receptor β_2 . Tác dụng trên dinh dưỡng và chuyển hoá đều kém adrenalin. *Chỉ định:* nâng huyết áp trong một số tình trạng sốc (sốc nhiễm độc, nhiễm khuẩn, sốc do dị ứng...) Chỉ truyền nhỏ giọt tĩnh mạch từ 1 - 4 mg pha loãng trong 250 - 500 mL dung dịch glucose đẳng trương. Không được tiêm bắp hoặc dưới da vì làm co mạch kéo dài, dễ gây hoại tử tại nơi tiêm.

Ống 1 mL = 0,001g.

Dopamin: Dopamin là chất tiền thân của noradrenalin và là chất trung gian hoá học của hệ dopaminergic. Có rất ít ở ngọn dây giao cảm.

Trên hệ tim mạch, tác dụng phụ thuộc vào liều: Liều thấp 1 - 2 $\mu\text{g/kg/phút}$ được gọi là "liều thận", tác dụng chủ yếu trên receptor dopaminergic D_1 , làm giãn mạch thận, mạch tạng và mạch vành. Chỉ định tốt trong sốc do suy tim hoặc do giảm thể tích máu (cần phục hồi thể tích máu kèm theo). Tại thận, "liều thận" của dopamin làm tăng nước tiểu, tăng thải Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , tăng sản xuất prostaglandin E_2 nên làm giãn mạch thận giúp thận chịu đựng được thiếu oxy. Liều trung bình > 2 - 10 $\mu\text{g/kg/phút}$, tác dụng trên receptor β_1 , làm tăng biên độ và tần số tim. Sức cản ngoại biên nói chung không thay đổi. Liều cao trên 10 $\mu\text{g/kg/phút}$ tác dụng trên receptor α_1 , gây co mạch tăng huyết áp. Trong lâm sàng, tùy thuộc vào từng loại sốc mà chọn liều. Dopamin không qua được hàng rào máu não.

Chỉ định: các loại sốc, kèm theo vô niệu. Ống 200 mg trong 5 mL. Truyền chậm tĩnh mạch 2 - 5 $\mu\text{g/kg/phút}$. Tăng giảm số giọt theo hiệu quả mong muốn.

Chống chỉ định: các bệnh mạch vành.

Bài 4: THUỐC KHÁNG SINH KHÁNG KHUẨN

Mục tiêu:

Phân loại được các nhóm kháng sinh.

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của một số loại thuốc kháng sinh.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

4.1. ĐẠI CƯƠNG

4.1.1. Định nghĩa

Thời kỳ vàng son của kháng sinh bắt đầu từ khi sản xuất penicilin để dùng trong lâm sàng (1941). Khi đó, "kháng sinh được coi là những chất do vi sinh vật tiết ra (vi khuẩn, vi nấm), có khả năng kìm hãm sự phát triển của vi sinh vật khác". Về sau, với sự phát triển của khoa học, người ta đã có thể tổng hợp, bán tổng hợp các kháng sinh tự nhiên (cloramphenicol), tổng hợp nhân tạo các chất có tính kháng sinh: sulfamid, quinolon,... chiết xuất từ vi sinh vật những chất diệt được tế bào ung thư (actinomycin). Định nghĩa kháng sinh đã được thay đổi: *"Kháng sinh là những chất 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"*

4.1.2. Cơ chế tác dụng của kháng sinh

Vị trí và cơ chế tác dụng chính của các kháng sinh trên vi khuẩn:

Ức chế tổng hợp vách tế bào

Ức chế tổng hợp acid nucleotic

Ức chế tổng hợp acid folic

Ức chế tổng hợp protein

4.1.3. 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

4.1.4. 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*.

4.1.5. Phân loại

Các kháng sinh được phân loại theo cấu trúc hóa học, từ đó chúng có chung một cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn tương tự. Mặt khác, trong cùng một họ kháng sinh, tính chất dược động học và sự dung nạp thường khác nhau, và đặc điểm về phổ kháng khuẩn cũng không hoàn toàn giống nhau,

vì vậy cũng cần phân biệt các kháng sinh trong cùng một họ

Một số họ (hoặc nhóm) kháng sinh chính:

- Nhóm β lactam (các penicilin và các cephalosporin)
- Nhóm aminosid hay aminoglycosid
- Nhóm cloramphenicol
- Nhóm tetracyclin
- Nhóm macrolid và lincosamid
- Nhóm quinolon
- Nhóm 5- nitro- imidazol
- Nhóm sulfonamid

4. 2. CÁC KHÁNG SINH CHÍNH

4.2.1. Nhóm β lactam

Các kháng sinh β lactam được chia thành 4 nhóm dựa theo cấu trúc hóa học

- Các penam: vòng A có 5 cạnh bão hòa, gồm các penicilin và các chất phong tỏa β lactamase.
- Các cephem: vòng A có 6 cạnh không bão hòa, gồm các cephalosporin.
- Các penem: vòng A có 5 cạnh không bão hòa, gồm các imipenem, ertapenem.
- Các monobactam: không có vòng A, là kháng sinh có thể tổng hợp như aztreonam.

4.2.1.1. Penicilin G

Là nhóm thuốc tiêu biểu, được tìm ra đầu tiên.

* Phổ kháng khuẩn

Cầu khuẩn Gr (+); liên cầu (nhất là loại β tan huyết), phế cầu và tụ cầu không sản xuất penicilinase

Cầu khuẩn Gr (-): lậu cầu, màng não cầu

Trực khuẩn Gr (+) ái khí (than, subtilis, bạch cầu) và yếm khí (clostridium hoại thư sinh hơi)

Xoắn khuẩn, đặc biệt là xoắn khuẩn giang mai.

* Dược động học

Hấp thu: bị dịch vị phá hủy nên không uống được. Khó thấm vào xương và não. Trên người bình thường, $t/2$ là khoảng 30 - 60 phút.

Thải trừ: chủ yếu qua thận dưới dạng không hoạt tính 60 - 70%, phần còn lại vẫn còn hoạt tính.

* Độc tính

Penicilin rất ít độc, nhưng so với thuốc khác, tỷ lệ gây dị ứng khá cao (1 - 10%).

* Chế phẩm, liều lượng

- *Penicilin G* lọ bột, pha ra dùng ngay. Liều lượng tùy theo tình trạng nhiễm khuẩn, từ 1 triệu đến 50 triệu UI/ 24h chia 4 lần, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch (pH dịch truyền 6- 7). Trẻ em trung

bình cho 100.000 UI/kg/24h

- Penicilin có phổ G, tác dụng kéo dài: kết hợp với các muối ít tan và chậm hấp thu sẽ kéo dài được tác dụng của penicilin G:

+ *Bipenicilin* (natri benzylpenicilinat + procain benzylpenicilinat): mỗi ngày tiêm 1 lần, không dùng cho trẻ em.

+ *Extencilin* (benzathin penicilin): tiêm bắp 1 lần, tác dụng kéo dài 3 - 4 tuần. Dùng điều trị lậu, giang mai và dự phòng thấp khớp cấp tái nhiễm (lọ 600.000, 1.000.000 và 2.400.000 UI).

- Penicilin có phổ G, uống được: *Penicilin V* (Oracilin, Ospan): không bị dịch vị phá hủy, hấp thu ở tá tràng, nhưng phải dùng liều gấp đôi penicilin G mới đạt được nồng độ huyết thanh tương tự. Cách 6h/ lần.

Penicilin kháng penicilinase: Methicilin là penicilin bán tổng hợp. Phổ kháng khuẩn và thời gian tác dụng tương tự penicilin G, nhưng cường độ tác dụng thì yếu hơn. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 2- 8g/ 24h chia làm 4 lần. Không uống được. Một số thuốc khác vững bền với dịch vị, uống được: *oxacilin* (Bristopen), *cloxacilin* (Orbenin): Uống 2- 8g một ngày chia làm 4 lần. Chỉ định tốt trong nhiễm tụ cầu sản xuất penicilinase.

Penicilin có phổ rộng: Ampicilin, amoxicillin là penicilin bán tổng hợp, có một số đặc điểm: Trên các khuẩn Gr (+) tác dụng như penicilin G, nhưng có thêm tác dụng trên một số khuẩn gram (-): *E. coli*, *salmonella*, *Shigella*, *proteus*, *hemophilus influenza*.

Bị penicilinase phá hủy.

Không bị dịch vị phá hủy, uống được nhưng hấp thu không hoàn toàn.

Nhiều nước đã không còn dùng ampicilin nữa.

Liều lượng: Amoxicilin (clamoxyl, Oramox, uống 2- 4g/ngày. Trẻ em 50 mg/kg/ngày. Chia 4 lần

Chỉ định chính: viêm màng não mủ, thương hàn, nhiễm khuẩn đường mật, tiết niệu, nhiễm khuẩn sơ sinh.

Các penicilin kháng trực khuẩn mủ xanh: Carboxypenicilin và ureidopenicilin là nhóm kháng sinh quan trọng được dùng điều trị các nhiễm khuẩn nặng do trực khuẩn gram (-) như trực khuẩn mủ xanh, *Proteus*, *Enterobacter*, vi khuẩn kháng penicilin và ampicilin. Thường là nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện, nhiễm khuẩn sau bỏng, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi.

Các kháng sinh này đều là bán tổng hợp và vẫn bị penicilinase phá hủy.

- Carbenicilin, ticarcilin: uống 2 - 20g/ ngày.

- Ureidopenicilin:

Mezlocilin: 5- 15g/ ngày. Tiêm bắp, truyền tĩnh mạch.

Piperacilin: 4- 18g/ ngày. Tiêm bắp, truyền tĩnh mạch.

4.2.1.2. Các cephalosporin

Tuỳ theo tác dụng kháng khuẩn, chia thành 4 "thế hệ":

Cephalosporin thế hệ 1: Có phổ kháng khuẩn gần với meticilin và penicilin A. Tác dụng tốt trên cầu khuẩn và trực khuẩn gram (+), kháng được penicilinase của tụ cầu. Có tác dụng trên một số trực khuẩn gram (-), trong đó có các trực khuẩn đường ruột như Salmonella, Shigella. Bị cephalosporinase (β lactamase) phá huỷ.

Chỉ định chính: sốt nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu, nhiễm khuẩn kháng penicilin.

Các chế phẩm dùng theo đường tiêm (bắp hoặc tĩnh mạch) có: *cefalotin* (Keflin), *cefazolin* (Kefzol), liều 2- 8g/ ngày

Theo đường uống có *cefalexin* (Keforal), *cefaclor* (Alfatil), liều 2g/ngày.

Cephalosporin thế hệ 2: Hoạt tính kháng khuẩn trên gram (-) đã tăng.

Chế phẩm tiêm: cefamandole (Kefandol), cefuroxim (Curoxim) liều 3 - 6 g/ ngày. Chế phẩm uống: *cefuroxim acetyl* (Zinnat) 250 mg x 2 lần/ ngày.

Cephalosporin thế hệ 3: Tác dụng trên cầu khuẩn gram (+) kém thế hệ 1, nhưng tác dụng trên các khuẩn gram (-), nhất là trực khuẩn đường ruột, kể cả chủng tiết β lactamase thì mạnh hơn nhiều. Cho tới nay, các thuốc nhóm này hầu hết đều là dạng tiêm: *Cefotaxim* (Claforan), *ceftizoxim* (Cefizox), *ceftriaxon* (Rocephin), liều từ 1 đến 6g/ngày, chia 3-4 lần tiêm.

Cephalosporin thế hệ 4: Phổ kháng khuẩn rộng và vững bền với β lactamase hơn thế hệ 3, đặc biệt dùng chỉ định trong nhiễm trực khuẩn gram (-) hiếu khí đã kháng với thế hệ 3. Chế phẩm: *cefepim*, tiêm t/ m 2g x 2 lần/ ngày.

4.2.1.3. Các chất ức chế β lactamase (cấu trúc Penam)

Là những chất có tác dụng kháng sinh yếu, nhưng gắn không hồi phục với β lactamase và có ái lực với β lactam, cho nên khi phối hợp với kháng sinh nhóm β lactam sẽ làm vững bền và tăng cường hoạt tính kháng khuẩn của kháng sinh này. Hiện có các chế phẩm sau:

<i>Chất (-) β lactamase</i>	<i>Kháng sinh phối hợp</i>	<i>Biệt dược</i>
Acid clavulinic	Amoxicilin	Augmentin: Viên nén 250, 500 mg, lọ 500 mg, 1g Tiêm tĩnh mạch.
Sulbactam	Ampicilin	Unasyn: viên nén 220 mg ống tiêm 500- 1000 mg.
Tazobactam	Piperacilin	Zosyn

4.2.2. Nhóm aminosid hay aminoglycosid

Có 4 đặc tính chung cho cả nhóm:

- Hầu như không hấp thu qua đường tiêu hóa.
- Cùng một cơ chế tác dụng.
- Phổ kháng khuẩn rộng. Dùng chủ yếu để chống khuẩn hiếu khí gram (-).
- Độc tính chọn lọc với dây thần kinh VIII và với thận.

Thuốc tiêu biểu trong nhóm này là streptomycin; ngoài ra còn neomycin, kanamycin, amikacin, gentamycin, tobramycin.

Streptomycin

Nguồn gốc và đặc tính: Lấy từ nấm streptomyces griseus (1944). Thường dùng dưới dạng muối dễ tan, vững bền ở nhiệt độ dưới 25°C và pH = 3- 7.

Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn:

Sau khi nhập vào vi khuẩn, streptomycin gắn vào tiểu phần 30s của ribosom, làm vi khuẩn đọc sai mã thông tin ARN_m, tổng hợp protein bị gián đoạn.

Có tác dụng diệt khuẩn trên các vi khuẩn phân chia nhanh, ở ngoài tế bào.

Phổ kháng khuẩn rộng, gồm:

Khuẩn gram (+): tụ cầu, phế cầu, liên cầu (có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh nhóm β lactam)

Khuẩn gram (-): Salmonella, Shigella, Haemophilus, Brucella.

Xoắn khuẩn giang mai.

Kháng sinh hàng đầu chống trực khuẩn lao.

Vi khuẩn kháng streptomycin: khuẩn kỵ khí, trực khuẩn mủ xanh và một số nấm bệnh.

Dược động học:

Hấp thu: uống, bị thải trừ hoàn toàn theo phân.

Phân phối: do tan nhiều trong nước và bị ion hóa. Gắn nhiều vào thận, cơ, phổi, gan. Không qua được hàng rào máu não.

Thải trừ: khoảng 85- 90% liều tiêm bị thải trừ qua lọc cầu thận trong 24h.

Độc tính:

Dây VIII rất dễ bị tổn thương, nhất là khi điều trị kéo dài và có suy thận.

Độc với thận và phản ứng quá mẫn ít gặp.

Không dùng cho người nhược cơ và phụ nữ có thai.

Cách dùng:

Chỉ giới hạn giành cho các nhiễm khuẩn sau:

Lao: phối hợp với 1 hoặc 2 kháng sinh khác

Một số nhiễm khuẩn tiết niệu, dịch hạch, brucellose: phối hợp với tetracyclin

Nhiễm khuẩn huyết nặng do liên cầu: phối hợp với penicilin G.

Lọ sulfat streptomycin 1g. Liều thông thường tiêm bắp 1g/ ngày. Trong điều trị lao, tổng liều không quá 80- 100g.

Các aminosid khác

Kanamycin:

Tác dụng, dược động học và độc tính tương tự như streptomycin.

Thường dùng phối hợp (hàng 2) trong điều trị lao.

Liều 1g/ ngày.

Gentamycin:

Phổ kháng khuẩn rất rộng.

Thuốc được chọn lựa cho nhiễm khuẩn bệnh viện do Enterococcus và Pseudomonas aeruginosa.

Dùng phối hợp với penicilin trong sốt giảm bạch cầu và nhiễm trực khuẩn gram (-) như viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn huyết, viêm tai ngoài ác tính. Gentamycin sulfat đóng trong ống 160, 80, 40 và 10 mg.

Liều hàng ngày là 3 - 5 mg/kg, chia 2- 3 lần/ ngày, tiêm bắp.

Amikacin:

Thuốc có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong nhóm và kháng được các enzym làm mất hoạt aminoglycosid nên có vai trò đặc biệt trong nhiễm khuẩn bệnh viện gram (-) đã kháng với gentamycin và tobramycin.

Liều lượng một ngày 15 mg/ kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1 lần, hoặc chia làm 2 lần. Ống 500 mg.

Neomycin:

Thường dùng dưới dạng thuốc bôi để điều trị nhiễm khuẩn da - niêm mạc trong bỏng, vết thương, vết loét và các bệnh ngoài da bội nhiễm.

Dùng neomycin đơn độc hoặc phối hợp với polymyxin, bacitracin, kháng sinh khác hoặc corticoid.

4.2.3. Cloramphenicol và dẫn xuất

Nguồn gốc và tính chất lý hóa

Phân lập từ nấm Streptomyces venezualae (1947) và ngay sau đó đã tổng hợp được; bột trắng, rất đắng, ít tan trong nước, vững bền ở nhiệt độ thường và pH từ 2 - 9, có thể uống được.

Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Cloramphenicol có tác dụng kìm khuẩn.

Phổ kháng khuẩn rất rộng: phần lớn các vi khuẩn Gram (+) và Gram (-), xoắn khuẩn, tác dụng đặc hiệu trên thương hàn và phó thương hàn.

Dược động học

Hấp thu: sau khi uống, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2 giờ, t/ 2 từ 1,5 - 3 giờ.

Phân phối: thẩm dễ dàng vào các mô, nhất là các hạch mạc treo, nồng độ đạt được cao hơn

trong máu (rất tốt cho điều trị thương hàn). Thẩm thấu vào dịch não tủy nhất là khi màng não bị viêm, có thể bằng nồng độ trong máu. Qua được rau thai.

Chuyển hóa: phần lớn bị mất hoạt tính ở gan.

Thải trừ: chủ yếu qua thận.

Độc tính

Hai độc tính rất nguy hiểm:

+ Suy tủy: khi liều cao quá 25 mg/ml có thể thấy sau 5- 7 ngày xuất hiện thiếu máu nặng, giảm mạnh hồng cầu lưới, bạch cầu, hồng cầu non.

+ Hội chứng xám (grey baby syndrome) gặp ở nhi sau khi dùng liều cao theo đường tiêm: nôn, đau bụng, tím tái, mất nước, người mềm nhũn, trụy tim mạch và chết.

Ngoài ra, ở bệnh thương hàn nặng, dùng ngay liều cao cloramphenicol, vi khuẩn giải phóng quá nhiều nội độc tố có thể gây trụy tim mạch và tử vong. Vì vậy, duy nhất trong trường hợp thương hàn nặng phải dùng từ liều thấp.

Tương tác thuốc

Cloramphenicol ức chế các enzym chuyển hóa thuốc ở gan nên kéo dài t/2 và làm tăng nồng độ huyết tương của phenytoin, tolbutamid, warfarin...

Chế phẩm và cách dùng

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 do trực khuẩn gram (-) (*H. influenzae*) là chỉ định tốt. 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.

Liều lượng: uống từ 25 - 50 mg/ kg/ 24h. Chia làm 4 - 6 lần. Không dùng cho người suy gan nặng.

4.2.4. Nhóm tetracyclin

Nguồn gốc và tính chất lý hóa: Lấy từ *Streptomyces aureofaciens* (clotetracyclin, 1947), hoặc bán tổng hợp. Là bột vàng, ít tan trong nước, tan trong base hoặc acid.

Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Các tetracyclin đều là kháng sinh kìm khuẩn, có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong các kháng sinh hiện có. Tác dụng trên:

Cầu khuẩn gram (+) và gram (-): nhưng kém penicilin

Trực khuẩn gram (+) ái khí và yếm khí

Trực khuẩn gram (-), nhưng proteus và trực khuẩn mủ xanh rất ít nhạy cảm

Xoắn khuẩn (kém penicilin), rickettsia, amip, trichomonas...

Chỉ định: Do phổ kháng khuẩn rộng, tetracyclin được dùng bừa bãi, dễ gây kháng thuốc.

- Nhiễm rickettsia
- Nhiễm mycoplasma pneumonia
- Nhiễm chlamidia: viêm phổi, phế quản, viêm xoang, bệnh mắt hột.
- Bệnh lây truyền qua đường tình dục
- Nhiễm trực khuẩn: brucella, tularemia, bệnh tả, lỵ, E.coli.
- Trứng cá: Dùng liều thấp 250mg x 2lần/ ngày.

Dược động học

- Hấp thu qua tiêu hóa 60- 70%.
- Phân phối: gắn vào protein huyết tương từ 30% (oxytetracyclin) đến 50% (tetracyclin) hoặc trên 90%(doxycyclin). Thẩm thấu vào dịch não tủy, rau thai, sữa nhưng ít.
- Thải trừ: qua gan (có chu kỳ gan - ruột) và thận, phần lớn dưới dạng còn hoạt tính. Thời gian bán thải là từ 8h (tetracyclin) đến 20h (doxycyclin)

Độc tính:

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, do thuốc kích ứng niêm mạc, nhưng thường là do loạn khuẩn.
- Vàng răng trẻ em: tetracyclin lắng đọng vào răng trong thời kỳ đầu của sự vôi hóa.
- Độc với gan thận: khi dùng liều cao, nhất là trên người có suy gan, thận, phụ nữ có thai có thể gặp vàng da gây thoái hóa mỡ, urê máu cao dẫn đến tử vong.
- Các rối loạn ít gặp hơn: dị ứng, xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng áp lực nội sọ ở trẻ đang bú, nhức đầu, phù gai mắt...

Thận trọng theo dõi khi sử dụng và tránh dùng:

- + Cho phụ nữ có thai
- + Cho trẻ em dưới 8 tuổi

Chế phẩm, cách dùng

Một số dẫn xuất chính:

- *Tetracyclin*: uống 1- 2 g/ ngày, chia 3- 4 lần; viên 250- 500 mg; dịch treo 125mg/5ml.
- *Clotetracyclin* (Aureomycin): uống, tiêm TM 1 - 2g.
- *Oxytetracyclin* (Terramycin): uống 1- 2g; tiêm bắp, TM 200mg-1g.
- *Minocyclin* (Mynocin): uống 100 mgx 2 lần; tiêm bắp hoặc TM 100 mg; viên 50 - 100 mg; dịch treo 50 mg/ 5 ml.
- *Doxycyclin* (Vibramycin): uống liều duy nhất 100-200 mg; viên 50- 100mg; dịch treo 25- 50 mg/ml.

4.2.5. Nhóm macrolid và lincosamid

Nguồn gốc và tính chất

Nhóm macrolid phần lớn đều lấy từ streptomyces, công thức rất công kênh, đại diện là erythromycin, ngoài ra còn clarithromycin và azithromycin.

Các lincosamid cũng lấy từ streptomyces, công thức đơn giản hơn nhiều, đại diện là lincomycin, clindamycin.

Hai nhóm này có đặc tính:

- Tác dụng trên các chủng đã kháng penicilin và tetracyclin, đặc biệt là staphylococcus.
- Giữa chúng có kháng chéo do cơ chế tương tự
- Thải trừ chủ yếu qua đường mật
- Ít độc và dung nạp tốt

Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Gắn vào tiểu phần 50s của ribosom vi khuẩn, cản trở tạo chuỗi đa peptid của vi khuẩn.

Phổ tác dụng tương tự penicilin G (cầu khuẩn và rickettsia).

Hoàn toàn không tác dụng trên trực khuẩn đường ruột và pseudomonas.

Tác dụng kìm khuẩn mạnh, có tác dụng diệt khuẩn, nhưng yếu.

Dược động học: Thẩm mạnh vào các mô, đặc biệt là phổi, gan, lách, xương, tuyến tiền liệt. Rất ít thẩm qua màng não. Thải trừ chủ yếu qua mật dưới dạng còn hoạt tính.

Chỉ định: Thuốc được chọn lựa chỉ định cho nhiễm corynebacteria (bạch hầu, nh iễm nấm corynebacterium minutissimum - erythrasma); nhiễm clamidia đường hô hấp, sinh dục, mắt, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng; thay thế penicilin cho bệnh nhân bị dị ứng với penicilin khi nhiễm tụ cầu, liên cầu hoặc phế cầu; dự phòng viêm nội tâm mạc trong phẫu thuật răng miệng cho những bệnh nhân có bệnh van tim.

Độc tính: Nói chung ít độc và dung nạp tốt chỉ gặp các rối loạn tiêu hóa nhẹ (buồn nôn, nôn, tiêu chảy) và dị ứng ngoài da. Tuy nhiên, lincomycin và clindamycin có thể gây viêm ruột kết mạc giả, đôi khi nặng, dẫn đến tử vong; erythromycin và Tri Acetyl Oleandomycin (TAO) có thể gây viêm da ứ mật, vàng da.

Chế phẩm, cách dùng

- Nhóm macrolid

Erythromycin (Erythromycin, Erythrocin): uống 1 - 2g/ ngày, chia làm 4 lần

Spiramycin (Rovamycin): uống 1 - 3g/ ngày, truyền chậm t/m 1,5 triệu UI x3 lần/ ngày

Azithromycin: thẩm rất nhiều vào mô (trừ dịch não tủy); dùng 1 liều 1 lần/ ngày và thời gian điều trị ngắn. Viên nang 250 mg

-Nhóm lincosamid

Lincomycin (Lincocin): uống 2g/ ngày, chia làm 4 lần, viên nang 500 mg; Tiêm bắp, t/m: 0,6 - 1,8g/ ngày.

Clindamycin (Dalacin): uống 0,6- 1,2g/ ngày, chia làm 4 lần (0,15 - 0,3g/ lần)

Nhóm lincosamid thấm mạnh vào xương nên còn được chỉ định tốt cho các viêm xương tủy.

4.2.6. Nhóm Quinolon

Nguồn gốc và tính chất lý hóa: Là kháng sinh hoàn toàn tổng hợp. Loại kinh điển có acid nalidixic là tiêu biểu. Loại mới có phổ kháng khuẩn rộng hơn, uống được. Tất cả đều là các acid yếu, cần tránh ánh sáng.

Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn: Các quinolon đều là thuốc diệt khuẩn.

