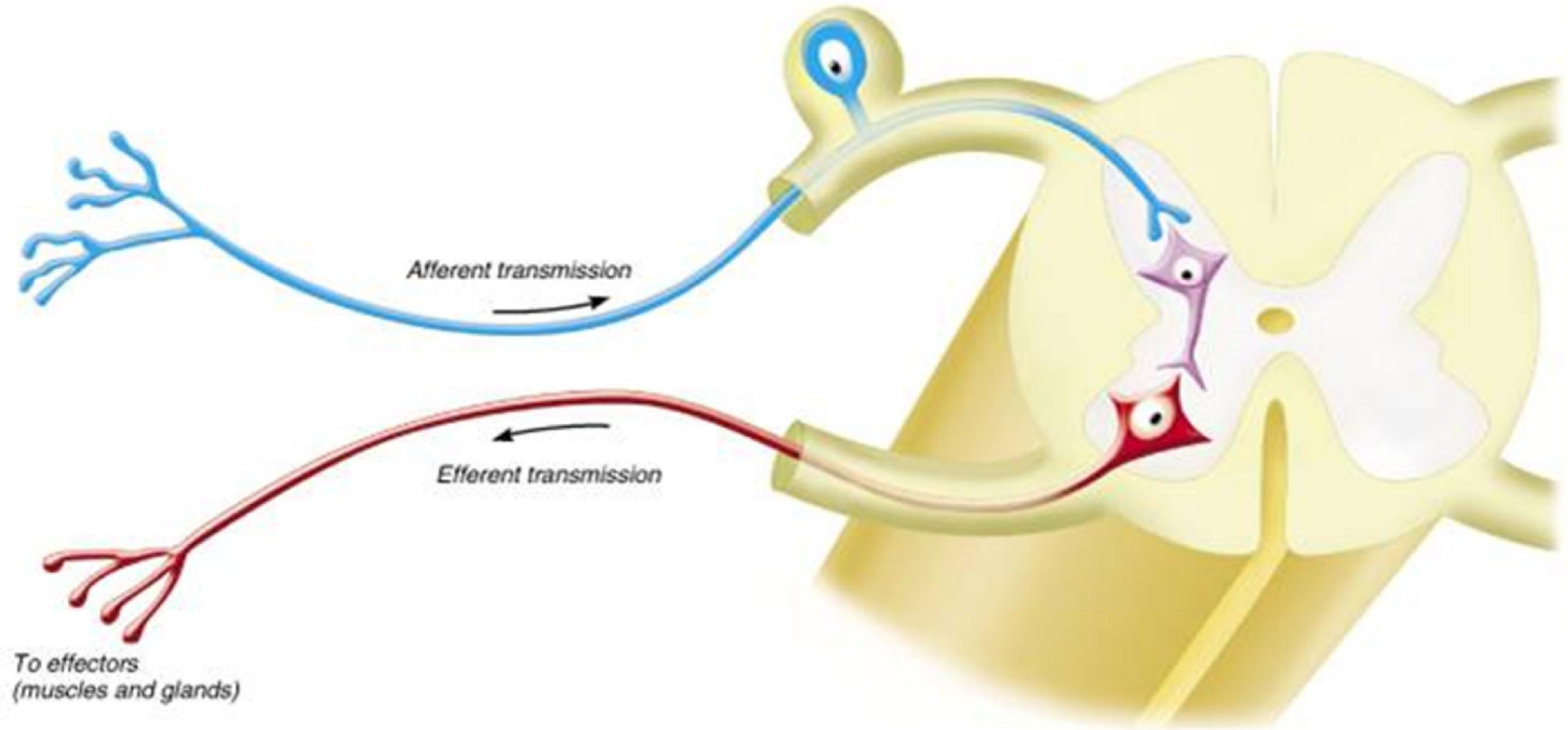


THUỐC TÊ

BÀI GIẢNG DƯỢC LÝ HỌC
ThS.Ds Nguyễn Hoài Nam
nguyenhoainam@duocsaigon.com

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



CÁC CÁCH GÂY TÊ

- **Gây tê bề mặt** (*surface anesthesia*)
- **Gây tê thâm nhiễm** (*infiltration anesthesia*)
- **Gây tê dẫn truyền** (*conduction anesthesia*)
- **Gây tê tủy sống** (*Spinal anesthesia*)
- **Gây tê ngoài màng cứng** (*Epidural anesthesia*)

