

THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH SỐT RÉT

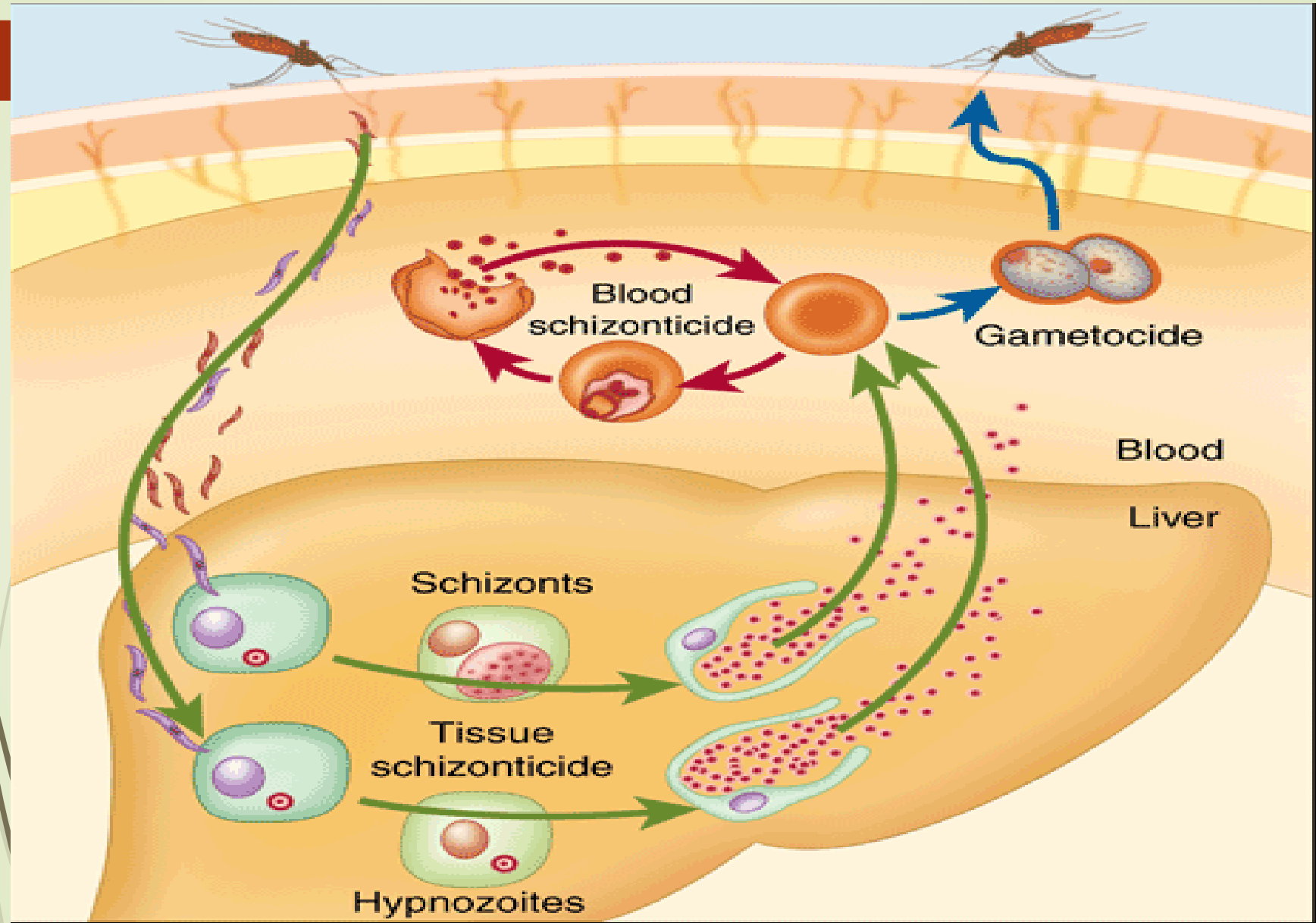


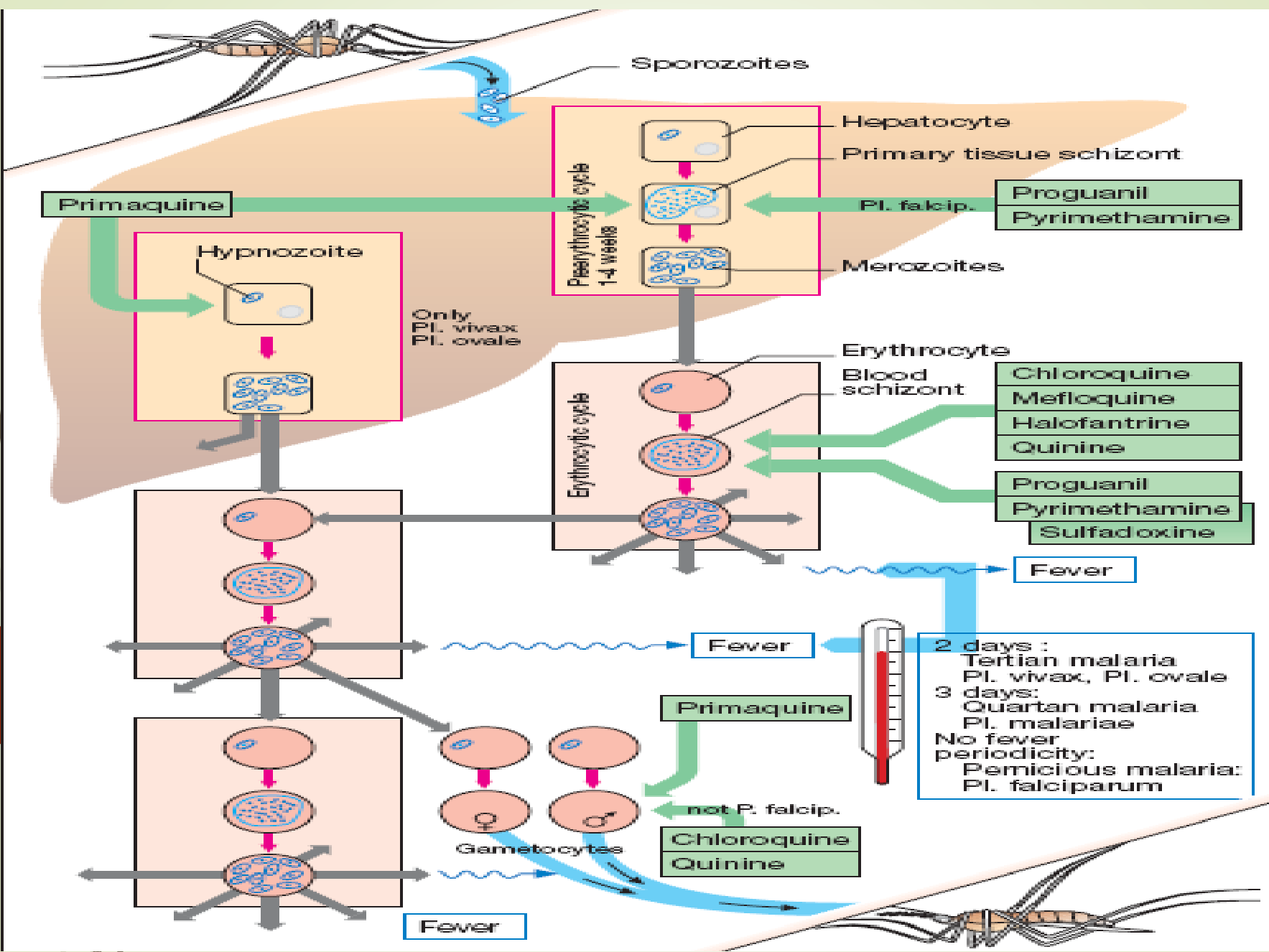
MỤC TIÊU

- ✓ Nắm vững chu trình phát triển của ký sinh trùng sốt rét → tác dụng dược lý của thuốc
- ✓ Phân biệt cơ chế tác động, đặc điểm dược động, chỉ định các nhóm thuốc chống sốt rét
- ✓ Lưu ý một số tác dụng phụ hay xảy ra khi sử dụng thuốc chống sốt rét



CHU TRÌNH PHÁT TRIỂN CỦA KST SỐT RÉT





1. NHÓM DIỆT THỂ VÔ TÍNH TRONG HỒNG CẦU

1.1. CHLOROQUIN : *NIVAQUIN*

Dẫn xuất 4- aminoquinolin

➤ **Dược động học :**

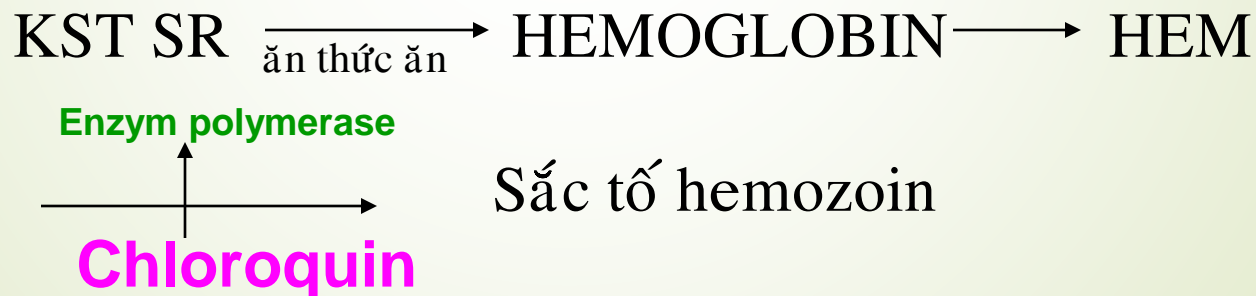
- ❖ Hấp thu tốt bằng đường uống (90%)
- ❖ Đạt nồng độ đỉnh sau 3 giờ
- ❖ Gắn protein huyết tương 50- 65%
- ❖ Đạt nồng độ cao : hồng cầu, gan, thận, lách, phổi
Tại hồng cầu nhiễm KSTSR gấp 25 lần .
- ❖ Chuyển hoá ở gan → monodesetylchloroquin hoạt tính
- ❖ Thải trừ qua nước tiểu .
- ❖ $T_{1/2} = 6-7$ ngày

1.1. CHLOROQUIN : NIVAQUIN

➤ Tác dụng dược lực

- + Diệt thể vô tính trong hồng cầu của 4 loại KSTSR rất tốt
- + Tác dụng vừa phải giao tử bào *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*
- + Cắt cơn nhanh , dễ dung nạp hơn quinin

➤ Cơ chế tác dụng :



1.1. CHLOROQUIN : *NIVAQUIN*

➤ **Chỉ định :**

- ❖ Lựa chọn phòng bệnh sốt rét
- ❖ Điều trị ca sốt rét nhẹ và trung bình, cấp tính
Bệnh nhân hết sốt trong 24-48 giờ sau điều trị
Nếu không đáp ứng ngày thứ hai điều trị chloroquine,
nên thay quinine + tetracycline hoặc doxycycline,
hoặc atovaquone-proguanil, artemether-lumefantrine, hoặc
mefloquine
- ❖ Không dùng khi có sốt rét nặng và biến chứng
- ❖ Điều trị áp xe gan do ỉa amib
- ❖ Viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ
- ❖ Dùng an toàn cho phụ nữ có thai, trẻ em

1.1. CHLOROQUIN : *NIVAQUIN*

Độc tính :

❖ Liều điều trị dung nạp tốt

- + Đau đầu, chóng mặt
- + Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy
- + Rối loạn thị giác, ngứa .

Nên uống sau bữa ăn

❖ Liều cao

- + Gây tan máu (Do thiếu men G_6PD)
- + Bệnh thần kinh ngoại biên
- + Tổn thương thính lực, bệnh võng mạc
- + Bệnh về da nặng
- + Hạ huyết áp, giãn mạch, rối loạn nhịp tim, ngừng tim
- + **Liều duy nhất 30 mg / kg gây tử vong**

1.1. CHLOROQUIN : *NIVAQUIN*

➤ Chống chỉ định :

- ❖ Bệnh vẩy nến
- ❖ Rối loạn chuyển hoá porphyrin
- ❖ Tránh dùng tiêm IM, IV : Hạ HA và ngưng tim

➤ Thận trọng

- ❖ Bệnh nhân bị bệnh gan, thận
- ❖ Rối loạn thần kinh
- ❖ Bệnh về máu

1.1. CHLOROQUIN : *NIVAQUIN*

➤ Tương tác thuốc:

- ❖ Vàng hay phenytoin: viêm da
- ❖ Cimetidin: ↓ chuyển hoá ,thải trừ, ↑ thể tích phân bố
- ❖ Proguanil: tăng tai biến loét miệng
- ❖ Mefloquin: tăng nguy cơ động kinh
- ❖ Halofantrin: gây loạn nhịp tâm thất
- ❖ Giảm hấp thu ampicillin

1.2. AMODIAQUINE

Thuộc nhóm aminoquinolin, giống chloroquin

- ❖ Trị sốt rét do *P.Falciparum* kháng chloroquin
- ❖ Thường phối hợp artesunat (ASAQ , Arsucam , Coarsucam) khi nhiễm *P.Falciparum* chưa biến chứng
- ❖ Phối hợp pirimethamin+sulfadoxim nhiễm *P.Falciparum* kháng thuốc
- ❖ Không dùng phòng bệnh vì độc tính cao
- ❖ Độc tính ít xảy ra nhưng nặng: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, nhiễm độc gan

R_x

PRESCRIPTION DRUG

THUỐC XÃ HỘI KHÔNG ĐƯỢC BÁN

ARTERAKINE

Dihydroartemisinin 40mg
Piperaquin phosphat 320mg

ORAL ROUTE

Box of 10 blisters x 8
film coated caplets

GMP



Source: Struelens JL, Chabrier BA, Koolman BC, Goodman B. *Essentials of the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition. www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

1.2. QUININ

Là alkaloid của cây cinchona.

Thuộc nhóm quinolin methanol

➤ Dược động học :

- ❖ Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá (> 80 %)
- ❖ Đạt nồng độ đỉnh sau 1-3 giờ
- ❖ Gắn protein huyết tương > 80 %
- ❖ Qua nhau thai và sữa
- ❖ Chuyển hoá qua gan bởi CYP₄₅₀
- ❖ Thải trừ chủ yếu qua thận
- ❖ Acid hoá nước tiểu giúp thải trừ nhanh

1.2. QUININ

➤ Tác dụng dược lực :

- ❖ Tác dụng nhanh, hiệu lực cao : 4 loài *Plasmodium*
- ❖ Diệt giao bào của *P. vivax* và *P. malariae*
- ❖ Một số tác dụng khác :
 - ✓ Kích ứng tại chỗ
 - + Uống gây kích ứng dạ dày, buồn nôn, nôn,
 - + Tiêm dưới da gây áp xe vô khuẩn → tiêm bắp sâu.
 - ✓ Trên tim mạch: giãn mạch, ức chế cơ tim, hạ HA.
 - ✓ Trên thần kinh trung ương : giảm đau , hạ sốt.
 - ✓ Cơ trơn: co thắt cơ trơn tử cung → sảy thai.
 - ✓ Cơ Vân : Giãn cơ do ngăn giải phóng acetylcholin

1.2. QUININ

➤ Chỉ định:

- ❖ Điều trị sốt rét không biến chứng (dạng uống)
- ❖ sốt rét nặng , sốt rét ác tính do *P.falciparum* (IM,IV)

Nên phối hợp:

- Pyrimethamin + sulfadoxin (Fansidar)
- Tetracyclin, doxycyclin
- ❖ Không dùng phòng bệnh
- ❖ Bệnh do *babesia microti* phối hợp với clindamycin
- ❖ Bệnh tăng trương lực, teo cơ tăng trương lực chuột rút ban đêm

1.2. QUININ

➤ Độc tính:

- ❖ Hội chứng quinin (Khi nồng độ thuốc > 7-10 μ g/ml):
 - Đau đầu, nôn, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác.
 - Kích thích, mê sảng..., đau bụng
- ❖ Phản ứng dị ứng: ban đỏ, khó thở, ù tai
- ❖ Độc với máu: Tan máu (thiếu G₆PD)
giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
- ❖ Hạ đường huyết ở liều điều trị
- ❖ Rối loạn thính giác, tiêu chảy, ói mửa...
- ❖ IV, IM có thể gây hạ huyết áp, loạn nhịp tim

1.2. QUININ

➤ **Thận trọng:**

- ❖ Bệnh nhân nhược cơ, có thai
- ❖ Bệnh nhân quá mẫn
- ❖ Rung nhĩ-thất, loạn nhịp, bệnh tim nặng
- ❖ Thiếu men G₆PD, giảm liều ở bệnh nhân suy thận

➤ **Tương tác thuốc:**

- ❖ Tăng nồng độ digoxin/ máu do giảm thải trừ thuốc
- ❖ Tăng tác dụng của wafarin + thuốc chống đông
- ❖ Cimetidin làm chậm thải trừ quinin
- ❖ Hấp thu giảm khi dùng với các chế phẩm chứa nhôm
- ❖ Không dùng chung với mefloquin

QUINIDIN

- ❖ Là đồng phân quay trái của quinin .
- ❖ Tiêm IV chậm , tiêm truyền điều trị sốt rét nặng thay thế cho quinin.
- ❖ Độc tim thận trọng bệnh nhân bị bệnh tim, gan, thận.
- ❖ Không được phối hợp với mefloquin .