Dược động học: Acid nalidixic dễ hấp thu qua tiêu hóa và thải trừ nhanh qua thận. Các fluorquinolon có sinh khả dụng cao.

Chỉ định: 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 lây theo đường tình dục:

Bệnh lậu: uống liều duy nhất ofloxacin hoặc ciprofloxacin

Các viêm nhiễm vùng chậu hông: ofloxacin phối hợp kháng sinh chống vi khuẩn kỵ khí.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: do *E. coli*, *S.typhi*, viêm phúc mạc trên bệnh nhân phải làm thẩm phân nhiều lần.

Viêm đường hô hấp trên và dưới, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, viêm xoang.

Nhiễm khuẩn xương-khớp và mô mềm.

Độc tính: Khoảng 10%, từ nhẹ đến nặng: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, dị ứng ngoài da, tăng áp lực nội sọ (chóng mặt, nhức đầu, lú lẫn, co giật, ảo giác). Trên trẻ nhỏ, có acid chuyển hóa, đau và sưng khớp, đau cơ. Không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi, phụ nữ có mang và đang nuôi con bú. Không dùng cho người thiếu G6PD.

Chế phẩm và cách dùng

Loại quinolon kinh điển, acid nalidixic (Negram): nhiễm khuẩn tiết niệu do trực khuẩn gram (-), trừ *pseudomonas aeruginosa*. Uống 2g/ ngày, chia 2 lần. Đường tiêm t/m chỉ được dùng trong bệnh viện khi thật cần thiết.

Loại fluorquinolon: dùng cho các nhiễm khuẩn bệnh viện do các chủng đa kháng kháng sinh như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, màng tim, nhiễm khuẩn xương cần điều trị kéo dài.

Một số chế phẩm đang dùng:

Pefloxacin (Peflacin): uống 800 mg/ 24h chia 2 lần.

Norfloxacin (Noroxin): uống 800 mg/ 24h chia 2 lần.

Ofloxacin (Ofloset): uống 400- 800 mg/ 24h chia 2 lần.

Ciprofloxacin (Ciflox) : uống 0,5- 1,5g/ 24 h chia 2 lần.

Levofloxacin (Levaquin): uống 500mg.

Gatifloxacin (Tequin): uống liều duy nhất 400 mg/ 24h.

4.2.7. Nhóm 5- nitro- imidazol

Nguồn gốc và tính chất: Là dẫn xuất tổng hợp, ít tan trong nước, không ion hóa ở pH sinh lý, khuếch tán nhanh qua màng sinh học.

Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn: Nitroimidazol có độc tính chọn lọc trên các vi khuẩn kỵ khí và cả các tế bào trong tình trạng thiếu oxy. Phổ kháng khuẩn: mọi cầu khuẩn kỵ khí, trực khuẩn kỵ khí gram (-), trực khuẩn kỵ khí gram (+) tạo được bào tử.

Dược động học: Hấp thu nhanh qua tiêu hóa, ít gắn vào protein huyết tương, thấm được vào mọi

mô, kể cả màng não. Thải trừ qua nước tiểu phần lớn dưới dạng còn hoạt tính.

Chế phẩm, cách dùng: Thường được dùng trong viêm màng trong tim, apxe não, dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật vùng bụng- hố chậu... Metronidazol (Flagyl), ornidazol (Tiberal): uống 1,5g hoặc 30 - 40mg/kg/24h.

4.2.8. Sulfamid

Nguồn gốc và tính chất: Sulfamid đều là các chất tổng hợp.

Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn: Sulfamid là chất kìm khuẩn.

Dược động học: Các sulfamid được hấp thu nhanh qua dạ dày và ruột, khuếch tán rất dễ dàng vào các mô, vào dịch não tủy, qua rau thai, gây độc.

Thải trừ: chủ yếu qua thận

Độc tính

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Thận: gây cơn đau bụng thận, tiểu máu, vô niệu, viêm ống kẽ thận do dị ứng.

Ngoài da: các biểu hiện dị ứng từ nhẹ đến rất nặng như HC Stevens- Johnson, HC Lyell.

Máu: thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy.

Gan: dễ gây vàng da, độc.

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.

Chế phẩm cách dùng: Do có nhiều độc tính và đã có kháng sinh thay thế, sulfamid ngày càng ít dùng một mình. Thường phối hợp sulfamethoxazol với trimethoprim. 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.

Bài 5: THUỐC CHỐNG LAO - THUỐC SÁT KHUẨN

Mục tiêu:

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của một số loại thuốc kháng lao.

5.1. THUỐC CHỐNG LAO

Hiện nay thuốc chống lao được chia thành 2 nhóm:

Nhóm I: Là các thuốc chống lao chính thường dùng, ít tác dụng không mong muốn : isoniazid, 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, fluorquinolon và azithromycin, clarythromycin.

5.1.1. Các thuốc chống lao thường dùng

5.1.1.1. Isoniazid (Rimifon, INH, H)

Là dẫn xuất của acid isonicotinic, vừa có tác dụng kìm khuẩn, vừa có tác dụng diệt khuẩn.

Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. 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, thời gian bán thải của thuốc khoảng 1 giờ. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận. Sau dùng thuốc 24 giờ, thuốc thải trừ khoảng 75 - 95% dưới dạng đã chuyển hóa.

Tác dụng không mong muốn:

Dị ứng thuốc, buồn nôn, nôn, chóng mặt, táo bón, khô miệng, 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.

Áp dụng

Rimifon: viên nén 50-100-300 mg; Ống tiêm 2ml chứa 50mg hoặc 100mg/ml; Siro 10 mg/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. Thuốc có thể dùng dự phòng cho những người có test tuberculin dương tính hoặc ở bệnh nhân sau điều trị tấn công bằng các thuốc chống lao. Người lớn dùng 300mg/ 24 giờ, trẻ em 10mg/kg thể trọng, tối đa 300mg/24 giờ kéo dài 3 - 6

tháng. Cần dùng kèm vitamin B₆ (10-50mg /24 giờ).

5.1.1.2. Rifampicin (RMP, R)

Thuốc không chỉ có tác dụng diệt trực khuẩn lao, phong, mà còn diệt cả các vi khuẩn gram âm, *E-coli*, trực khuẩn mủ xanh, *Haemophilus influenzae*, *Nesseria meningitis*.

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 2 - 4 giờ, đạt được nồng độ tối đa trong máu. Acid amino salicylic làm chậm hấp thu thuốc. 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. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 1,5-5 giờ.

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 tạo máu.

+ Vàng da, viêm gan rất hay gặp ở người có tiền sử bệnh gan, nghiện rượu và cao tuổi, tăng lên khi dùng phối hợp với isoniazid.

Áp dụng

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. 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, khi điều trị cần theo dõi chức năng gan thường xuyên.

5.1.1.3. Ethambutol (EMB, E)

Là thuốc tổng hợp, tan mạnh trong nước và vững bền ở nhiệt độ cao, có tác dụng kìm khuẩn lao mạnh nhất khi đang kỳ nhân lên, không có tác dụng trên các vi khuẩn khác. Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sau khi uống 2 - 4 giờ, đạt được nồng độ tối đa trong máu. Trong cơ thể, thuốc tập trung cao ở trong các mô 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.

Tác dụng không mong muốn: 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.

Áp dụng: 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.

5.1.1.4. Streptomycin (SM, S).

Là kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn lao mạnh đặc biệt vi khuẩn

trong hàng 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.

5.1.1.5. Pyrazinamid(Z, PZA)

Là thuốc có nguồn gốc tổng hợp, ít tan trong nước, tác dụng mạnh trong môi trường acid có tác dụng kìm khuẩn lao có cấu trúc tương tự như nicotinamid. Thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Thuốc đi qua hàng rào máu não tốt nên có hiệu quả điều trị cao trong lao màng não. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 10 đến 16 giờ.

Tác dụng không mong muốn: Có thể gây một số tác dụng không mong muốn như đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, nhức đầu, đau khớp. Đặc biệt lưu ý, thuốc có thể gây tổn thương tế bào gan, vàng da ở 15% số bệnh nhân.

Áp dụng: 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.

5.1.2. Các thuốc chống lao khác

Ethionamid: chỉ định khi vi khuẩn lao kháng với các thuốc nhóm I; ngoài ra còn được dùng phối hợp với dapson, rifampin để điều trị phồng với liều 10mg/kg thể trọng. 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; 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.

Acid paraaminosalicylic (PAS): 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 tiêu lỏng, nôn, đau bụng. Để hạn chế tác dụng không mong muốn, cần uống vào lúc no.

Một số kháng sinh khác có tác dụng chống lao

Kanamycin và amikacin có nồng độ về ức chế tối thiểu với trực khuẩn lao 10mg/ ml. Liều điều trị lao 1g/ 24 giờ.

Capreomycin: có tác dụng chống lao với liều 15 - 30 mg/ kg/ 24 giờ.

Ofloxacin và ciprofloxacin: Trong điều trị lao ciprofloxacin uống 1,5g chia 2 lần/ngày; ofloxacin uống 600 - 800 mg/ ngày.

Azithromycin và clarythromycin là 2 macrolid mới cũng có tác dụng trên trực khuẩn lao.

Cycloserin được chỉ định điều trị lao.

5.1.3. 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.

5.2. CÁC THUỐC SÁT KHUẨN THÔNG THƯỜNG

5.2.1. Cồn

Thường dùng cồn ethylic (C_2H_5OH) và isopropyl (isopropanol) $[CH_3CH(OH)CH_3]$ 60-70%.

Tác dụng giảm khi độ cồn <60% và >90%.

Cơ chế: gây biến chất protein.

Tác dụng: diệt khuẩn, nấm bệnh, siêu vi. Không tác dụng trên bào tử.

Dùng riêng hoặc phối hợp với tác nhân diệt khuẩn khác.

5.2.2. Nhóm halogen

Iod: Iod làm kết tủa protein và oxy hóa các enzym chủ yếu theo nhiều cơ chế: phản ứng với các nhóm NH, SH, phenol, các carbon của các acid béo không bão hòa, làm ngăn cản tạo màng vi khuẩn. Iod có tác dụng diệt khuẩn nhanh trên nhiều vi khuẩn, virus và nấm bệnh. Dung dịch 1: 20.000 có tác dụng diệt khuẩn trong 1 phút, diệt bào tử trong 15 phút và tương đối ít độc với mô. Chế phẩm và cách dùng:

- + Cồn iod: có iod 2% + kali iodid 2,4% (để làm iod dễ tan) + cồn 44 -50%; nhược điểm là hơi kích ứng da, sốt và nhuộm màu da.

- + Povidon – iod: Là “chất dẫn iod”; hiện được dùng nhiều vì vững bền hơn cồn iod ở nhiệt độ môi trường, ít kích ứng mô, ít ăn mòn kim loại. Với vết thương mở, do độc với nguyên bào sợi

nên có thể làm chậm lành. Chế phẩm betadin, povidin

Clo: Clo nguyên tố phản ứng với nước tạo thành acid hypoclorơ (HOCl).

Clo không còn được dùng như một thuốc sát khuẩn vì có tác dụng kích ứng và bị mất hoạt tính bởi các chất hữu cơ do chúng dễ kết hợp với các chất hữu cơ. Tuy nhiên được dùng nhiều làm thuốc tẩy uế và khử trùng nước.

Bài 6: THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

Mục tiêu:

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của một số loại thuốc trị sốt rét.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

6.1. ĐẠI CƯƠNG

Người có thể nhiễm bệnh sốt rét theo 3 phương thức: do muỗi truyền (phương thức nhiễm chủ yếu và quan trọng nhất), do truyền máu, truyền qua rau thai. Việc điều trị sốt rét hiện nay còn gặp nhiều khó khăn vì ký sinh trùng sốt rét (đặc biệt là *P.falciparum*) đã kháng lại nhiều thuốc chống sốt rét.

6.2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT THƯỜNG DÙNG

6.2.1. Thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu

Cloroquin (Aralen, Avloclor, Malarivon, Nivaquin): Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của 4 amino quinolein. Cloroquin có hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét, tác dụng vừa phải với giao bào của *P.vivax*, *P.malariae* và *P.ovale*. Không ảnh hưởng tới giao bào của *P.falciparum*. Thuốc tập trung trong không bào thức ăn của ký sinh trùng sốt rét, làm tăng pH ở đó và ảnh hưởng đến quá trình giáng hóa hemoglobin, làm giảm các amino acid cần thiết cho sự tồn tại của ký sinh trùng. Cloroquin còn có thể gắn vào chuỗi xoắn kép DNA ức chế DNA và RNA polymerase, cản trở sự tổng hợp nucleoprotein của ký sinh trùng sốt rét. Cloroquin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 90%. Sau khi uống 3 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, 50 - 65% thuốc gắn với protein huyết tương. Khuếch tán nhanh vào các tổ chức. Thuốc tập trung nhiều ở hồng cầu, gan, thận, lách và phổi. Ở hồng cầu nhiễm ký sinh trùng sốt rét, nồng độ thuốc cao gấp 25 lần hồng cầu bình thường. Chuyển hóa chậm ở gan. Thải trừ chậm, khoảng 50- 60% qua nước tiểu. Thời gian bán thải 3 - 5 ngày, có khi tới 12- 14 ngày.

Tác dụng không mong muốn

Với liều điều trị, thuốc thường dung nạp tốt, ít gặp các tác dụng không mong muốn: đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, rối loạn thị giác, phát ban, ngứa (đặc biệt ở lưng). Uống thuốc khi no có thể làm giảm các tác dụng này. Khi dùng liều cao và kéo dài thuốc có thể gây tan máu (ở người thiếu G6PD), giảm thính lực, nhâm lẫn, co giật, nhìn mờ, bệnh giác mạc, rụng tóc, biến đổi sắc tố của tóc, da xám nâu đen, hạ huyết áp.

Áp dụng điều trị

Chỉ định:

Cloroquin được dùng trong điều trị và phòng bệnh sốt rét

Thường dùng trong sốt rét thể nhẹ và trung bình.

Điều trị dự phòng cho những người đi vào vùng có sốt rét lưu hành.

Thuốc còn được dùng để diệt amíp ở gan, trong viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ.

Chống chỉ định: bệnh vẩy nến, rối loạn chu yển hóa porphyrin, tiền sử động kinh và bệnh tâm thần, phụ nữ có thai.

Thận trọng: cần khám mắt trước khi dùng thuốc dài ngày và theo dõi trong suốt quá trình điều trị. Chú ý tới những người có bệnh về gan, thận, có bất thường về thính giác và thị giác, nghiện rượu, rối loạn về máu và thần kinh, thiếu hụt G6PD.

Liều lượng: Chương trình phòng chống sốt rét Việt Nam dùng viên cloroquin phosphat 250 mg (~150 mg cloroquin base).

- Điều trị sốt rét: uống cloroquin phosphat 3 ngày

+ Ngày đầu: 10 mg cloroquin base/kg, chia 2 lần

+ Ngày thứ 2, 3: 5mg cloroquin base/ kg

- Điều trị dự phòng; 5 mg cloroquin base/ kg/ tuần cho cả người lớn và trẻ em.

Tương tác: Các thuốc kháng acid hoặc kaolin có thể làm giảm hấp thu cloroquin, vì vậy chỉ uống cloroquin sau khi dùng thuốc này 4 giờ. Cimetidin làm giảm chuyển hóa và thải trừ, tăng thể tích phân bố của Cloroquin. Dùng cloroquin kết hợp với proguanil làm tăng tai biến loét miệng. Cloroquin làm giảm khả năng hấp thu ampicilin

Quinin: Là alkaloid chính của cây Quinquina, đã được dùng điều trị sốt rét hơn 300 năm. Quinin có tác dụng nhanh, hiệu lực cao đối với thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét. Thuốc diệt được giao bào của *P.vivax* và *P.malariae* nhưng ít hiệu lực đối với giao bào của *P.falciparum*. Cơ chế tác dụng của quinin tương tự như cloroquin. Thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ruột, sau khi uống 1 - 3 giờ thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, nồng độ trong huyết tương thường gấp 5 lần trong hồng cầu. Gắn với protein huyết tương khoảng 80%, qua được rau thai và sữa, 7% vào dịch não tủy. 80% thuốc được chuyển hóa qua gan và thải trừ phần lớn qua thận. Thời gian bán thải 7 - 12 giờ trên người bình thường và 8 - 21 giờ ở người bị sốt rét.

Tác dụng không mong muốn:

Hội chứng quinine: biểu hiện: đau đầu, nôn, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác. Phải ngừng thuốc khi các triệu chứng tiến triển nặng hơn.

Độc với máu: thuốc có thể gây tan máu (hay gặp ở người thiếu enzym G6PD). Giảm bạch cầu, giảm prothrombin, mất bạch cầu hạt... là những dấu hiệu ít gặp hơn.

Hạ đường huyết có thể gặp khi dùng quinin với liều điều trị.

Độc tính nghiêm trọng (do quá liều hoặc dùng lâu dài): sốt, phản ứng da (ngứa, phát ban...), rối loạn tiêu hóa, điếc, giảm thị lực (nhìn mờ, rối loạn màu sắc, nhìn đôi...), tác dụng giống

quinidin.

Khi dùng liều cao quinin có thể gây xảy thai, dị tật bẩm sinh ở thai nhi.

Trong một vài trường hợp, khi tiêm tĩnh mạch quinin có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối.

Áp dụng điều trị

Điều trị sốt rét nặng do *P.falciparum* và sốt rét ác tính, hay dùng ở những vùng mà *P.falciparum* kháng cloroquin. Uống quinin sulfat kết hợp với các thuốc chống sốt rét khác như tetracyclin (hoặc doxycyclin), falcidax, mefloquin hoặc artemisinin.

Quinin còn được chỉ định cho phụ nữ có thai.

Phòng bệnh: vì có nhiều độc tính nên quinin ít được dùng để phòng bệnh.

Chống chỉ định: người nhạy cảm với thuốc, tiền sử có bệnh về tai, mắt, tim mạch. Không dùng quinin phối hợp với mefloquin ở bệnh nhân thiếu G6PD.

Thận trọng: bệnh nhân suy thận phải giảm liều thuốc

Liều lượng:

Điều trị sốt rét do *P.falciparum* kháng cloroquin (thể nhẹ và trung bình): uống quinin sulfat 30 mg/ kg/ ngày, chia 3 lần, một đợt điều trị 7 ngày.

Điều trị sốt rét nặng và sốt rét ác tính: tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch quinine hydroclorid. Tiêm bắp 30 mg/ kg/ ngày, trong 7 ngày; truyền tĩnh mạch quinin hydroclorid 10 mg/ kg mỗi 8 giờ (với 10 ml/ kg dịch truyền), theo dõi đến khi bệnh nhân tỉnh, chuyển sang tiêm bắp hoặc uống cho đủ liều điều trị.

Tương tác thuốc: Các thuốc kháng acid chứa nhôm làm chậm hấp thu quinine. Quinin làm tăng nồng độ digoxin trong máu do giảm độ thanh thải của thuốc. Làm tăng tác dụng của warfarin và các thuốc chống đông máu khác khi dùng phối hợp. Cimetidin làm chậm thải trừ quinin, acid hóa nước tiểu làm tăng thải quinin.

Fansidar: Là thuốc phối hợp giữa sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg. Fansidar hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sau khi uống 2 - 8 giờ thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu, khoảng 90% gắn với protein huyết tương. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải là 170 giờ đối với sulfadoxin và 80 - 110 giờ đối với pyrimethamin.

Tác dụng không mong muốn: Khi dùng Fansidar có thể bị dị ứng với sulfamid (ngứa, mề đay...), rối loạn về máu (tan máu, giảm bạch cầu hạt), rối loạn tiêu hóa, rối loạn chức năng thận. Dùng Fansidar để phòng bệnh có thể gây phản ứng da nghiêm trọng: hồng ban, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì...

Áp dụng điều trị

Chỉ định: Điều trị sốt rét do *P.falciparum* kháng cloroquin, thường phối hợp với quinine. Dự phòng cho những người đi vào vùng sốt rét lưu hành nặng trong thời gian dài.

Chống chỉ định: dị ứng với thuốc, người bị bệnh máu, bệnh gan, thận nặng, phụ nữ có thai.

Thận trọng: phụ nữ cho con bú, trẻ em dưới 2 tháng tuổi, người thiếu enzym G6PD, cơ địa dị ứng, hen phế quản.

Liều lượng:

Điều trị sốt rét: uống 25 mg sulfadoxin + 1,25 mg pyrimethamin/ kg

Dự phòng sốt rét: người lớn: uống 1 viên/ tuần hoặc 3 viên/ tháng

Tương tác thuốc: Sulfadoxin làm tăng tác dụng của warfarin và thiopenton, làm giảm hấp thu digoxin qua ống tiêu hóa.

Mefloquin (Eloquin, Lariam, Mephaquin): Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của 4 - quinolin methanol. Cấu trúc hóa học có liên quan nhiều với quinin. Mefloquin có tác dụng mạnh đối với thể vô tính trong hồng cầu của *P.falciparum* và *P.vivax* nhưng không diệt được giao bào của *P.falciparum* hoặc thể trong gan của *P. vivax*. Mefloquin có hiệu quả trên các ký sinh trùng đa kháng với các thuốc sốt rét khác như cloroquin, proguanil, pyrimethamin... Mefloquin được hấp thu tốt qua đường uống. Gắn mạnh với protein huyết tương (98%). Thuốc tập trung nhiều trong hồng cầu, phổi, gan, lympho bào và thần kinh trung ương. Thuốc được chuyển hóa ở gan, chất chuyển hóa chính là acid quinolin carboxylic không còn hoạt tính. Thải trừ chủ yếu qua phân, có thể có chu kỳ gan - ruột. Thời gian bán thải khoảng 21 ngày (từ 13 đến 33 ngày).

Tác dụng không mong muốn: Phổ biến nhất là chóng mặt (20%) và buồn nôn (15%). Ở liều phòng bệnh tác dụng có hại thường nhẹ và thoáng qua, bao gồm rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), đau đầu, chóng mặt, ngoại tâm thu. Ít gặp các triệu chứng thần kinh tâm thần kinh. Khi dùng liều cao (>1000 mg) khoảng 1% bệnh nhân thấy buồn nôn, nôn, đau đầu, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác, loạn tâm thần cấp... Ít gặp: ngứa, phát ban, rụng tóc, đau cơ.

Áp dụng điều trị

Chỉ định: Điều trị và dự phòng sốt rét do *P.falci parum* kháng cloroquin và đa kháng thuốc.

Chống chỉ định: Mefloquin không sử dụng cho những người có tiền sử bệnh tâm thần, động kinh, loạn nhịp tim, người nhạy cảm với mefloquin hoặc các thuốc có cấu trúc tương tự như cloroquin, quinin, quinidin. Trẻ em dưới 3 tháng tuổi, người suy gan hoặc suy thận nặng không được dùng mefloquin.

Thận trọng: cẩn thận khi dùng cho người lái xe, vận hành máy móc vì nguy cơ gây chóng mặt, rối loạn thần kinh - tâm thần có thể xảy ra trong khi điều trị và 2- 3 tuần sau khi ngừng thuốc.

Trong dự phòng sốt rét bằng mefloquin, nếu xuất hiện các rối loạn như lo âu, trầm cảm, kích động hoặc lú lẫn phải ngừng thuốc vì đây là tiền triệu của những tác dụng phụ nghiêm trọng hơn. Không nên dùng cho trẻ em dưới 15 kg hoặc dưới 2 tuổi, phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu. Không dùng mefloquin lâu quá 1 năm. Nếu dùng lâu, phải định kỳ kiểm tra chức năng gan và mắt (thuốc có thể làm giảm chức năng gan và gây tổn thương mắt).

Liều lượng:

Điều trị sốt rét: người lớn và trẻ em 15 mg/ kg, chia làm 2 lần, cách nhau 6 - 8 giờ. Liều dùng tối đa ở người lớn là 1000 mg.

Phòng bệnh: Người lớn: uống 1 viên mefloquin 250 mg/ tuần, vào một ngày cố định, bắt đầu dùng từ trước khi đi vào vùng có sốt rét và kéo dài 4 tuần sau khi ra khỏi vùng sốt rét lưu hành.

Đối với người đi vào vùng sốt rét nặng trong thời gian ngắn: tuần đầu uống 1 viên 250 mg mỗi ngày, uống liên 3 ngày. Sau đó mỗi tuần uống 1 viên

Trẻ em: uống tùy theo tuổi.

Tương tác thuốc: Phải hết sức thận trọng khi dùng mefloquin cho người bệnh đang dùng các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, digitalis hoặc các thuốc chống trầm cảm. Dùng mefloquin cùng với valproic acid làm giảm nồng độ valproat trong huyết thanh. Phối hợp mefloquin với quinin sẽ làm tăng độc tính trên thần kinh (gây co giật) và tim mạch. Mefloquin có thể dùng cho người sau khi tiêm quinin nhưng phải cách 12 giờ sau liều cuối cùng của quinin để tránh độc tính.

Artemisinin và các dẫn xuất: Artemisinin và các dẫn xuất có hiệu quả cao trong điều trị sốt rét. Thuốc có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của cả 4 loài ký sinh trùng sốt rét, kể cả *P.falciparum* kháng cloroquin. Thuốc không có tác dụng trên giai đoạn ở gan, trên thoa trùng và giao bào của plasmodium. Artemisinin là một sesquiterpen lacton có cầu nối endoperoxid, cầu nối này rất quan trọng đối với tác dụng chống sốt rét của thuốc. Thuốc tập trung chọn lọc vào các tế bào nhiễm ký sinh trùng và phản ứng với hemozoin trong ký sinh trùng. Phản ứng này tạo ra nhiều gốc tự do hữu cơ độc có thể phá hủy màng của ký sinh trùng. Artemisinin, artemether và arteether có tác dụng mạnh hơn artemisinin. Artemisinin hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ cao sau 1 giờ, phân bố vào nhiều tổ chức: gan, não, phổi, máu, thận, cơ, tim, lách. Artemisinin gắn 64% vào protein huyết tương, dihydroartemisinin 43%, artemether 76% và artesunat 59%. Chuyển hóa chủ yếu qua gan, cho 4 chất chuyển hóa a: deoxyartemisinin và crystal- 7 không còn hoạt tính. 80% liều dùng được thải qua phân và nước tiểu trong vòng 24. Thời gian bán thải khoảng 4 giờ.