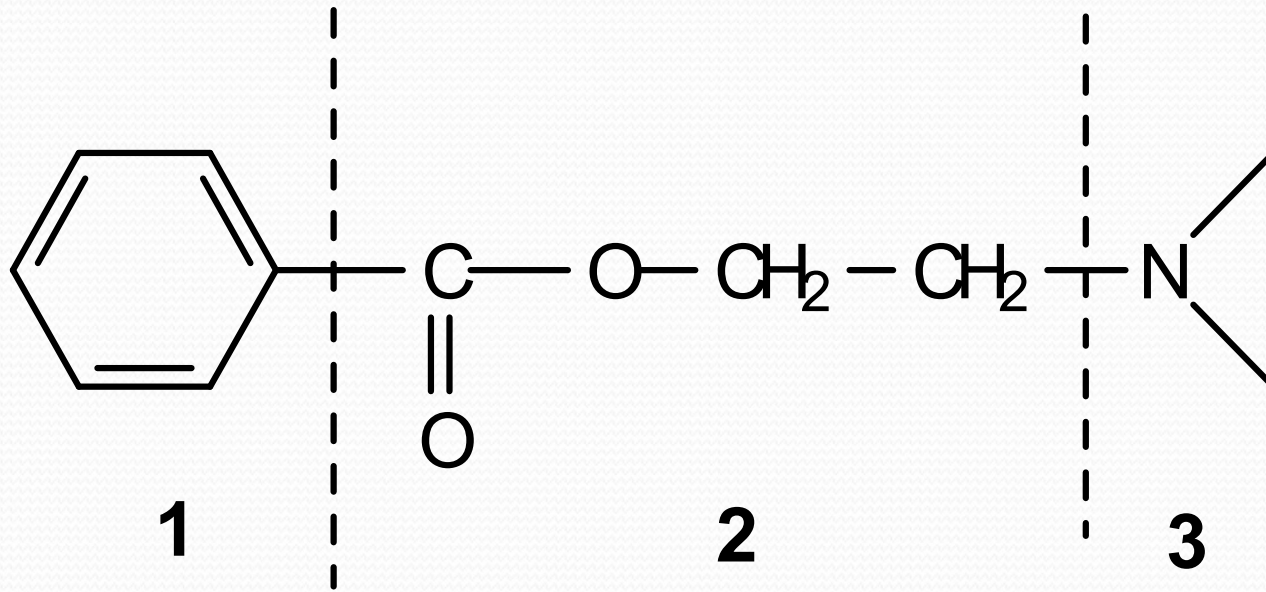
Gây tê tủy sống và gây tê ngoài màng cứng đều là gây tê dẫn truyền ở mức độ sâu, thường dùng trong sản khoa, phẫu thuật chi dưới, vùng bụng, mông...

- **Gây tê vùng đường tĩnh mạch** (*intravenous regional anesthesia*)

TIÊU CHUẨN CỦA 1 THUỐC TÊ LÝ TƯỞNG

1. Ở liều điều trị độc tính toàn thân thấp
2. Khởi đầu nhanh, thời gian tác dụng đủ dài
3. Tan trong nước và ổn định
4. Không bị phân hủy bởi nhiệt
5. Có hiệu lực khi tiêm hoặc tiếp xúc với niêm mạc
6. Hồi phục hoàn toàn

CẤU TRÚC HÓA HỌC - TÁC DỤNG DƯỢC LÝ



- 1: Nhóm thân dầu: nhân thơm hay dị vòng
- 2: Dây trung gian: dây alkyl nối với nhóm 1 bằng nối ester, amid hay ete
- 3: Nhóm thân nước: amin bậc 2 hoặc 3

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

- Thuốc tê là một base yếu ít tan trong nước ($pK_a = 8 - 9$), và thường được điều chế dưới dạng muối tan trong nước.
- $pH \downarrow \rightarrow$ tác dụng thuốc tê giảm và ngược lại.
- Sử dụng kèm chất gây co mạch \rightarrow kéo dài tác dụng
- Qua nhau thai: tùy thuộc vào mức độ gắn với pro/ht (nhóm amid quan trọng). Tình trạng acid hóa ở bào thai.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

- Chuyển hóa của thuốc tê nhóm amid:
 - Chủ yếu qua enzym gan.
 - Lidocain → Monoethylglycinxylydide (80% hoạt tính lidocain trên tim).
 - Prilocain → o-toluidine gây methemoglobin.
- Chuyển hóa thuốc tê nhóm ester:
 - Thủy giải bởi cholinesterase trong máu
 - Procain → PABA gây dị ứng
 - Cocain chuyển hóa qua cholinesterase trong máu và ở gan.