1.3. MEFLOQUIN

Chất tổng hợp thuộc nhóm quinolin methanol.

➤ Dược động học:

- ❖ Dùng bằng đường uống, sinh khả dụng đạt 85%
- ❖ Tái hấp thu qua chu kỳ gan ruột.
- ❖ Gắn kết protein huyết tương cao 98%.
- ❖ Thời gian bán huỷ 13-26 ngày
- ❖ Đào thải chủ yếu qua phân.

1.3. MEFLOQUIN

➤ Tác dụng dược lực:

- ❖ Diệt thể vô tính trong hồng cầu của :
P.falciparum và *P.vivax*.
- ❖ Tác dụng tốt với các KST sốt rét đa kháng thuốc.

➤ Chỉ định:

Điều trị sốt rét do *P.falciparum*, *P.Vivax* kháng thuốc phối hợp với artesunat

Dự phòng sốt rét thay thế chloroquin

1.3. MEFLOQUIN

➤ Độc tính:

- ❖ Nhẹ và thoáng qua:
 - Rối loạn tiêu hoá
 - Đau đầu, chóng mặt, co giật
 - Ngủ gà
- ❖ Độc tính nặng: Lo âu, trầm cảm, kích động, lú lẫn cơn tâm thần cấp, nhịp tim chậm, loạn nhịp tim
- ❖ Độc tính ít hơn quinin. dễ đề kháng hơn

1.3. MEFLOQUIN

➤ Chống chỉ định và thận trọng :

- ❖ Động kinh, tâm thần, loạn nhịp tim.
- ❖ Trẻ em < 3 tháng tuổi
- ❖ Phụ nữ có thai 3 tháng đầu
- ❖ Người suy gan, suy thận nặng.
- ❖ Thận trọng: Người lái xe, vận hành máy móc ít nhất 3 tuần sau khi ngưng thuốc.
- ❖ Dùng dự phòng >1 năm kiểm tra chức năng gan ,mắt.
- ❖ Không dùng chung với quinin và quinidin, halofantrin

2. THUỐC CHỐNG CHUYỂN HOÁ ACID FOLIC.

❖ Sulfadoxin :

- + Diệt thể vô tính trong hồng cầu của *P.falciparum*
- + Tác dụng yếu trên *P. vivax*

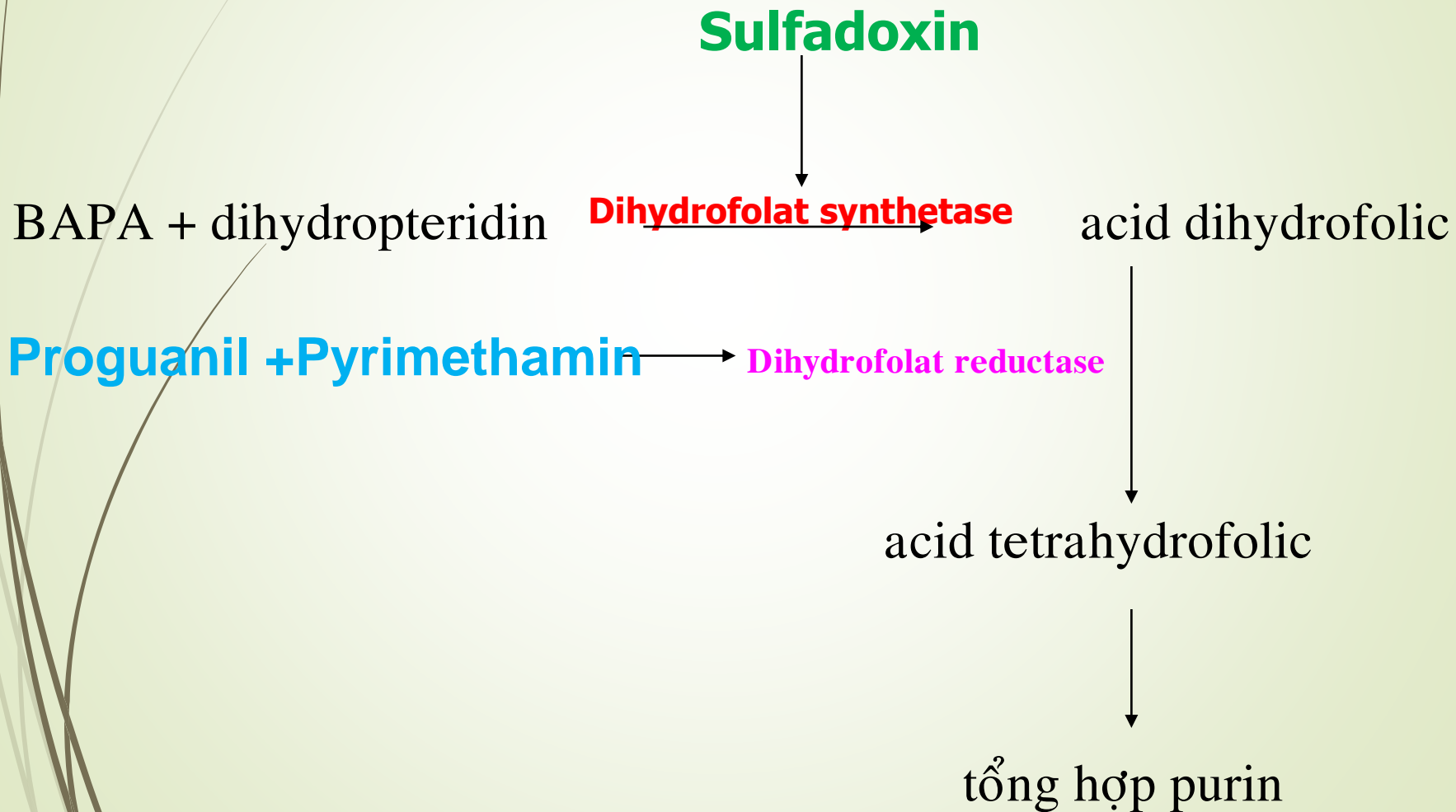
❖ **Pyrimethamin** là dẫn xuất của diaminopyrimidin.

❖ **Proguanil** là dẫn xuất biguanid

Tác dụng chậm đối thể vô tính trong hồng cầu.
Tác động thể tiền hồng cầu

2. THUỐC CHỐNG CHUYỂN HOÁ ACID FOLIC.

➤ Cơ chế tác dụng :



2. THUỐC CHỐNG CHUYỂN HOÁ ACID FOLIC.

➤ Dược động học :

Fansidar : Sulfadoxin 500mg + Pyrimethamin 25mg

- ❖ Hấp thu tốt qua đường uống
- ❖ Gắn protein huyết tương 90 %
- ❖ Thải trừ chủ yếu qua đường tiểu
- ❖ Thời gian bán thải:
 - Sulfadoxin : 170 giờ
 - Pyrimethamin : 80-110 giờ

2. THUỐC CHỐNG CHUYỂN HOÁ ACID FOLIC.

➤ Chỉ định :

Sốt rét do *P.falciparum* kháng cloroquin + quinin

➤ Độc tính :

Dị ứng, rối loạn máu, tiêu hoá, thận và thần kinh
Hội chứng Stevens-Johnson

2. THUỐC CHỐNG CHUYỂN HOÁ ACID FOLIC.

➤ Chống chỉ định và thận trọng :

✓ Chống chỉ định :

- + Dị ứng với thuốc
- + Bệnh về máu,
- + Bệnh gan, thận nặng,
- + Phụ nữ có thai

✓ Thận trọng :

- + Phụ nữ cho con bú
- + Trẻ em nhỏ
- + Người thiếu men G_6PD

✓ Không dùng ngừa sốt rét vì độc tính cao

3. NHÓM CHỦ YẾU DIỆT GIAO TỬ BÀO : PRIMAQUIN

Thuốc tổng hợp dẫn xuất 8-aminoquinolein

➤ Dược động học:

- ❖ Hấp thu tốt qua đường uống đạt 100%
Không dùng đường tiêm vì gây hạ huyết áp nặng
- ❖ Đạt nồng độ đỉnh sau 1-2 giờ
- ❖ Chuyển hoá ở gan
- ❖ Thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ
- ❖ Thời gian bán thải 3-8 giờ

3. NHÓM CHỦ YẾU DIỆT GIAO TỬ BÀO : PRIMAQUIN

➤ Tác dụng dược lực :

- ❖ Diệt giao tử bào của 4 loại *Plasmodium*
- ❖ Tác động tốt thể ngoại hồng cầu ban đầu ở gan của *P.falciparum*
- ❖ Thể ngoại hồng cầu muộn của *P.vivax* và *P.ovale*

➤ Chỉ định:

- ❖ Điều trị tận gốc sốt rét do *P.vivax*, *P.ovale* (phối hợp cloroquin)
- ❖ Cắt đứt đường lây truyền của KST sốt rét

3. NHÓM CHỦ YẾU DIỆT GIAO TỬ BÀO : PRIMAQUIN

➤ Độc tính :

- ✓ Gây tiêu chảy, đau bụng
- ✓ Đau đầu, chóng mặt
- ✓ Nên uống trong bữa ăn
- ✓ Triệu chứng nặng :
 - + Tăng huyết áp
 - + Rối loạn nhịp tim,
 - + Mất bạch cầu hạt
 - + Thiếu máu tan máu

3. NHÓM CHỦ YẾU DIỆT GIAO TỬ BÀO : PRIMAQUIN

➤ Chống chỉ định, thận trọng:

- ✓ Chống chỉ định:
 - + Phụ nữ có thai, cho con bú,
 - + Trẻ dưới 5 tuổi
 - + Người mắc bệnh tự miễn.
- ✓ Ngưng thuốc nếu có dấu hiệu tan máu hoặc methemoglobin
- ✓ Không dùng chung với quinidin.

4. CÁC THUỐC TRỊ SỐT RÉT MỚI

4.1. Artemisinin và dẫn xuất

- ❖ Trích từ cây artemisia annua
- ❖ Ít tan trong nước: dùng uống, đặt trực tràng.
- ❖ Artesunat (tan trong nước): PO, IV.
- ❖ Artemether (tan trong lipid): PO, IM
- ❖ Dihydroartemisinin (tan trong nước): PO
- ❖ Hiệu quả cao trong điều trị sốt rét.
 - Diệt thể vô tính hồng cầu của 4 loài KSTSR
 - Tác dụng tốt sốt rét thể não.
- ❖ Tái phát cao, $T_{1/2}$ ngắn → không dùng phòng bệnh.
- ❖ Rối loạn tiêu hoá, nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt.
- ❖ Không dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu

Một số phối hợp

Artemether-lumefantrine: FDA công nhận Năm 2009 dùng cho sốt rét chưa biến chứng của *P. Falciparum*

Artesunate-mefloquine: Hiệu quả cao ở Khu vực Đông Nam Á

Artesunate-amodiaquine :dùng cho sốt rét chưa biến chứng của *P. Falciparum* ở Châu Ph

Artesunate-sulfoxadine-pyrimethamine,

Dihydroartemisinin-piperaquine: Hiệu quả Tốt được dùng hàng đầu tại Việt Nam

4.2. Halofantrin:

- ❖ Tác dụng tốt trên thể vô tính 4 loài *Plasmodium*
- ❖ Cơ chế tác dụng chưa rõ (giống chloroquin).
- ❖ Tan ít trong nước, $T_{1/2}$ là 4 ngày, bài tiết qua phân
- ❖ Dùng dạng uống trị sốt rét thể não do *P. falciparum* kháng cloroquin và các thuốc khác.
- ❖ Độc tính thấp : Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, ngứa
độc tính nguy hiểm gây loạn nhịp thất tử vong
- ❖ Chống chỉ định: PNCT, cho con bú, bệnh tim mạch.
- ❖ Không dùng để phòng bệnh sốt rét.

Coartem = Lumefantrin + artemether

Hiệu quả trị sốt rét do *P. Faciparum*, ít gây độc tim.

Uống cùng thức ăn có nhiều dầu mỡ tăng cường hấp thu

4.3. Atovaquone:

- ✓ Tác dụng mạnh diệt thể phân liệt hồng cầu các loại P.
- ✓ Tác dụng *Toxoplasma gondii*, nấm *Pneumocystis carinii*
- ✓ Chỉ định : Uống để điều trị và phòng ngừa sốt rét gây bởi *P.falciparum* đa kháng thuốc
- ✓ Tăng hấp thu khi uống trong bữa ăn nhiều chất béo
- ✓ Phối hợp proguanil cho tác dụng hiệp đồng
Malarone = Atovaquon 250mg + Proguanil 100mg
- ✓ Tác dụng phụ :
 - + Đau bụng , tiêu chảy, nôn
 - + Nhức đầu, ban đỏ,
 - + Tăng men gan có hồi phục.

5. CÁC KHÁNG SINH TRỊ SỐT RÉT.

Họ cyclin :Tetracyclin và doxycyclin

- Dùng điều trị cơn sốt rét cấp do các dòng *P. falciparum* kháng nhiều thuốc và kháng một phần quinin. Thường dùng phối hợp quinin,quinidin, artesunate
- Doxycyclin dùng phòng ngừa trong thời gian ngắn
- Không dùng cho phụ nữ có thai,cho con bú và trẻ em dưới 8 tuổi.