Tác dụng không mong muốn: Artemisinin và các dẫn xuất là những thuốc có độc tính thấp, sử dụng tương đối an toàn. Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua như rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, đặc biệt là sau khi uống. Một vài người dùng artesunat, artemether có thể bị ức chế nhẹ ở tim, chậm nhịp tim. Sau đặt trực tràng, artemisinin có thể kích thích gây đau rất, đau bụng và tiêu chảy.

Áp dụng điều trị

Chỉ định

Là thuốc sốt rét được dùng nhiều ở Việt Nam, thường dùng điều trị sốt rét thể nhẹ và trung

bình do cả 4 loài plasmodium. Điều trị sốt rét nặng do P.falciparum đa kháng thuốc hoặc sốt rét ác tính. Thuốc đặc biệt hiệu quả trong sốt rét thể não.

Chống chỉ định: Không có chống chỉ định tuyệt đối cho artemisinin và các dẫn xuất. Tuy vậy, không nên dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu trừ khi bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở vùng mà P.falciparum đã kháng nhiều thuốc.

Liều lượng:

Artemisinin: ngày đầu uống 20 mg/ kg; ngày thứ 2 đến ngày thứ 5: mỗi ngày 10 mg/ kg

Artesunat: ngày đầu uống 4 mg/ kg; ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 : mỗi ngày 2 mg/ kg

Tương tác thuốc: Artemisinin hiệp đồng tác dụng với mefloquin hoặc tetracyclin trong điều trị sốt rét. Sự phối hợp giữa artemisinin với cloroquin và pyrimethamin có tác dụng đối kháng.

Halofantrin (Halfan): Thuốc tổng hợp, dẫn xuất phenanthrenmethanol. Halofantrin có hiệu lực đối với thể vô tính trong hồng cầu của P.falciparum. Thuốc không có tác dụng trên giai đoạn ở gan, thể thoa trùng và giao bào của ký sinh trùng sốt rét. Halofantrin hấp thu kém qua đường tiêu hóa, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 6 giờ. Mỡ trong thức ăn làm tăng hấp thu của thuốc.

Tác dụng không mong muốn: Halofantrin ít độc, thỉnh thoảng bệnh nhân có thể bị buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, ngứa, ban đỏ. Tiêu chảy thường xảy ra ở ngày thứ 2, thứ 3 sau dùng thuốc và liên quan tới liều dùng. Ảnh hưởng của thuốc trên tim phụ thuộc vào liều: ở liều điều trị, có thể kéo dài khoảng QT và PR, khi dùng liều cao halofantrin có thể gây loạn nhịp thất.

Áp dụng điều trị

Chỉ định: Điều trị sốt rét do P.falciparum kháng cloroquin và đa kháng thuốc.

Chống chỉ định, thận trọng: halofantrin không được dùng cho phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, người có tiền sử bệnh tim mạch, người đã dùng mefloquin trước đó 2 - 5 tuần.

Không phối hợp halofantrin với những thuốc có độc tính trên tim mạch. Không sử dụng halofantrin để phòng bệnh sốt rét.

Liều lượng: viên nén 250 mg

Người lớn và trẻ em > 40 kg: uống 24 mg/ kg/ ngày, chia làm 3 lần, cách nhau 6 giờ.

Tương tác thuốc: Phối hợp halofantrin với mefloquin, cloroquin, quinin, thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, dẫn xuất phenothiazin, thuốc chống loạn nhịp tim (aminodaron, quinidin, procainamid), Cisaprid, kháng histamin (astemizole, terfenadin), thuốc lợi tiểu, sẽ làm tăng độc tính trên tim.

Thuốc diệt giao bào (primaquin): Thuốc có tác dụng tốt đối với thể ngoại hồng cầu ban đầu ở gan của P.falciparum và các thể ngoại hồng cầu muộn (thể ngủ, thể phân liệt) của P.vivax và P.ovale, do đó tránh được tái phát. Primaquin diệt được giao bào của cả 4 loài plasmodium trong máu người bệnh nên có tác dụng chống lây lan. Cơ chế tác dụng của primaquin chưa rõ ràng. Có thể các chất trung gian của primaquin (quinolin- quinin) tác động như những chất oxy

hóa, gây tan máu và methemoglobin. Primaquin hấp thu nhanh, sau khi uống 1-2 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, phân phối dễ vào các tổ chức. Chuyển hóa hoàn toàn ở gan. Thải trừ nhanh qua nước tiểu sau 24 giờ. Thời gian bán thải 3 - 8 giờ. Carboxyprimaquin (chất chuyển hóa chính của primaquin) có nồng độ trong huyết tương cao hơn nhiều so với chất mẹ vì được tích lũy và thải trừ chậm (thời gian bán thải 22 - 30 giờ).

Tác dụng không mong muốn: Với liều điều trị thuốc dung nạp tốt, tuy vậy bệnh nhân có thể bị đau bụng, khó chịu vùng thượng vị, đau đầu nếu uống primaquin lúc đói. Với liều cao hơn có thể gây buồn nôn và nôn. Hiếm gặp các triệu chứng nặng như tăng huyết áp, loạn nhịp tim, mất bạch cầu hạt. Độc tính thường gặp đối với primaquin là ức chế tuỷ xương, gây thiếu máu tan máu (hay gặp ở người thiếu G₆PD) và methemoglobin (hay xảy ra ở người thiếu NADH bảm sinh)

Áp dụng điều trị

Chỉ định: điều trị sốt rét do P.vivax và P.ovale, thường dùng phối hợp với các thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu. Điều trị cho cộng đồng để cắt đường lan truyền của ký sinh trùng sốt rét, đặc biệt P.falciparum kháng cloroquin.

Chống chỉ định: Không dùng primaquin cho người có bệnh ở tuỷ xương, bệnh gan, tiền sử có giảm bạch cầu hạt, methemoglobin, phụ nữ có thai, trẻ em dưới 3 tuổi. Trong quá trình điều trị, phải ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu tan máu hoặc methemoglobin.

Liều lượng: Uống 0,5 mg primaquin base/kg/ ngày

Điều trị sốt rét do P.vivax và P.ovale: uống 5 ngày liên để tránh tái phát. Diệt giao bào của P.falciparum uống 1 ngày

Tương tác thuốc: Primaquin làm tăng thời gian bán thải của antipyrin khi dùng phối hợp.

Bài 7: THUỐC TRỢ TIM - THUỐC LỢI NIỆU

Mục tiêu:

Liệt kê được các thuốc, nhóm thuốc trợ tim, lợi tiểu.

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của một số loại thuốc trợ tim, lợi tiểu.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

7.1. THUỐC TRỢ TIM

7.1.1. THUỐC LOẠI GLYCOSID (GLYCOSID TRỢ TIM): DIGITALIS

Các thuốc loại này đều có đặc điểm chung: tất cả đều có nguồn gốc từ thực vật, cấu trúc hoá học gần giống nhau, hiện chỉ còn digoxin và digitoxin được dùng ở lâm sàng, các thuốc tác dụng trên tim theo cùng một cơ chế.

Dược động học: Glycosid không ion hoá, được khuếch tán thụ động qua ống tiêu hóa (dạ dày, tá tràng, ruột non). Thuốc càng dễ tan trong lipid, càng dễ gắn vào protein huyết tương, song không vững bền và dễ dàng được giải phóng ra dạng tự do. Glycosid gắn vào nhiều tổ chức, đặc biệt là tim, gan, phổi, thận, vì những cơ quan này được tưới máu nhiều; với cơ tim, thuốc gắn vững bền theo kiểu liên kết cộng hoá trị. Digitoxin chuyển hoá hoàn toàn ở gan, digoxin 5%. Digitoxin và digoxin thải trừ qua thận và qua gan.

Tác dụng của digitalis

Tác dụng trên tim

Các tác dụng khác

Trên thận: digitalis làm tăng thải nước và muối nên làm giảm phù do suy tim.

Trên cơ trơn: với liều độc làm tăng co bóp cơ trơn dạ dày, ruột, co thắt khí quản và tử cung.

Trên mô thần kinh: digitalis kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sán não thất 4 và do phản xạ từ xoang cảnh, quai động mạch chủ.

Nhiễm độc

Các dấu hiệu nhiễm độc digitalis rất đa dạng: Tâm thần(mê sảng, khó chịu, mệt mỏi, lú lẫn, choáng váng), thị giác (nhìn mờ, có quầng sáng), tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng), hô hấp (thở nhanh), tim mạch (nhịp xoang chậm, loạn nhịp ngoại tâm thu nhĩ, thất; rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất; nghẽn nhĩ- thất các loại; rung thất).

Áp dụng lâm sàng

- Chỉ định:

+ Giảm tâm thất.

- + Nhịp nhanh và loạn.
- + Suy tim do tổn thương van.
- Chống chỉ định:
 - + Nhịp chậm.
 - + Nhịp nhanh tâm thất, rung thất.
 - + Viêm cơ tim cấp (bạch hầu, thương hàn...)
 - + Nghẽn nhĩ thất.
- + Không dùng cùng với các thuốc sau, có thể gây chết đột ngột hoặc tăng độc của digitalis: calci (nhất là khi tiêm tĩnh mạch), quinidin, thuốc kích thích adrenergic, reserpin.

Chế phẩm và liều lượng

- Digitoxin: Nồng độ điều trị trong huyết tương là 10 - 25 ng/ mL, nồng độ độc là > 35 ng/ mL. Liều điều trị: 0,05 - 0,2 mg/ ngày. Chế phẩm viên nén 0,05 và 0,1 mg.
- Digoxin: Nồng độ điều trị trong huyết tương là 0,5 - 1,5 ng/ mL, nồng độ độc là 0,2ng/ mL. Liều điều trị: 0,125 - 0,5 mg/ ngày. Chế phẩm viên nén 0,125 - 0,25 - 0,5 mg; ống tiêm 0,1 - 0,25 mg/ mL

7.1.2. THUỐC TRỢ TIM KHÔNG PHẢI DIGITALIS: Thuốc làm tăng AMPv

Thuốc loại này được dùng cho suy tim cấp tính và đột cấp tính của suy tim mạn, biểu hiện bằng cơn khó thở nặng, phù ngoại biên hoặc phù phổi. Việc điều trị trước tiên là phải làm giảm gánh nặng cho tim bằng thuốc giãn mạch, thuốc lợi niệu, sau đó là dùng thuốc làm tăng sức co bóp của cơ tim. Các thuốc loại này đều là thuốc tiêm và bệnh nhân thường phải nằm viện.

7.1.2.1. Các thuốc cường β adrenergic

Isoprenalin

- Tác dụng dược lý:
 - + Cường β_1 : tác dụng lên cả 4 tính chất của tim, làm tim đập mạnh, đập nhanh, tăng tính dẫn truyền và tính chịu kích thích. Do làm tim đập nhanh, làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim. Lưu lượng tim tăng, huyết áp tối đa tăng.
 - + Cường β_2 : làm giãn khí quản, giãn mạch (giảm sức cản ngoại biên, giảm hậu gánh). Huyết áp tối thiểu giảm.
- Tác dụng không mong muốn và độc tính:
 - + Hạ huyết áp, loạn nhịp, đau vùng trước tim, nhồi máu cơ tim. Cần theo dõi bằng điện tim. Không dùng cùng thuốc mê như cyclopropan, fluothan, làm tăng độc tính với tim.
- Chỉ định chính:
 - + Shock có hạ huyết áp, cản trở máu tới các mạch do co mạch ngoại biên và thiếu năng tim, thể hiện bằng tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm.
 - + Ngừng tim, kết hợp với xoa bóp tim ngoài lồng ngực.

- Chế phẩm:

+ Isoprenalin clohydrat (Isuprel)

+ Isoprenalin sulfat (Aleudrine)

Ống 1ml = 0,2mg.

Truyền tĩnh mạch 2-6 ống trong 250- 500ml huyết thanh ngọt đẳng trương, không có base.

Khi ngừng tim tiêm 2 ống vào tim.

Dobutamin

Tác dụng chọn lọc chỉ trên β_1 receptor.

- Đặc điểm tác dụng trên hệ tim - mạch:

+ Trên tim: làm tăng co bóp cơ tim, đặc biệt là với liều làm tăng biên độ như isoprenalin thì dobutamin chỉ làm tăng nhịp tim rất ít, do đó chỉ làm tăng ít nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim, tuy đã làm tăng được lưu lượng của tim.

+ Làm giảm nhẹ sức cản ngoại vi và áp lực mao mạch phổi.

- Chỉ định:

+ Shock - tim, nhất là sau mổ tim với tuần hoàn ngoài cơ thể.

+ Các suy tim nặng, không bù trừ, không đáp ứng với các cách điều trị khác.

- Chế phẩm: Dobutrex lọ 20ml = 250mg, pha trong dung dịch glucose hoặc muối đẳng trương, không có base, truyền tĩnh mạch với tốc độ 2- 15 mg/ kg/ phút, tùy tình trạng bệnh vì $t/2 = 2-3$ phút. Khi xuất hiện nhịp tim nhanh và loạn nhịp, cần giảm liều.

7.1.2.2. Dopamin

Dopamin là chất tiền thân của noradrenalin và là chất dẫn truyền thần kinh của hệ dopaminergic. Trên tim mạch, tác dụng phụ thuộc vào liều. Tuy nhiên, ngay cả với liều trung bình (2 - 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ - liều kích thích β_1), dopamin đã làm nhịp tim nhanh nên dễ gây thiếu máu cơ tim, nhất là trên bệnh nhân đã có bệnh mạch vành.

7.2. CÁC THUỐC LỢI NIỆU

Có 2 nhóm lớn:

- Thuốc lợi niệu làm giảm K^+ máu (tăng thải trừ K^+)

- Thuốc lợi niệu giữ K^+ máu (giảm thải trừ K^+)

- Ngoài ra, có loại thuốc lợi niệu thẩm thấu, không gây rối loạn ion.

7.2.1. Thuốc lợi niệu làm giảm K^+ máu

Các thuốc này do tác dụng làm tăng thải Na^+ ở đoạn trên của ống lượn nên ở đoạn cuối của ống lượn có phản ứng tăng thải K^+ để giữ Na^+ , gây các rối loạn giảm K^+ máu và làm tăng độc tính của thuốc dùng cùng.

Thuốc phong toả carbonic anhydrase (CA): Còn gọi là sulfamid lợi niệu. Tất cả đều có nhóm

sulfonamid ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) trong công thức, nhưng không có tác dụng kìm vi khuẩn. Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, gắn với protein huyết tương 92%. Thời gian bán hủy ngắn, không bị chuyển hóa. Thải trừ hoàn toàn qua nước tiểu trong 24 giờ.

Chỉ định: Không còn được dùng với mục đích lợi niệu. Chỉ định của thuốc liên quan đến tác dụng thải trừ bicarbonat và tác dụng ngoài thận. Điều trị tăng nhãn áp do thuốc làm giảm tiết dịch nhãn cầu. Điều trị chứng động kinh.

Chống chỉ định: Bệnh tim phổi mạn tính, hoặc các bệnh phổi mạn tính có suy hô hấp và tăng CO_2 máu, vì các thuốc phong toả CA ngăn cản tái hấp thu bicarbonat cần thiết như là chất đệm trung hòa trạng thái quá thừa CO_2 trong mô. Xơ gan và suy gan, vì thuốc gây acid máu, dễ làm xuất hiện hôn mê gan.

Tai biến: Gây acid huyết do làm giảm dự trữ base, khi đó tác dụng của thuốc cũng bị giảm đi nếu dùng thuốc nhiều liều liên nhau, cho nên cần dùng ngắt quãng.

Giảm K^+ máu, gây mệt mỏi, hoặc dễ xảy ra nhiễm độc khi đang điều trị bằng digitalis.

2.1.1.5. Chế phẩm

Acetazoamid (Diamox, Fonurit): Viên 0,25g, mỗi ngày uống 1 viên. Trong bệnh tăng nhãn áp, có thể uống 4 - 6 viên một ngày.

Nhóm thiazid (benzothiadiazid): Tác dụng ức chế CA kém acetazolamid (Diamox), nhưng tác dụng lợi niệu lại nhanh hơn; là thuốc tác dụng trực tiếp trên thận, tiêm vào 1 thận thì gây lợi niệu chỉ cho thận đó (tuy nhiên chưa tìm thấy receptor hay enzym đặc hiệu). Thiazid ức chế tái hấp thu Na^+ và kèm theo là cả Cl^- (vị trí đồng vận chuyển) ở đoạn pha loãng (phần cuối của nhánh lên quai Henle và phần đầu của ống lượn xa), thải trừ Na^+ và Cl^- với số lượng gần ngang nhau nên còn gọi là thuốc lợi niệu thải trừ muối. Khoảng 5- 10% Na^+ lọc qua cầu thận bị thải trừ nên thuộc loại thuốc có tác dụng lợi niệu trung bình. Thuốc có tác dụng ở cả môi trường acid và base. Làm tăng thải trừ K^+ theo 2 cơ chế: một phần do thuốc ức chế enzym CA, làm giảm bài tiết ion H^+ nên tăng thải K^+ ; một phần do ức chế tái hấp thu Na^+ làm đậm độ Na^+ tăng cao ở ống lượn xa, gây phản ứng bù trừ bài xuất K^+ để kéo Na^+ lại. Không làm tăng thải trừ bicarbonat nên không gây acid máu. Làm giảm bài tiết acid uric qua ống thận nên có thể làm nặng thêm bệnh gout. Các thiazid được thải trừ qua hệ thải trừ acid hữu cơ của ống thận nên tranh chấp một phần với thải trừ acid uric qua hệ này. Dùng lâu, làm giảm calci niệu do làm tăng tái hấp thu Ca^{++} ở ống lượn gần và cả xa nên có thể dùng để dự phòng sỏi thận. Tuy nhiên, hiếm khi gặp tăng calci máu do thiazid vì có thể có các cơ chế bù trừ khác. Làm hạ huyết áp trên những bệnh nhân bị tăng huyết áp vì ngoài tác dụng làm tăng thải trừ muối, các thuốc còn ức chế tại chỗ tác dụng của thuốc co mạch trên thành mạch, như vasopressin, noradrenalin. Mặt khác, do

lượng Na^+ của mô thành mạch giảm nên dịch gian bào của thành mạch cũng giảm, làm lòng mạch rộng ra, do đó sức cản ngoại vi giảm xuống.

Chỉ định

Phù các loại: tim, gan, thận, có thể gây thiếu máu thai và teo thai, không dùng cho phù và tăng huyết áp khi có thai. Có thể dùng cho phù tim, gan, thận ở người có thai.

Tăng huyết áp: dùng riêng hoặc dùng cùng với các thuốc hạ áp khác, vì có tác dụng hiệp đồng.

Tăng calci niệu không rõ nguyên nhân dễ dẫn đến sỏi niệu.

Chống chỉ định hoặc dùng thận trọng

Trạng thái giảm kali- máu trên bệnh nhân bị xơ gan, trên bệnh nhân đang điều trị bằng digital. Khắc phục bằng uống KCl 1 - 3 g một ngày. Bệnh gut: do thiazid làm tăng acid uric máu. Suy thận, suy gan, không dung nạp sulfamid.

Tai biến: Khi dùng lâu, thuốc có thể gây các tai biến sau: Rối loạn điện giải: hạ Na^+ và K^+ máu, gây mệt mỏi, chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, chuột rút. Tăng acid uric máu gây ra các cơn đau của bệnh gut. Điều trị bằng probenecid. Làm nặng thêm đái đường tụy. Một số tác giả thấy thiazid ức chế giải phóng insulin và làm tăng bài tiết catecholamin đều dẫn tới tăng đường huyết. Làm tăng cholesterol và LDL máu khoảng 5 - 15%. Tuy nhiên khi dùng kéo dài thì cả 2 mức lại trở về bình thường. Một số biểu hiện dị ứng hoặc không chịu thuốc.

Tương tác thuốc: Các thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc làm tăng thải trừ uric để điều trị gut, các sulfonyleure và insulin. Các thiazid làm tăng tác dụng của thuốc tê, diazoxid, glycosid trợ tim, thuốc lợi niệu quai và vitamin D. Tác dụng lợi niệu của thiazid bị giảm khi dùng cùng với thuốc chống viêm non steroid.

Chế phẩm: một số thuốc thường dùng

<i>Tên thuốc</i>	<i>Thời gian tác dụng</i>	<i>Liều lượng</i>
Chlorothiazid	8- 12h	0,5- 2,0g
Hydrochlorothiazid(hypothiazid)	8- 12h	0,025- 0,1g
Hydroflumethiazid	8- 12h	0,025- 0,1g
Methylchlothiazid	12- 24h	0,005- 0,01g
Polythiazid	30h	0,002- 0,004g

Hiện nay có thêm một số chế phẩm mới:

Chronexan (Xipamid): Viên 20 mg. Dễ hấp thu qua tiêu hóa. $T_{1/2}$: 6- 8h. Thải 90% qua thận, chủ yếu là dạng không đổi. Uống liều duy nhất buổi sáng 10- 40 mg

Hygroton (Chlorthalidone): Viên 25 mg. Hấp thu chậm. $T_{1/2}$ là 50 giờ. Thải 1/2 qua thận dưới dạng không đổi. Qua được sữa. Uống 1 lần vào buổi sáng, 1 - 2 viên.

Fludex (Indapamid): viên 2,5 mg, Natrilix viên 1,5 mg.

Thuốc lợi niệu tác dụng mạnh hay thuốc lợi niệu quai: nhóm thuốc có tác dụng rất mạnh so với các thuốc lợi niệu đã biết và vị trí tác dụng là ở đoạn phình to của nhánh lên quai Henle.

Chỉ định: Như nhóm thiazid. Vì có tác dụng nhanh nên còn được dùng trong cấp cứu: con phù nặng, phù phổi cấp, con tăng huyết áp, tăng calci huyết cấp tính.

Tai biến: Do thải trừ quá nhanh nước và điện giải nên có thể gây mệt mỏi, chuột rút, tiền hôn mê gan, hạ huyết áp. Giống nhóm thiazid, có thể gặp tăng acid uric máu, tăng đường máu. Dùng lâu, do tăng thải trừ Cl^- , K^+ và H^+ nên có thể gây nhiễm base giảm Cl^- , hoặc nhiễm base giảm K^+ . Do làm tăng thải trừ Mg^{2+} và Ca^{2+} nên có thể gây hạ Mg^{2+} máu (dễ gây loạn nhịp tim) và hạ Ca^{2+} máu (hiếm khi dẫn đến tetani). Những biểu hiện khác có thể gặp: rối loạn tiêu hóa (có khi là chảy máu), giảm số lượng hồng bạch cầu, rối loạn chức phận gan thận, sẩn da, tê bì. Duy nhất với nhóm này là độc tính với dây VIII, có thể gây điếc tai do rối loạn ion trong nội dịch hoặc do đặc ứng. Vì vậy không nên dùng cùng với kháng sinh nhóm aminosid.

Chế phẩm và liều lượng

Ethacrynic acid (Edecrin): Viên 25 hoặc 50 mg; uống 50 - 200 mg/ ngày. Ống bột Edecrin natri 50 mg; tiêm tĩnh mạch 50 mg hoặc 0,5mg/kg cân nặng. Không tiêm bắp hoặc dưới da vì thuốc kích thích tại chỗ gây đau.

Furosemid (Lasix, Lasilix, Trofurit): Viên 20, 40 và 80 mg; uống 20 - 80 mg/ ngày. Ống 2 ml = 20 mg; tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 1 - 2 ống. Trong phù phổi cấp, sau liều đầu 60 - 90 phút có thể tiêm nhắc lại. Tác dụng lợi niệu xuất hiện nhanh, 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, 20 phút sau khi uống. Hết tác dụng sau 4 - 6h.

Bumetanid (Bumex): Viên 0,5 - 1,0 và 2,0 mg; uống 0,5 - 2,0 mg. Ống 0,5 - 1,0 mg. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,5 - 1,0 mg.

7.2.2. Thuốc lợi niệu giữ kali- máu (giảm thải trừ K^+)

Thuốc đối lập với aldosteron:

Spironolacton (Aldacton): Tác dụng thải trừ Na^+ của thuốc phụ thuộc vào số lượng aldosteron bài tiết và bị ức chế. Tác dụng xuất hiện chậm sau 12 - 24 giờ. Viên 25 mg, uống mỗi ngày 2 - 4 viên. Dùng lâu có thể gây tác dụng phụ giống hormone: ở nam gây chứng vú to, ở nữ gây chứng rậm lông và loạn kinh nguyệt.

Thuốc không đối lập với aldosteron

Triamteren (Teriam): Spironolacton làm tăng tác dụng của triamteren cho nên 2 thuốc tác dụng trên 2 receptor khác nhau. Tác dụng tối đa đạt được sau khi uống 2 giờ và chỉ giữ được tác dụng trong 10 giờ. Viên nang 100 mg, uống 1 - 2 nang/ ngày. Có thể gây buồn nôn, nôn, chuột rút, ngủ gà.

Amilorid (Modamid): Nồng độ tối đa trong máu đạt được 4 giờ sau khi uống, thời gian bán hủy khoảng 6 giờ, tác dụng kéo dài 24 giờ. Viên 5 mg, uống mỗi ngày 1 viên. Không vượt quá 20 mg/ ngày

7.2.3. Thuốc lợi niệu thẩm thấu

Hiện chỉ có mannitol là được dùng nhiều hơn cả. Mannitol thải trừ qua cầu thận và chỉ khoảng 10% được tái hấp thu ở ống lượn, do đó làm tăng áp lực thẩm thấu trong ống lượn, ức chế tái hấp thu nước, gây lợi niệu.

Chỉ định: Do không làm tăng thải trừ Na^+ nên không dùng được trong các chứng phù. Thường dùng để phòng ngừa tiểu ít sau mổ, sau chấn thương, tăng áp lực trong sọ, hoặc làm tăng lợi niệu trong các trường hợp nhiễm độc để thải trừ chất độc.