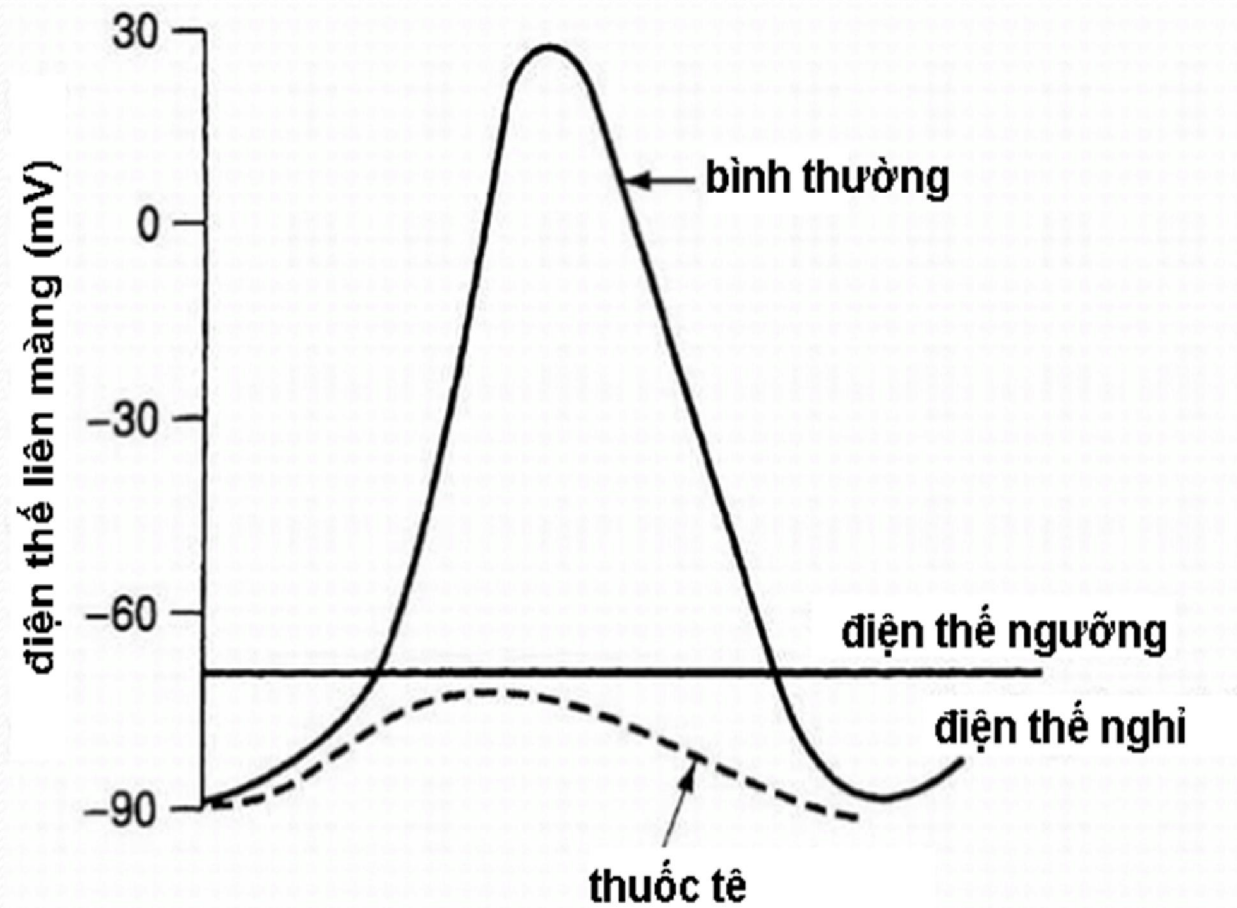
ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

- Tốc độ chuyển hóa:
 - Amid: phụ thuộc mức độ gắn protein huyết tương.
 - Ester: tốc độ thủy phân bởi cholinesterase.
- Thải trừ: chủ yếu qua gan.
 - Thận: thải trừ giới hạn (<5%, ngoại trừ cocain 10 – 12%) ở dạng ko biến đổi.
 - Phổi.