Clindamycin: thay thế tetracyclin ,doxycyclin

Arithromycin dùng cho trẻ em và phụ nữ có thai

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH SỐT RÉT

(Theo Quyết định 339/QĐ-BYT ngày 31/01/2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Lựa chọn thuốc sốt rét theo nhóm bệnh nhân và chủng loại ký sinh trùng sốt rét

Nhóm bệnh nhân	Sốt rét lâm sàng	Sốt rét P.falciparum	Sốt rét P.vivax	Sốt rét phối hợp
Dưới 3 tuổi	Dihydroartemisinin-Piperaquin hoặc Artesunat	Dihydroartemisinin-Piperaquin hoặc Artesunat	Chloroquin	Dihydroartemisinin-Piperaquin hoặc Artesunat
Từ 3 tuổi trở lên	Artesunat hoặc Chloroquin hoặc Dihydroartemisinin-Piperaquin	Dihydroartemisinin-Piperaquin + Primaquin hoặc Artesunat + Primaquin hoặc CV8	Chloroquin + Primaquin	Dihydroartemisinin-Piperaquin + Primaquin hoặc Artesunat + Primaquin hoặc CV8
Phụ nữ có thai dưới 3 tháng	Quinin hoặc Quinin + Clindamycin	Quinin hoặc Quinin + Clindamycin	Chloroquin	Quinin hoặc Quinin + Clindamycin
Phụ nữ có thai từ 3 tháng trở lên	Dihydroartemisinin-Piperaquin hoặc Artesunat	Dihydroartemisinin-Piperaquin hoặc Artesunat	Chloroquin	Dihydroartemisinin-Piperaquin hoặc Artesunat

Bảng 1: Thuốc sốt rét theo nhóm người bệnh và chủng loại ký sinh trùng sốt rét

Nhóm người bệnh	Sốt rét lâm sàng	Sốt rét do <i>P.falciparum</i>	Sốt rét do <i>P.vivax/P.ovale</i>	Sốt rét do <i>P.malariae/P.knowlesi</i>	Sốt rét nhiễm phối hợp có <i>P.falciparum</i>
Dưới 3 tuổi	DHA-PPQ ⁽¹⁾	DHA-PPQ ⁽¹⁾	Chloroquin	Chloroquin	DHA-PPQ ⁽¹⁾
Từ 3 tuổi trở lên	DHA-PPQ ⁽¹⁾	DHA-PPQ ⁽¹⁾ + Primaquin	Chloroquin + Primaquin	Chloroquin	DHA-PPQ ⁽¹⁾ + Primaquin
Phụ nữ có thai trong 3 tháng	Quinin + Clindamycin	Quinin + Clindamycin	Chloroquin	Chloroquin	Quinin + Clindamycin
Phụ nữ có thai trên 3 tháng	DHA-PPQ ⁽¹⁾	DHA-PPQ ⁽¹⁾	Chloroquin	Chloroquin	DHA-PPQ ⁽¹⁾

Chú thích: ⁽¹⁾ DHA(Dihydroartemisinin)-PPQ(Piperaquin phosphat): biệt dược là CV Artecán, Arterakine.

A decorative graphic on the left side of the slide. It features a dark red arrow pointing to the right at the top. Below it, several thin, dark grey lines curve upwards and to the right, resembling stylized grass or reeds.

THUỐC KHÁNG NẤM

THUỐC KHÁNG NẤM

MỤC TIÊU:

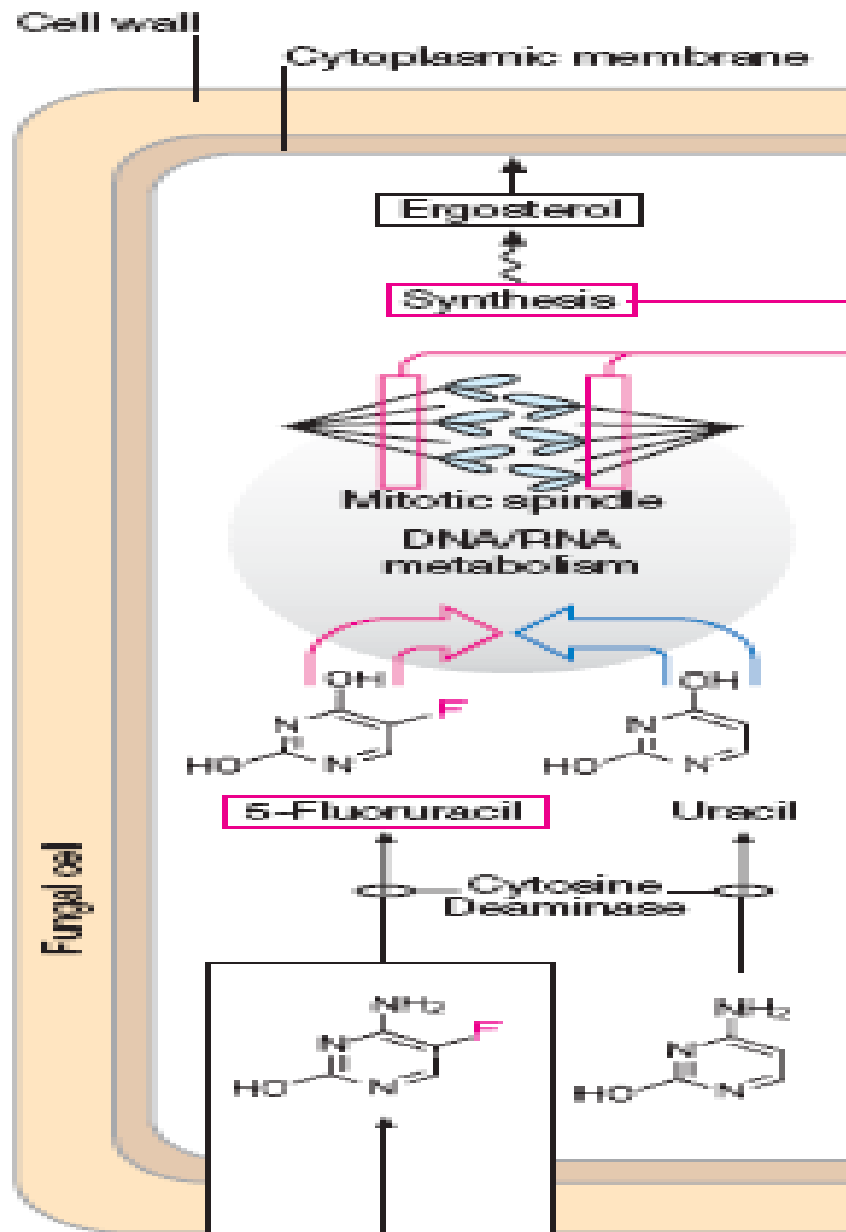
- Phân loại thuốc kháng nấm tại chỗ và thuốc kháng nấm toàn thân
- Nắm vững cơ chế tác động các thuốc kháng nấm
- Trình bày tác dụng dược lý, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định các thuốc kháng nấm

THUỐC KHÁNG NẤM

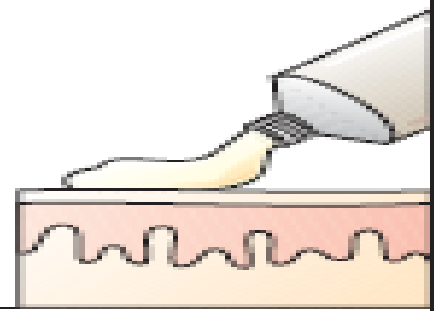
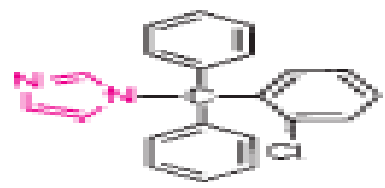
Thuốc kháng nấm

**Thuốc kháng nấm
tại chỗ**

**Thuốc kháng nấm
toàn thân**



Imidazole derivatives
e.g., clotrimazole



Griseofulvin



Incorporation into growing skin, hair, nails
"Impregnation effect"

25-50 weeks



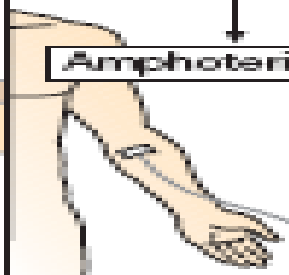
2-4 weeks

Polyene Antibiotics

Streptomyces bacteria

Amphotericin B

Nystatin

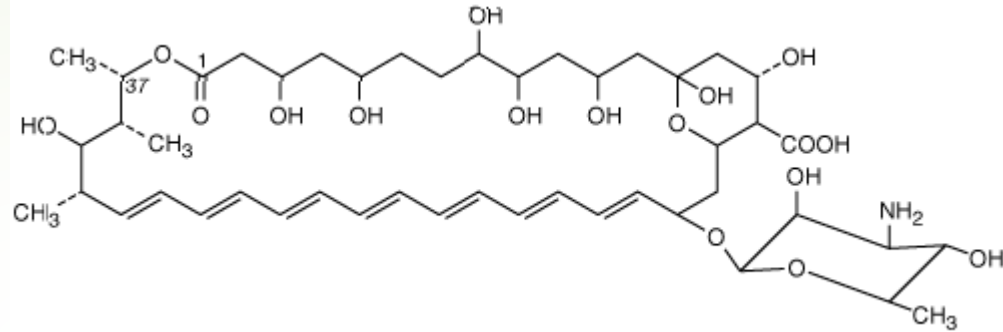


1/ THUỐC KHÁNG NẤM TOÀN THÂN

1.1. Amphotericin B ; kháng sinh polyen macrolid

➤ Dạng bào chế

- ❖ Dạng thông thường :
Thuốc bột tiêm 50mg/lọ .
Amphotericin B +Natri deoxycholat
- ❖ Dạng liposom hoặc phức hợp lipid lọ 100mg/20ml
lọ 50mg, 100mg bột đông khô
- ❖ Dạng uống :
viên nén 100mg, hỗn dịch, siro 10mg, 100mg/ml
- ❖ Chế phẩm dùng ngoài : thuốc bôi 9g/30ml



1/ THUỐC KHÁNG NẤM TOÀN THÂN

1.1. Amphotericin B

➤ Dược động học:

- ❖ Không hấp thu qua đường uống.
- ❖ Tiêm truyền tĩnh mạch
- ❖ Gắn protein huyết tương 95% (β lipoprotein).
- ❖ Phân bố rộng rãi trong cơ thể :gan, lách, thận, phổi
Qua dịch não tủy kém.
- ❖ Thời gian bán thải trung bình 24 giờ (có thể 15 ngày)
- ❖ Thuốc đào thải qua mật.
- ❖ Thuốc không được lọc qua thẩm phân.

1.1. Amphotericin B.

➤ Chỉ định:

- ❖ Tác dụng trên các loại nấm:

Candida albicans

Cryptococcus neoformans

Blastomyces dermatitidis

Histoplasma capsulatum

Coccidioides immitis

Aspergillus fumigatus và *mucormycosis*

- ❖ Trị nấm nội tạng: Vi nấm *Mucormycosis*, *Aspergillus* lan tràn, bệnh vi nấm *Sporothrix*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*

- ❖ Trị nấm tại chỗ: *Candida* ở da, niêm mạc ruột, âm đạo, bàng quang dưới dạng thuốc mỡ, viêm phụ khoa hay dịch bõm bàng quang.

1.1. Amphotericin B.

➤ Độc tính:

- ❖ Sốt, rét run, đau đầu, đau cơ, khớp.
- ❖ Trên thận : Giảm lọc cầu thận, hoại tử ống thận.
- ❖ Máu: Gây thiếu máu đẳng sắc có phục hồi.
- ❖ Tiêu hoá: Rối loạn tiêu hoá.
- ❖ Chuyển hoá: Giảm kali huyết, magnesi huyết.
- ❖ Độc tính trên tim, gan.
- ❖ Viêm tĩnh mạch huyết khối và đau vùng tiêm.
- ❖ Bôi tại chỗ: Kích ứng, ban đỏ.

➤ Thận trọng:

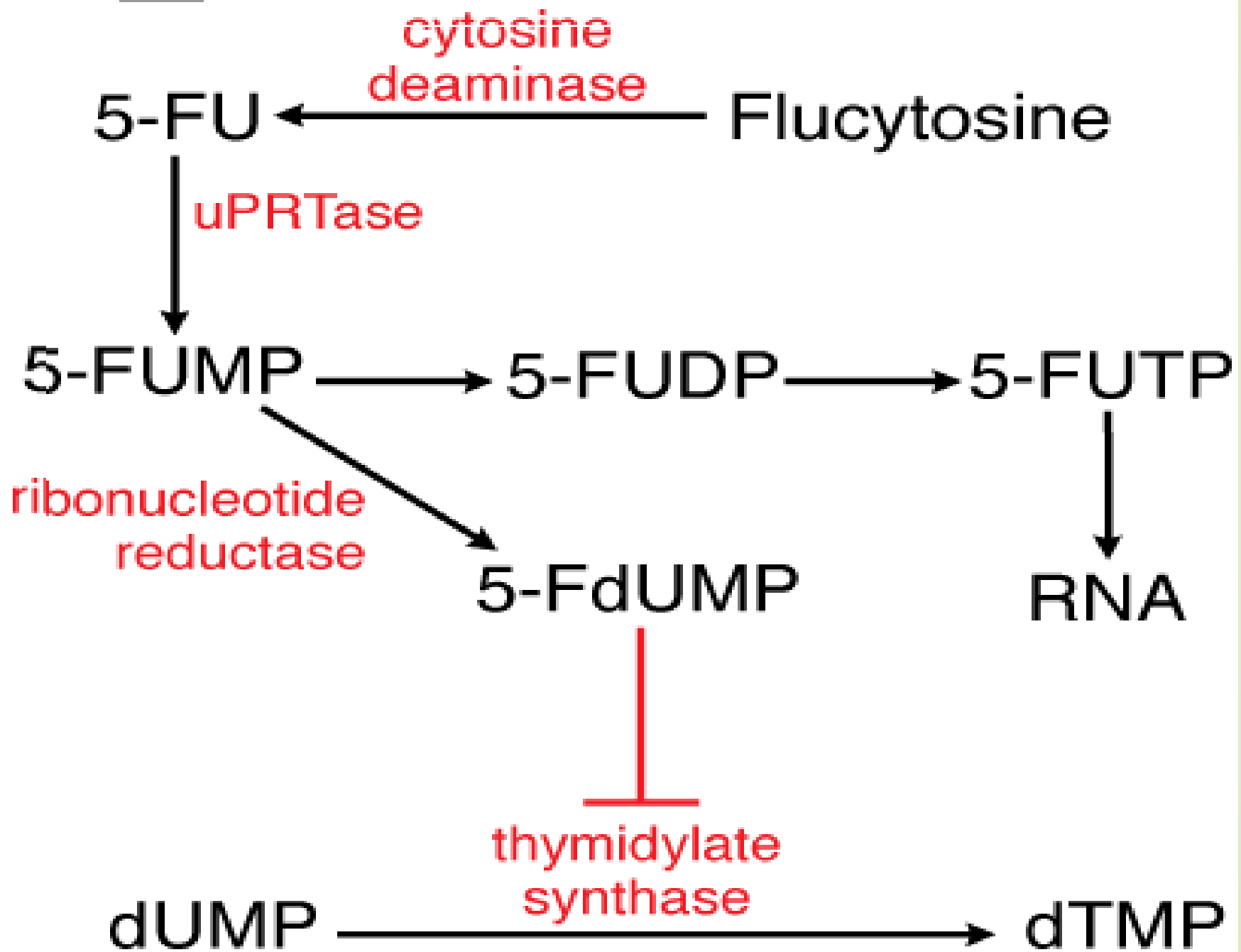
- ❖ Đối với dạng tiêm cần được điều trị tại bệnh viện
- ❖ Không dùng chung với thuốc gây độc cho thận.

1.2. Flucytosin

✓ Phổ kháng nấm:

- Tác dụng tốt với nấm *Candida*, *Cryptococcus*
- Tác dụng vừa phải với *Aspergillus*.
- Hiệp lực amphotericin B chống lại :
C. neoformans, *Candida*.

- ✓ Vi nấm dễ đề kháng thuốc.
- ✓ Hấp thu tốt bằng đường uống (>90%)
- ✓ Thẩm thấu tốt qua dịch não tủy (65-90%).
- ✓ Thải qua thận 80% dưới dạng còn hoạt tính.
- ✓ $T_{1/2} = 3-6$ giờ (suy thận có thể 200 giờ).
- ✓ Thuốc được lọc qua thẩm phân



1.2. Flucytosin

❖ **Chỉ định:** các bệnh nhiễm nấm *Candida* :

- + Nhiễm nấm huyết
- + Viêm nội tâm mạc
- + Nhiễm nấm hệ tiết niệu.