Chống chỉ định: Mất nước trong tế bào, suy tim

Chế phẩm: Mannitol dung dịch 10- 20% đựng trong lọ 250- 500 và 1000 ml dùng truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Bài 8: THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN TIÊU HÓA - THUỐC CHỐNG GIUN

Mục tiêu:

Liệt kê được các thuốc trị viêm loét dạ dày – tá tràng, thuốc điều chỉnh chức năng vận động, bài tiết đường tiêu hóa.

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của các thuốc trị viêm loét dạ dày – tá tràng, thuốc điều chỉnh chức năng vận động, bài tiết đường tiêu hóa.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

8.1. THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG

8.1.1. Thuốc kháng acid

Các thuốc kháng acid là những thuốc có tác dụng trung hoà acid trong dịch vị, nâng pH của dạ dày lên gần 4, tạo điều kiện thuận lợi cho tái tạo niêm mạc. Khi pH dạ dày tăng, hoạt tính của pepsin sẽ giảm. Các thuốc kháng acid có tác dụng nhanh nhưng ngắn, chỉ là thuốc điều trị triệu chứng, cắt cơn đau. Khi dạ dày rỗng, các thuốc kháng acid thoát khỏi dạ dày sau 30 phút, khi có thức ăn thì khoảng 2 giờ. Thuốc kháng acid thường dùng nhất là các chế phẩm chứa nhôm và magesi, có tác dụng kháng acid tại chỗ, hầu như không hấp thu vào máu nên ít gây tác dụng toàn thân. Thuốc kháng acid chứa magesi có tác dụng nhuận tràng, ngược lại thuốc chứa nhôm có thể gây táo bón. Vì vậy, các chế phẩm kháng acid chứa cả hai muối magesi và nhôm có thể làm giảm tác dụng không mong muốn trên ruột của hai thuốc này. Nếu chức năng thận bình thường, rất ít nguy cơ tích lũy magesi và nhôm. Dùng thuốc kháng acid tốt nhất là sau bữa ăn 1 - 3 giờ và trước khi đi ngủ, 3 - 4 lần (hoặc nhiều hơn) trong một ngày. Các chế phẩm dạng lỏng có hiệu quả hơn dạng rắn nhưng thời gian tác dụng ngắn hơn. Do làm tăng pH dạ dày, các thuốc kháng acid làm ảnh hưởng đến sự hấp thu của nhiều thuốc khác, phải dùng các thuốc này cách xa thuốc kháng acid ít nhất 2 giờ. Một số chế phẩm phối hợp thuốc kháng acid với simeticon (chất chống sủi bọt) để làm giảm sự đầy hơi hoặc làm nhẹ triệu chứng ợ hơi.

Magnesi hydroxyd - $Mg(OH)_2$

Chỉ định: Tăng tiết acid (đau, đầy bụng, khó tiêu, ợ nóng, ợ chua) ở người có loét hoặc không có loét dạ dày - tá tràng. Trào ngược dạ dày - thực quản.

Chống chỉ định: Mẫn cảm với thuốc, suy thận nặng, trẻ nhỏ (đặc biệt ở trẻ mất nước và suy thận).

Tác dụng không mong muốn: Miệng đắng chát, buồn nôn, nôn, cứng bụng, tiêu chảy, tăng magesi máu (gặp ở người suy thận hoặc dùng liều cao, kéo dài).

Tương tác thuốc: Các thuốc giảm hấp thu khi dùng cùng thuốc kháng acid: tetracyclin, digoxin, indomethacin, các muối sắt, isoniazid, benzodiazepin, ranitidine. Các thuốc tăng tác dụng do giảm thải trừ khi dùng cùng thuốc kháng acid: amphetamin, quinidin.

Liều lượng, cách dùng: Người lớn: mỗi lần uống 300 - 600 mg, tối đa tới 1g, ngày 3 - 4 lần. Nhai kỹ viên thuốc trước khi nuốt.

Nhôm hydroxyd- Al(OH)₃

Chỉ định: như magnesi hydroxyd. Tăng phosphat máu (ít dùng)

Chống chỉ định: như magnesi hydroxyd. Giảm phosphat máu. Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Tác dụng không mong muốn: Chát miệng, buồn nôn, cứng bụng, táo bón, phân trắng, giảm phosphat máu. Nguy cơ nhuyễn xương khi chế độ ăn ít phosphat hoặc điều trị lâu dài. Tăng nhôm trong máu gây bệnh não, sa sút trí tuệ, thiếu máu hồng cầu nhỏ.

Tương tác thuốc: giống như magnesi hydroxyd

Liều lượng, cách dùng: Người lớn: dạng viên nhai mỗi lần 0,5 - 1,0g, dạng hỗn dịch uống mỗi lần 320 - 640 mg, ngày 4 lần. Trẻ em: 6- 12 tuổi: dạng hỗn dịch uống mỗi lần 320 mg, ngày 3 lần.

* *Chế phẩm phối hợp magnesi hydroxyd và nhôm hydroxyd:* Dạng hỗn dịch chứa magnesi hydroxyd 195 mg và nhôm hydroxyd 220mg trong 5mL; người lớn uống mỗi lần 10 - 20 mL. Dạng viên chứa magnesi hydroxyd 400 mg và nhôm hydroxyd 400 mg; người lớn mỗi lần nhai 1 - 2 viên, tối đa 6 lần một ngày.

8.1.2. Thuốc làm giảm bài tiết acid clohydric và pepsin của dạ dày

8.1.2.1. Thuốc kháng histamin H₂

Đặc điểm chung: Do công thức gần giống với histamin, các thuốc kháng histamin H₂ tranh chấp với histamin tại receptor H₂ và không có tác dụng trên receptor H₁. Tác dụng của thuốc kháng histamin H₂ phụ thuộc vào liều lượng, thuốc làm giảm tiết cả số lượng và nồng độ HCl trong dịch vị

Chỉ định

Loét dạ dày - tá tràng lành tính, kể cả loét do dùng thuốc chống viêm không steroid.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Hội chứng tăng tiết acid dịch vị (Hội chứng Zollinger - Ellison)

Làm giảm tiết acid dịch vị trong một số trường hợp loét đường tiêu hóa khác có liên quan đến tăng tiết dịch vị như loét miệng nối dạ dày - ruột.

Làm giảm các triệu chứng rối loạn tiêu hóa (nóng rát, khó tiêu, ợ chua) do thừa acid dịch vị.

Làm giảm nguy cơ hít phải acid dịch vị khi gây mê hoặc khi sinh.

Chống chỉ định và thận trọng

Chống chỉ định: quá mẫn với thuốc

Thận trọng: trước khi dùng thuốc kháng histamin H₂, phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày, đặc biệt ở người từ trung niên trở lên vì thuốc có thể che lấp các triệu chứng, làm chậm chẩn đoán ung thư. Có nhạy cảm chéo giữa các thuốc trong nhóm kháng histamin H₂. Dùng thận

trọng, giảm liều và/ hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc ở người suy thận.

Thận trọng ở người suy gan, phụ nữ có thai và cho con bú (ngừng thuốc hoặc ngừng cho con bú).

Tác dụng không mong muốn

Tiêu chảy và các rối loạn tiêu hóa khác, tăng enzym gan, đau đầu, chóng mặt, phát ban. Hiếm gặp viêm tụy cấp, chậm nhịp tim, nghẽn nhĩ thất, lặn lộn, trầm cảm, ảo giác (đặc biệt ở người già), rối loạn về máu, phản ứng quá mẫn. Chứng vú to ở đàn ông và thiếu năng tình dục gặp ở người dùng cimetidin nhiều hơn các thuốc kháng histamin H₂ khác.

Tương tác thuốc: Do pH dạ dày tăng khi dùng thuốc kháng histamin H₂ nên làm giảm hấp thu của một số thuốc như penicilin V, ketoconazol, itraconazol.

Cimetidin làm tăng tác dụng và độc tính của nhiều thuốc như warfarin, phenytoin, theophyllin, propranolol, benzodiazepine. Ranitidin có tương tác này nhưng ở mức độ thấp hơn nhiều (kém 2 - 4 lần). Famotidin và nizatidin không gây tương tác kiểu này.

Một số thông số dược động học của thuốc kháng histamin H₂:

Cimetidin: Hấp thu nhanh khi uống. Uống 200 mg cimetidin có tác dụng nâng pH và giảm đau trong

1,5 giờ. Liều 400 mg trước khi đi ngủ giữ được pH của dạ dày > 3,5 suốt cả đêm. Với liều 1,0g/24 giờ, tỷ lệ lên sẹ là 60% sau 4 tuần và 80% sau 8 tuần. Liều dùng điều trị loét dạ dày - tá tràng ở người lớn: uống mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần (vào bữa ăn sáng và trước khi đi ngủ) hoặc 800 mg trước khi đi ngủ. Thời gian dùng ít nhất 4 tuần đối với loét tá tràng và 6 tuần đối với loét dạ dày. Liều duy trì: 400 mg trước khi đi ngủ. Khi loét nặng hoặc người bệnh nôn nhiều, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm (ít nhất trong 5 phút) mỗi lần 200 mg, cách 4 - 6 giờ một lần. Giảm liều ở người suy thận. Liều dùng ở trẻ em: trẻ trên 1 tuổi mỗi ngày uống 25 - 30 mg/ kg, chia làm nhiều lần. Trẻ dưới 1 tuổi mỗi ngày uống 20 mg/ kg, chia làm nhiều lần.

Cimetidin gây nhiều tác dụng không mong muốn, có nhiều tương tác thuốc hơn các thuốc kháng histamin H₂ khác. Vì vậy, trong trường hợp cần phối hợp nhiều thuốc, không nên chọn cimetidin.

Ranitidin: Tác dụng mạnh hơn cimetidin 4 - 10 lần, nhưng ít gây tác dụng không mong muốn và ít tương tác thuốc hơn cimetidin. Liều dùng: uống mỗi lần 150 mg, ngày 2 lần (vào buổi sáng và buổi tối) hoặc 300 mg vào buổi tối trong 4 - 8 tuần. Liều duy trì: 150 mg vào buổi tối. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm (ít nhất trong 2 phút, phải pha loãng 50 mg trong 20 mL): mỗi lần 50 mg, cách 6 - 8 giờ/ lần.

Famotidin: Tác dụng mạnh hơn cimetidin 30 lần. Liều dùng: uống mỗi ngày 40 mg trước khi đi ngủ trong 4 - 8 tuần. Liều duy trì: 20 mg trước khi đi ngủ. Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch (pha trong natri clorid 0,9%) mỗi lần 20 mg, cách 12 giờ một lần cho đến khi dùng được đường uống.

Nizatidin: Tác dụng và liều lượng tương tự ranitidin, nhưng ít tác dụng không mong muốn hơn các thuốc kháng histamin H₂ khác.

8.1.2.2. Thuốc ức chế H⁺/K⁺-ATPase (bơm proton)

Các thuốc ức chế bơm proton là những “tiền thuốc”, không có hoạt tính ở pH trung tính. Ở tế bào thành dạ dày (pH acid), chúng được chuyển thành các chất có hoạt tính, gắn vào bơm proton, ức chế đặc hiệu và không hồi phục bơm này. Do đó, các thuốc ức chế bơm proton làm giảm bài tiết acid do bất kỳ nguyên nhân gì. Thuốc rất ít ảnh hưởng đến khối lượng dịch vị, sự bài tiết pepsin và yếu tố nội tại của dạ dày. Dùng một liều, bài tiết acid ở dạ dày bị ức chế trong khoảng 24 giờ. Bài tiết acid chỉ trở lại sau khi enzym mới được tổng hợp. Tỷ lệ liên sẹo có thể đạt 95% sau 8 tuần.

Chỉ định

Loét dạ dày- tá tràng lành tính.

Phòng và điều trị các trường hợp loét do dùng thuốc chống viêm không steroid.

Bệnh trào ngược dạ dày- thực quản khi có triệu chứng nặng hoặc biến chứng.

Hội chứng Zollinger- Ellison (kể cả trường hợp đã kháng với các thuốc khác).

Dự phòng hít phải acid khi gây mê.

Chống chỉ định: quá mẫn với thuốc

Thận trọng: suy gan, phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày trước khi dùng thuốc ức chế bơm proton.

Tác dụng không mong muốn: Nói chung thuốc dung nạp tốt. Có thể gặp khô miệng, rối loạn tiêu hóa, tăng enzym gan, đau đầu, chóng mặt, rối loạn thị giác, thay đổi về máu, viêm thận, liệt d ương, phản ứng dị ứng. Do làm giảm độ acid trong dạ dày, nên làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, có thể gây ung thư dạ dày.

Tương tác thuốc:

-Do pH dạ dày tăng nên làm giảm hấp thu một số thuốc như ketoconazol, itraconazol

-Omeprazol làm tăng tác dụng và độc tính của diazepam, phenytoin, warfarin, nifedipin.

-Clarithromycin ức chế chuyển hóa của omeprazol, làm tăng nồng độ omeprazol trong máu lên gấp hai lần.

Các thuốc

Omeprazol: Loét dạ dày- tá tràng: uống mỗi ngày một lần 20 mg trong 4 tuần nếu loét tá tràng, trong 8 tuần nếu loét dạ dày. Trường hợp bệnh nặng hoặc tái phát có thể tăng liều tới 40 mg một ngày (uống hoặc tiêm tĩnh mạch). Dự phòng tái phát: 10- 20 mg/ ngày. Hội chứng Zollinger- Ellison: liều khởi đầu 60 mg/ ngày. Sau đó điều chỉnh liều trong khoảng 20- 120 mg/ ngày tùy đáp ứng lâm sàng.

Esomeprazol: Là đồng phân của omeprazol. Mỗi ngày uống 20- 40 mg trong 4- 8 tuần

Pantoprazol: Uống mỗi ngày một lần 40 mg vào buổi sáng trong 2 - 4 tuần nếu loét tá tràng hoặc 4 - 8 tuần nếu loét dạ dày. Trường hợp bệnh nặng có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch mỗi ngày một lần 40 mg đến khi người bệnh có thể uống lại được.

Lansoprazol: Loét dạ dày: mỗi ngày uống 30 mg vào buổi sáng trong 8 tuần. Loét tá tràng: mỗi ngày uống 30 mg vào buổi sáng trong 4 tuần. Liều duy trì: 15 mg/ngày.

Rabeprazol: Mỗi ngày uống 20 mg vào buổi sáng trong 4 - 8 tuần nếu loét tá tràng hoặc 6 - 12 tuần nếu loét dạ dày.

Các thuốc ức chế bơm proton bị phá hủy trong môi trường acid nên phải dùng dưới dạng viên bao tan trong ruột. Khi uống phải nuốt nguyên cả viên với nước (không nhai, nghiền) và uống cách xa bữa ăn (trước khi ăn sáng, trước khi đi ngủ tối).

8.1.3. Các thuốc khác

Các muối bismuth: Được dùng dưới dạng keo subcitrát (trikalium dicitrato), subsalicylate. Các muối bismuth có tác dụng bảo vệ tế bào niêm mạc dạ dày do làm tăng tiết dịch nhầy và bicarbonat, ức chế hoạt tính của pepsin; bao phủ chọn lọc lên đáy ổ loét, tạo chelat với protein, làm thành hàng rào bảo vệ ổ loét chống lại sự tấn công của acid và pepsin. Diệt *Helicobacter pylori*: Khi dùng riêng, các muối bismuth chỉ diệt được *H. pylori* ở khoảng 20% người bệnh, nhưng khi phối hợp với kháng sinh và thuốc ức chế bơm proton, có thể tới 95% người bệnh tiệt trừ được *H.pylori*. Nếu dùng liều cao hoặc dùng kéo dài có thể gây bệnh não.

Chống chỉ định: quá mẫn với thuốc, suy thận nặng, phụ nữ có thai.

Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, nôn, đen miệng, đen lưỡi, đen phân (thận trọng ở người có tiền sử chảy máu đường tiêu hóa, vì dễ nhầm với đại tiện phân đen).

Chế phẩm: Bismuth subcitrát viên nén 120 mg; uống mỗi lần 1 viên, ngày 4 lần vào 30 phút trước các bữa ăn và 2 giờ sau bữa ăn tối, hoặc mỗi lần uống 2 viên, ngày 2 lần vào 30 phút trước bữa ăn sáng và tối. Điều trị trong 4-8 tuần. Không dùng để điều trị duy trì, nhưng có thể điều trị nhắc lại sau 1 tháng.

* Chế phẩm phối hợp ranitidin và muối bismuth: ranitidin bismuth citrate. Ở dạ dày ranitidin bismuth citrat được phân ly thành ranitidin và bismuth, do đó có cả hai tác dụng của hợp chất bismuth và của ranitidin. Uống mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần trong 4 - 8 tuần nếu loét tá tràng hoặc 8 tuần nếu loét dạ dày lành tính. Không dùng điều trị duy trì.

Sucralfat: Sucralfat là phức hợp của nhôm hydroxyd và sulfat sucrose. Giống như bismuth, sucralfat ít hấp thu, chủ yếu có tác dụng tại chỗ. Thuốc gắn với protein xuất tiết tại ổ loét, bao phủ vết loét, bảo vệ ổ loét khỏi bị tấn công bởi acid dịch vị, pepsin và acid mật. Ngoài ra, sucralfat còn kích thích sản xuất prostaglandin (E_2 , I_1) tại chỗ, nâng pH dịch vị, hấp phụ các muối mật. Thận trọng khi dùng ở người suy thận (tránh dùng khi suy thận nặng) do nguy cơ tăng nồng độ nhôm trong máu, phụ nữ có thai và cho con bú. Uống mỗi ngày 4,0g, chia làm 2 -

4 lần vào 1 giờ trước các bữa ăn và trước khi đi ngủ, trong 4- 8 tuần. Sucralfat làm giảm hấp thu của nhiều thuốc, vì vậy phải uống các thuốc này trước sucralfat 2 giờ.

Misoprostol: Là prostaglandin E₁ tổng hợp, có tác dụng kích thích cơ chế bảo vệ ở niêm mạc dạ dày và giảm bài tiết acid, làm tăng liền vết loét dạ dày - tá tràng hoặc dự phòng loét dạ dày do dùng thuốc chống viêm không steroid. Gây nhiều tác dụng không mong muốn: buồn nôn, đầy bụng, khó tiêu, đau quặn bụng, tiêu chảy, chảy máu âm đạo bất thường, gây sảy thai, phát ban, chóng mặt, hạ huyết áp. Chống chỉ định dùng misoprostol ở phụ nữ có thai (hoặc dự định có thai) và cho con bú. Thận trọng: bệnh mạch não, bệnh tim mạch vì nguy cơ hạ huyết áp.

Liều dùng: Loét dạ dày- tá tràng: mỗi ngày 800 µg chia làm 2- 4 lần vào bữa ăn và trước khi đi ngủ, trong 4- 8 tuần. Dự phòng loét dạ dày - tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid: mỗi lần uống 200 µg, ngày 2- 4 lần cùng với thuốc chống viêm không steroid.

8.2. THUỐC ĐIỀU CHỈNH CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG, BÀI TIẾT CỦA ĐƯỜNG TIÊU HÓA

8.2.1. Thuốc kích thích và điều chỉnh vận động đường tiêu hóa

8.2.1.1. Thuốc gây nôn (Có 3 loại thuốc gây nôn):

Thuốc gây nôn trung ương là thuốc kích thích vùng nhận cảm hóa học “trigger”: apomorphin, ống 5 mg tiêm dưới da. Trẻ em dùng liều 1/20- 1/10 mg/ kg.

Thuốc gây nôn ngoại biên: là thuốc có tác dụng kích thích các ngọn dây thần kinh lưỡi, hầu và dây phế vị tại niêm mạc dạ dày. Đồng sulfat 0,3 g/ 100ml nước, có thể uống thêm sau 10 - 20 phút. Kẽm sulfat 0,6- 2 g/ 200 mL nước.

Thuốc gây nôn có cơ chế hỗn hợp: Ipeca hoặc ipecacuanha: bột vàng sẫm đựng trong nang 1 - 2g, hoặc rượu thuốc 5 -20 ml, hoặc siro 15 ml, có thể dùng nhắc lại từng 15 phút cho đến khi nôn. Thuốc gây nôn được chỉ định trong các ngộ độc cấp tính qua đường tiêu hóa, nhưng trong thực hành thường rửa dạ dày sẽ tốt hơn. Không dùng thuốc gây nôn cho người đã hôn mê hoặc nhiễm độc chất ăn da.

8.2.1.2. Thuốc làm tăng nhu động ruột

Thuốc nhuận tràng: Là thuốc làm tăng nhu động chủ yếu ở ruột già, đẩy nhanh các chất chứa trong ruột già ra ngoài. Chỉ dùng thuốc nhuận tràng khi chắc chắn bị táo bón, tránh lạm dụng thuốc vì có thể gây hậu quả hạ kali máu và mất trương lực đại tràng. Hiếm khi cần điều trị táo bón kéo dài, trừ ở một số người cao tuổi.

Thuốc nhuận tràng kích thích: kích thích trực tiếp cơ trơn thành ruột làm tăng nhu động ruột, có thể gây co cứng bụng: bisacodyl, glycerin, nhóm anthraquinon, các thuốc cường phó giao cảm, docusat natri.

Chất làm mềm phân: paraffin lỏng, dầu arachis.

Thuốc nhuận tràng thẩm thấu, có tác dụng giữ lại dịch trong lòng ruột: muối magesi,

lactulose, sorbitol, macrogol, glycerin.

Dùng dịch làm sạch ruột dùng trước khi phẫu thuật đại tràng, soi đại tràng hoặc chuẩn bị chiếu chụp X - quang đại tràng, không dùng điều trị táo bón.

Bisacodyl: làm tăng nhu động ruột do kích thích đám rối thần kinh trong thành ruột, đồng thời làm tăng tích lũy ion và dịch trong lòng đại tràng.

Chỉ định: táo bón do các nguyên nhân khác nhau; làm sạch ruột trước khi phẫu thuật; chuẩn bị chụp X- quang đại tràng.

Chống chỉ định: Tắc ruột, viêm ruột thừa, chảy máu trực tràng, viêm dạ dày – ruột.

Tác dụng không mong muốn: Thường gặp đau bụng, buồn nôn. Ít gặp kích ứng trực tràng khi đặt thuốc. Dùng dài ngày làm giảm trương lực đại tràng và hạ kali máu.

Liều dùng:.

+ Táo bón: uống 5 - 10 mg vào buổi tối hoặc đặt trực tràng viên đạn 10 mg vào buổi sáng. Trẻ em dưới 10 tuổi uống 5 mg vào buổi tối hoặc đặt trực tràng viên đạn 5 mg vào buổi sáng.

+ Chuẩn bị chụp X- quang đại tràng hoặc phẫu thuật: người lớn uống mỗi lần 10 mg lúc đi ngủ, trong 2 ngày liền trước khi chụp chiếu hoặc phẫu thuật. Trẻ em dùng nửa liều người lớn.

* Lưu ý: dạng viên bao bisacodyl để phân rã ở ruột, do đó không được nhai hoặc nghiền viên thuốc. Không dùng thuốc quá 7 ngày, trừ khi có hướng dẫn.

Magnesi sulfat: Là thuốc nhuận tràng thẩm thấu, do ít được hấp thu, magnesi sulfat làm tăng áp lực thẩm thấu trong lòng ruột, giữ nước, làm tăng thể tích lòng ruột, gây kích thích tăng nhu động ruột. Uống magnesi sulfat liều thấp (5g) có tác dụng thông mật và nhuận tràng, liều cao (15 - 30g) có tác dụng tẩy. Tiêm tĩnh mạch magnesi sulfat có tác dụng chống co giật trong sản khoa.

Chống chỉ định: các bệnh cấp ở đường tiêu hóa.

Thận trọng: suy thận, suy gan, người cao tuổi, suy nhược.

Liều dùng nhuận tràng:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 10g;

6 - 11 tuổi: 5g;

2- 5 tuổi: 2,5g.

Pha thuốc trong cốc nước đầy (ít nhất trong 240 ml) uống trước bữa ăn sáng.

Thuốc tác dụng trong 2 - 4 giờ.

8.2.2. Thuốc chống co thắt và làm giảm nhu động đường tiêu hóa

Thuốc chống nôn

Các thuốc chống nôn được chỉ định trong các chứng nôn do có thai, sau mổ, nhiễm khuẩn, nhiễm độc (do nhiễm acid, do urê máu cao), say tàu xe và do tác dụng phụ của thuốc, nhất là các thuốc chống ung thư.

Gây tê ngonen dây cảm giác ở dạ dày : khí CO₂, natri citrat, procain

Thuốc ức chế phó giao cảm: atropin, scopolamin, benzatropin

Thuốc kháng histamin H₁: diphenhydramin, hydroxyzin, cinnarizin, cyclizin, promethazin.

Thuốc chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa

Do có tác dụng chống co thắt cơ trơn theo các cơ chế khác nhau, các thuốc này được dùng điều trị triệu chứng các cơn đau do co thắt đường tiêu hóa, đường mật và cả đường sinh dục, tiết niệu.

Thuốc huỷ phó giao cảm: atropin sulfat, hyoscin N- butylbromid

Thuốc chống co thắt cơ trơn trực tiếp: papaverin hydroclorid, alverin citrat

8.2.3. Thuốc chống tiêu chảy

Thuốc uống bù nước và điện giải (ORS, Oresol)

Thành phần một gói bột (ORS của Unicef)

Natri clorid: 3,5g; Kali clorid: 1,5g; Natribicarbonat: 2,5g; Glucose: 20,0g.

Nước để hòa tan: 1 gói/ 1 lít.

Chỉ định: phòng và điều trị mất nước và điện giải mức độ nhẹ và vừa.

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

Tác dụng không mong muốn: Nôn nhẹ, tăng natri máu, suy tim do bù nước quá mức.

Liều dùng:

Mất nước nhẹ: uống 50 ml/ kg trong 4 - 6 giờ đầu.

Mất nước vừa: uống 100 ml/ kg trong 4 - 6 giờ đầu. Sau đó điều chỉnh theo mức độ khát và đáp ứng với điều trị.