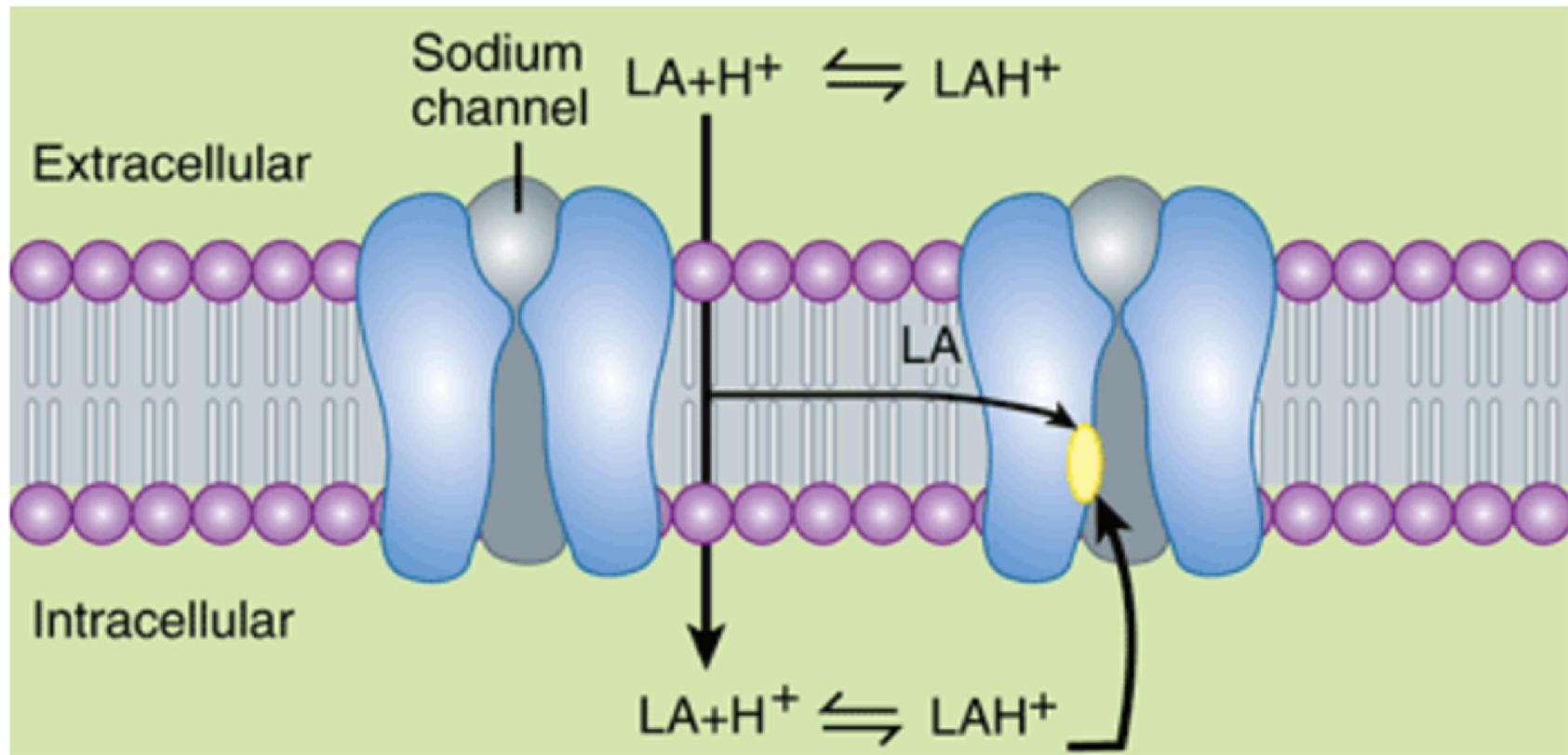
ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

- Thuốc tê là một base yếu ít tan trong nước ($pK_a = 8 - 9$), và thường được điều chế dưới dạng muối tan trong nước, $pH = 4 - 6$
- Hoạt tính thuốc tê trong cơ thể phụ thuộc vào tỷ lệ 2 dạng : cation và base (không ion hóa) trong cơ thể.
- Liên kết ester bị chuyển hóa nhanh và nhiều bởi enzym butyrylcholinesterase trong huyết tương nên thời gian bán thải ngắn. Liên kết amid khó bị thủy phân.
- Sự thủy phân các thuốc tê có ester sẽ tạo thành paraaminobenzoic (PABA): gây dị ứng.
- Thuốc tê có amid bị thủy phân bởi enzym microsom gan