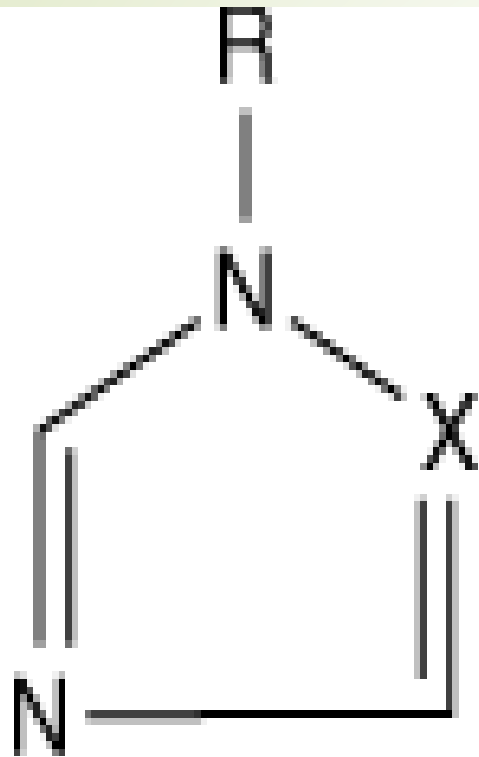
❖ Viêm màng não, phổi do *Cryptococcus*: + amphotericin B

Nhiễm *Chromoblastomycosis* : + itraconazole

❖ **Độc tính:**

- + Gây suy tuỷ có phục hồi
- + Giảm bạch cầu, tiểu cầu,
- + Rối loạn tiêu hoá
- + Đau đầu, chóng mặt, co giật
- + Dị ứng.

1.3. Nhóm Azol



X = C, imidazole

X = N, triazole

Azole nucleus

1.3. Nhóm Azol: gồm Imidazol và triazol.

Imidazol

Clotrimazol

Econazol

Ketoconazol

Miconazol

Butoconazol

Oxiconazol,

Isoconazol

Bifonazol

Omoconazol,

Sulconazol,

Chlomidazol,

Fenticonazol,

Croconazol,

Flutrimazol

1.3. Nhóm Azol: gồm Imidazol và triazol.

Triazol:

Voriconazol

Terconazol

Fluconazol

Itraconazol

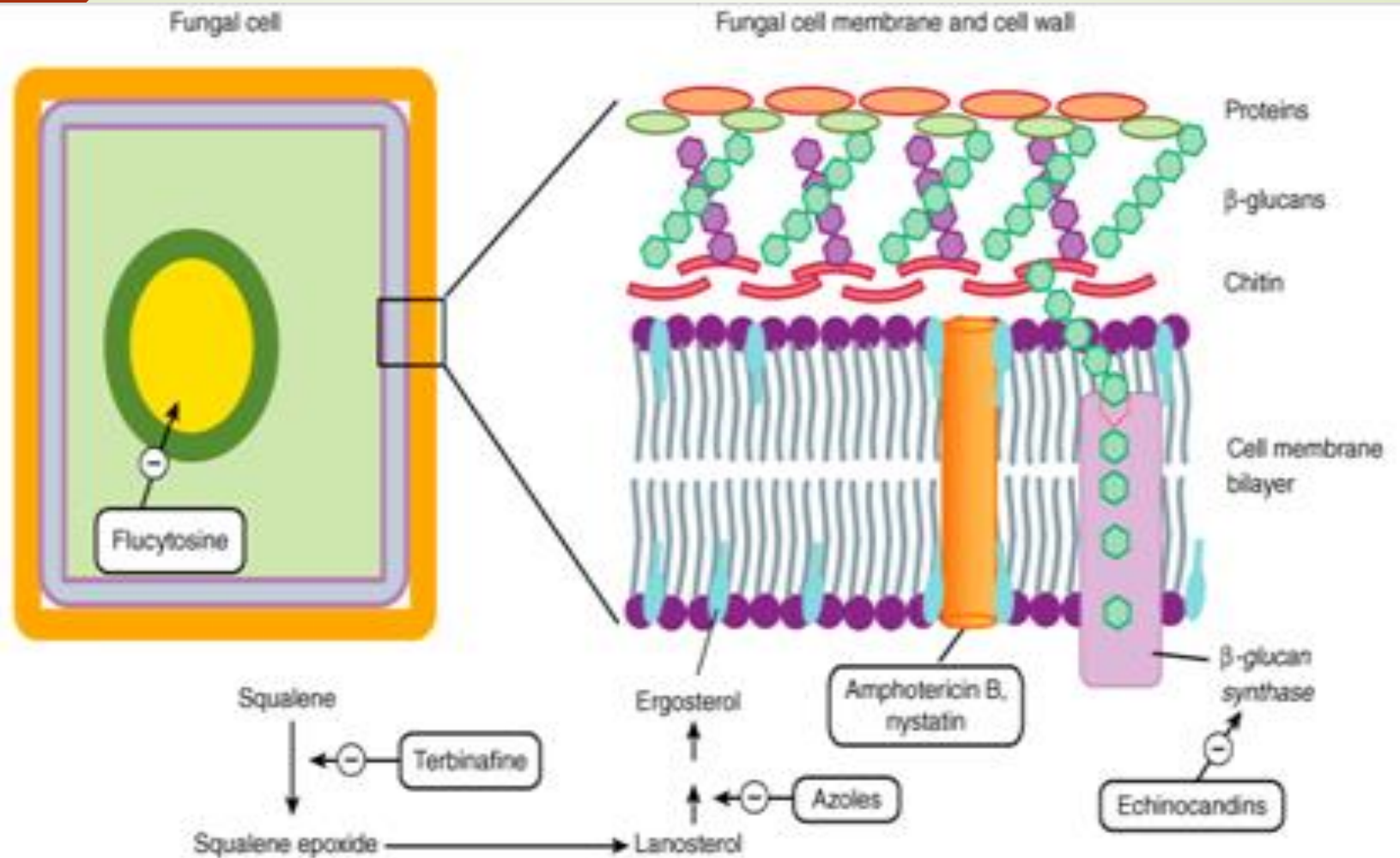
Saperconazol

Traconazol

Chuyển hoá chậm

Ít tác dụng trên sterol của người.

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: Basic & Clinical Pharmacology, 12th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Targets of antifungal drugs. Except for flucytosine (and possibly griseofulvin, not shown), all currently available antifungals target the fungal cell membrane or cell wall.

➤ Hoạt tính kháng nấm rất rộng:

- ❖ Nấm men: *Candida, Cryptococcus*
- ❖ Nấm cơ hội : *Aspergillus, Mucor* .
- ❖ Nấm lưỡng hình gây bệnh phủ tạng (*Sporotrichum, Histoplasma, Blastomyces*).
- ❖ Tất cả vi nấm ngoài da

➤ Chỉ định

Bệnh vi nấm nội tạng, vi nấm tại chỗ.

1.3.1. Miconazol

Phổ kháng nấm rộng : *Coccidioides*, *Candida*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Epidermophyton*, ...

➤ **Chỉ định:**

- + Tại chỗ: Trị nấm *Candida albican* bộ phận sinh dục, da
- + Trị nấm nội tạng : màng não (truyền tĩnh mạch) .
- + Đường uống: trị nấm ở miệng và đường tiêu hoá.

➤ **Độc tính:**

- + Gây dị ứng, kích ứng khi dùng tại chỗ.
- + Viêm tĩnh mạch
- + Truy mạch khi tiêm truyền nhanh, nhịp nhanh thất
→ ngưng tim.

1.3.2. Ketoconazol:

➤ Dược động học:

- ❖ Hấp thu tốt qua đường uống(pH acid).
Thức ăn giúp tăng độ hấp thu .
- ❖ Phân phối rộng rãi các mô, không qua được hàng rào máu não.
- ❖ Gắn kết protein huyết tương (albumin) 84-99%.
- ❖ Thuốc chuyển hoá ở gan và đào thải qua phân.

1.3.2. Ketoconazol

➤ Chỉ định:

- ❖ Tại chỗ: *Candida* ở da, niêm mạc , nấm móng
- ❖ Nấm nội tạng: phổi, xương, .. Do *Paracoccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*
- ❖ Phòng nhiễm nấm ở người suy giảm miễn dịch.

➤ Thận trọng:

- ❖ Không dùng cho người bệnh bị suy gan.
- ❖ Dùng lâu dài rối loạn tổng hợp hormon thượng thận, sinh dục
- ❖ Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

1.3.3. Itraconazol

- ✓ Thuốc lựa chọn trị nhiễm : *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*.
- ✓ Hấp thu tốt cùng với thức ăn, gắn kết albumin 98%
- ✓ Bài tiết qua phân 18%, nước tiểu 40%.
- ✓ Thời gian bán thải 20 giờ
- ✓ Không loại trừ bằng thẩm phân.

1.3.3. Itraconazol

➤ **Chỉ định:**

❖ **Tại chỗ:** *Candida* ở miệng họng, đường sinh dục, lang ben, nấm kẽ tay, nấm bẹn, nấm móng.

❖ **Nội tạng:**

+ *Aspergillus* phổi ,toàn thân: Thay thế amphotericin B,

+ *Blastomyces* ở phổi và ngoài phổi.

+ *Histoplasma* ở phổi và ngoài phổi (không ở màng não).

+ Phòng nhiễm nấm khi giảm bạch cầu trung tính kéo dài

➤ **Tác dụng phụ:**

+ Buồn nôn, đau bụng, khó tiêu, chán ăn, dị ứng,

+ Viêm gan, giảm kali huyết, hội chứng Stevens-Johnson

+ Tiêm tĩnh mạch tăng co bóp cơ tim → suy tim sung huyết

1.3.4. Voriconazol

Triazol mới nhất

Phổ kháng nấm giống itraconazol

Sinh khả dụng đường uống cao

Thấm tốt qua dịch não tủy

➤ Chỉ định :

- +Trị nhiễm nấm *Candida* (kháng Fluconazol)
- +Trị nấm *Aspergillus* thay thế amphotericinB
- +Làm tăng men gan, phát ban, rối loạn thị giá

Fluconazole

Hấp thu tốt qua đường uống

Thấm tốt vào dịch não tủy, qua sữa mẹ

Không bị ảnh hưởng bởi acid dạ dày

Trị nấm candida hầu họng(100mg-200mg/ngày)

Trị nấm candida âm đạo liều duy nhất 150mg

Uống 400mg /ngày x 10-12tuần sau 200mg/ngày

trị viêm màng não do *cryptococcus* sau khi dùng

Amphotericin B ở bệnh nhân AIDS

Dùng thay thế các thuốc trị nấm khác

Posaconazol

Là triazol mới, phổ kháng nấm rộng nhất các azol
Chống lại hầu hết các *Aspergillus* và *Candida*
Dùng cho bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu,
bệnh nhân bệnh máu ác tính giảm neutrophil

Buồn nôn, tiêu chảy, phát ban

Viêm gan nặng → theo dõi chức năng gan hàng tuần

Uống 800mg/ngày chia 2-3 lần, uống trong bữa ăn

Nhiều chất béo tăng hấp thu

Echinocandins:

Caspofungin

Tiêm IV

T_{1/2} : 9-11 giờ

Chuyển hóa qua gan

Diệt nấm do ức chế tổng hợp $\beta(1-3)$ D-glucan

Trị *Aspergillus* xâm lấn thay thế amphotericinB

Khi không đáp ứng amphotericinB

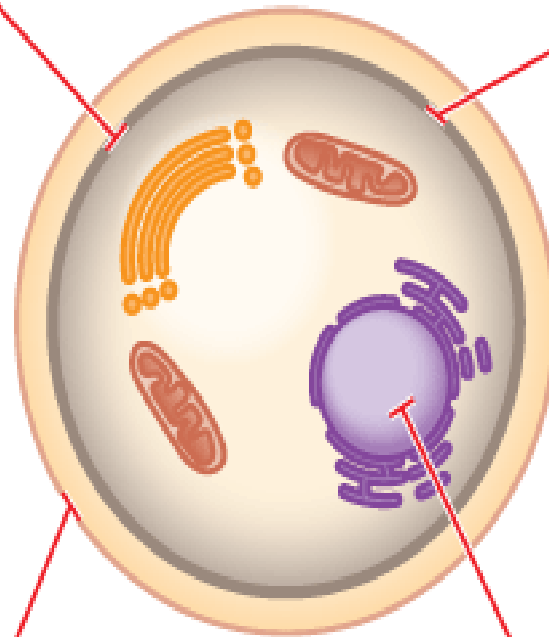
Nhiễm *Candida* da, nội tạng khi kháng Azol

Membrane function

amphotericin B

Ergosterol synthesis

fluconazole
itraconazole
voriconazole
naftifine
terbinafine

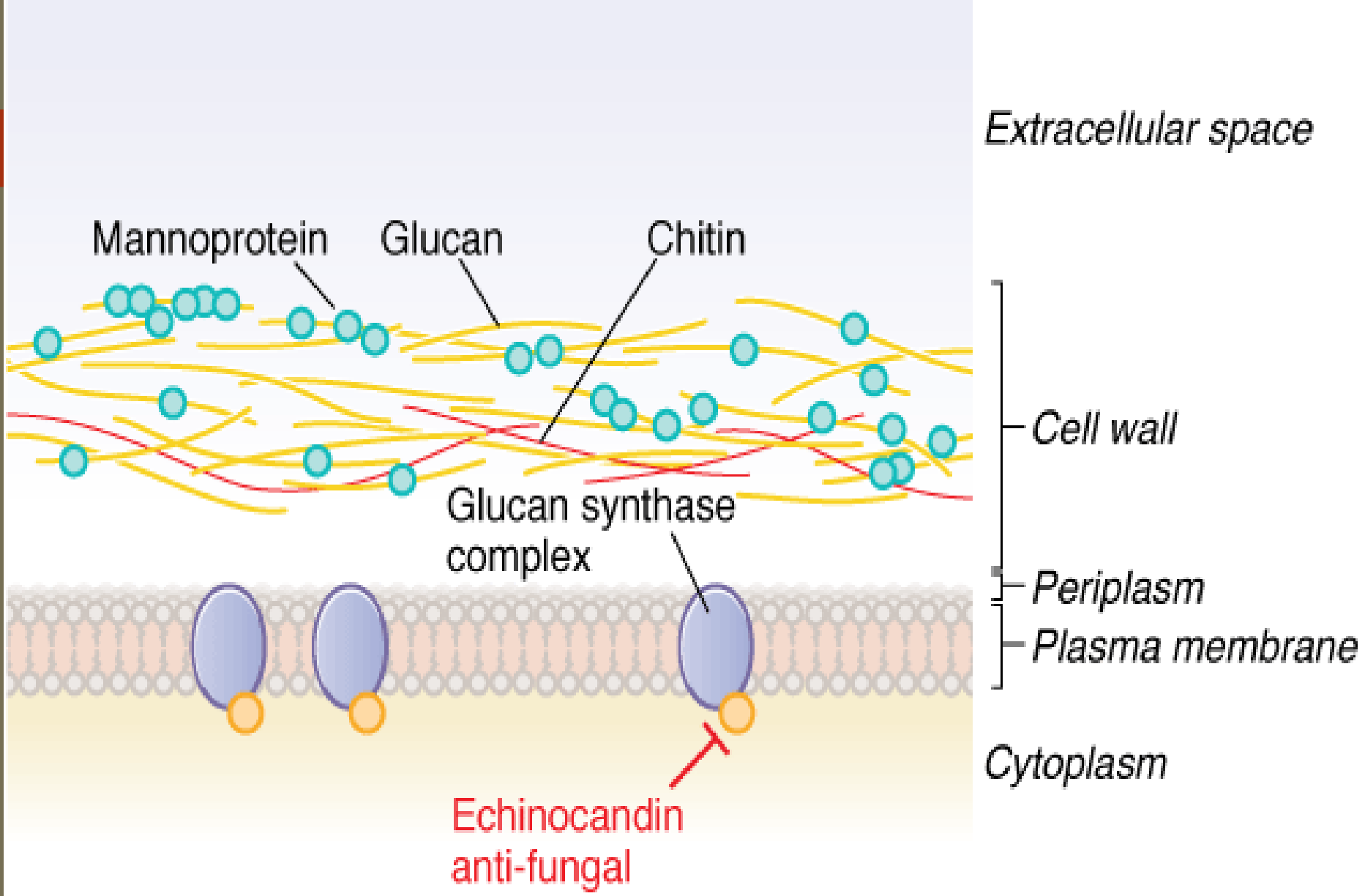


Cell wall synthesis

caspofungin

Nucleic acid synthesis

5-fluorocytosine



Micafungin :

Tiêm IV trị nhiễm *Candida* thực quản, xâm lấn
Phòng ngừa bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu
làm tăng nồng độ của nifedipine , cyclosporin

Anidulafungin :

Tiêm IV trị *Candida* huyết,
Nhiễm *Candida* hệ thống, thực quản

1.4. Griseofulvin

Microsporum, Epidermophyton, Trichophyton.