Cần tiếp tục cho trẻ bú mẹ hoặc ăn uống bình thường. Có thể cho uống nước trắng giữa các lần uống ORS để tránh tăng natri máu.

Các chất làm giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột

Loperamid: là opiat tổng hợp nhưng có rất ít tác dụng trên thần kinh trung ương. Loperamid làm giảm nhu động ruột, kéo dài thời gian vận chuyển qua ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa, tăng vận chuyển nước và chất điện giải từ lòng ruột vào máu, tăng trương lực cơ thắt hậu môn.

Chỉ định: điều trị tiêu chảy cấp không có biến chứng hoặc tiêu chảy mạn ở người lớn.

Chống chỉ định: mẫn cảm với thuốc, khi cần tránh ức chế nhu động ruột, viêm đại tràng nặng, tổn thương gan, hội chứng ly, trường bụng.

Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, táo bón, đau bụng, trường bụng, chóng mặt, nhức đầu, dị ứng.

Liều dùng:

Người lớn: lúc đầu uống 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2 mg cho tới khi ngừng tiêu chảy.

Liều tối đa: 16 mg/ ngày. Không dùng quá 5 ngày trong tiêu chảy cấp.

Trẻ em: không dùng thường qui trong tiêu chảy cấp. Chỉ dùng cho trẻ em trên 6 tuổi khi thật cần thiết. Mỗi lần uống 2 mg, ngày 2 - 3 lần tùy theo tuổi.

Ngừng thuốc nếu thấy không có kết quả sau 48 giờ.

Vi khuẩn và nấm

Lactobacillus acidophilus: có tác dụng lập lại thăng bằng vi khuẩn cộng sinh trong ruột, kích thích vi khuẩn huỷ saccharose phát triển, kích thích miễn dịch không đặc hiệu của niêm mạc ruột (tăng tổng hợp IgA) và diệt khuẩn.

Chỉ định: các tiêu chảy do loạn khuẩn ở ruột

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

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

8.2.4. Thuốc lợi mật và thuốc thông mật

Thuốc lợi mật (hai loại):

Thuốc lợi mật có nguồn gốc động vật: muối mật, các acid mật, hoặc mật toàn phần đã loại bỏ sắc tố và cholesterol. Chế phẩm: Bilifluine, viên nang 0,1g, uống 2 viên trước mỗi bữa ăn trưa và tối.

Thuốc lợi mật có nguồn gốc thực vật: nghệ, actiso, boldo. Thường dùng chế phẩm phối hợp nhiều cây thuốc

Thuốc lợi mật tổng hợp:

Cyclovalon: viên bao đường 50 mg, uống 6 - 12 viên/ ngày

Anéthol trithion: dạng thuốc hạt có 0,0125g/ hạt. Mỗi ngày uống 3 - 6 hạt.

Chỉ định chung của các thuốc lợi mật

Điều trị triệu chứng các rối loạn tiêu hóa: trướng bụng, đầy hơi, ợ hơi, buồn nôn

Điều trị phụ trợ chống táo bón

Chống chỉ định: tắc mật và suy gan nặng

Thuốc thông mật: Là những thuốc gây co thắt túi mật, đồng thời làm giãn cơ tròn Oddi. Mật hoàn toàn thoát khỏi túi mật.

Chỉ định: các rối loạn tiêu hóa như đầy bụng, chướng bụng, ợ hơi, buồn nôn

Chống chỉ định: sỏi đường mật, có tiền sử amip.

Các thuốc: Sorbitol gói bột 5g. Mỗi lần pha 1 gói trong nước, uống trước bữa ăn.

Magnesi sulfat: uống 2 - 5g

8.3. THUỐC CHỐNG GIUN

8.3.1. Mebendazol (Fugacar, Vermox, Mebutar, Nemasole)

Mebendazol là dẫn xuất benzimidazol, ít tan trong nước và dung môi hữu cơ. Không hút ẩm, ổn định ở không khí. Thuốc có hiệu quả cao trên các giai đoạn trưởng thành và ấu trùng của giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ. Mebendazol còn diệt được trứng của giun đũa và giun tóc. Với liều cao, thuốc có tác dụng đối với nang sán. Thuốc ít hấp thu qua ống tiêu hóa. Sự hấp thu sẽ tăng lên khi uống mebendazol cùng với thức ăn có chất béo. Chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất hydroxy và amino hóa mất hoạt tính. Thải trừ qua phân, chỉ một lượng nhỏ (5

- 10%) thải qua nước tiểu.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc dung nạp tốt, ít tác dụng phụ. Đôi khi gặp rối loạn tiêu hóa (đau bụng, tiêu chảy), đau đầu nhẹ. Dùng liều cao để điều trị nang sán, thuốc có thể gây ức chế tuỷ xương, rụng tóc, viêm gan, viêm thận, sốt và viêm da tróc vảy. Vì vậy, khi dùng liều cao, phải theo dõi đều đặn nồng độ transaminase trong huyết thanh, bạch cầu và tiểu cầu.

Chỉ định: Điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ... Khi không có albendazol, có thể dùng mebendazol trong bệnh nang sán.

Chống chỉ định: Không dùng mebendazol cho những người mẫn cảm với thuốc, phụ nữ có thai, trẻ em dưới 2 tuổi, suy gan.

Liều lượng: Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi dùng li ều như nhau. Nhiễm giun đũa, giun tóc, giun móc, giun mỏ: uống mỗi lần 100 mg, ngày 2 lần trong 3 ngày liên, hoặc có thể dùng liều duy nhất 500 mg. Nhiễm giun kim: liều duy nhất 100 mg, uống nhắc lại sau 2 tuần vì giun kim rất dễ bị tái nhiễm. Bệnh nang sán: uống 40 mg/ kg/ ngày, trong 1 - 6 tháng

Tương tác thuốc: Cimetidin ức chế chuyển hóa mebendazol, có thể làm tăng nồng độ mebendazol trong huyết tương. Dùng đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin sẽ làm giảm nồng độ mebendazol trong máu.

8.3.2. Albendazol (Albenza, Eskazole, Zeven, Zentel)

Albendazol là một dẫn xuất benzimidazol carbamat, cấu trúc hóa học có nhiều liên quan với mebendazol. Thuốc có tác dụng tốt với nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ, giun lươn, giun xoắn và sán dây. Albendazol có tác dụng trên cả giai đoạn trưởng thành và giai đoạn ấu trùng của các loại giun sán ký sinh trong ống tiêu hóa, diệt được trứng giun đũa và giun tóc. Sau khi uống, lbendazol được hấp thu rất kém. Thải trừ phần lớn qua thận, một lượng nhỏ qua mật. Thời gian bán thải khoảng 9 giờ.

Tác dụng không mong muốn: Khi điều trị trong thời gian ngắn (1 - 3 ngày) khoảng 6% bệnh nhân gặp một vài tác dụng không mong muốn nhẹ, thoáng qua như: đau bụng, tiêu chảy, chóng mặt, mệt, mất ngủ. Dùng liều cao, kéo dài để điều trị bệnh nang sán hoặc bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não, tác dụng có hại thường gặp nhiều và nặng hơn: đau đầu, rối loạn tiêu hóa (nôn, buồn nôn, đau bụng), rụng tóc, ban đỏ, ngứa, giảm bạch cầu...

Chỉ định: Nhiễm một hoặc nhiều loại giun như giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun mỏ, giun lươn. Điều trị bệnh nang sán và bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não.

Chống chỉ định: Phụ nữ có thai, trẻ em dưới 2 tuổi, người có bệnh gan nặng

Liều lượng: Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi dùng liều như nhau. Không cần phải nhịn đói hoặc dùng thuốc tẩy.

+ Nhiễm giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc: uống liều duy nhất 400mg. Giun kim thường hay bị tái nhiễm, có thể dùng nhắc lại sau 2 - 4 tuần.

+ Nhiễm giun lươn, sán dây; mỗi ngày uống 400 mg, trong 3 ngày

+ Bệnh nang sán: dùng 4 đợt, mỗi đợt 28 ngày, mỗi ngày 10 - 15 mg/ kg chia làm 3 lần. Các đợt cách nhau 14 ngày. Tuy nhiên thời gian điều trị còn tùy thuộc vào tình trạng bệnh và sự dung nạp của người bệnh.

+ Nhiễm ấu trùng sán lợn có tổn thương não: mỗi ngày 15 mg/ kg chia làm 3 lần, trong 28 ngày.

Tương tác thuốc: Dexamethason, cimetidin, praziquantel làm tăng nồng độ albendazol sulfoxid trong máu khi dùng phối hợp.

Bài 9: THUỐC KHÁNG HISTAMINE H₁, THUỐC HẠ SỐT - GIẢM ĐAU - CHỐNG VIÊM, THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI MORPHIN

Mục tiêu:

Liệt kê được các thuốc kháng histamine H₁, các giảm đau, hạ sốt kháng viêm non steroid.

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của các thuốc giảm đau hạ sốt, kháng viêm, kháng histamine H₁ và morphin.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

9.1. CÁC THUỐC KHÁNG HISTAMINE H₁

9.1.1. Cấu trúc - phân loại: Dựa vào động học, tác dụng, các kháng H₁ được xếp thành 2 thể hệ:

+ Thể hệ I: gồm các thuốc có thể đi qua hàng rào máu não dễ dàng, có tác dụng trên receptor H₁ cả trung ương và ngoại vi, có tác dụng an thần mạnh, chống nôn và có tác dụng kháng cholinergic giống atropin.

+ Thể hệ II: gồm các thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não, có thời gian bán thải dài, ít tác dụng trên H₁ trung ương, chỉ có tác dụng trên H₁ ngoại vi, không có tác dụng kháng cholinergic, không an thần và không có tác dụng chống nôn, chống say tàu xe.

<i>Tên gốc</i>	<i>Tên biệt dược</i>	<i>Liều cho người lớn(mg)</i>
<i>Thể hệ I</i>		
Alimemazin	Allerlene	5 - 20
Brompheniramin	Dimetan	4 - 12
Carbinoxamin	Cardec	4 - 8
Clemastin	Tavist	1,3 - 2,7
Clopheniramin	Chlor- Trimeton	4 - 12
Cyclizin	Marexin	50
Dimenhydrinat	Dramamin	50 - 100
Dimethinden	Fenistil	4
Diphenhydramin	Benadryl	2,5 - 50
Hydroxyzin	Atarax	25 - 100
Meclizin	Antivert	12,5 - 50
Promethazin	Phenergan	10 - 25
Pyrilamin	Nisaval	25-50

Thế hệ II		
Acrivastin	Semprex	24; không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi
Cetirizin	Zyrtec	5 - 10
Desloratadin	Aerius*	5
Fexofenadin	Telfast	60
Loratadin	Claritin	10
Mizolastin	Mizollen	10

9.1.2. Tác dụng dược lý

Tác dụng kháng histamin thực thụ: Thuốc kháng histamin H₁ ức chế có cạnh tranh với histamin tại receptor H₁ làm mất các tác dụng của histamin trên receptor. Thuốc kháng H₁ có tác dụng dự phòng tốt hơn là chữa, vì khi histamin được giải phóng tạo hàng loạt phản ứng và sẽ giải phóng đồng thời các chất trung gian khác mà thuốc kháng H₁ không đối kháng được. Tác dụng của thuốc mạnh nhất ở cơ trơn phế quản, cơ trơn ruột. Thuốc cho kết quả không rõ rệt trong chữa hen hoặc chữa những bệnh tắc nghẽn phế quản.

Tác dụng khác:

- + Trên thần kinh trung ương: Các thuốc kháng histamin thế hệ I có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, làm dịu, giảm khả năng tập trung tư tưởng, ngủ gà, chóng mặt. Tác dụng ức chế receptor H₁ trung ương này có thể kéo theo tác dụng kháng cholinergic, làm tăng tác dụng làm dịu, giảm khả năng nhớ.
- + Trên thần kinh thực vật: Kháng cholinergic.
- + Chống say tàu xe —chống nôn.
- + Chống ho: Nhiều thuốc kháng H₁ chống được ho theo cơ chế ngoại biên do ức chế sự co phế quản gây phản xạ ho (promethazin, oxomemazin, doxylamin, dexchlorpheniramin...) nhưng hiệu lực kém thuốc chống ho trung ương.

9.1.3. Tương tác thuốc:

Rượu ethylic, thuốc ngủ, thuốc làm dịu, an thần kinh, thuốc giảm đau nguồn gốc trung ương: Làm tăng tác dụng trung ương của thuốc kháng H₁

Thuốc kháng cholinergic: Làm tăng tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng H₁

Thuốc cường phó giao cảm và ức chế cholinesterase: Đối kháng với tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng H₁.

9.1.4. Tác dụng không mong muốn

Do tác dụng trung ương: Thay đổi tùy theo từng cá thể, thường biểu hiện ức chế thần kinh (ngủ gà, khó chịu, giảm phản xạ, mệt), mất kết hợp vận động, chóng mặt. Để hạn chế tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương có thể giảm liều hàng ngày hoặc dùng lúc chiều

tối, hoặc dùng loại kháng H₁ thế hệ II.

Do tác dụng kháng cholinergic: Khô miệng, hầu họng; khạc đờm khó; khó tiểu tiện, liệt dương; rối loạn điều tiết thị giác, tăng áp lực trong mắt đặc biệt ở người có glôcôm góc đóng, đánh trống ngực; giảm tiết sữa.

Phản ứng quá mẫn và đặc ứng: Có thể gặp quá mẫn nghiêm trọng sau khi dùng thuốc kháng H₁ bôi ngoài, nhất là khi có xước da. Biểu hiện ngoài da (ban đỏ, chàm) ngay cả khi uống hoặc tiêm, một phần được cắt nghĩa bởi vai trò là m giải phóng histamin của thuốc kháng H₁.

Tác dụng không mong muốn khác: Trên tim mạch (terfenadin, astemizol) kéo dài khoảng QT có thể đưa đến hiện tượng xoắn đỉnh, hiện nay không dùng. Không dung nạp, thay đổi huyết áp, rối loạn máu (thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, thoái hóa bạch cầu hạt) tăng nhạy cảm với ánh sáng.

9.1.5. Chỉ định

Thuốc kháng H₁ chỉ thuần túy chữa triệu chứng mà không chữa được nguyên nhân gây ra dị ứng. Thuốc không làm thay đổi phản ứng kháng nguyên - kháng thể; không đối kháng với những chất trung gian khác có vai trò rất quan trọng trong dị ứng, shock phản vệ, hen phế quản (như leucotrien).

Thuốc kháng H₁ ít hiệu quả khi cần tác dụng nhanh và mạnh (phù thanh môn, phản vệ có hệ thống).

Chỉ định tốt nhất là:

-Dị ứng: sổ mũi mùa, bệnh da dị ứng (mày đay cấp tính, phù nề ban đỏ; ngứa do dị ứng (như trong chàm); phù Quincke; ngứa do côn trùng đốt; dị ứng thuốc.

-Bệnh huyết thanh.

-Chỉ định khác: Chữa say tàu xe (promethazin, diphenhydramin, diphenhydrinat...); gây ngủ (promethazin); phối hợp với thuốc ho để làm tăng tác dụng chống ho; kích thích ăn ngon (doxylamin, cyproheptadin) hiện nay không dùng; dùng cùng thuốc kháng cholinergic để phòng tai biến do phản xạ khi thăm dò bằng nội soi hoặc khi phẫu thuật (như khi chọc màng phổi).

9.1.6. Chống chỉ định

Liên quan tới tác dụng kháng cholinergic: Phì đại tuyến tiền liệt, glaucoma góc hẹp, nghẽn ống tiêu hóa và đường niệu, nhược cơ, khi dùng IMAO.

Do tác dụng gây dị ứng của thuốc kháng histamin: Quá mẫn với thuốc; không dùng thuốc kháng H₁ ngoài da khi tổn thương da.

Ở người có thai, không dùng cyclizin và dẫn xuất (có thể gây quái thai).

Không dùng các thuốc thế hệ II như terfenadin, astemizol với erythromycin, ketoconazol, itraconazol.

Khi lái tàu xe, vận hành máy móc.

9.2. THUỐC HẠ SỐT - GIẢM ĐAU - CHỐNG VIÊM

Các thuốc trong nhóm này rất khác nhau về cấu trúc hóa học, gồm các dẫn xuất của salicylat, pyrazolon, anilin, indol và một số thuốc khác. Tất cả các thuốc, ở mức độ khác nhau, đều có tác dụng hạ sốt, giảm đau, và - trừ dẫn xuất anilin - còn có tác dụng chống viêm, chống thấp khớp, chống đông vón tiểu cầu. Vì vậy còn được gọi chung là thuốc chống viêm không steroid (CVKS) để phân biệt với các glucocorticoid, mang nhân sterol, được gọi là thuốc chống viêm steroid.

9.2.1. TÁC DỤNG CHÍNH VÀ CƠ CHẾ

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

Cơ chế tác dụng chính của các thuốc CVKS là ức chế enzym cyclooxygenase, làm giảm tổng hợp các prostaglandin. Khi tổn thương, màng tế bào giải phóng phospholipid màng. Dưới tác dụng của phospholipase A₂, chất này chuyển thành acid arachidonic. Sau đó, một mặt, dưới tác dụng của lipooxygenase (LOX), acid arachidonic cho các leucotrien có tác dụng co khí quản; mặt khác, dưới tác dụng của cyclooxygenase, acid arachidonic cho PGE₂ (gây viêm, đau), prostacyclin (PGI₂) và thromboxan A₂ (TXA₂) tác động đến sự lắng đọng tiểu cầu. Các CVKS ức chế COX nên ức chế được các phản ứng viêm. Từ mười năm gần đây, các nghiên cứu đã cho thấy có 2 loại COX, được gọi là COX-1 và COX-2 có chức phận khác nhau và các thuốc chống viêm tác dụng với mức độ khác nhau trên COX-1 và COX-2.

- COX-1: có tác dụng duy trì các hoạt động sinh lý bình thường của tế bào. Enzym có mặt ở hầu hết các mô, thận, dạ dày, nội mạc mạch, tiểu cầu, tử cung, tinh hoàn ... Tham gia trong quá trình sản xuất các PG có tác dụng bảo vệ: Thromboxan A₂ của tiểu cầu, Prostacyclin (PGI₂) trong nội mạc mạch, niêm mạc dạ dày, Prostaglandin E₂ tại dạ dày bảo vệ niêm mạc, Prostaglandin E₂ tại thận, đảm bảo chức phận sinh lý.

- COX-2: có chức phận thúc đẩy quá trình viêm. Thấy ở hầu hết các mô với nồng độ rất thấp, ở các tế bào tham gia vào phản ứng viêm (bạch cầu 1 nhân, đại thực bào, bào hoạt dịch khớp, tế bào sụn). Trong các mô viêm, nồng độ COX - 2 có thể tăng cao tới 80 lần do các kích thích viêm gây cảm ứng và hoạt hóa mạnh COX - 2. COX- 2 còn được gọi là “enzym cảm ứng”.

Ngoài tác dụng ức chế tổng hợp PG, các CVKS còn có thể có nhiều cơ chế khác: Ức chế tiết các enzym của các thể tiêu bào, ức chế sản xuất các gốc tự do, ức chế lắng đọng và kết dính các bạch cầu đa nhân trung tính, ức chế các chức phận màng của đại thực bào như ức chế NADPH, oxydase, phospholipase C, protein G và sự vận chuyển của các anion qua màng.

Tác dụng chống viêm: Các CVKS có tác dụng trên hầu hết các loại viêm không kể đến nguyên nhân: Ức chế sinh tổng hợp prostaglandin (PG) do ức chế có hồi phục cyclooxygenase (COX), làm giảm PG E₂ và F_{1α} (là những trung gian hóa học của phản ứng viêm). Làm vũng

bên màng lysosom: các CVKS làm ngăn cản giải phóng các enzym phân giải, ức chế quá trình viêm. Ngoài ra có thể còn có thêm một số cơ chế khác như đối kháng với các chất trung gian hoá học của viêm do tranh chấp với cơ chất của enzym, ức chế di chuyển bạch cầu, ức chế phản ứng kháng nguyên- kháng thể.

Tác dụng giảm đau: Chỉ có tác dụng với các chứng đau nhẹ, khu trú. Tác dụng tốt với các chứng đau do viêm (đau khớp, viêm cơ, viêm dây thần kinh, đau răng, đau sau mổ); không có tác dụng với đau nội tạng, không gây ngủ, không gây khoan khoái và không gây nghiện.

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

Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu: Các CVKS ức chế thromboxan synthetase, làm giảm tổng hợp thromboxan A₂ của tiểu cầu nên có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu. Tiểu cầu không có khả năng tổng hợp protein nên không tái tạo được cyclooxygenase.

9.2.2. CÁC DẪN XUẤT

9.2.2.1. Dẫn xuất acid salicylic

Acid salicylic (*acidum salicylicum*): Tinh thể hình kim, không màu, n hẹ, óng ánh, không mùi, vị chua và hơi ngọt, khó tan trong nước. Do kích ứng mạnh niêm mạc nên không dùng để uống. Dùng ngoài da, dung dịch 10% để chữa chai chân, hột cơm, nấm da...

Acid acetylsalicylic (*aspirin*): Kết tinh hình kim trắng, hơi chua, khó tan trong nước, dễ tan hơn trong rượu và các dung dịch base. Là sản phẩm acetyl hóa của acid salicylic giảm tính kích ứng nên uống được. Tác dụng hạ sốt và giảm đau trong vòng 1 - 4 giờ với liều 500 mg/lần. Không gây hạ thân nhiệt. Tác dụng chống viêm: chỉ có tác dụng khi dùng liều cao, trên 3g/ngày. Liều thấp chủ yếu là hạ sốt và giảm đau. Tác dụng thải trừ acid uric: liều thấp (1-2g/ngày) làm giảm thải trừ acid uric qua nước tiểu do làm giảm bài xuất chất này ở ống lượn xa. Liều cao (2-5g/ngày) làm đá nhiều urat do ức chế tái hấp thu acid uric ở ống lượn gần. Tác dụng trên tiểu cầu và đông máu: Aspirin với liều thấp (40-325mg/ngày) đã ức chế mạnh cyclooxygenase của tiểu cầu, làm giảm tổng hợp thromboxan A₂. Tác dụng trên ống tiêu hóa: tạo điều kiện cho HCl và pepsin của dịch vị gây tổn thương cho niêm mạc sau khi “hàng rào” bảo vệ bị suy yếu; không được dùng thuốc cho những người có tiền sử loét dạ dày và phải uống thuốc sau bữa ăn.

Mặc dầu các dẫn xuất salicylic đều ít độc, dễ uống, nhưng dùng lâu có thể gây “hội chứng salicylisme” (“salicylisme”): buồn nôn, ù tai, điếc, nhức đầu, lú lẫn; đặc ứng (phù, nề da, mắt, phù Quincke, hen); xuất huyết dạ dày thể ẩn (có hồng cầu trong phân) hoặc thể nặng (loét, nôn ra máu); nhiễm độc với liều trên 10g.

Liều lượng và chế phẩm: Uống 1-6g/ngày, chia làm nhiều lần. Dùng để hạ sốt, giảm đau và chống viêm (thấp khớp cấp, thấp khớp mạn, viêm đa khớp, viêm thần kinh...).

Viên nén aspirin 0,5g (biệt dược: Acesal, Aspro, Polopyrin).

Lysin acetyl salicylat (Aspégic): là dạng muối hòa tan, mỗi lọ tương đương với 0,5g aspirin. Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 -4 lọ/ngày.

Aspirin pH8: viên nén chứa 0,5 g aspirin, được bao bằng chất kháng với dịch vị, nhưng tan trong dịch ruột, ở đoạn 2 của tá tràng, từ đó thuốc được hấp thu vào máu và bị thủy phân thành acid salicylic.

Methyl salicylat: Dung dịch không màu, mùi hắc lâu, chỉ dùng xoa bóp giảm đau tại chỗ. Ngấm qua da cho nên khi xoa bóp, thấy methyl salicylat trong nước tiểu.

9.2.2.2. Dẫn xuất pyrazolon

Hiện chỉ còn dùng một cách hạn chế phenylbutazon. Các dẫn xuất khác như phenazon

(antipyrin), aminophenazon (pyramidon), metamizol (analgin), không còn dùng nữa vì có nhiều độc tính với máu (giảm bạch cầu, suy tủy), với thận (đái albumin, viêm ống thận cấp, vô niệu). Chỉ dùng phenylbutazon cho viêm cứng khớp và viêm đa khớp mạn tính tiến triển khi các thuốc CVKS khác không còn tác dụng và phải theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Liều lượng và chế phẩm: Ngày đầu uống 200mg chia làm 2 lần uống trong hoặc sau bữa ăn, tăng dần liều tới 600 mg/ngày. Tuỳ theo tình trạng bệnh và sức chịu đựng của người bệnh, có thể giữ liều đó trong 4 -5 ngày, sau đó giảm xuống liều duy trì 100 - 200 mg. Nói chung, một đợt thuốc không quá 15 ngày, sau đó nghỉ 4 - 5 ngày mới dùng. Phenylbutazon viên 50 và 100 mg. Oxyphenbutazon (Tandery) viên 100 mg.

9.2.2.3. Dẫn xuất indol:

Indometacin: Tác dụng giảm viêm mạnh hơn phenylbutazon 20 - 80 lần và mạnh hơn hydrocortison 2 - 4 lần. Đối kháng rõ với PG. Tác dụng cả trên giai đoạn đầu và giai đoạn muộn của viêm. Tác dụng giảm đau liên quan mật thiết với tác dụng chống viêm (liều chống viêm/liều giảm đau = 1). Có tác dụng hạ sốt, nhưng không dùng để chữa sốt đơn thuần vì có nhiều độc tính và đã có thuốc hạ sốt khác thay thế (paracetamol, aspirin).

Độc tính (Xảy ra cho khoảng 20 -50% người dùng thuốc): Có thể gây chóng mặt, nhức đầu, rối loạn tiêu hóa, loét dạ dày. Vì thế không được dùng cho người có tiền sử dạ dày.

Chỉ định: Viêm xương khớp, hư khớp, thấp khớp cột sống, viêm nhi êu khớp mạn tính tiến triển, đau lưng, viêm dây thần kinh...