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG

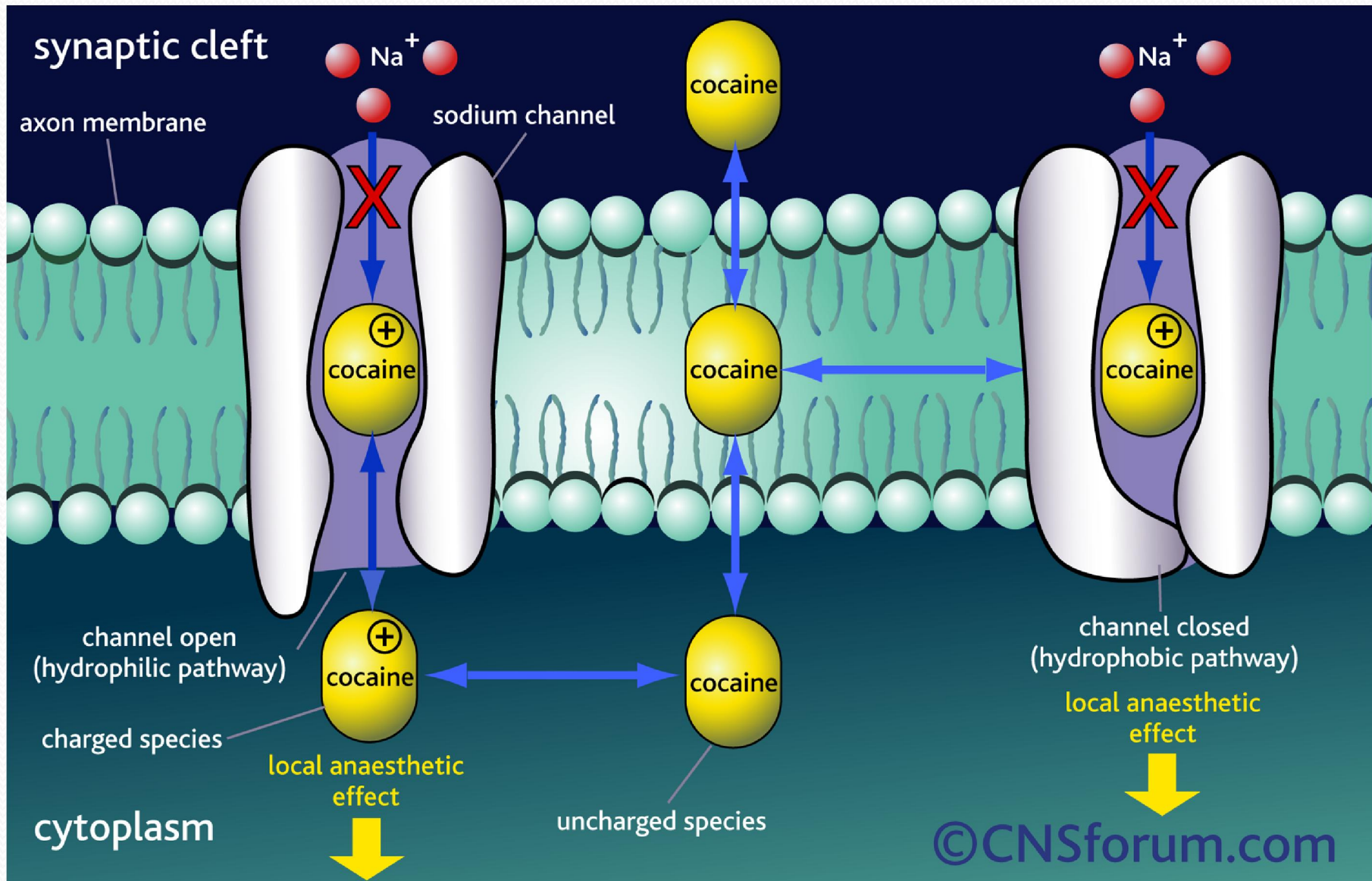


CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th edition: www.accessmedicine.com

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG



PHẢN ỨNG CÓ HẠI

- **TKTU:** giai đoạn đầu kích thích TKTU (bồn chồn, lo lắng, dị cảm, chóng mặt, buồn nôn, run, co giật...) sau đó là ức chế (buồn ngủ, suy hô hấp và hôn mê). Cocain thuốc duy nhất gây khoái cảm.
- **Tim mạch:** suy cơ tim, giãn mạch, hạ huyết áp, chậm nhịp tim, loạn nhịp tim và ngừng tim. *Bupivacain* gây độc tim nhiều hơn thuốc tê khác.
- **Máu:** *prilocain* liều cao $>7-8$ mg/kg gây tích tụ chất chuyển hóa thành o-toluidin có thể biến hemoglobin thành methemoglobin.
- **Dị ứng :** thuốc tê nhóm ester.