➤ Cơ chế tác động :

Phá vỡ cấu trúc thoi gián phân bào → làm ngưng pha giữa của phân bào → kìm hãm sự phát triển của nấm

1.4. Griseofulvin

➤ Dược động học :

- + Hấp thu phụ thuộc độ mịn bột, tăng cùng bữa ăn (mỡ)
- + Tập trung da, tóc, móng, gan, mô mỡ, Tích lũy tại các tế bào tiền thân keratin, Có ái lực cao với các mô nhiễm bệnh
- + Thời gian bán thải 9-24 giờ

1.4. Griseofulvin

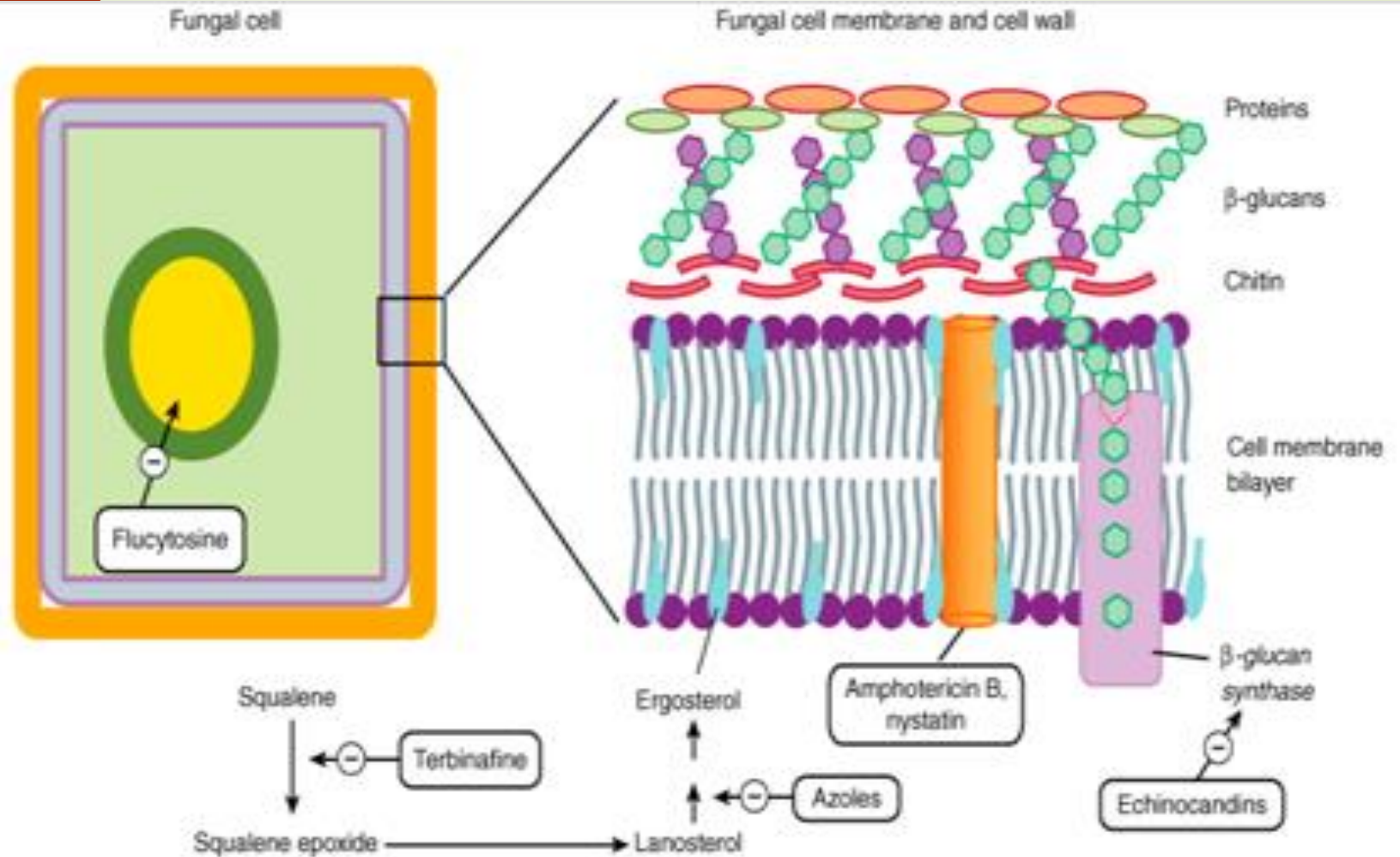
➤ Chỉ định :

Trị nấm da, nấm tóc, nấm móng.

➤ Độc tính:

- ❖ Nhức đầu, ngủ lịm , ói mửa , độc gan
- ❖ Giảm bạch cầu, ban đỏ, phù mạch, gây dị dạng bào thai
- ❖ Cảm ứng CYP₄₅₀ → giảm tác dụng thuốc ngừa thai.

1.5. Terbinafin



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: Basic & Clinical Pharmacology, 12th Edition; <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Targets of antifungal drugs. Except for flucytosine (and possibly griseofulvin, not shown), all currently available antifungals target the fungal cell membrane or cell wall.

1.5. Terbinafin

➤ Tác dụng giống griseofulvin nhưng trị nấm móng hiệu quả hơn .

➤ Không ức chế CYP₄₅₀ → không gây tương tác thuốc .

**Ban đầu t₁ / 2 là ~ 12 giờ ,
kéo dài đến 200-400 giờ ở trạng thái ổn định.**

2. THUỐC KHÁNG NẤM TẠI CHỖ

2.1. Nystatin: polyen macrolid.

➤ Hoạt tính kháng nấm:

- ✓ Diệt hay kìm hãm sự phát triển của nấm tùy theo nồng độ và độ nhạy của nấm.
- ✓ Tác dụng trên nấm:

Blastomyces

Histoplasma

Cryptococcus

Candida.

➤ Cơ chế tác động: giống amphotericin B.

2.1.Nystatin:

➤ Dược động học:

- ❖ Hấp thu kém qua đường tiêu hoá
Không hấp thu qua da, niêm mạc khi dùng tại chỗ.
- ❖ Thải trừ qua phân dưới dạng chưa chuyển hoá.
- ❖ Độc tính cao → không dùng đường toàn thân

➤ Chỉ định:

- + Trị nấm *Candida*: Da , niêm mạc, bộ phận sinh dục.
- + Đường uống: *Candida* ở người suy giảm miễn dịch

➤ Độc tính : Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, dị ứng.

2. THUỐC KHÁNG NẤM TẠI CHỖ

2.2. Clotrimazol

Dùng tại chỗ dạng viên đặt, dung dịch rửa miệng, crem 1%

2.3. Acid benzoic và acid salicylic

Dùng dạng thuốc mỡ, dung dịch bôi ngoài da

2.4. Dung dịch Iod : 10%

Xin cảm Ơn !



A decorative graphic on the left side of the slide. It features a dark red arrow pointing to the right at the top, and several thin, dark grey lines that resemble blades of grass or reeds extending downwards from the arrow's base.

THUỐC TRỊ LY AMIB

MỤC TIÊU

- ✓ Phân biệt cơ chế tác dụng, dược động học các thuốc diệt amib
- ✓ Trình bày tác dụng dược lý → thứ tự ưu tiên chọn lựa thuốc điều trị
- ✓ Nắm vững tác dụng phụ, chống chỉ định các thuốc diệt amib

1. THUỐC TRỊ LÝ AMIB Ở MÔ

1.1. Chloroquin

- Là thuốc thay thế trị lý amib gây áp xe gan.
- Không tác dụng trên amib ruột vì hấp thu tốt tại ruột non.

1.2. Emetin

Dehydroemetin là sản phẩm tổng hợp của emetin.

➤ Dược động học:

- ❖ Uống gây kích ứng đường tiêu hoá.
- ❖ Đường tiêm dưới da hay tiêm bắp điều trị lỵ amib
- ❖ Phân bố nhiều vào mô, tích lũy gan, phổi, lách, thận
- ❖ Dehydroemetin thải trừ nhanh nên ít độc hơn emetin.

1.2. Emetin

➤ Cơ chế tác động:

- ❖ Thuốc có tác dụng chủ yếu trên amib mô.
- ❖ Ức chế Ribosom di chuyển dọc theo ARNm → ức chế tổng hợp protein không phục hồi ở amib.

➤ Chỉ định:

Điều trị các trường hợp áp xe gan nặng do amib không đáp ứng các thuốc khác.

Chỉ nên dùng từ 3-5 ngày, tiêm SC, IM, không IV

1.2. Emetin

➤ Độc tính:

- ❖ Trên tiêu hoá: tiêu chảy, buồn nôn.
- ❖ Tim mạch: hạ huyết áp, loạn nhịp tim, suy tim
- ❖ Tại chỗ: gây đau vùng tiêm, hoặc áp xe vô trùng.
- ❖ Thần kinh cơ: mệt mỏi, đau cơ, run, dị cảm → độc tính trên tim.

➤ Chống chỉ định-thận trọng:

- ❖ Phụ nữ có thai, trẻ em.
- ❖ Bệnh tim mạch, thần kinh, cơ.
- ❖ Cần theo dõi dấu hiệu tim mạch, tiêu hoá ...

1.3. Dẫn chất 5 Nitro - Imidazol

- **Thế hệ thứ 1 : metronidazol (flagyl).**
- **Thế hệ thứ 2 :**
 - Tinidazol (Fasigyne).**
 - Secnidazole (Flagentyl).**
 - Ornidazol (Tiberol)**

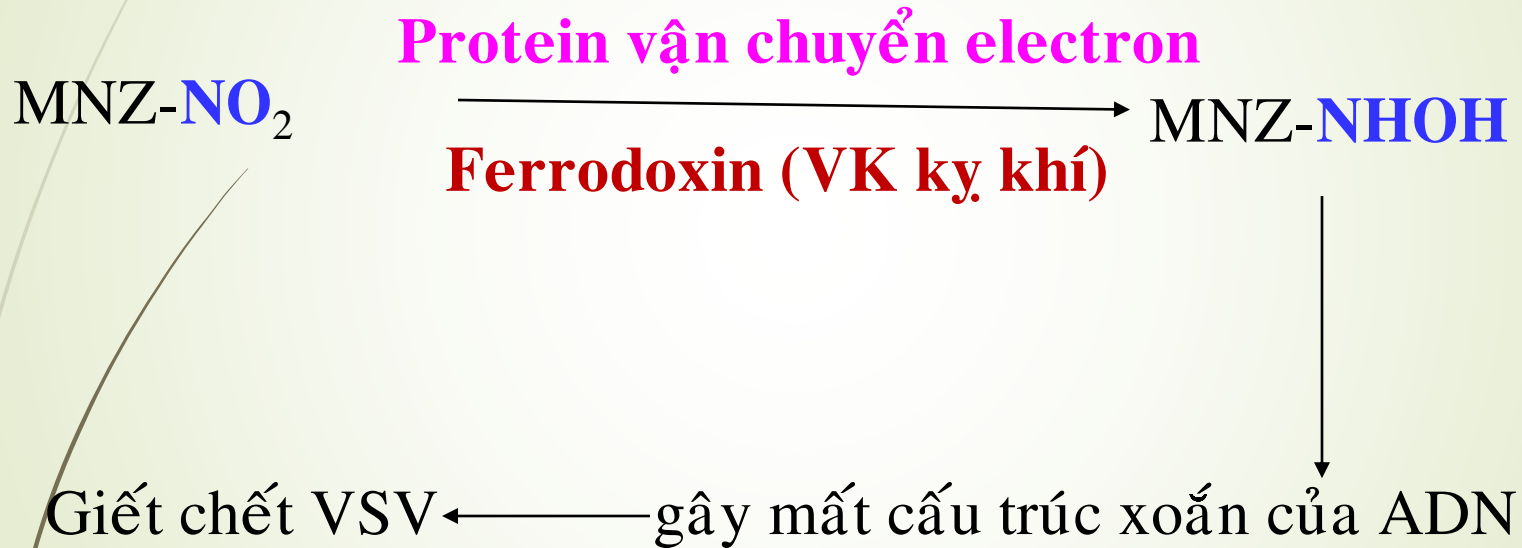
1.3. Dẫn chất của 5 Nitro - Imidazol

➤ Dược động học:

- ❖ Hấp thu tốt bằng đường uống.
- ❖ Phân bố tốt vào mô, các chất dịch + dịch não tủy.
- ❖ Chuyển hoá chủ yếu ở gan
- ❖ Đào thải qua thận một phần còn hoạt tính.

1.3. Dẫn chất của 5 Nitro - Imidazol

➤ Cơ chế tác động :



1.3. Dẫn chất của 5 Nitro - Imidazol

➤ Tác dụng dược lý:

- ❖ Tác dụng tốt trên động vật nguyên sinh :
Amib, Giardia, Trichomonas vaginalis,
- ❖ Vi khuẩn kỵ khí (cầu khuẩn và trực khuẩn).
- ❖ *Helicobacter pylori*
- ❖ Không tác dụng trên vi khuẩn ái khí.

1.3. Dẫn chất của 5 Nitro - Imidazol

➤ Chỉ định:

- ❖ Điều trị amib ở mô, áp xe gan do amib.
- ❖ Amib ở ruột: Phối hợp với các thuốc trị amib ruột.
- ❖ Nhiễm *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*.
- ❖ Nhiễm vi khuẩn kỵ khí:
Viêm màng trong tim, áp xe não
Viêm loét lợi, viêm quanh thân răng,...
Viêm loét dạ dày tá tràng do *Helicobacter pylori*.

1.3. Dẫn chất của 5 Nitro - Imidazol

➤ **Độc tính:** phụ thuộc liều

- ✓ Buồn nôn, chán ăn
- ✓ Khô miệng, miệng có vị kim loại
- ✓ Tiêu chảy, đau thượng vị : Nên uống trong bữa ăn
- ✓ Trên máu: giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.
- ✓ Thần kinh trung ương: cơn động kinh, bệnh đa dây thần kinh ngoại biên, nhức đầu.
- ✓ Nước tiểu có màu nâu sẫm.

1.3. Dẫn chất của 5 Nitro - Imidazol

➤ **Chống chỉ định-thận trọng:**

- ❖ Phụ nữ có thai (3 tháng đầu), phụ nữ cho con bú.
- ❖ Thận trọng: Bệnh thần kinh, gan nặng, nghiện rượu

➤ **Tương tác thuốc :**

- ❖ Làm tăng tác dụng thuốc kháng vitamin k...
- ❖ Phenobarbital, phenytoin: giảm tác dụng metronidazo
- ❖ Cimetidin : giảm thanh thải huyết tương metronidazol
- ❖ Gây hội chứng disulfiram khi dùng chung với rượu

2. THUỐC DIỆT AMIB TRONG LÒNG RUỘT

2.1. Diloxanid furoat

➤ Dược động học :

Tại ruột phân ly thành diloxanid và furoat

+ Phần lớn dạng diloxanid hấp thu, đào thải nhanh qua thận

+ Một phần nhỏ không hấp thu → diệt amib

➤ Cơ chế tác dụng

+ Cấu trúc gần giống chloramphenicol → ức chế tổng hợp protein

+ Diệt amib trực tiếp trong lòng ruột .