Chế phẩm và liều lượng: Indometacin (Indocid; Indocin): viên nén hoặc viên nang 25mg. Thuốc đạn 50 -100mg. Mỗi ngày uống 50 - 150 mg chia làm nhiều lần.

9.2.2.4. Dẫn xuất enolic acid – oxicam (piroxicam, meloxicam và tenoxicam): Là nhóm thuốc giảm viêm mới, có nhiều ưu điểm. Tác dụng chống viêm mạnh vì ngoài tác dụng ức chế COX còn ức chế proteoglycanase và collagenase của mô sụn, liều điều trị chỉ bằng 1/6 so với các thuốc thế hệ trước. Tác dụng giảm đau xuất hiện nhanh, nửa giờ sau khi uống. Thời gian

bán thải dài (2-3 ngày) cho phép dùng liều duy nhất trong 24 giờ. Thường chỉ định trong các viêm mạn vì tác dụng dài.

Chế phẩm và liều lượng:

+ Piroxicam (Feldene) 10-40 mg/ngày. Viên nang 10 mg, 20 mg; ống tiêm 20 mg/ml. Từ 2002 do thấy tai biến trên tiêu hóa cao nên nhiều nước đã bỏ.

+ Tenoxicam (Tilcotil) 20mg/ngày. Viên nén 20 mg, ống tiêm 20 mg/ml.

+ Meloxicam (Mobic). Viên nén 7,5 mg và 15 mg. Liều bình thường 7,5 mg/ ngày, tối đa 15 mg/ ngày; $t/2 = 20$ giờ.

9.2.2.5. Dẫn xuất acid propionic: Liều thấp có tác dụng giảm đau; liều cao hơn, chống viêm. So với aspirin, indometacin và pyrazolon có ít tác dụng phụ hơn, nhất là trên tiêu hóa, vì vậy được dùng nhiều trong các viêm khớp mạn.

Chế phẩm và liều lượng:

Ibuprofen: Tác dụng chống viêm và giảm đau tương tự aspirin, nhưng tác dụng phụ trên tiêu hóa thì thấp hơn nhiều, dễ được dung nạp hơn. Được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ tối đa đạt được trong huyết tương sau 1 - 2 giờ. Thuốc bị chuyển hóa nhanh và thải trừ qua thận, thời gian bán thải là 1,8- 2 giờ. Chỉ định chính trong viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, điều trị các chứng đau nhẹ và vừa (nhức đầu, đau răng, đau do kinh nguyệt).

Tác dụng không mong muốn: ngoài các tác dụng không mong muốn chung của nhóm thuốc CVKS, còn thấy nhìn mờ, giảm thị lực, thay đổi nhận cảm màu sắc. Cần ngừng dùng thuốc và khám chuyên khoa mắt.

Liều lượng và cách dùng:

Viên nén 100, 150, 200, 300 và 400 mg

Viên nang 200 mg

Đạn trực tràng 500 mg

Viêm khớp: thường dùng 1,2 - 1,8g/ ngày, chia làm 4 lần. Có thể tăng liều nhưng không vượt quá

3,2g/ ngày. Sau 1 - 2 tuần cần giảm xuống liều thấp nhất có tác dụng (0,6 - 1,2g/ ngày).

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

Naproxen: Viên 250mg. Uống 250mg x 2 lần/ngày. Thời gian bán thải là 14 giờ. Để dung nạp nên thường được dùng như ibuprofen.

9.2.2.6. Nhóm dẫn xuất của acid phenylacetic: Đại diện duy nhất là *diclofenac* (Voltaren).

Tác dụng ức chế COX mạnh hơn indometacin, naproxen và nhiều thuốc khác. Ngoài ra có thể còn làm giảm nồng độ acid arachidonic tự do trong bạch cầu do ngăn cản giải phóng hoặc thu hồi acid béo. Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nhưng chỉ 50% vào được tuần hoàn và bị chuyển hóa trong quá trình hấp thu. $T_{1/2} = 1-2$ h, nhưng tích lũy ở dịch bao khớp nên tác dụng vẫn giữ được lâu. Chỉ định trong viêm khớp mạn. Còn dùng giảm đau trong viêm

cơ, đau sau mổ và đau do kinh nguyệt. Tác dụng phụ ít, chỉ khoảng 20%, có thể làm tăng aminotransferase gan gấp 3 lần, nhưng hồi phục được.

Chế phẩm và liều lượng: viên 50 - 100 mg uống 100 - 150 mg/ ngày.

9.2.2.7. Thuốc CVKS loại ức chế chọn lọc COX – 2: Các thuốc loại này, có những đặc điểm sau:

- Ức chế chọn lọc trên COX -2 nên tác dụng chống viêm mạnh, vì ức chế COX - 1 yếu nên các tác dụng phụ về tiêu hóa, máu, thận, cơ hen... giảm đi rất rõ rệt, chỉ còn từ 0,1 - 1%. Thời gian bán thải dài, khoảng 20 giờ cho nên chỉ cần uống mỗi ngày 1 lần. Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, dễ thấm vào các mô và dịch bao khớp nên có nồng độ cao trong mô viêm, chỉ định tốt cho viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp.

Rofecoxib (Vioxx): Ức chế COX- 2 mạnh hơn COX- 1 tới 800 lần. Merck (2004) đã tự nguyện xin rút khỏi thị trường.

Celecoxib (Celebrex): Thuốc ức chế COX- 2 mạnh hơn COX- 1 từ 100 đến 400 lần. Hấp thu qua tiêu hóa, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 - 4 giờ. Gắn mạnh với protein huyết tương. Phần lớn bị chuyển hóa ở gan. Thời gian bán thải là 11 giờ. Liều thường dùng 100 mg x 2 lần/ ngày. Trong thấp khớp có thể tăng liều tới 200 mg x 2 lần/ ngày.

9.2.2.8. Dẫn xuất para aminophenol : Acetaminophen, paracetamol

Trong thực hành, paracetamol được dùng để hạ sốt, giảm đau. Paracetamol được hấp thu nhanh qua tiêu hóa, sinh khả dụng là 80 - 90%, $t/2 = 2$ giờ, hầu như không gắn vào protein huyết tương. Chuyển hóa phần lớn ở gan và một phần nhỏ ở thận; thải trừ qua thận. Với liều điều trị thông thường, hầu như không có tác dụng phụ, không gây tổn thương đường tiêu hóa, không gây mất thăng bằng base -acid, không gây rối loạn đông máu. Khi dùng liều cao (> 10g), sau thời gian tiềm tàng 24 giờ, xuất hiện hoại tử tế bào gan có thể tiến triển tới chết sau 5 - 6 ngày.

Chế phẩm và liều lượng

+ Paracetamol (Efferalgan; Dafalgan): viên 0,5g; gói bột 0,08g; viên đạn 80, 150, 300 mg.

Người lớn: 0,5-1,0g x 1-3 lần/ngày. Không được dùng quá 4 g/ngày.

Trẻ em 13-15 tuổi: 0,5g x 1-3 lần/ngày.

Trẻ em 7-13 tuổi: 0,25g x 1-3 lần/ngày.

+ Propacetamol clohydrat (Pro - Dafalgan): lọ thuốc bột + dung môi. Pha ngay trước khi dùng, không để quá 30 phút. Tiêm bắp sâu hay tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 2 phút. Có thể truyền tĩnh mạch trong vòng 15 phút (pha trong 100 ml NaCl 0,9% hoặc glucose 5%). Liều dùng 1 - 2g/ lần, cách 4-6 giờ. Không dùng quá 8g/ ngày. Không dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi và người suy thận.

+ Perfalgan: Là paracetamol được làm tan hoàn toàn trong nước (1g/ 100 ml). Perfalgan 1g có tương đương sinh học với 2g propacetamol và có tác dụng giảm đau tương đương với diclofenac 75mg tiêm bắp, hoặc morphin 10 mg tiêm bắp.

+ Rất nhiều chế phẩm khác có chứa paracetamol kết hợp với cafein, ephedrin, codein, phenylpropanolamin (PPA)...

9.3. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI MORPHIN

Thuốc giảm đau loại morphin có chung một đặc tính là gây nghiện, vì vậy đều thuộc "bảng A, gây nghiện", không kê đơn quá 7 ngày. Nhóm thuốc này bao gồm:

Opiat: là các dẫn xuất của thuốc phiện (opium), có tính chất giống như morphin.

Opioid: là các chất tổng hợp, bán tổng hợp, có tác dụng giống morphin hoặc gắn được vào các receptor của morphin.

Dựa vào cấu trúc hóa học, các alkaloid của thuốc phiện được chia làm 2 loại:

Nhân piperidin- phenanthren: morphin, codein..., tác dụng ưu tiên trên thần kinh trung ương.

Nhân benzyl- isoquinolein: Papaverin không gây ngủ, tác dụng chủ yếu là làm giãn cơ trơn (mạch vành, tiểu động mạch của tim, phổi, não, sợi cơ trơn của phế quản, ruột, đường mật và niệu quản).

Morphin

Tác dụng: Morphin có tác dụng chọn lọc với tế bào thần kinh trung ương, đặc biệt là vỏ não. Một số trung tâm bị ức chế (trung tâm đau, trung tâm hô hấp, trung tâm ho), trong khi có trung tâm lại bị kích thích gây co đồng tử, nôn, chậm nhịp tim.

Tác dụng trên thần kinh trung ương:

Tác dụng giảm đau: Morphin là thuốc giảm đau mạnh do làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau, thuốc còn làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau. Tác dụng giảm đau của morphin là do thuốc kích thích trên receptor mu và kappa. Morphin ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương như tuỷ sống, hành tuỷ, đồi thị và vỏ não. Như vậy, vị trí tác dụng của morphin và các opioid chủ yếu nằm trong hệ thần kinh trung ương. Khi dùng morphin, các trung tâm ở vỏ não vẫn hoạt động bình thường, nhưng cảm giác đau đã mất, chứng tỏ tác dụng giảm đau của morphin là chọn lọc. Khác với thuốc ngủ, khi tất cả các trung tâm ở vỏ não bị ức chế, bệnh nhân mới hết đau. Tác dụng giảm đau của morphin được tăng cường khi dùng cùng thuốc an thần kinh. Morphin làm tăng tác dụng của thuốc tê.

Gây ngủ: Morphin làm giảm hoạt động tinh thần và gây ngủ. Với liều cao có thể gây mê và làm mất tri giác.

Gây sảng khoái: Cùng với tác dụng giảm đau, morphin làm mất mọi lo lắng, bồn chồn, căng thẳng do đau gây ra nên người bệnh cảm thấy thanh thản, thư giãn và dễ dẫn tới sảng khoái.

Morphin làm thay đổi tư thế, làm tăng trí tưởng tượng, người bệnh luôn ở trạng thái lạc quan và mất cảm giác đói.

Trên hô hấp: Morphin ức chế trung tâm hô hấp ở hành tuỷ, làm trung tâm này giảm nhạy cảm với CO₂ nên cả tần số và biên độ hô hấp đều giảm. Khi nhiễm độc, nếu chỉ cho thở O₂ ở nồng độ cao, có thể gây ngừng thở.

Tác dụng trên vùng dưới đồi: Morphin làm mất thăng bằng cơ chế điều nhiệt làm thân nhiệt giảm nhẹ.

Tác dụng nội tiết: Morphin tác động ngay tại vùng dưới đồi, ức chế giải phóng GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) và CRF (corticotropin-releasing factor) do đó làm giảm LH, FSH, ACTH, TSH và beta endorphin.

Co đồng tử: Do kích thích các receptor mu và kappa trên trung tâm thần kinh III, morphin và opioid có tác dụng gây co đồng tử. Khi ngộ độc morphin, đồng tử co rất mạnh, chỉ còn nhỏ như đầu đinh ghim.

Tác dụng gây buồn nôn và nôn: Morphin kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sán não thất IV, gây cảm giác buồn nôn và nôn. Khi dùng liều cao thuốc có thể ức chế trung tâm này.

Tác dụng ngoại biên

Trên tim mạch: ở liều điều trị morphin ít tác dụng trên tim mạch. Liều cao làm hạ huyết áp do ức chế trung tâm vận mạch.

Trên cơ trơn: Cơ trơn của ruột. Trên các cơ trơn khác, morphin làm tăng trương lực, tăng co bóp, co thắt cơ vòng bàng quang, làm xuất hiện cơn hen trên người có tiền sử bị hen.

Trên da: gây giãn mạch da và ngứa, mặt, cổ, nửa thân trên người bệnh bị đỏ.

Trên chuyển hóa: làm giảm oxy hóa, giảm dự trữ base, gây tích lũy acid trong máu; người nghiện mất bị phù, móng tay và môi thâm tím.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp: buồn nôn và nôn (khoảng 20%), táo bón, ức chế thần kinh, co đồng tử, bí đái...

Ít gặp: ức chế hô hấp, ngứa, toát mồ hôi, lú lẫn, ác mộng, ảo giác, co thắt túi mật, co thắt phế quản...

Morphin tiêm ngoài màng cứng ít gây buồn nôn, nôn, co thắt đường mật hoặc đường niệu hơn khi dùng qua các đường khác.

Chỉ định

Giảm đau: dùng trong những cơn đau dữ dội cấp tính hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác (đau sau chấn thương, đau sau phẫu thuật, đau ở thời kỳ cuối của bệnh, đau do ung thư...). Để giảm đau ở những bệnh không chữa khỏi được (như ung thư thời kỳ cuối), có thể dùng morphin quá 7 ngày.

Phối hợp khi gây mê và tiền mê

Chống chỉ định

Trẻ em dưới 30 tháng tuổi

Triệu chứng đau bụng cấp không rõ nguyên nhân

Suy hô hấp

Suy gan nặng

Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ

Hen phế quản (morphin gây co thắt cơ trơn phế quản)

Ngộ độc rượu cấp

Đang dùng các chất ức chế monoaminoxidase

Thận trọng: Cần chú ý khi dùng morphin ở người cao tuổi, suy gan, suy thận, thiếu năng tuyến giáp, suy thượng thận, người có rối loạn tiết niệu - tiền liệt, bệnh nhược cơ. Thuốc làm giảm sự tỉnh táo, vì vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng morphin. Không nên dùng morphin trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

Tương tác thuốc: Cấm phối hợp với thuốc ức chế monoaminoxidase vì có thể gây trụy tim mạch, tăng thân nhiệt, hôn mê và tử vong. Morphin chỉ được dùng sau khi đã ngừng thuốc MAOI ít nhất 15 ngày. Các chất vừa chủ vận vừa đối kháng morphin như buprenorphin, nalbuphin, pentazocin làm giảm tác dụng giảm đau của morphin (do ức chế cạnh tranh trên receptor). Các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, kháng histamin H₁ loại cổ điển, các barbiturat, benzodiazepin, rượu, clonidin làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của morphin.

Độc tính

Độc tính cấp

Ngộ độc: Các biểu hiện của ngộ độc cấp morphin xuất hiện rất nhanh. Người bệnh thấy nặng đầu, chóng mặt, miệng khô, mạch nhanh và mạnh, nôn. Sau đó ngủ ngày càng sâu, đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim và không phản ứng với ánh sáng. Thở chậm (2 - 4 nhịp/ phút), nhịp thở Cheyne - Stokes, có thể chết nhanh trong vài phút sau tiêm hoặc 1 - 4 giờ sau uống trong trạng thái ngừng thở, mặt tím xanh, thân nhiệt hạ, đồng tử giãn và trụy mạch. Nếu hôn mê kéo dài có thể chết vì viêm phổi. Hôn mê, đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim và suy giảm hô hấp là 3 triệu chứng thường gặp khi ngộ độc các opioid.

Độc tính mạn

Quen thuốc: phụ thuộc vào liều dùng và sự dùng lặp lại.

Nghiện thuốc: Người nghiện morphin thường có rối loạn về tâm lý, nói điều, lười biếng, ít chú ý vệ sinh thân thể. Hay bị táo bón, co đồng tử, mất ngủ, chán ăn nên sút cân, thiếu máu, run... Khả năng đề kháng kém, dễ bị chết vì các bệnh truyền nhiễm. Người nghiện luôn "đói morphin".

Bài 10. THUỐC KHÁNG VIÊM STEROID (GLUCOCORTICOID)

Mục tiêu:

Liệt kê được các thuốc kháng viêm steroid.

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của các thuốc steroid.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

10. 1. ĐẠI CƯƠNG

Corticosteroid là những hormon được bài tiết từ vỏ thượng thận hoặc được tổng hợp. Bình thường vỏ thượng thận tiết hydrocortison có hoạt tính glucocorticoid, còn hoạt tính mineralocorticoid rất yếu. Vỏ thượng thận còn tiết ra aldosteron có tính chất mineralocorticoid. Các glucocorticoid tổng hợp gồm có beclomethason, dexamethason và prednisolon. Fludrocortison tuy có tính chất glucocorticoid, nhưng lại có tác dụng mineralocorticoid mạnh nên đã được dùng theo tác dụng này. Dược lý của các corticosteroid phức tạp và có tác dụng rộng. Corticosteroid được dùng với liều thấp (liều sinh lý) để thay thế hormon nội sinh bị thiếu hụt. Với liều cao (liều theo tác dụng dược lý), glucocorticoid có tác dụng chống viêm, làm giảm đáp ứng miễn dịch, kích thích tủy xương tạo hồng cầu, làm tăng dị hoá protein, làm giảm hấp thu ở ruột, làm tăng đường huyết, tăng huyết áp, tăng đào thải calci qua thận, tăng phân bố lại mỡ và gây hội chứng Cushing. Với liều điều trị, glucocorticoid ức chế tuyến yên giải phóng ACTH nên vỏ thượng thận ngừng bài tiết hormon nội sinh. Nếu sử dụng liều cao trong thời gian dài, vỏ thượng thận có thể bị teo. Bởi vậy, nếu ngừng hoặc giảm liều thuốc đột ngột hoặc khi bị stress thì sẽ bị thiếu hụt hormon. Sau khi dùng liều cao hoặc dùng dài ngày, phải ngừng thuốc từ từ tùy theo đáp ứng của người bệnh, liều corticoid đã dùng, thời gian điều trị và tình trạng bệnh. Corticosteroid ức chế bài tiết cortison yếu nhất khi dùng vào buổi sáng. Bình thường, mỗi ngày người ta hay dùng một liều duy nhất vào buổi sáng để giảm thiểu tác dụng ức chế lên tuyến yên – thượng thận. Tác dụng điều trị của corticosteroid kéo dài hơn tác dụng chuyển hoá nên dùng thuốc cách quãng có thể giúp cơ thể giữ nhịp chuyển hoá bình thường mà vẫn duy trì được tác dụng điều trị. Tuy vậy liều dùng cách 1 ngày chỉ phù hợp với một vài bệnh và với corticoid nào có tác dụng mineralocorticoid (chuyển hoá muối) yếu và thời gian tác dụng tương đối ngắn.

Hydrocortison được sử dụng trong trị liệu thay thế và dùng trong thời gian ngắn theo đường tĩnh mạch trong một số trường hợp cấp cứu. Tác dụng chuyển hoá muối của thuốc này quá mạnh nên không thể sử dụng dài ngày để chữa bệnh. Fludrocortison có tác dụng mineralocorticoid mạnh còn tác dụng chống viêm lại quá yếu nên được dùng cùng với glucocorticoid để điều trị suy vỏ thượng thận. Prednisolon (chất chuyển hoá có hoạt tính của prednison) có hoạt tính chủ yếu là

glucocorticoid và là thuốc hay được sử dụng dài ngày nhất. Việc chuyển hoá prednison rất thay đổi và không được dùng prednison thay thế cho prednisolon.

Dexamethason có hoạt tính glucocorticoid rất mạnh, hoạt tính mineralo- corticoid yếu nên có thể được dùng với liều cao trong trường hợp phải tránh giữ nước (ví dụ trong phù não). Hơn nữa, tác dụng của thuốc này kéo dài nên phù hợp với điều trị một số bệnh cần ức chế ACTH như trường hợp tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh.

10.2. CÁC KHÁNG VIÊM CORTICOID THƯỜNG DÙNG

10.2.1. Fludrocortisone (Thuốc độc bảng B)

Chỉ định

Điều trị thay thế trong suy vỏ thượng thận nguyên phát và thứ phát (bệnh Addison).

Hội chứng quá sản vỏ thượng thận bẩm sinh mất muối.

Chống chỉ định

Nhiễm nấm toàn thân, nhiễm khuẩn cấp tính hoặc có tiền sử mẫn cảm với corticoid.

Thận trọng

Do tác dụng mạnh giữ natri trong cơ thể, không nên dùng fludrocortison ngoài các bệnh được chỉ định ở trên. Corticosteroid có thể che lấp các dấu hiệu nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị, làm giảm sức đề kháng và làm nhiễm khuẩn lan rộng. Nếu nhiễm khuẩn xảy ra trong quá trình điều trị, phải dùng ngay kháng sinh thích hợp. Thận trọng khi có loãng xương, mới phẫu thuật tạo nối thông ruột, bệnh tâm thần, loét dạ dày tá tràng, lao, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim, Herpes mắt, viêm loét đại tràng không đặc hiệu, suy thận, nhược cơ. Trẻ em đang dùng thuốc corticosteroid ức chế miễn dịch, bị thủy đậu hoặc sởi có thể gây tử vong. Không tiêm phòng hoặc chủng đậu trong thời gian dùng thuốc. Tác dụng phụ xuất hiện khi ngừng thuốc quá nhanh hoặc dùng kéo dài với liều cao. Để tránh suy thượng thận do dùng thuốc, cần thêm liều hỗ trợ khi bị stress trong quá trình điều trị và trong vòng 1 năm sau. Tác dụng corticosteroid tăng ở người bệnh tuyến giáp hoặc xơ gan. Đối với trẻ đang lớn, do tác dụng mạnh đến chuyển hóa các chất điện giải, chỉ được dùng fludrocortison trong những trường hợp đã được nêu trong chỉ định. Nên dùng chế độ ăn giảm natri và thêm kali.

Thời kỳ mang thai: Chỉ dùng khi thật cần thiết do đã ghi nhận được ảnh hưởng đến tuyến thượng thận của thai nhi (thiếu năng tuyến thượng thận).

Thời kỳ cho con bú: Các corticoid đã tìm thấy trong sữa mẹ. Nên thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú. Chỉ cho khi thật cần thiết. Lịch trình điều trị của người mẹ cần được ghi chép vào y bạ của con để tiện theo dõi.

Tác dụng không mong muốn:

Tác dụng không mong muốn của fludrocortison phần lớn do tác dụng đến chuyển hóa chất điện giải và một phần nhỏ đến chuyển hóa glucid. Trừ trường hợp điều trị thay thế, hầu hết các tác dụng không mong muốn là do dùng quá liều so với mức sinh lý bình thường.

Máu: Huyết khối.

Thần kinh trung ương: Loạn tâm thần biểu hiện cảm xúc.

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận, hội chứng giống Cushing, cân bằng nitrơ âm tính, kìm hãm sự phát triển của trẻ em, làm xuất hiện đái tháo đường, suy giảm đề kháng với nhiễm khuẩn. Làm xuất hiện nhiễm khuẩn tiềm ẩn: lao, viêm phổi.

Cơ xương: Loãng xương, teo cơ, suy dinh dưỡng, lâu liền vết thương.

Mắt: Glôcôm, đục thủy tinh thể nếu dùng thuốc kéo dài.

Hiểm gặp: Tăng áp lực nội sọ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,1 mg fludrocortison acetat.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh và đáp ứng của người bệnh. Người bệnh phải được theo dõi liên tục để điều chỉnh liều cho thích hợp như khi bệnh thoái lui hoặc nặng lên, hoặc khi có stress (phẫu thuật, nhiễm khuẩn, chấn thương):

Bệnh Addison: Điều trị thay thế, thường phối hợp với 1 glucocorticoid (hydrocortison hoặc cortison). Nếu tổng liều trong ngày vượt quá 0,1 mg thì nên chia ra làm 2 lần trong ngày, nhất là khi hậu nóng.

Người lớn: Liều thông thường: 0,05 - 0,1 mg/ 24 giờ cho hàng ngày. Mặc dù có thể dao động từ 0,1 mg, ba lần một tuần đến 0,2 mg mỗi ngày. Trong trường hợp xuất hiện tăng huyết áp nhất thời do hậu quả của điều trị, phải giảm liều xuống còn 0,05 mg mỗi ngày.

Trẻ em: 0,05 - 0,1 mg/24 giờ cho hàng ngày

Trẻ nhỏ: 0,1 - 0,2 mg/24 giờ cho hàng ngày. Trẻ rất nhỏ có thể tương đối ít nhạy với mineralocorticoid, do đó cần liều cao hơn đối với trẻ em lớn tuổi và thiếu niên.

Tăng sản vỏ tuyến thượng thận bẩm sinh mất muối: 0,1 - 0,2 mg/24 giờ.

10.2.2. Prednisolon (Thuốc độc bảng B)

Chỉ định

Prednisolon được chỉ định khi cần đến tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch:

Viêm khớp dạng thấp, lupút ban đỏ toàn thân, một số thể viêm mạch; viêm động mạch thái dương và viêm quanh động mạch nút, bệnh sarcoid, hen phế quản, viêm loét đại tràng, thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu hạt, và những bệnh dị ứng nặng gồm cả phản vệ.

Ung thư, như bệnh bạch cầu cấp, u lympho, ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn cuối.

Chống chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng, trừ sốt nhiễm khuẩn và lao màng não.

Đã biết quá mẫn với prednisolon.

Nhiễm trùng da do virus, nấm hoặc lao.

Đang dùng vaccin virus sống.

Thận trọng

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh loãng xương, người mới nổi thông (ruột, mạch máu), rối loạn tâm thần, loét dạ dày, loét tá tràng, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim và trẻ đang lớn.

Do nguy cơ có những tác dụng không mong muốn, nên phải sử dụng thận trọng corticosteroid toàn thân cho người cao tuổi, với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có thể được.

Suy tuyến thượng thận cấp có thể xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột sau thời gian dài điều trị hoặc khi có stress.