CÁC NHÓM THUỐC TÊ

1. LOẠI AMID	2. LOẠI ESTER	3. CÁC LOẠI KHÁC
Bupivacain	Ester của acid benzoic	Bucricain
Butanilicain	Amylocain	Dimethisoquin
Carticain	Cocain	Diperodon
Cinchocain	Propanocain	Dyclocain
Clibucain	Ester của acid meta-minobenzoic	Ethyl chlorid
Etidocain	Clormecain	Ketocain
Lidocain	Proxymetacain	Myrtecain
Mepivacain	Ester của acid para-minobenzoic	Octacain
Oxethazain	Amethocain	Pramoxin
Prilocain	Benzocain	Propipocain
Ropivacain	Butacain	
Tolycain	Butoxycain	
Trimecain	Butyl aminobenzoat	
Vadocain	Chloroprocain	
	Oxybuprocain	
	Parethoxycain	
	Procain	
	Propoxycain	
	Tricain	

THUỐC TÊN CÓ NHÓM CHỨC ESTER

Erythroxylon coca

COCAIN



Photo copyright Henriette Kress
<http://www.henriettesherbal.com>

THUỐC TÊ CÓ NHÓM CHỨC ESTER

COCAIN

- **Tác động gây tê:** Cocain gây tê bề mặt mạnh và nhanh vì dễ thấm qua niêm mạc, đồng thời cũng là thuốc tê dẫn truyền mạnh nhưng vì độc tính cao nên chỉ dùng làm thuốc tê bề mặt.

DD cocain từ 1 – 2% dùng trong nhãn khoa, 5 – 10% dùng để gây tê mũi, họng.

- TKTW: Ở liều thấp **tạo khoái cảm**, mất sự mệt mỏi, gia tăng trí tưởng tượng, ảo giác. Liều cao gây run rẩy, co giật.
- TKTV: cường giao cảm gián tiếp do giải phóng norepinephrin ở tận cùng hậu hạch giao cảm và ức chế thu hồi norepinephrin ở sợi trục; làm **co mạch**, tăng HA, giãn đồng tử, tăng nhịp tim ...

THUỐC TÊ CÓ NHÓM CHỨC ESTER

COCAIN

- **Hô hấp và tim mạch:** Kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch ở hành tủy, và làm liệt các trung khu này ở liều cao
- **Độc tính cấp** (ở liều cao): gây xanh tái, run rẩy, co giật, ngất xỉu do ức chế mạnh trung khu hô hấp và vận mạch, cần điều trị bằng thuốc trợ tim và giãn mạch.
- **Độc tính mạn:** tăng khoái cảm, tăng trí tưởng tượng, giảm cảm giác mệt mỏi nên cocain thường bị lạm dụng.

THUỐC TÊ CÓ NHÓM CHỨC ESTER

PROCAIN

- **Tác dụng gây tê:** Procain hấp thu chậm qua niêm mạc nên gây tê bề mặt rất yếu. Hấp thu dễ dàng khi dùng đường tiêm, là một thuốc tê dẫn truyền, xuyên thấm tốt.
- Trên tim mạch: có tác dụng **chống rung tim** nhưng bị thủy phân rất nhanh trong cơ thể nên sử dụng dạng amid là **procainamid** để điều trị rung tim. Có tính giãn mạch nhẹ
- Chỉ định: gây tê tiêm ngấm (0,25 - 5%), ức chế thần kinh ngoại biên (0,5% - 2%), gây tê tủy sống (10%). **Không dùng gây tê bề mặt.**
- Khởi phát nhanh, thời gian tác động ngắn. Có thể kết hợp với adrenalin để hạn chế hấp thu, kéo dài thời gian tác động
- Độc tính: rất thấp (kém cocain 3 lần) nhưng có thể gây dị ứng.

THUỐC TÊ CÓ NHÓM CHỨC ESTER

TETRACAIN

- **Tác dụng gây tê:** Tetracain tiêm tĩnh mạch có **hoạt tính cao** gấp 16 lần procain nhưng cũng **độc hơn** 10 lần.

Tác dụng kéo dài hơn procain.