2.1. Diloxanid furoat

➤ Chỉ định :

- + Điều trị lỵ amib ruột không triệu chứng.
- + Điều trị lỵ amib ruột dạng nhẹ + metronidazol

➤ Độc tính :

- + Thuốc dung nạp tốt ngay cả khi dùng liều cao
- + Trên tiêu hoá : chướng bụng , chán ăn, tiêu chảy
- + Trên thần kinh : nhức đầu, ngủ lịm, chóng mặt ...

➤ Chống chỉ định :

- + Phụ nữ có thai (3 tháng đầu)
- + Trẻ em dưới 2 tuổi

2.2. Iodoquinol (Direcxiode)

➤ Dược động học :

- Hấp thu kém qua đường uống
- Đạt nồng độ cao trong ruột(90%)
- Thời gian bán thải: 11-14 giờ
- Thải trừ qua nước tiểu

➤ Tác dụng dược lý :

Diệt amib trong lòng ruột

➤ Chỉ định :

- Ly amib trong lòng ruột: không triệu chứng, nhẹ, trung bình
- Phối hợp các thuốc trị ly amib ở gan và ở mô

2.2. Iodoquinol (Direcxiode)

➤ Độc tính :

- Thần kinh thị giác(liều cao và kéo dài) đặc biệt nhạy cảm đối với trẻ em.
- Tiêu hoá: tiêu chảy, buồn nôn, ói mửa, ban đỏ, ngứa.

➤ Chống chỉ định-thận trọng:

- Bệnh tuyến giáp, bệnh gan, thận nặng.
- Không dùng cho phụ nữ có thai
- Trẻ em dưới 2 tuổi.
- Không dùng phòng ngừa
- Không điều trị tiêu chảy không điển hình.

3. Kháng sinh trị lý amib

3.1. Paromomycin.

- Trực tiếp diệt amib ở ruột
- Gián tiếp trên các vi khuẩn ở ống tiêu hoá.
- Điều trị lý amib ruột dạng nhẹ, trung bình
- Hiệu quả tương đương thuốc khác và ít độc tính hơn.
- Chống chỉ định:
 - Người bệnh dị ứng với aminoglycosid
 - Trẻ em dưới 3 tháng.
- Thận trọng: khi có viêm loét ruột.

3.2. Tetracyclin

- Gián tiếp trên vi khuẩn làm thuận lợi cho sự phát triển của amib.
- Dùng phối hợp các thuốc diệt amib ở ruột và ở mô.
- Không dùng cho phụ nữ có thai, cho con bú và trẻ em dưới 8 tuổi.
- Không dùng chung với sữa và các chế phẩm có chứa ion kim loại hoá trị 2,3



THUỐC TRỊ GIUN SÁN

MỤC TIÊU:

- **Phân biệt cơ chế tác động của các thuốc diệt giun sán**
- **Trình bày tác dụng dược lý, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định các thuốc diệt giun sán**
- **Chọn lọc thuốc hàng đầu điều trị bệnh nhiễm giun sán**

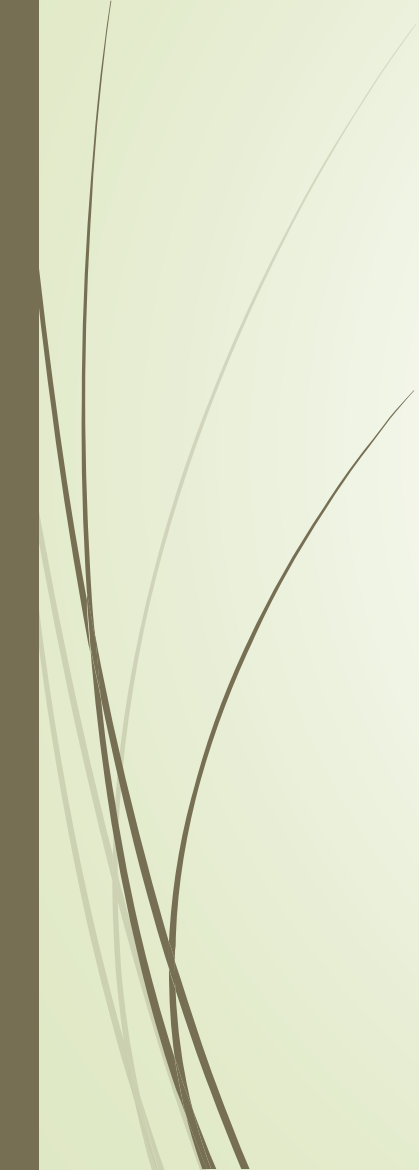
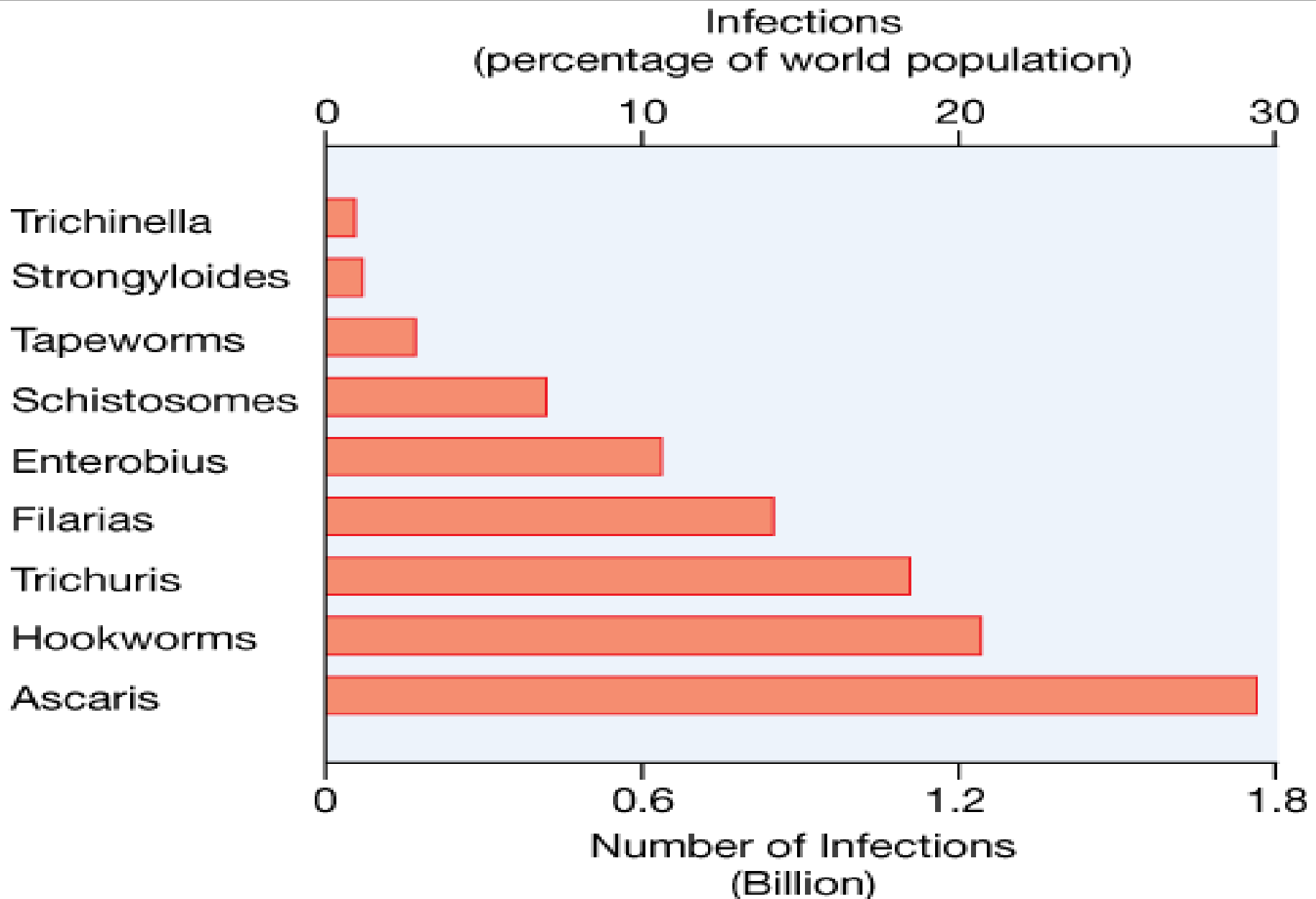
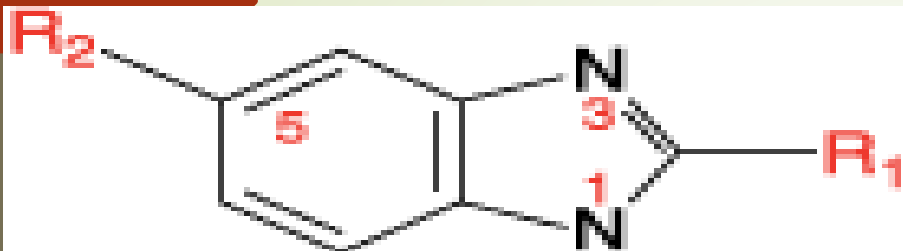


Figure 51-1.



Nhóm benzimidazol



R_1	R_2	DERIVATIVE
	H—	Thiabendazole
—NHCO ₂ CH ₃		Mebendazole
—NHCO ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ S—	Albendazole

1.1. Albendazol (Zentel)

Là dẫn xuất của benzimidazol carbamat

➤ Dược động học:

- ❖ Hấp thu kém qua đường ruột
Muốn tác dụng ở mô phải dùng liều cao + kéo dài
uống cùng bữa ăn nhiều mỡ tăng hấp thu 5 lần
- ❖ Thuốc bị oxi hoá → albendazol sulfoxib (có tác dụng)
→ albendazol sulfon không có tác dụng
- ❖ Thời gian bán thải là 9 giờ

1.1. Albendazol (Zentel)

➤ Tác dụng dược lý :

- ❖ Diệt giun phổ rộng :
 - * Giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc, giun lươn,
 - * Sán dây

- ❖ Tác dụng : giai đoạn trưởng thành và ấu trùng giun

- ❖ Diệt trứng : Giun đũa và giun tóc

1.1. Albendazol (Zentel)

➤ Cơ chế tác dụng :

Ức chế thu nhận glucose ở giun trưởng thành và ấu trùng → giảm dự trữ glycogen → giảm tạo ATP → giun chết

1.1. Albendazol (Zentel)

➤ Chỉ định:

- ❖ Nhiễm : Giun móc, kim, tóc, giun đũa, giun lươn.
- ❖ Nhiễm : Sán dải heo, sán dải bò,
- ❖ Nhiễm ấu trùng di trú ở da
- ❖ Ấu trùng sán heo có tổn thương não

1.1. Albendazol (Zentel)

➤ **Chống chỉ định :**
phụ nữ có thai

➤ **Độc tính :**

- ❖ Trên thần kinh : Nhức đầu, chóng mặt, tăng áp suất trong sọ
- ❖ Tiêu hoá : Đau bụng , buồn nôn. Nôn
- ❖ Gây bất thường chức năng gan

1.2. Mebendazol : (Fugacar)

Là dẫn xuất của benzimidazol

➤ Dược động học :

- ❖ Hấp thu kém qua ống tiêu hoá (10%)
- ❖ Hấp thu tăng cùng với bữa ăn có nhiều chất béo
- ❖ 95 % gắn vào protein huyết tương
- ❖ Chuyển hoá qua gan dưới dạng không hoạt tính
- ❖ Thải trừ chủ yếu qua phân

1.2. Mebendazol : (Fugacar)

➤ Tác dụng dược lý :

- ❖ Diệt giun phổ rộng
- ❖ Tác động giai đoạn trưởng thành , ấu trùng giun
- ❖ Diệt trứng : giun đũa và giun tóc
- ❖ Liều cao có tác dụng với nang sán

1.2. Mebendazol : (Fugacar)

➤ Cơ chế tác dụng :

Giảm hấp thu glucose → cạn dự trữ glycogen → giun chết

➤ Chỉ định :

- ❖ Nhiễm : giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc
- ❖ Nhiễm nang sán khi không có albendazol

1.2. Mebendazol :(Fugacar)

➤ Chống chỉ định :

Phụ nữ có thai, trẻ dưới 2 tuổi

➤ Độc tính :

- ❖ Nhẹ: Đau bụng , buồn nôn. nôn, tiêu chảy .
- ❖ Có thể gây bất thường chức năng gan

1.4. Thiabendazol :(Mintozol)

Là dẫn xuất của benzimidazol

➤ Dược động học :

- ❖ Hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá
- ❖ $T_{1/2} = 1-2$ giờ
- ❖ Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu 90% trong 48 giờ

➤ Tác dụng dược lý :

- ❖ Hiệu quả: giun đũa, giun tóc, giun móc, giun lươn, giun chỉ
- ❖ Diệt ấu trùng di chuyển trong mô và da
- ❖ Ức chế sự phát triển của trứng giun

1.4. Thiabendazol : (Mintozol)

➤ Cơ chế tác dụng :

giống như albendazol

➤ Chỉ định :

Thuốc lựa chọn điều trị nhiễm giun lươn và ấu trùng di trú ở da

25mg/kg X 2 lần/ngày uống sau bữa ăn

Tỉ lệ chữa khỏi 93%

1.4. Thiabendazol : (Mintozol)

➤ Độc tính :

Độc tính cao hơn benzimidazol khác, cao hơn ivermectin

❖ Xảy ra nhẹ, thoáng qua :

* Chán ăn, buồn nôn, nôn

* Chóng mặt nhức đầu, buồn ngủ

❖ Phản ứng quá mẫn :

* Sốt, lạnh, ban đỏ, ngứa, phù kết mạc, viêm mạch

* Sốc phản vệ

❖ Phản ứng nặng:

Suy gan gây tử vong, hội chứng Stevens- Johnson

1.4. Thiabendazol : (Mintozol)

➤ Chống chỉ định :

- ❖ Phụ nữ có thai
- ❖ Người rối loạn chức năng gan, thận
- ❖ Tăng nồng độ trong huyết tương của các xanthin

1.3. Ivermectin

➤ Tác dụng dược lý :

- ❖ Thuốc diệt giun phổ rộng :
Giun đũa, giun kim, giun tóc, giun móc
Giun lươn, giun chỉ.
- ❖ Không tác động trên sán lá gan và sán dây

1.3. Ivermectin

➤ Cơ chế tác dụng :

- ❖ Kích thích tiết chất dẫn truyền thần kinh GABA → giun bị liệt
- ❖ Đối với giun chỉ *Onchocerca* : thuốc gây độc trực tiếp làm bất động và thải trừ ấu trùng qua đường bạch huyết (không diệt con trưởng thành)

1.3. Ivermectin

➤ Chỉ định :

- ❖ Nhiễm giun chỉ *Onchocerca* : Uống liều duy nhất $150\mu\text{g}/\text{kg}$ lúc bụng đói, lặp lại hàng tháng hoặc 6-12 tháng/lần
Trị ấu trùng di trú dưới da liều duy nhất $200\mu\text{g}/\text{kg}$
- ❖ Nhiễm các loại giun tròn đặc biệt giun lươn
liều duy nhất $200\mu\text{g}/\text{kg}$ (hoặc X 2 ngày)
- ❖ Ngoài ra còn dùng trị ghẻ, rận

1.3. Ivermectin

➤ Độc tính :