Khi tiêm trong khớp cần đảm bảo vô trùng tuyệt đối.

Khi dùng liều cao, có thể ảnh hưởng đến tác dụng của tiêm chủng vaccin.

Trẻ em có thể nhạy cảm hơn với sự ức chế tuyến thượng thận khi điều trị thuốc bôi tại chỗ.

Thời kỳ mang thai

Dùng corticosteroid toàn thân dài ngày cho người mẹ có thể dẫn đến sự giảm cân của trẻ sơ sinh.

Dùng corticosteroid liều cao theo đường toàn thân cho người mẹ có thể gây ra nguy cơ nhỏ về giảm sản thượng thận ở trẻ sơ sinh. Nói chung, sử dụng corticosteroid ở người mang thai đòi hỏi phải cân nhắc lợi ích có thể đạt được so với những rủi ro có thể xảy ra với mẹ và con.

Cần phải sử dụng corticosteroid cho người mang thai bị hen vì hen có nguy hiểm là gây thiếu oxy cho bào thai. Dùng glucocorticoid trước khi đẻ non còn thúc đẩy sự trưởng thành cho phổi của trẻ, ngăn ngừa hội chứng suy giảm hô hấp.

Thời kỳ cho con bú

Prednisolon tiết vào sữa mẹ với lượng dưới 1% liều dùng và có thể không có ý nghĩa lâm sàng.

Nên cẩn thận khi dùng prednisolon cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp

Thần kinh trung ương: Mất ngủ, thần kinh dễ bị kích động.

Tiêu hóa: Tăng ngon miệng, khó tiêu.

Da: Rậm lông.

Nội tiết và chuyển hóa: Đái tháo đường.

Thần kinh - cơ và xương: Đau khớp.

Mắt: Đục thủy tinh thể, glôcôm.

Hô hấp: Chảy máu cam.

Ít gặp

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, cơn co giật, loạn tâm thần, giả u não, nhức đầu, thay đổi tâm trạng, mê sảng, ảo giác, sảng khoái.

Tim mạch: Phù, tăng huyết áp.

Da: Trứng cá, teo da, thâm tím, tăng sắc tố da.

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng dạng Cushing, ức chế trục tuyến yên - thượng thận, chậm lớn, không dung nạp glucose, giảm kali - huyết, nhiễm kiềm, vô kinh, giữ natri và nước, tăng glucose huyết.

Tiêu hóa: Loét dạ dày - tá tràng, buồn nôn, nôn, chướng bụng, viêm loét thực quản, viêm tụy.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, loãng xương, gãy xương.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên nén bao tan trong ruột 2,5; 5; 10; 20; 50 mg prednisolon.

Dung dịch tiêm: Prednisolon natri phosphat 20 mg/ml.

Hỗn dịch trong nước để tiêm: Prednisolon acetat 25 mg/ml.

Viên đặt trực tràng: 5; 20 mg prednisolon (dạng muối natri phosphat).

Dịch treo để thụt: Prednisolon 20 mg/100 ml (dạng prednisolon natri metasulfobenzoat).

Dung dịch nhỏ mắt prednisolon natri phosphat 0,5%.

Siro prednisolon 15 mg/5 ml.

Liều lượng và cách dùng

Đường dùng và liều lượng prednisolon và các dẫn chất phụ thuộc vào bệnh cần điều trị và đáp ứng của người bệnh. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch thường dành cho người bệnh không thể uống được thuốc hoặc dành cho các tình trạng cấp cứu. Sau thời kỳ cấp cứu ban đầu, cần xem xét chuyển sang dạng corticosteroid tiêm tác dụng kéo dài hoặc dạng uống. Liều lượng đối với trẻ nhỏ và trẻ em phải dựa vào tình trạng nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng của người bệnh hơn là dựa một cách chính xác vào liều lượng chỉ dẫn theo tuổi, cân nặng hoặc diện tích cơ thể. Sau khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, cần phải giảm liều dần dần tới mức vẫn duy trì được đáp ứng lâm sàng thích hợp. Phải liên tục theo dõi người bệnh để điều chỉnh liều khi cần thiết, thí dụ bệnh thuyên giảm hoặc tăng lên hoặc stress (phẫu thuật, nhiễm khuẩn, chấn thương). Khi cần phải điều trị prednisolon uống thời gian dài, nên xem xét phác đồ dùng thuốc cách nhật, một lần duy nhất vào buổi sáng theo nhịp tiết tự nhiên trong 24 giờ của corticosteroid; như vậy sẽ ít ADR hơn vì có thời gian phục hồi giữa 2 liều. Sau khi điều trị dài ngày phải ngừng prednisolon dần từng bước.

Prednisolon:

Prednisolon dùng uống. Liều dùng khởi đầu cho người lớn có thể từ 5 đến 60 mg/ngày, tùy thuộc vào bệnh cần điều trị và thường chia làm 2 - 4 lần mỗi ngày. Liều cho trẻ em có thể từ 0,14 - 2 mg/kg/ngày hoặc 4 - 60 mg/m²/ngày, chia làm 4 lần.

Prednisolon acetat:

Prednisolon acetat có thể dùng tiêm bắp, tiêm trong khớp hoặc mô mềm. Liều tiêm bắp khởi đầu cho người lớn có thể từ 4 - 60 mg/ngày, tùy thuộc vào bệnh cần điều trị. Thông thường, thuốc được tiêm bắp cứ 12 giờ 1 lần. Trẻ em có thể dùng 0,04 - 0,25 mg/kg hoặc 1,5 - 7,5 mg/m² tiêm bắp, 1 hoặc 2 lần mỗi ngày. Trong trường hợp đe dọa tính mạng, có thể dùng liều tiêm bắp rất cao, gấp nhiều lần liều uống thường dùng. Tuy nhiên trong các tình trạng nguy kịch nhất, thường dùng một este hòa tan của prednisolon tiêm tĩnh mạch.

Prednisolon natri phosphat:

Prednisolon natri phosphat: Có thể dùng uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong khớp, trong các thương tổn, hoặc mô mềm hoặc truyền tĩnh mạch. Khi truyền tĩnh mạch, prednisolon natri phosphat có thể pha với các dung dịch glucose hoặc natri clorid tiêm. Liều của prednisolon natri phosphat được biểu thị theo prednisolon phosphat. Liều khởi đầu cho người lớn khi uống hoặc tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch có thể từ 4 - 60 mg/ngày, tùy thuộc vào bệnh cần điều trị. Liều tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch prednisolon phosphat thường từ 10 - 400 mg/ngày. Trẻ em có thể dùng prednisolon phosphat với liều 0,04 - 0,25 mg/kg hoặc 1,5 - 7,5 mg/m² tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 1 hoặc 2 lần mỗi ngày.

Để tiêm trong khớp, trong thương tổn hoặc mô mềm, liều và số lần dùng prednisolon phosphat tùy thuộc vào mức độ viêm, kích thước và nơi khu trú của vùng tổn thương. Liều thường dùng từ 2 - 30 mg, lặp lại từ 3 ngày đến 3 tuần một lần. Cần nhớ rằng tiêm trong khớp nhiều lần có thể gây tổn hại mô khớp. Với những khớp lớn như khớp gối, có thể dùng 10 - 20 mg prednisolon natri phosphat. Với những khớp nhỏ hơn, 4 - 5 mg có thể thích hợp. Liều dùng cho bao hoạt dịch là 10 - 15 mg, cho hạch là 5 - 10 mg. Để tiêm vào mô mềm, liều thay đổi từ 10 - 30 mg.

10.2.3. Hydrocortison (Thuốc độc bảng B)

Chỉ định

Bôi tại chỗ (thuốc mỡ và kem): Chữa eczema cấp và mạn do nhiều nguyên nhân khác nhau, ngứa hậu môn - sinh dục.

Uống và tiêm:

Liệu pháp thay thế: Hydrocortison (hoặc cortison) thường là corticosteroid được lựa chọn để điều trị thay thế cho người bị suy vỏ thượng thận (suy vỏ thượng thận tiên phát và thứ phát, tăng sản thượng thận bẩm sinh hoặc hội chứng thượng thận sinh dục). Liệu pháp tiêm bắp hoặc tĩnh mạch thường dành cho người bệnh không uống được thuốc hoặc trong tình huống cấp cứu, khi cần phải có tác dụng nhanh, như ở người bị suy thượng thận cấp (do cơn Addison hoặc sau cắt

bỏ tuyến thượng thận, do ngừng thuốc đột ngột liệu pháp corticosteroid hoặc do tuyến thượng thận không đáp ứng được với stress gia tăng ở các người bệnh đó) và ở một số trường hợp cấp cứu do dị ứng: trạng thái hen và sốc, đặc biệt sốc phản vệ.

Để sử dụng tác dụng chống viêm hoặc ức chế miễn dịch (thí dụ trong điều trị lupus ban đỏ toàn thân, bệnh bạch cầu, u lympho bào ác tính...), các glucocorticoid tổng hợp có tác dụng mineralocorticoid tối thiểu được ưa chọn hơn.

Chống chỉ định

Người bệnh nhiễm khuẩn (đặc biệt trong lao tiến triển), nhiễm virus (thủy đậu, zona, herpes giác mạc), nhiễm nấm bệnh hay kí sinh trùng chỉ được dùng glucocorticoid sau khi đã được điều trị bằng các thuốc chống nhiễm các bệnh kể trên.

Thận trọng

Khi dùng thuốc xoa và mỡ ngoài da, tránh tiếp xúc với kết mạc mắt. Khi dùng cho trẻ nhỏ trên một diện tích rộng của thân thể, đặc biệt nếu dùng thời gian dài, thì phải quan tâm đến nguy cơ ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận, gây tác dụng không mong muốn toàn thân. Khi dùng liều cao, cần rất thận trọng ở người bệnh bị loãng xương, mới nổi ruột, loạn tâm thần, loét dạ dày tá tràng, lao, tăng huyết áp do đái tháo đường, suy tim và ở trẻ em đang lớn.

Không bao giờ được dùng glucocorticoid trong nhiễm khuẩn đang tiến triển, trừ trường hợp đã dùng thuốc chống nhiễm khuẩn trước đó. Mặt khác, vẫn có nguy cơ làm tăng nhiễm khuẩn do bị ức chế miễn dịch khi dùng glucocorticoid.

Thời kỳ mang thai

Thử trên động vật, glucocorticoid có tác dụng có hại trên thai. Tuy nhiên, các kết quả này không tương ứng ở người. Dù vậy, dùng thuốc kéo dài, liều cao sẽ gây nguy cơ ức chế vỏ thượng thận của thai. Dùng trước khi chuyển dạ, glucocorticoid có tác dụng bảo vệ chống lại hội chứng suy hô hấp rất nguy hiểm cho trẻ đẻ non. Điều trị hen cho người mang thai nên phối hợp glucocorticoid, vì bản thân hen là một nguy cơ lớn đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Hydrocortison bài tiết qua sữa, gây nguy cơ cho trẻ nhỏ, thậm chí ngay cả với liều bình thường.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp

Cơ xương: Loãng xương, teo cơ.

Nội tiết: Hội chứng dạng Cushing ở một mức độ nào đó, chậm lớn ở trẻ em; không đáp ứng thứ phát của vỏ thượng thận và tuyến yên, đặc biệt trong thời gian stress, như khi bị chấn thương, phẫu thuật hoặc bị bệnh, tăng cân.

Ít gặp

Rối loạn tiêu hóa: Loét dạ dày tá tràng, chảy máu vết loét, loét ruột non...

Rối loạn tâm thần: Hưng phấn quá độ, lú lẫn, trầm cảm khi ngừng thuốc.

Hiểm gặp

Phản ứng ở da: Viêm da tiếp xúc, teo da, chậm lành sẹo.

Miễn dịch: Phản ứng miễn dịch, phản ứng dạng phản vệ kèm co thắt phế quản.

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn cơ hội gây bệnh với độc lực thấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem: 0,5%, 1%, 2,5%.

Gel: 0,5%, 1%.

Thuốc xức: 0,25%, 0,5%, 1%, 2,5%.

Thuốc mỡ: 0,25%, 1%, 2,5%.

Dung dịch (dùng ngoài): 0,5%, 1%, 2,5%.

Viên nén (uống): 5, 10, 20 mg.

Hỗn dịch hydrocortison acetat để tiêm: 25 mg/ml và 50mg/ml (tính theo dẫn chất acetat).

Dung dịch hydrocortison natri phosphat để tiêm: 50 mg/ml (tính theo hydrocortison).

Bột hydrocortison natri succinat để tiêm: 100 mg, 250 mg, 500 mg và 1 g (tính theo hydrocortison).

Thuốc được pha để tiêm bắp hay tĩnh mạch theo chỉ dẫn của nhà sản xuất, và nếu cần để truyền tĩnh mạch, thì pha loãng tiếp đến nồng độ 0,1 - 1 mg/ml bằng dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Đường dùng và liều lượng của hydrocortison và các dẫn chất tùy thuộc vào bệnh đang điều trị và đáp ứng của người bệnh. Liều lượng cho trẻ bé và trẻ em phải dựa trên mức độ nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng của người bệnh với thuốc hơn là chỉ dựa vào tuổi, thể trọng và diện tích cơ thể. Sau khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, nên giảm dần liều lượng đến liều thấp nhất để duy trì đáp ứng lâm sàng thỏa đáng. Nếu dùng thuốc trong thời gian dài, khi ngừng thuốc phải ngừng dần dần.

Liều lượng:

Liệu pháp thay thế (uống):

Suy thượng thận tiên phát mạn, suy thượng thận thứ phát: Liều thông thường: 20 mg uống sáng sớm và 10 mg uống buổi chiều, để bắt chước nhịp sinh học 24 giờ trong cơ thể.

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (hội chứng thượng thận - sinh dục): Liều uống thông thường: 0,6 mg/kg/ngày chia làm 2 hoặc 3 liều, cùng với fluorocortison acetat 0,05 - 0,2 mg/ngày.

Tình huống cấp cứu: Dùng thuốc tiêm hydrocortison tan trong nước:

Hen nặng cấp (trạng thái hen): Liều thông thường tiêm tĩnh mạch: 100 mg cho đến 500 mg hydrocortison, lặp lại 3 hoặc 4 lần trong 24 giờ, tùy theo mức độ nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng của người bệnh.

Trẻ em cho tới 1 năm tuổi: 25 mg; 1 - 5 tuổi: 50 mg; 6 - 12 tuổi: 100 mg.

Truyền dịch và điện giải khi cần để điều chỉnh bất cứ rối loạn chuyển hóa nào.

Cũng có thể tiêm bắp hydrocortison, nhưng đáp ứng có vẻ chậm hơn tiêm tĩnh mạch.

Sốc nhiễm khuẩn: Liều rất cao ban đầu tiêm tĩnh mạch 1 g, nhưng lợi ích còn chưa rõ ràng. Khi sốc nguy hiểm đến tính mạng, có thể tiêm 50 mg/kg ban đầu và tiêm lặp lại sau 4 giờ và/hoặc mỗi 24 giờ nếu cần. Liều pháp liều cao được tiếp tục đến khi tình trạng người bệnh ổn định và thường không nên tiếp tục dùng quá 48 - 72 giờ để tránh tăng natri huyết.

Sốc phản vệ: Bao giờ cũng phải tiêm adrenalin đầu tiên và sau đó có thể tiêm tĩnh mạch hydrocortison với liều 100 - 300 mg.

Suy thượng thận cấp: Liều đầu tiên 100 mg, lặp lại cách 8 giờ một lần. Liều này thường giảm dần trong 5 ngày để đạt liều duy trì 20 đến 30 mg/24 giờ.

Tiêm trong khớp: Tiêm hydrocortison acetat với liều 5 - 50 mg phụ thuộc vào kích thước của khớp.

Bôi tại chỗ: Kem, thuốc mỡ hoặc thuốc xoa có nồng độ từ 0,1 đến 2,5%: bôi 1 - 4 lần/ngày (bôi 1 lớp mỏng lên vùng bị bệnh).

10.2.4. Dexamethason (Thuốc độc bảng B)

Chỉ định

Liệu pháp không đặc hiệu bằng steroid, khi cần điều trị tích cực, như điều trị trạng thái hen, bệnh dị ứng nặng, phản ứng sau truyền máu, viêm thanh quản rít.

Dùng phối hợp với các cách điều trị khác trong phù não, trong sốc do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Phòng ngừa bằng steroid trong phẫu thuật khi dự trữ glucocorticoid được coi là không đủ, trừ suy vỏ tuyến thượng thận tiên phát (bệnh Addison).

Dùng dexamethason trước khi sinh trong chuyển dạ trước kỳ hạn (giữa 24 và 34 tuần) để thúc đẩy quá trình trưởng thành thai (ví dụ phổi, mạch máu não).

Liệu pháp hỗ trợ bằng dexamethason trong điều trị viêm màng não phế cầu.

Điều trị tại chỗ: Tiêm trong và quanh khớp ở người bệnh viêm khớp dạng thấp, thoái hóa xương khớp, viêm quanh khớp, viêm mủm lồi cầu. Còn được dùng tại chỗ trong một số trường hợp bệnh lý tai mũi họng, nhãn khoa, ngoài da.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dexamethason hoặc các hợp phần khác của chế phẩm; nhiễm nấm toàn thân, nhiễm virus tại chỗ hoặc nhiễm khuẩn lao, lậu chưa kiểm soát được bằng thuốc kháng khuẩn và khớp bị hủy hoại nặng.

Thận trọng

ở người bệnh nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn, phải đặc biệt chú ý và điều trị bằng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu là cần thiết trước tiên, do tác dụng ức chế miễn dịch nên dexamethason có thể gây nên những cơn kịch phát và lan rộng nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, người viêm màng não nhiễm khuẩn cần phải dùng dexamethason trước khi dùng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu để đề phòng viêm não do phản ứng với các mảnh xác vi khuẩn đã bị thuốc kháng khuẩn hủy diệt. ở người loãng xương, hoặc mới phẫu thuật ruột, loạn tâm thần, loét dạ dày tá tràng, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim, suy thận, lao, thì cần phải theo dõi chặt chẽ và điều trị tích cực các bệnh đó nếu cần phải dùng dexamethason.

Thời kỳ mang thai

Các glucocorticoid có khả năng gây quái thai ở động vật. Tuy nhiên, điều đó không hoàn toàn đúng với người. Thuốc có thể làm giảm trọng lượng nhau thai và trọng lượng thai nhi. Thuốc cũng có thể gây ức chế tuyến thượng thận ở trẻ sơ sinh nếu người mẹ dùng thuốc kéo dài. Dùng glucocorticoid trước khi đẻ non đã chứng minh có khả năng bảo vệ chống nguy cơ hội chứng suy hô hấp sơ sinh và bệnh loạn sản phổi - phế quản do đẻ non.

Thời kỳ cho con bú

Dexamethason vào sữa mẹ và có nguy cơ đối với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp

Rối loạn điện giải: Hạ kali huyết, giữ natri và nước gây tăng huyết áp và phù nề.

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng dạng Cushing, giảm bài tiết ACTH, teo tuyến thượng thận, giảm dung nạp glucid, rối loạn kinh nguyệt.

Cơ xương: Teo cơ hồi phục, loãng xương, gãy xương bệnh lý, nứt đốt sống, hoại tử xương vô khuẩn.

Tiêu hóa: Loét dạ dày tá tràng, loét chảy máu, loét thủng, viêm tụy cấp.

Da: Teo da, ban đỏ, bầm máu, rậm lông.

Thần kinh: Mất ngủ, sáng khoái.

Ít gặp

Quá mẫn, đôi khi gây choáng phản vệ, tăng bạch cầu, huyết khối tắc mạch, tăng cân, ngon miệng, buồn nôn, khó ở, nấc, áp xe vô khuẩn.

Triệu chứng và các dấu hiệu ngừng thuốc: Giảm quá nhanh liều thuốc sau khi điều trị kéo dài có thể dẫn tới suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và chết. Ngừng thuốc đôi khi giống như tái phát bệnh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Còn ngọt: 0,1 mg/ml.

Viên nén: 0,5 mg, 0,75 mg, 4 mg.

Dung dịch tiêm dexamethason natri phosphat: 4 mg/ml tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm vào khớp, tiêm vào thương tổn, tiêm vào mô mềm.

Dung dịch tiêm dexamethason natri phosphat 24 mg/ml, chỉ dùng tiêm tĩnh mạch.

Hỗn dịch tiêm dexamethason acetat 8 mg/ml, chỉ dùng tiêm bắp, tiêm vào khớp, tiêm vào thương tổn, tiêm vào mô mềm. Tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch.

Thuốc tra mắt: Dung dịch dexamethason natri phosphat 0,1%. Thuốc mỡ 0,05%.

Thuốc tai - mũi - họng: Dung dịch nhỏ tai 0,1%, dung dịch phun mũi 0,25%.

Thuốc dùng ngoài da: Kem dexamethason natri phosphat 1 mg/1 g.

Thuốc phun 10 mg/25 g.

Chú ý:

Hàm lượng và liều lượng của dexamethason natri phosphat được tính theo dexamethason phosphat; 4 mg dexamethason phosphat tương ứng với 3,33 mg dexamethason base.

Hàm lượng và liều lượng của dexamethason acetat được tính theo dexamethason base.

Liều lượng và cách dùng

Hoạt tính chống viêm của 750 microgam dexamethason tương đương vào khoảng 5 mg prednisolon

Dexamethason: Viên, còn ngọt, dung dịch hoặc dung dịch đậm đặc.

Liều ban đầu người lớn: Uống 0,75 - 9 mg/ngày, tùy theo bệnh và thường chia làm 2 - 4 liều.

Trẻ em: Uống 0,024 - 0,34 mg/kg/ngày, hoặc 0,66 - 10 mg/m²/ngày chia làm 4 liều.

Dexamethason acetat: Tiêm bắp, trong khớp, trong tổn thương hoặc trong mô mềm.

Không tiêm bắp khi cần có tác dụng ngay và ngắn.

Liều tiêm bắp ban đầu thông thường ở người lớn: 8 - 16 mg. Nếu cần, có thể cho thêm liều cách nhau 1 - 3 tuần.

Tiêm trong tổn thương: Liều thông thường là 0,8 - 1,6 mg/nơi tiêm.

Tiêm trong khớp hoặc mô mềm: Liều thường dùng 4 - 16 mg, tùy theo vị trí vùng bệnh và mức độ viêm. Liều có thể lặp lại, cách nhau 1 - 3 tuần.

Liều dexamethason acetat cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

Dexamethason natri phosphat: Hít qua miệng, tiêm trong khớp, trong bao hoạt dịch, trong tổn thương mô mềm, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

Khi truyền tĩnh mạch, thuốc có thể được hòa loãng trong dung dịch tiêm dextrose hoặc natri clorid.

Liều lượng dexamethason natri phosphat được tính theo dexamethason phosphat.

Liều tiêm bắp hoặc tĩnh mạch tùy thuộc vào bệnh và đáp ứng của người bệnh, nhưng thường trong phạm vi từ 0,5 đến 24 mg/ngày.

Trẻ em có thể dùng 6 - 40 microgam/kg hoặc 0,235 - 1,2 mg/m², tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, 1 hoặc 2 lần/ngày.

Sốc (do các nguyên nhân):

Liều 1 - 6 mg/kg dexamethason phosphat tiêm tĩnh mạch 1 lần hoặc 40 mg tiêm tĩnh mạch cách nhau 2 - 6 giờ/lần, nếu cần. Một cách khác, lúc đầu tiêm tĩnh mạch 20 mg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 3 mg/kg/24 giờ. Liều pháp liều cao phải được tiếp tục cho tới khi người bệnh ổn định và thường không được vượt quá 48 - 72 giờ.

Phù não:

Tiêm tĩnh mạch 10 mg dexamethason phosphat, tiếp theo tiêm bắp 4 mg cách nhau 6 giờ/lần, cho tới khi hết triệu chứng phù não. Đáp ứng thường rõ trong vòng 12 - 24 giờ và liều lượng có thể giảm sau 2 - 4 ngày và ngừng dần trong thời gian từ 5 - 7 ngày. Khi có thể, thay tiêm bắp bằng uống dexamethason (1 - 3 mg/lần, uống 3 lần mỗi ngày). Đối với người bệnh có u não không mổ được hoặc tái phát, liều duy trì dexamethason phosphat 2 mg, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 2 hoặc 3 lần mỗi ngày, có thể có hiệu quả làm giảm triệu chứng tăng áp lực nội sọ.

Đề phòng mất thính lực và di chứng thần kinh trong viêm màng não do H. influenzae hoặc phế cầu: 0,15 mg/kg dexamethason phosphat, tiêm tĩnh mạch 4 lần/ngày, tiêm cùng lúc hoặc trong vòng 20 phút trước khi dùng liều kháng sinh đầu tiên và tiếp tục trong 4 ngày.

Dự phòng hội chứng suy thở ở trẻ sơ sinh:

Tiêm bắp cho mẹ, bắt đầu ít nhất 24 giờ hoặc sớm hơn (tốt nhất 48 - 72 giờ) trước khi chuyển dạ đẻ sớm: 6 mg cách nhau 12 giờ/lần, trong 2 ngày.

Bệnh dị ứng: Dị ứng cấp tính tự ổn định hoặc đợt cấp tính của dị ứng mạn.

Ngày đầu, tiêm bắp dexamethason phosphat 4 - 8 mg; ngày thứ 2 và 3, uống dexamethason 3 mg chia làm 2 liều; ngày thứ tư, uống 1 mg chia làm 2 liều; ngày thứ năm và sáu, uống mỗi ngày 1 liều duy nhất 0,75 mg, sau đó ngừng.

Bệnh do viêm:

Tiêm trong khớp: Khớp gối 2 - 4 mg. Khớp nhỏ hơn: 0,8 - 1 mg. Bao hoạt dịch: 2 - 3 mg. Hạch: 1 - 2 mg. Bao gân: 0,4 - 1 mg. Mô mềm: 2 - 6 mg. Có thể tiêm lặp lại cách 3 - 5 ngày/lần (bao hoạt dịch) hoặc cách 2 - 3 tuần/lần (khớp).