Dùng tại chỗ : Nhãn khoa (dung dịch, thuốc mỡ 0,5%), niêm mạc mũi – miệng (dung dịch 2%.)

Gây tê tủy sống: dung dịch 10%

BENZOCAIN

- Ít tan trong nước, hấp thu chậm nên độc tính thấp. Dùng tại chỗ trên da và niêm mạc.
- Dùng trực tiếp trên vết thương hoặc vết loét để có tác dụng gây tê duy trì. Sử dụng dung dịch, kem, thuốc bơm, gel, thuốc mỡ nồng độ từ 6 – 20%.

THUỐC TÊ CÓ NHÓM CHỨC ESTER

PARETHOXYCAIN

- Tác dụng giống procain nhưng không gây giãn mạch, không gây dị ứng, không đối kháng sulfamid.
- Dung dịch 0,5 – 2,5% làm thuốc tê bề mặt trong tai – mũi – họng.
Kết hợp với thyrotricin trong thuốc ngậm trị viêm họng.

CHLOROPROCAIN

- Tổng hợp từ procain có gắn thêm phân tử chlor, tạo thành hợp chất có hiệu quả cao hơn và ít độc procain.
- Thuốc bị thủy phân nhanh bởi enzym cholinesterase nên có thời gian bán hủy ngắn và được dùng nhiều trong sản khoa.

THUỐC TÊ CÓ NHÓM CHỨC AMID

LIDOCAIN, XYLOCAIN

- Cùng liều với procain, **lidocain có tác động nhanh, mạnh và kéo dài hơn.**

Là thuốc tê bề mặt và dẫn truyền tốt, được sử dụng rộng rãi, dùng nhiều trong cấp cứu

- Gây chóng mặt, buồn ngủ, dị cảm, hôn mê, co giật. Quá liều, chết do rung thất hoặc ngừng tim.
- **Gây tê tiêm ngấm (dd 0,5 - 1%). Gây tê bề mặt (dd 1 - 5%).**
- Lidocain còn có tác dụng ức chế sự dẫn truyền ở cơ tim, **chống loạn nhịp tâm thất (IV).**
- Lidocain còn được dùng gây tê trên da với prilocain trong kem EMLA, gây tê niệu đạo, giác mạc hay xịt tê hầu miệng

THUỐC TÊ CÓ NHÓM CHỨC AMID

BUPIVACAIN

- Gây tê mạnh và dài. Thời gian tác động (2-9 giờ) dài hơn tetracain
- **Gây độc tim cao**
- **Gây tê dẫn truyền, gây tê tủy sống** (mạnh gấp 4 lần và cũng độc hơn mepivacain và lidocain)

MEPIVACAIN

- Tính chất dược lực giống lidocain nhưng khởi đầu tác dụng nhanh hơn và tác dụng kéo dài hơn. Không dùng để gây tê bề mặt.
- Dung dịch tiêm 1-1,5- 2% có **levonordefrin gây co mạch** (chỉ dùng trong nha khoa).
- **Dùng để gây tê tiêm ngấm và gây tê dẫn truyền.**

THUỐC TÊ CÓ NHÓM CHỨC AMID

PRILOCAIN

- Khởi đầu tác động và thời gian tác động dài hơn lidocain.
- Độc tính: **gây methemoglobin** do chất chuyển hóa vì vậy không được dùng cho trẻ sơ sinh.
- Dùng rộng rãi trong nha khoa. Gây tê trên da trong chế phẩm kem EMLA.