- ❖ An toàn, thích hợp điều trị phạm vi rộng
- ❖ Trị giun lươn : Rối loạn tiêu hóa, mệt mỏi, phát ban
- ❖ Phản ứng miễn dịch với ấu trùng bị chết (Mazzotti)
 - * Sốt, ngứa, chóng mặt, hoa mắt
 - * Phù ,đau cơ khớp
 - * Hạ huyết áp, tim nhanh .
 - * Xảy ra trong 3 ngày đầu và phụ thuộc liều

1.3. Ivermectin

➤ Chống chỉ định :

- ❖ Phụ nữ có thai
- ❖ Trẻ dưới 5 tuổi
- ❖ Bệnh nhân bị rối loạn hàng rào máu não
- ❖ Tránh dùng chung các thuốc tăng hoạt tính hệ GABA

1.5. Pyrantelel pamoat(Combantrin)

Dẫn xuất của tetrahydropyrimidin dưới dạng muối pamoat

➤ Tác dụng dược lý :

- ❖ Có hiệu lực cao với giun đũa, giun kim
- ❖ Tác dụng vừa phải với giun móc
- ❖ Không tác dụng giun tóc, lươn , ấu trùng di trú ở mô

1.5. Pyrantel pamoat (Combantrin)

➤ Cơ chế tác dụng :

Kích thích receptor nicotinic → Khử cực tại chỗ nối thần kinh cơ → giun bị liệt cứng → tống ra ngoài

➤ Chỉ định :

Nhiễm : giun đũa, giun kim, giun móc

➤ Độc tính :

Xảy ra nhẹ, tạm thời : buồn nôn, nôn, nhức đầu, đau bụng

1.6. Piperazin (Vermitox)

Là một base hữu cơ dị vòng

➤ Tác dụng :

- ❖ Diệt giun đũa và giun kim
- ❖ Giun bị liệt mềm (giảm đáp ứng acetylcholin)
→ mất khả năng bám vào thành ruột

➤ Chỉ định :

Nhiễm giun đũa và giun kim nhưng ít được sử dụng

1.6. Piperazin (Vermitox)

➤ Độc tính :

- ❖ Trên tiêu hoá : gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy
- ❖ Trên thần kinh : buồn ngủ, chóng mặt, co giật
- ❖ Dị ứng, ho, co thắt phế quản

1.6. Piperazin (Vermitox)

➤ Chống chỉ định :

- ❖ Người bị động kinh, bị bệnh thần kinh
- ❖ Suy thận, suy gan
- ❖ Phụ nữ có thai 3 tháng đầu
- ❖ Thận trọng khi sử dụng người suy dinh dưỡng nặng, thiếu máu

1.7. Diethylcarbamazin (Banocid)

Dẫn xuất của piperazin tổng hợp

➤ Dược động học :

- Hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá,
- Đạt nồng độ tối đa sau uống 1-2 giờ.
- Phân phối đều ở các tổ chức kể cả dịch thủy tinh mạc
- Thải trừ qua thận, $T_{1/2} = 2-10$ giờ (pH nước tiểu)
- Giảm liều ở người rối loạn chức năng thận và nước tiểu kiềm

1.7. Diethylcarbamazin (Banocid)

➤ Tác dụng dược lực :

- ❖ Hiệu quả cao đối với giun chỉ dạng trưởng thành và ấu trùng
- ❖ Diệt được ấu trùng giun chỉ ở da
- ❖ Không diệt được ấu trùng ở hạch nhỏ
- ❖ Không có tác dụng với ấu trùng ở thủy tinh dịch

1.7. Diethylcarbamazin (Banocid)

➤ Cơ chế tác động :

- ❖ Làm giảm hoạt động cơ của giun gây liệt giun
- ❖ Làm thay đổi màng ngoài của ấu trùng giun
→ tiêu diệt bởi cơ chế đề kháng của cơ thể

➤ Chỉ định :

- ❖ Nhiễm giun chỉ *Wuchereria bancrofti*,
Brugia malayi, *Loa loa*
- ❖ Điều trị cho cộng đồng ở vùng có bệnh giun chỉ
→ hạn chế sự lây nhiễm
- ❖ Ấu trùng giun chỉ *Onchocerca* (Không có ivermectin)
- ❖ Uống thuốc sau bữa ăn

1.7. Diethylcarbamazin (Banocid)

➤ Độc tính :

- ❖ Do thuốc: Nhức đầu, chán ăn, yếu mệt, nôn, chóng mặt
- ❖ Do protein phóng thích từ KST chết :
 - * *Onchocerca* : Thị lực bị tổn thương vĩnh viễn, ít dùng
 - * Nhiễm *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa* nặng nhất là *Loa loa* : sốt , khó chịu, nhức đầu, tiêu chảy, nôn, ho đau ngực, đau cơ khớp, tăng bạch cầu, protein niệu, xuất huyết võng mạc
Đôi khi viêm màng não và hôn mê

➤ Thận trọng :

Bệnh nhân tăng huyết áp và bệnh thận

2. THUỐC TRỊ SÁN

2.1. Niclosamid (Yomesan)

Dẫn xuất salicylanilid có clo, bột màu vàng nhạt, không mùi, không vị, không tan trong nước

➤ **Dược động học :**

Hấp thu rất ít qua ruột, diệt sán chủ yếu ở ruột

➤ **Cơ chế tác động :**

- ❖ Diệt sán dải bò, sán dải heo, sán dải cá, sán dải lợn
- ❖ Diệt sán do: Ức chế sự sinh sản ATP ở ty lạp thể, ức chế sự hô hấp và thu nhận glucose của sán

2.1. Niclosamid (Yomesan)

➤ Chỉ định :

- ❖ Điều trị nhiễm các loại sán dải : sán dải bò, sán dải heo, sán dải cá, sán dải lùn
Giá rẻ, hiệu quả và có nhiều nơi thế giới
- ❖ Không dùng khi nhiễm ấu trùng sán dải heo (praziquantel)

➤ Độc tính :

- ❖ Trên đường tiêu hoá : Buồn nôn, nôn, đau bụng
- ❖ Trên da : ban da, ngứa
- ❖ Tránh uống rượu trong ngày điều trị và 1 ngày sau

2.2. Praziquantel (Biltricid)

Dẫn xuất isoquinolein pyrazin tổng hợp

➤ Tác dụng dược lực :

- + Phổ tác dụng rộng
- + Hiệu quả cao với giai đoạn trưởng thành và ấu trùng của các loại sán lá và sán dải
- + Không diệt được trứng sán
- + Không dùng phòng bệnh nang sán

2.2. Praziquantel (Biltricid)

➤ Dược động học :

- ❖ Hấp thu nhanh bằng đường uống (80 %), vị đắng
Ăn nhiều carbohydrate → tăng nồng độ thuốc trong máu
Đạt nồng độ tối đa sau uống 1-2 giờ.
- ❖ Gắn vào protein huyết tương cao (80 %)
- ❖ Thời gian bán thải 1-1,5 giờ có thể kéo dài hơn ở người suy gan
- ❖ Thải trừ chủ yếu qua đường tiểu 60- 80% trong 24 giờ qua mật (15-35%) :

2.2. Praziquantel (Biltricid)

➤ Cơ chế tác dụng :

- ❖ Tăng tính thấm màng tế bào với Ca^{2+} → liệt cơ co cứng
- ❖ Khi tiếp xúc với thuốc vỏ sán xuất hiện mụn nước → vỡ ra và phân huỷ → sán bị chết → tống ra ngoài

2.2. Praziquantel (Biltricid)

➤ Chỉ định :

- + Nhiễm các loại sán máng *Schistosoma*
- + Nhiễm sán lá gan nhỏ, sán lá phổi, sán lá ruột
- + Nhiễm sán dải heo, sán dải bò
- + Bệnh do ấu trùng sán dải heo ở não

2.2. Praziquantel (Biltricid)

➤ Độc tính :

- ❖ Nhẹ, xảy ra vài giờ sau uống thuốc : đau đầu, khó chịu, chóng mặt, mệt mỏi , đau bụng, mê đay
- ❖ Do ký sinh trùng : nhức đầu, kích thích màng não, buồn nôn, ói mửa, động kinh

2.2. Praziquantel (Biltricid)

➤ **Chống chỉ định và thận trọng :**

- ✓ Bệnh gạo sán ở mắt, tuỷ sống
- ✓ Người suy gan (giảm liều)
- ✓ Phụ nữ cho con bú
- ✓ Người làm công việc cần sự tỉnh táo

➤ **Tương tác thuốc :**

Carbamazepin, phenytoin, và corticoid : Làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương
Cimetidin làm tăng nồng độ thuốc

2.3. Metrifonat : (Bilarcil)

Là một phức hợp phospho hữu cơ

➤ Có tác dụng diệt sán máng gây bệnh ở bàng quang *Schistosoma haematobium*. cả giai đoạn trưởng thành và ấu trùng.

➤ Cơ chế tác động :

Ức chế cholinesterase của sán trưởng thành → sán di chuyển từ đám rối tĩnh mạch bàng quang đến tiểu động mạch phổi và bị tiêu diệt

2.3. Metrifonat : (Bilarcil)

➤ Chỉ định :

- ❖ Nhiễm *S.haemotobium* gây tổn thương ở bàng quang
- ❖ Phòng bệnh cho trẻ em ở vùng có tỉ lệ nhiễm cao
- ❖ Tương đối an toàn, rẻ tiền → dùng cho cộng đồng
- ❖ Tác dụng phụ : buồn nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, co thắt phế quản, chóng mặt, sau 30 phút uống, kéo dài 12 giờ

➤ Chống chỉ định : _

- ❖ Phụ nữ có thai
- ❖ Đang tiếp xúc với thuốc diệt côn trùng loại phospho hữu cơ hoặc thuốc ức chế cholinesterase

2.4. Oxamniquin(Mansil)

Dẫn chất bán tổng hợp của tetrahydroquinolein

➤ Tác dụng :

Diệt sán máng gây tổn thương ở ruột (*Schistosoma mansoni*). Không diệt ấu trùng

➤ Cơ chế tác động :

- ❖ Chưa rõ , có thể ức chế tổng hợp ADN
- ❖ sán di chuyển từ mạc treo ruột vào gan → bị giết chết
Con cái sống sót đi vào ruột không đẻ trứng được → chết

2.4. Oxamniquin : (Mansil)

➤ Chỉ định :

- ❖ Nhiễm sán máng (*S.mansonii*) : tất cả các giai đoạn của bệnh, cả khi bị gan, lách to , polip đại tràng và loài kháng praziquantel
- ❖ Thuốc dung nạp tốt nếu uống lúc no

2.4. Oxamniquin : (Mansil)

➤ Độc tính :

Xảy ra nhẹ :

- + Chóng mặt , đau đầu
- + Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy
- + Nước tiểu có màu đỏ cam, protein niệu
- + Co giật(người bị động kinh)

➤ Chống chỉ định :

- + Phụ nữ có thai
- + Người bị bệnh động kinh và rối loạn tâm thần
- + Vì thuốc gây buồn ngủ thậm trọng khi dùng cho người lái xe

2.5. BITHIONOL : (*Actamer*)

Trị bệnh sán lá phổi

Trị sán lá lớn gan : Thuốc thay thế

Độc tính xảy ra nhẹ :

+ Chóng mặt , đau đầu

+ Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy

+ Mẩn ngứa, mày đay

Thận trọng sử dụng cho trẻ < 8 tuổi

LỰA CHỌN THUỐC ĐIỀU TRỊ GIUN SÁN

TÊN GIUN SÁN	THUỐC ƯU TIÊN LỰA CHỌN	THUỐC THAY THẾ
Giun đũa	Pyranthel pamoat : Liều duy nhất 10mg/kg Mebendazol : 100mgx2lầnx 3ngày hoặc liều duy nhất 500mg	Albendazol uống liều duy nhất 400mg
Giun tóc	Mebendazol : Liều dùng như điều trị giun đũa	Albendazol liều dùng như điều trị giun đũa
Giun móc	Pyranthel pamoat : 10- 20mg/kg/ngày x 2 ngày <u>Hoặc</u> : Mebendazol liều dùng như điều trị giun đũa	Albendazol liều dùng Như điều trị giun đũa
Nhiễm phối hợp giun đũa, tóc, móc	Mebendazol hoặc Albendazol	Pyranthel pamoat
Nhiễm phối hợp giun đũa, móc	Mebendazol hoặc Pyranthel pamoat	Albendazol
Giun kim	Mebendazol : Dùng liều duy nhất 100mg hoặc Pyranthel pamoat : Liều duy nhất 10mg/kg Nhắc lại sau 2-4 tuần	Albendazol uống liều duy nhất 400mg Nhắc lại sau 2-4 tuần
Giun lươn	Ivermectin : Uống liều duy nhất 0,15mg/kg	Albendazol hoặc Thiabendazol 25mg/kg Trong 3 ngày
Giun chỉ	Diethylcarbamazin : Uống 2mg/kg x 3lần/ngày x 3 tuần	Ivermectin : uống 0,15mg/kg

TÊN GIUN SÁN	THUỐC ƯU TIÊN LỰA CHỌN	THUỐC THAY THẾ
Sán máng bàng quang	Praziquantel : Uống 20mg/kgx 3 lần/ngày (cách nhau 4-6 giờ)	Metrifonat :uống 7,5-10 Mg/kg x 3 lần/ngàyx 14 ngày
Sán lá gan nhỏ	Praziquantel : Uống 25mg/kgx 3 lần/ngày x1-2 ngày	Albendazol hoặc Mebendazol
Sán lá phổi	Praziquantel : Uống 25mg/kgx 3 lần/ngàyx 1-2 ngày	
Sán lá ruột	Praziquantel : Uống 25mg/kgx 3 lần/ngàyx 1-2 ngày Hoặc : Niclosamid người lớn uống liều duy nhất 2g sau bữa Ăn sáng Trẻ em < 11kg : 0,5g; 11-34 kg: 1,0g; >34kg: 1,5g	
Sán dải bò	Niclosamid : Người lớn uống liều duy nhất 2g sau bữa Ăn sáng Hoặc praziquantel : Liều duy nhất 10mg/kg	
Sán dải heo	Niclosamid : Người lớn uống liều duy nhất 2g sau bữa Ăn sáng. Có thể dùng thêm thuốc tẩy magnesisulfat 2-4 giờ sau uống niclosamid. Hoặc praziquantel : Liều duy nhất 10mg/kg	
Ấu trùng sán Dải heo	Albendazol : Uống 15mg/kg chia 3 lần X 28ngày	Praziquantel : Uống 50mg/kg/ngày chia 3 lần trong 14-21 ngày

Xin cảm Ơn !