Nguyên tắc chung: Liệu dùng cần thay đổi tùy theo từng người bệnh, dựa trên bệnh tật và đáp ứng của người bệnh. Để giảm thiểu các tác dụng phụ, nên dùng liều nhỏ nhất có hiệu quả điều trị.

Chứng suy thượng thận thứ cấp vì thuốc, có thể do ngừng thuốc quá nhanh, và có thể được hạn chế bằng cách giảm liều từ từ sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng tùy thuộc vào liệu dùng, thời gian điều trị, nhưng vẫn có thể còn tồn tại nhiều tháng sau khi đã ngừng thuốc.

Đối với các thuốc dùng tại chỗ như cho mắt, tai mũi họng, ngoài da ... cần xem kỹ hướng dẫn sử dụng của từng chế phẩm.

Bài 11. SỬ DỤNG THUỐC CHUYÊN KHOA

Mục tiêu:

Liệt kê được các thuốc thường dùng trong nhãn khoa sản khoa.

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của các thuốc nhãn khoa, sản khoa.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

11.1. Thuốc nhãn khoa

Thuốc chống nhiễm khuẩn: Thuốc điều trị các bệnh mắt thường dùng dưới dạng dung dịch nhỏ mắt và mỡ tra mắt. Những thuốc này khi được phát phải vô khuẩn. Trong khi sử dụng, chú ý tránh ô nhiễm, lúc tra không để chạm đầu lọ hoặc đầu tuýp vào mắt hoặc các vùng khác. Khi tra thuốc, kéo nhẹ mí dưới, mắt ngược lên trên, nhỏ một giọt vào túi cùng đồ dưới, nhắm mắt khoảng 1 – 2 phút để thuốc lan đều. Với thuốc mỡ bóp một lượng nhỏ (một dải khoảng 1 cm) tra như trên. Chớp mắt để thuốc tản ra đều. Nếu phải dùng hai loại thuốc tra mắt khác nhau, nên tra cách nhau 5 phút. Khi tra thuốc nhỏ mắt, có thể xảy ra hấp thu đường toàn thân, có thể giảm thiểu bằng cách dùng một ngón tay ép vào túi lệ ở góc trong của mắt ít nhất một phút sau khi tra để chặn không cho thuốc qua ống lệ – mũi. Khi tra thuốc, nhìn có thể mờ trong một thời gian ngắn. Chờ cho mắt sáng trở lại trước khi làm những công việc đòi hỏi kỹ năng như lái xe, hoặc vận hành máy. Viêm mí mắt, viêm kết mạc, viêm giác mạc và viêm nội nhãn là các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính thường gặp ở mắt và có thể điều trị tại chỗ. Tuy nhiên trong một số trường hợp, như viêm kết mạc do lậu cầu, có thể phải điều trị thuốc kháng khuẩn theo cả hai đường tại chỗ và toàn thân. Viêm mí mắt và viêm kết mạc thường do tụ cầu, còn viêm giác mạc và viêm nội nhãn có thể do vi khuẩn, virus hoặc nấm. Viêm mí mắt do vi khuẩn, được điều trị bằng thuốc mỡ hoặc thuốc nhỏ mắt kháng khuẩn. Mặc dù hầu hết các trường hợp viêm kết mạc cấp do vi khuẩn có thể bình phục tự nhiên, nhưng dùng thuốc kháng khuẩn sẽ rút ngắn được quá trình bệnh và phòng ngừa được biến chứng. Viêm kết mạc cấp do nhiễm khuẩn được điều trị bằng dung dịch thuốc nhỏ mắt kháng khuẩn vào ban ngày, và thuốc mỡ tra mắt vào ban đêm. Nếu đáp ứng kém, có thể là viêm kết mạc dị ứng hoặc do virus. Viêm giác mạc cần phải được thầy thuốc chuyên khoa điều trị ngay. Gentamicin là một kháng sinh aminoglycosid có phổ diệt khuẩn rộng, tác dụng đặc biệt chống *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoea* và các vi khuẩn khác liên quan đến viêm mí mắt hoặc viêm kết mạc. Dùng tại chỗ cũng có thể dẫn đến hấp thu toàn thân và tác dụng không mong muốn. Idoxuridin là một thuốc kháng virus dùng trong điều trị viêm giác mạc do Herpes simplex. Thuốc có tác dụng khi mới nhiễm ở biểu mô. Những trường hợp này có thể đáp ứng với điều trị trong vòng một tuần và bình phục hoàn toàn trong 1 – 2 tuần.

Cần phải nhỏ thuốc thường xuyên để duy trì nồng độ cao và điều trị đạt kết quả tốt; tuy nhiên nếu trong vòng 7 ngày không thấy đỡ, thì phải ngừng thuốc và chỉ định cách điều trị thay thế. Điều trị toàn thân với các thuốc kháng virus, như aciclovir, xem Mục 6.7. Bạc nitrat là một thuốc kháng khuẩn dùng tại chỗ. Thuốc có tác dụng do làm tủa các protein của vi khuẩn bằng các ion bạc. Thuốc dùng ở dạng dung dịch 1% để phòng ngừa viêm mắt do lậu cầu ở trẻ sơ sinh. Tetracyclin là một kháng sinh phổ rộng có tác dụng chống nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm bao gồm *N. gonorrhoea* và phần lớn các *Chlamydia*, *Rickettia*, *Mycoplasma* và xoắn khuẩn. Tetracyclin tra mắt được dùng trong viêm mi mắt, viêm kết mạc và viêm giác mạc do các vi khuẩn nhạy cảm. Tetracyclin cũng được dùng trong điều trị mắt hột do *Chlamydia trachomatis* và phòng ngừa viêm kết mạc ở trẻ sơ sinh do *N. gonorrhoea* và *C. trachomatis*.

Thuốc tê: Thuốc tê tra mắt được dùng cho những thủ thuật đơn giản về mắt và những tiểu phẫu thuật ở giác mạc và kết mạc. Tetracain, có dưới dạng dung dịch 0,5% nhỏ mắt; gây tê nhanh và kéo dài 15 phút hoặc lâu hơn. Không khuyến cáo dùng tetracain kéo dài hoặc không có sự giám sát.

Thuốc trị Glôcôm: Glôcôm thường kết hợp với tăng nhãn áp và tổn thương dây thần kinh thị giác có thể dẫn đến mù. Tăng nhãn áp hầu hết là do giảm lưu lượng thoát của thủy dịch, còn lưu lượng vào vẫn không đổi. Bệnh phổ biến nhất là glôcôm góc mở mạn tính, nhãn áp tăng dần và bệnh thường không có triệu chứng cho đến khi tiến triển muộn. Ngược lại glôcôm góc đóng thường xảy ra như một tình trạng cấp cứu do tăng nhanh nhãn áp; nếu chậm điều trị, glôcôm góc đóng mạn tính có thể phát triển.

Các thuốc dùng trong điều trị glôcôm làm hạ nhãn áp bằng nhiều cơ chế khác nhau bao gồm giảm tiết thủy dịch bởi thể mi hoặc tăng thoát thể dịch bằng cách mở mạng lưới bè. Thuốc điều trị glôcôm gồm có loại tra tại chỗ thuốc chẹn beta (đối kháng thụ thể beta – adrenergic), thuốc co đồng tử, hoặc thuốc giống thần kinh giao cảm như epinephrin; có thể dùng một chất ức chế carbonic anhydrase đường toàn thân làm thuốc hỗ trợ.

Timolol là một thuốc chẹn beta không chọn lọc, làm giảm tiết thủy dịch. Thuốc chẹn beta thường là thuốc được lựa chọn để điều trị khởi đầu và điều trị duy trì đối với glôcôm góc mở mạn tính. Nếu cần phải giảm nhãn áp hơn nữa, có thể dùng một thuốc co đồng tử hoặc một thuốc giống thần kinh giao cảm hoặc một thuốc ức chế carbonic anhydrase (theo đường toàn thân) kèm với timolol. Trong glôcôm góc đóng, không dùng đơn độc timolol mà phải kèm với một thuốc co đồng tử. Vì hấp thu đường toàn thân có thể xảy ra, nên thuốc nhỏ mắt chẹn beta phải được sử dụng thận trọng ở một số người. Thuốc co đồng tử như pilocarpin, thông qua tác dụng thần kinh đối giao cảm, làm co cơ thắt đồng tử và cơ mi và mở mạng lưới bè. Thuốc này được dùng đơn độc trong glôcôm góc mở mạn hoặc nếu cần thiết, dùng kèm với một thuốc chẹn beta hoặc epinephrin hoặc một chất ức chế carbonic anhydrase (dùng theo đường toàn thân).

Pilocarpin dùng kèm với acetazolamid (theo đường toàn thân) trong cơn cấp glôcôm góc đóng trước phẫu thuật; tuy nhiên không nên dùng pilocarpin sau phẫu thuật vì có nguy cơ tạo thành dính mống mắt sau. Hấp thu đường toàn thân khi nhỏ mắt pilocarpin có thể xảy ra tác dụng phụ muscarinic.

Thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm epinephrin (adrenalin) có lẽ tác dụng bằng cách làm giảm tốc độ sản sinh thủy dịch và tăng thoát lưu thông qua mạng lưới bè. Epinephrin thường được dùng kèm với một thuốc co đồng tử, hoặc một thuốc chặn beta hoặc một chất ức chế carbonic anhydrase (đường toàn thân) trong điều trị glôcôm góc mở mạn tính; tuy nhiên vì epinephrin cũng là thuốc giãn đồng tử, nên thuốc này chống chỉ định trong glôcôm góc đóng trừ khi đã tiến hành cắt bỏ mống mắt.

Acetazolamid ức chế enzym carbonic anhydrase trong mắt nên làm giảm sản sinh thủy dịch; do đó làm giảm nhãn áp. Thuốc dùng đường toàn thân như một thuốc hỗ trợ trong glôcôm góc mở mạn tính mà không đáp ứng với điều trị bằng các thuốc chống glôcôm dùng tại chỗ. Bình thường không khuyến cáo điều trị kéo dài với acetazolamid, nhưng nếu cách điều trị này không thể tránh được, thì phải theo dõi công thức máu và nồng độ các chất điện giải trong huyết tương. Acetazolamid cũng được sử dụng là một phần trong điều trị cấp cứu đối với cơn cấp glôcôm góc đóng; tuy vậy không được dùng thuốc này trong glôcôm góc đóng mạn tính vì có thể che lấp sự xấu đi của bệnh.

11.2. Thuốc dùng trong sản khoa

Thuốc có thể dùng để làm thay đổi co bóp cơ tử cung. Các thuốc này gồm có: các thuốc thúc sanh (oxytocin) dùng để kích thích tử cung co bóp, cả trong lúc chuyển dạ và điều trị xuất huyết sau sinh; và các thuốc chủ vận adrenergic dùng để làm thư giãn tử cung, ngăn chuyển dạ sớm. Xuất huyết sau sinh: Ergometrin và oxytocin có tác dụng khác nhau trên tử cung. Oxytocin dùng với liều vừa phải gây các cơn co toàn thể chậm kèm theo giãn cơ hoàn toàn giữa cơn co tử cung; ergometrin gây các cơn co nhanh hơn chồng lên trên cơn co cứng. Cả hai thuốc dùng với liều cao gây cơn co cứng liên tục. Hiện nay oxytocin được khuyến cáo dùng trong xuất huyết sau sinh và sau sảy thai, vì tác dụng ổn định hơn ergometrin. Tuy nhiên có thể dùng ergometrin nếu không có oxytocin sẵn hoặc trong tình trạng cấp cứu.

BÀI 12: VITAMIN, CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI CHÍNH VÀ CÁC DỊCH TRUYỀN

Mục tiêu:

Liệt kê được các thuốc vitamin và điện giải.

Trình bày được chỉ định, chống chỉ định của các vitamin thường dùng, các dịch truyền thông dụng.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

12.1. VITAMIN

Vitamin là những hợp chất hữu cơ mà tế bào người và động vật không thể tự tổng hợp (trừ vitamin D), có mặt trong thức ăn với số lượng nhỏ, nhưng rất cần thiết cho một số phản ứng chuyển hóa giúp duy trì sự phát triển và sự sống bình thường, khi thiếu hụt sẽ gây nên bệnh lý đặc hiệu. Tùy theo giới và giai đoạn phát triển của cơ thể, nhu cầu vitamin rất khác nhau. Có thể gặp thừa hoặc thiếu vitamin. Sự thiếu hụt vitamin do nhiều nguyên nhân. Dựa vào tính chất hòa tan trong nước hay dầu các vitamin được xếp thành 2 nhóm:

Các vitamin tan trong dầu: vitamin A, D, E, K thải trừ chậm, thừa sẽ gây nên bệnh lý thừa vitamin.

Các vitamin tan trong nước: vitamin nhóm B (B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₈, B₉, B₁₂) và vitamin C thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể, nhưng nếu dùng liều cao cũng gây nên ngộ độc.

12.1.1. CÁC VITAMIN TAN TRONG DẦU

Vitamin A: Vitamin A có 3 dạng: retinol, retinal và acid retionic. Có 3 tiền vitamin A: α , β , γ caroten.

Vai trò sinh lý

Trên thị giác: Vitamin A chủ yếu là retinol và retinal đóng vai trò quan trọng trong hoạt động của thị giác. Thiếu vitamin A sẽ gây ra bệnh quáng gà, khô mắt, loét giác mạc. Acid retinoic không có tác dụng trên thị giác.

Trên biểu mô và tổ chức da: Đặc biệt acid retinoic kích thích biệt hóa tế bào biểu mô, sinh tiết nhầy, ức chế sự sừng hóa tế bào biểu mô. Người thiếu vitamin A dễ bị mẫn cảm với các chất gây ung thư và các tế bào nền của biểu mô ở những vùng khác nhau tăng sản rõ rệt và giảm khả năng biệt hóa.

Trên chức năng miễn dịch: Vitamin A tăng sức đề kháng của cơ thể. Thiếu vitamin A kích thích của tổ chức lympho thay đổi.

Chỉ định: Bệnh khô mắt, quáng gà, trẻ chậm lớn dễ mắc các bệnh nhiễm trùng, suy dinh dưỡng, bệnh Kwashiorkor. Bệnh trứng cá, da, tóc, móng khô, bệnh á sùng, bệnh vẩy nến, các vết

thương, vết bang. Hỗ trợ trong điều trị ung thư da, cổ tử cung, đại tràng, phổi và phòng -chống lão hoá .

Chế phẩm và liều dùng: Viên nang, viên nén 5000 ; 50000 đơn vị. Viên nang dầu cá chứa lượng vitamin A khác nhau tùy từng chế phẩm và thường dao động từ 200-800 đơn vị. Uống 5000 đơn vị mỗi ngày hoặc cách 10 - 15 ngày uống 50.000 đơn vị.

Phụ nữ có thai uống dưới 2500 đơn vị/ ngày.

Vitamin D: Vitamin D₁ là hỗn hợp chống còi xương, tên mang tính chất lịch sử. Ergocalciferol (D₂) có nguồn gốc tổng hợp thường được dùng trong điều trị. Cholecalciferol (D₃) có nguồn gốc tự nhiên có thể chiết xuất từ dầu gan cá và một số cây họ cà hoặc cơ thể tự tổng hợp dưới tác dụng của tia cực tím. Vitamin D được coi như một hormon vì được tổng hợp ở dưới da đi vào máu đến cơ quan đích tạo nên tác dụng thông qua receptor đặc hiệu; hoạt tính enzym hydroxylase xúc tác cho quá trình chuyển hóa vitamin D tạo thành chất có hoạt tính được điều hòa theo cơ chế điều khiển ngược thông qua nồng độ ion calci trong máu. Vitamin D₂ và D₃ dễ bị phân huỷ bởi ánh sáng, oxy, acid.

Vai trò sinh lý: Tăng hấp thu calci ở ruột và tái hấp thu calci ở ống thận do kích thích tăng sinh các carrier vận chuyển calci. Phối hợp với hormon cận giáp điều hòa nồng độ calci trong máu. Tăng tích tụ calci trong xương, giảm bài tiết phosphat và giúp chuyển phosphat hữu cơ thành phosphat vô cơ. Oxy hóa citrat giúp cho sự hòa tan phức hợp calci và điều hòa nồng độ calci.

Chỉ định: Phòng và chống còi xương ở trẻ em, phòng và chống loãng xương, nhuyễn xương ở người lớn, người gãy xương lâu lành; Phòng và chống co giật trong suy cận giáp; Hội chứng Fanconi.

Chế phẩm và liều dùng: Một đơn vị quốc tế vitamin D bằng 25 nanogram ergocalciferol hoặc colecalciferol. Hiện nay có nhiều chế phẩm dạng viên nang, viên nén, dung dịch uống hoặc tiêm bắp chứa ergocalciferol, colecalciferol, alfacalcidol, calcitriol, hoặc dihydrotachysterol hàm lượng khác nhau. Phòng bệnh (trẻ em): uống 500 - 1000 đơn vị/ ngày hoặc cách 6 tháng uống liều duy nhất

200.000 đơn vị. Điều trị còi xương: uống 10.000 - 20.000 đơn vị (chia 3 lần/ ngày). Người lớn uống 400 -800 đơn vị/ ngày. Chống co giật do suy cận giáp: uống hoặc tiêm bắp 50. 000- 200.000 đơn vị/ ngày. Tuần dùng 2 lần.

Vitamin E: Vitamin E có nhiều trong các hạt ngũ cốc, lúa mì, ngô, đậu, giá đỗ, dầu lạc, dầu olive, rau xanh, gan, mỡ, bơ, lòng đỏ trứng, bị từ từ mất tác dụng trong không khí, tia cực tím, nhiệt độ cao, FeCl₃ và peroxid.

Vai trò sinh lý

Tăng sản xuất tinh trùng và khả năng thụ thai, làm tổ của trứng đã thụ thai.

Ngăn cản sự tạo thành gốc tự do, làm vững bền màng tế bào đặc biệt khi có mặt vitamin C. Tăng hấp thu và dự trữ vitamin A, nhưng lại làm giảm một số triệu chứng của sự thừa vitamin A.

Chỉ định: Doạ xảy thai, phụ nữ bị xảy thai liên tiếp, vô sinh; teo cơ; thiếu máu, tan máu, bệnh xơ cứng bì ở trẻ em và lipid máu cao; chống lão hóa; cận thị tiến triển do giảm sự oxy hoá của β -caroten.

Chế phẩm: Viên nang: 200, 400, và 600 mg; viên nén hoặc viên bao đường: 10, 50, 100 và 200 mg; Ống tiêm: 30, 50, 100 hoặc 300 mg/ml.

Liều lượng: Thuốc có thể uống hoặc tiêm bắp. Liều thường dùng cho người có biểu hiện thiếu hụt cao gấp 4- 5 lần nhu cầu hoặc 40-50 mg/ngày.

12.1.2. CÁC VITAMIN TAN TRONG NƯỚC

Vitamin B1 (thiamin, Aneurin)

Chỉ định:

Bệnh tê phù Beri- Beri

Viêm đau dây thần kinh, đặc biệt ở người nghiện rượu, phụ nữ có thai.

Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, khó tiêu, ỉa chảy kéo dài, viêm loét đại tràng.

Bệnh tim mạch, người có chế độ nuôi dưỡng nhân tạo và nhược cơ.

Liều dùng:

Trung bình người lớn uống 0,04- 0,1g/ ngày hoặc tiêm bắp 0,05 g/ ngày.

Liều cao 0,1- 1,0g/ ngày (chia 2- 3 lần) dùng để điều trị viêm dây thần kinh, đau khớp, đau mình mẩy.

Khi nhu cầu sử dụng glucid tăng thì cần tăng liều lượng thiamin. Cứ 1000 calo có nguồn từ glucid cần 0,5 mg thiamin.

Không tiêm trực tiếp vitamin B₁ vào tĩnh mạch gây shock có thể dẫn đến tử vong. Có thể pha 100 mg thiamin trong 1 lít dung dịch glucose để nhỏ giọt tĩnh mạch.

Vitamin B₂ (Riboflavin): Có màu vàng và có mặt trong hầu hết các thực phẩm, vi khuẩn ở ruột có khả năng tổng hợp vitamin B₂. Ít tan trong nước hơn các vitamin nhóm B khác và dễ bị phân huỷ trong môi trường nước và base, là thành phần cấu tạo nên Flavomononucleotid (FMN) và Flavoadenindinucleotid (FAD). Ít gặp thiếu hụt riêng rẽ vitamin B₂. Ở những người nuôi dưỡng nhân tạo, viêm da, niêm mạc, thiếu máu và rối loạn thị giác có thể uống vitamin B₂ (5- 10 mg/ ngày).

Vitamin C (acid ascorbic)

Chỉ định:

- Phòng và điều trị bệnh Scorbut, chảy máu do thiếu vitamin C.
- Tăng sức đề kháng trong nhiễm trùng, nhiễm độc, thai nghén.
- Thiếu máu, dị ứng và người nghiện rượu, nghiện thuốc lá.

Liều dùng:

- Uống trung bình 0,2- 0,5g/ ngày, nên chia liều nhỏ uống nhiều lần trong ngày.
- Tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch không vượt quá 1g/ ngày. Chú ý có thể gặp shock khi tiêm, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch.
- Trẻ em dùng một nửa liều người lớn.

12.2. CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI CHÍNH VÀ CÁC DỊCH TRUYỀN

Natri: Giữ vai trò sống còn: duy trì nồng độ và thể tích dịch *ngoài* tế bào. Na^+ là ion chủ yếu ở ngoài tế bào, vì vậy rối loạn Na^+ bao giờ cũng kèm theo rối loạn nước. Giữ tính kích thích và dẫn truyền thần kinh - cơ do duy trì hiệu thế hoạt động giữa trong và ngoài tế bào. Duy trì thăng bằng base acid. Điều hòa Na trong cơ thể do hormon vỏ thượng thận aldosteron (tái hấp thu Na^+ và thải K^+ , H^+ qua ống thận) và hormon vasopressin (hay ADH, hormon chống bài niệu) của tuyến hậu yên. Natri máu bình thường là 137 - 147 mEq/L

Kali: Đảm bảo hiệu thế màng, tính chịu kích thích của thần kinh - cơ. Trên cơ tim, K^+ làm giảm lực co bóp, giảm tính chịu kích thích và giảm dẫn truyền. Tác dụng đối kháng với Ca^{++} và glycosid, tim. Tham gia vào điều hòa acid - base

Calci: Tạo xương, răng dưới dạng calci phosphate; Co cơ, dẫn truyền thần kinh, bài xuất của các tuyến tiết; Đông máu; Tính thấm của màng tế bào

Dextran: Là chất trùng phân có trọng lượng phân tử rất cao, được tạo ra từ glucose dưới tác động của vi khuẩn *Leuconostoc mesenteroides*.

Dung dịch điện giải

Có 5 loại hay dùng

<i>Loại dung dịch</i>	<i>Nồng độ (mmol/ L)</i>				
	Na^+	K^+	Cl^-	Ca^{2+}	<i>Lactat</i>
NaCl 0,9%	154		154		
Ringer	147	4	156	5	
Ringer lactat	130	4	112	1,82	28
NaCl 10%	1.709		1.709		
NaCl 20%	3,419		3,419		

BÀI 13. QUI CHẾ THUỐC ĐỘC, THUỐC GÂY NGHIỆN, THUỐC HƯỚNG TÂM THẦN, NHÃN THUỐC.

Mục tiêu:

Trình bày được quy trình quản lý, sử dụng các thuốc độc, gây nghiện, hướng thần, tiền chất.

Thực hiện hướng dẫn dùng thuốc an toàn.

13.1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc gây nghiện là thuốc nếu sử dụng kéo dài có thể dẫn tới nghiện, được quy định tại danh mục thuốc gây nghiện do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành và phù hợp với các điều ước quốc tế mà Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam là thành viên.

Thuốc hướng tâm thần là thuốc có tác dụng trên thần kinh trung ương, nếu sử dụng không đúng có khả năng lệ thuộc vào thuốc, được quy định tại danh mục thuốc hướng tâm thần do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành và phù hợp với các điều ước quốc tế mà Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam là thành viên.

13.2. QUẢN LÝ THUỐC GÂY NGHIỆN, THUỐC HƯỚNG TÂM THẦN, TIỀN CHẤT DÙNG LÀM THUỐC VÀ THUỐC PHÓNG XẠ

Thuốc thuộc danh mục phải kiểm soát đặc biệt: Thuốc gây nghiện, thuốc hướng tâm thần, tiền chất dùng làm thuốc và thuốc phóng xạ là những loại thuốc thuộc danh mục phải kiểm soát đặc biệt. Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành danh mục thuốc phải kiểm soát đặc biệt phù hợp với điều ước quốc tế mà Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam là thành viên.

Điều kiện kinh doanh, sử dụng thuốc thuộc danh mục phải kiểm soát đặc biệt: Cơ sở kinh doanh, pha chế, cấp phát thuốc thuộc danh mục phải kiểm soát đặc biệt phải đáp ứng các điều kiện kinh doanh thuốc theo quy định của Chính phủ. Việc nhập khẩu, xuất khẩu và vận chuyển thuốc thuộc danh mục phải kiểm soát đặc biệt được thực hiện theo quy định của pháp luật. Thuốc thuộc danh mục phải kiểm soát đặc biệt được sử dụng cho mục đích phòng bệnh, chữa bệnh, chẩn đoán bệnh, điều chỉnh chức năng sinh lý cơ thể và nghiên cứu khoa học và không được sử dụng cho mục đích khác.

Trách nhiệm của cơ sở kinh doanh, pha chế, cấp phát thuốc thuộc danh mục phải kiểm soát đặc biệt: Cơ sở kinh doanh, pha chế và cấp phát thuốc thuộc danh mục phải kiểm soát đặc biệt có trách nhiệm: a) Báo cáo định kỳ hoặc đột xuất cho cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền; b) Lưu giữ chứng từ, tài liệu có liên quan cho từng loại thuốc sau khi thuốc hết hạn sử dụng ít nhất là hai năm.

Việc hủy thuốc thuộc danh mục phải kiểm soát đặc biệt được thực hiện theo đúng trình tự, thủ tục quy định và tuân theo quy định của pháp luật.