ROPIVACAIN

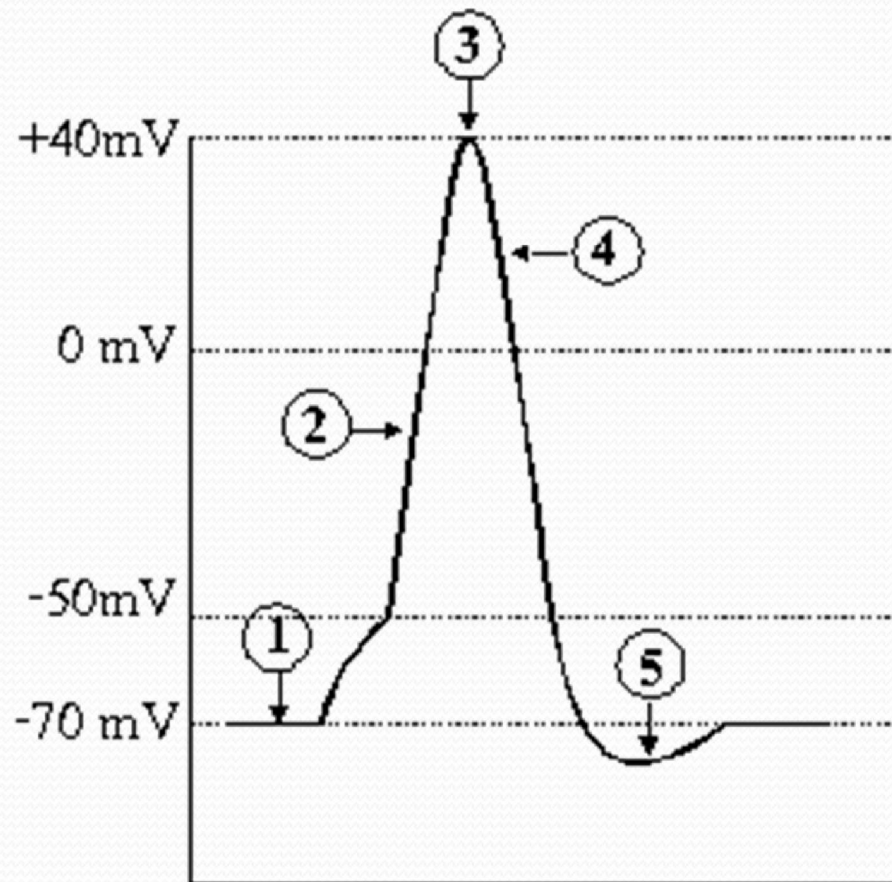
- Thời gian tác động tương tự bupivacain nhưng không mạnh bằng nên cần liều cao hơn để đạt cùng 1 tác dụng.
- Lợi điểm chính của ropivacain so với bupivacain là **ít độc tính trên tim.**

Classification	Potency	Onset	Duration After Infiltration (mins)	Maximum Single Dose for Infiltration (mg)	Toxic Plasma Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	pK	Protein Binding
Esters							
Procaine	1	Slow	45-60	500		8.9	6
Chloroprocaine	4	Rapid	30-45	600		8.7	
Tetracaine	16	Slow	60-180	100 (topical)		8.5	76
Amides							
Lidocaine	1	Rapid	60-120	300	>5	7.9	70
Etidocaine	4	Slow	240-480	300	~2	7.7	94
Prilocaine	1	Slow	60-120	400	>5	7.9	55

Classification	Potency	Onset	Duration After Infiltration (mins)	Maximum Single Dose for Infiltration (mg)	Toxic Plasma Concentration (µg/ml)	pK	Protein Binding
Etidocaine	4	Slow	240-480	300	~2	7.7	94
Prilocaine	1	Slow	60-120	400	>5	7.9	55
Mepivacaine	1	Slow	90-180	300	>5	7.6	77
Bupivacaine	4	Slow	240-480	175	>3	8.1	>97
Levobupivacaine	4	Slow	240-480	175		8.1	>97
Ropivacaine	4	Slow	240-480	200	>4	8.1	94

Classification	Fraction Nonionized (%)			Lipid Solubility	Volume of Distribution (liters)	Clearance (liters/min)	Elimination Half-Time (mins)
	pH 7.2	pH 7.4	pH 7.6				
Esters							
Procaine	2	3	5	0.6	65		9
Chlorprocaine	3	5	7		35		7
Tetracaine	5	7	11	80			
Amides							
Lidocaine	17	25	33	2.9	91	0.95	96
Etidocaine	24	33	44	141	133	1.22	156
Prilocaine	17	24	33	0.9	191		96

Classification	Fraction Nonionized (%)			Lipid Solubility	Volume of Distribution (liters)	Clearance (liters/min)	Elimination Half-Time (mins)
	pH 7.2	pH 7.4	pH 7.6				
Lidocaine	17	25	33	2.9	91	0.95	96
Etidocaine	24	33	44	141	133	1.22	156
Prilocaine	17	24	33	0.9	191		96
Mepivacaine	28	39	50	1	84	9.78	114
Bupivacaine	11	17	24	28	73	0.47	210
Levobupivacaine	11	17	24		55		156
Ropivacaine		17			59	0.44	108



1. Giai đoạn nghỉ
2. Giai đoạn khử phân cực
3. Giai đoạn đảo cực (điện thế động)
4. Giai đoạn tái phân cực
5. Giai đoạn tăng phân cực



Cảm ơn đã theo dõi!