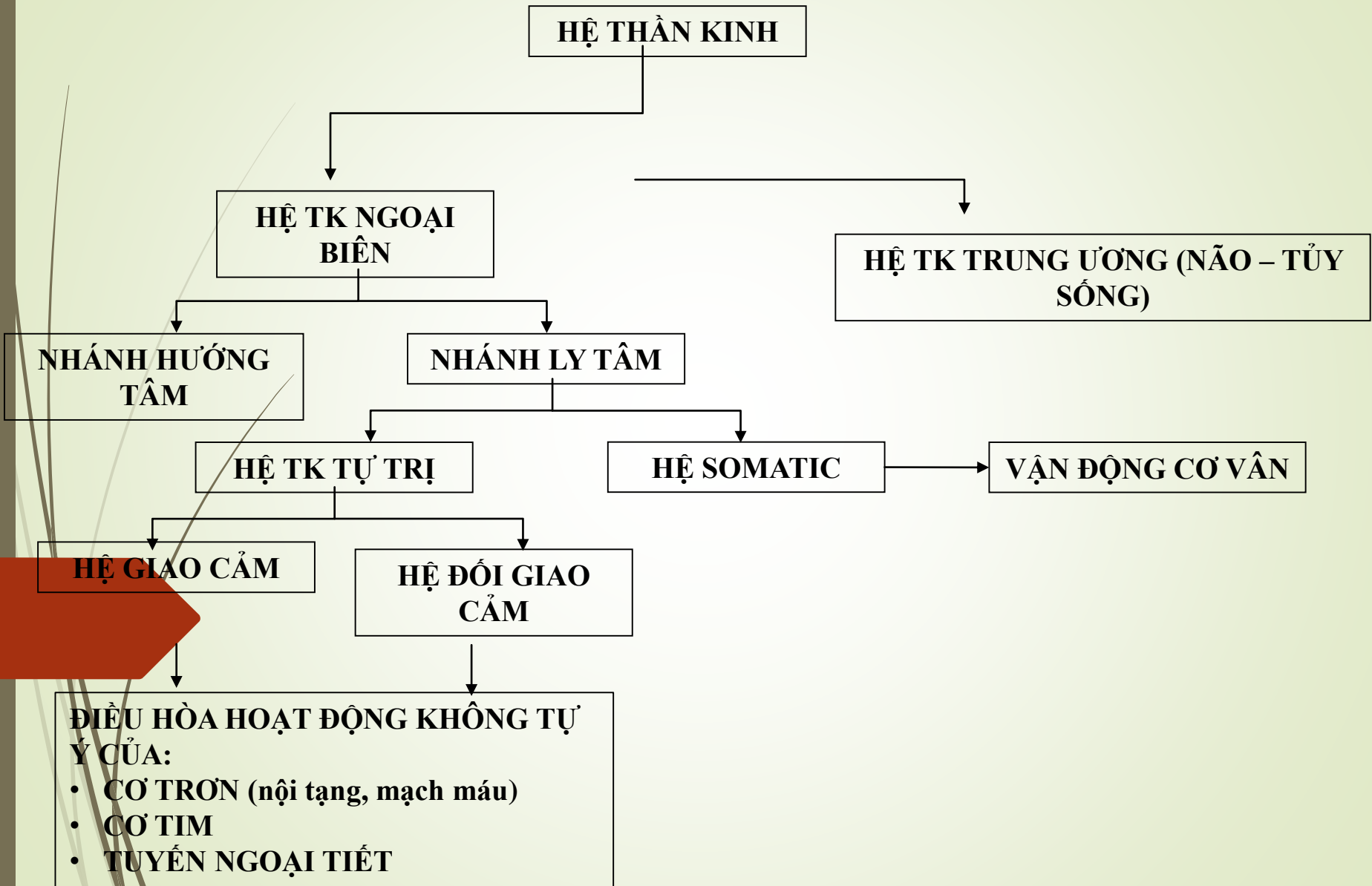




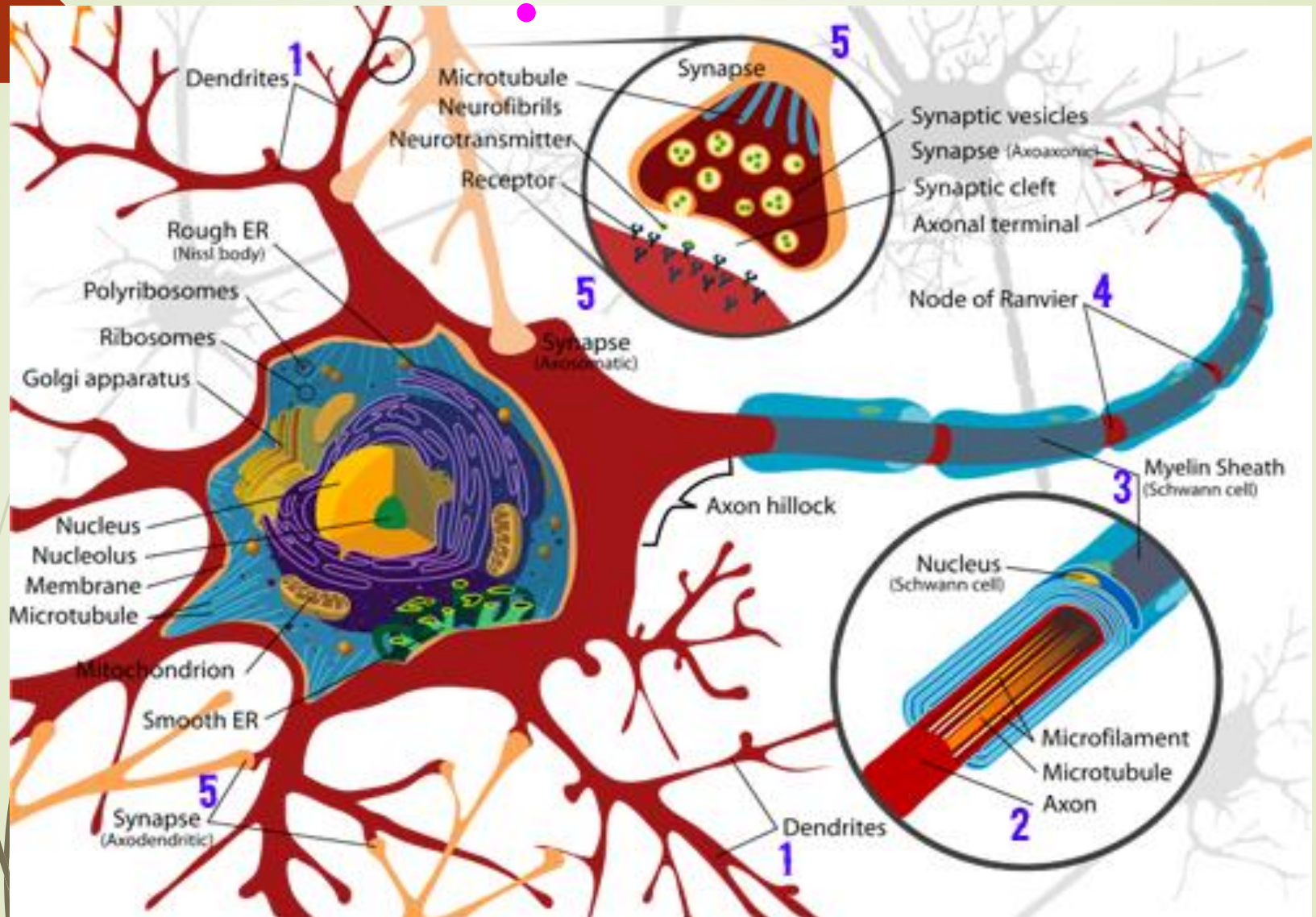
**THUỐC TÁC ĐỘNG
TRÊN HỆ THẦN KINH
TRUNG ƯƠNG**



TỔ CHỨC CỦA HỆ THẦN KINH

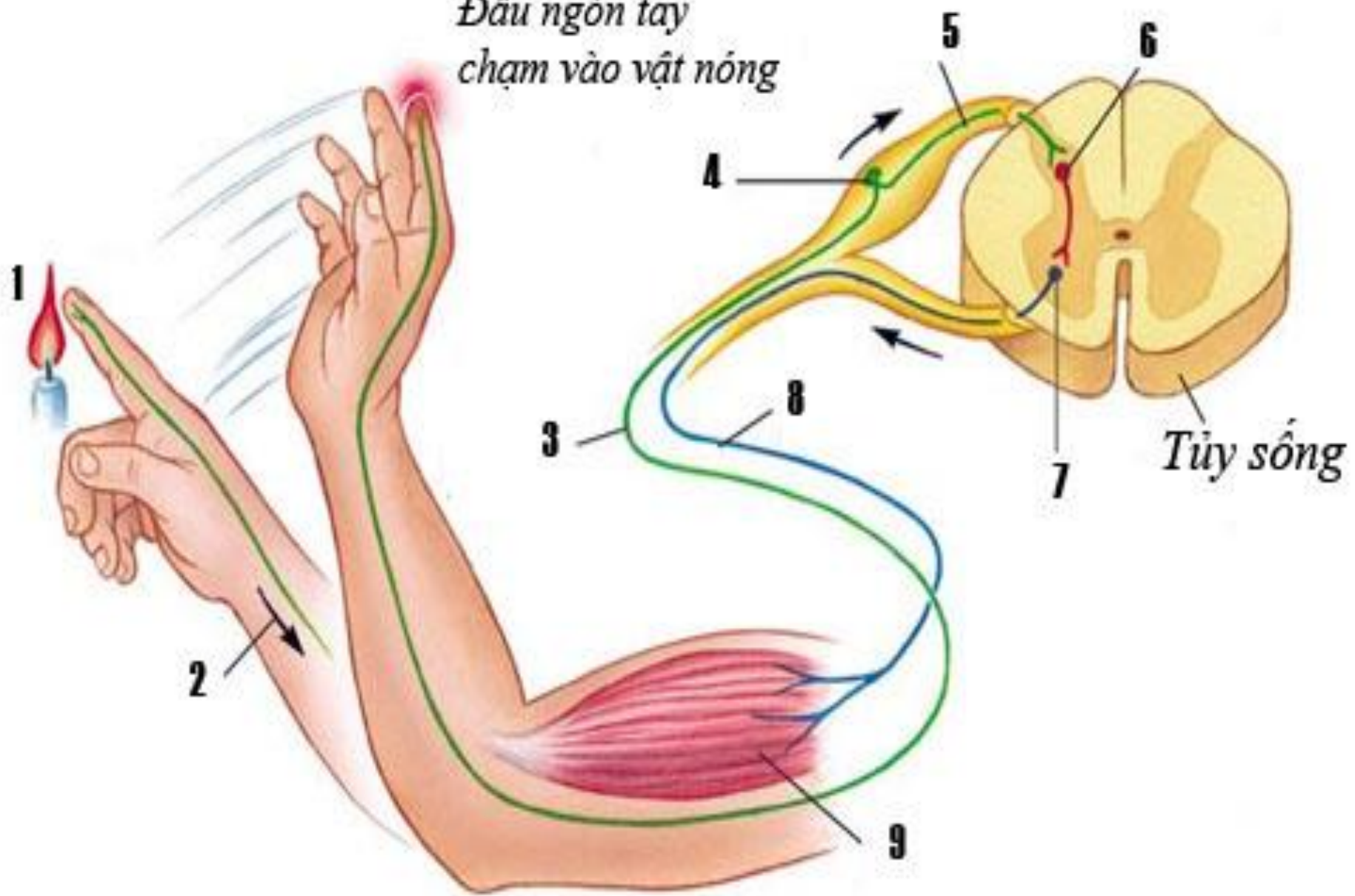


CẤU TẠO NƠ RON



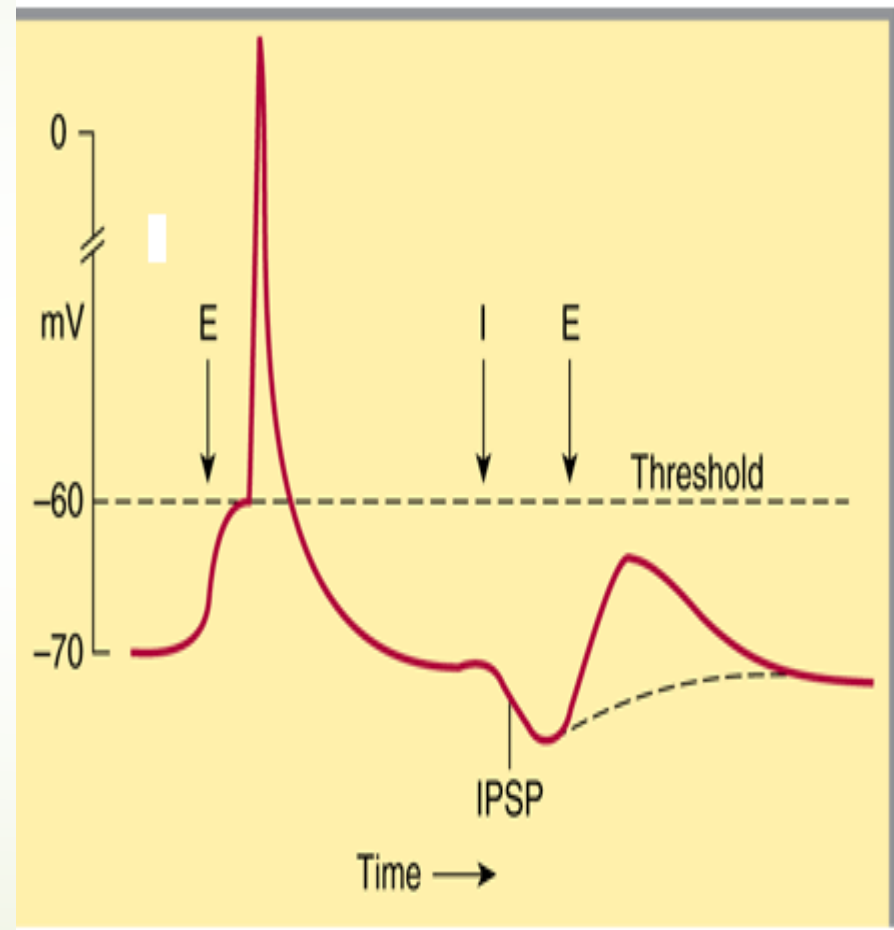
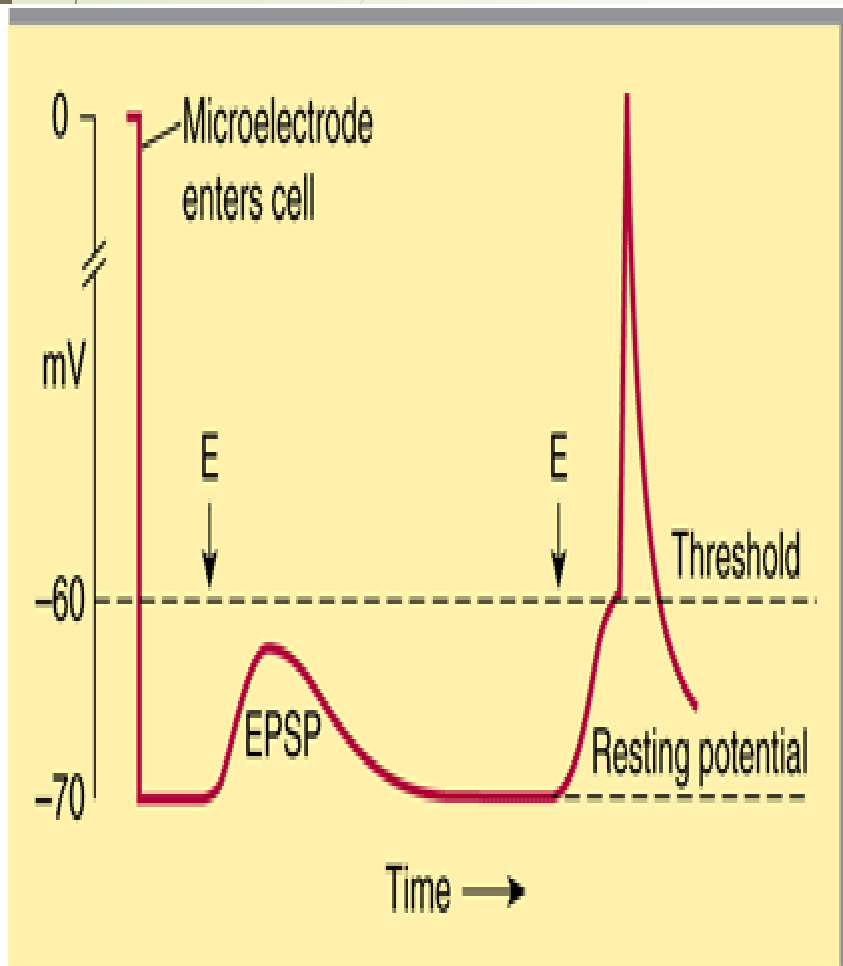
1. sợi nhánh (dendrite),
2. sợi trục (axon),
3. bao mi-ê-lin (myelin sheath),
4. eo răng-vi-ê (node of ranvier),
5. khớp thần kinh (synapse)

Đầu ngón tay chạm vào vật nóng

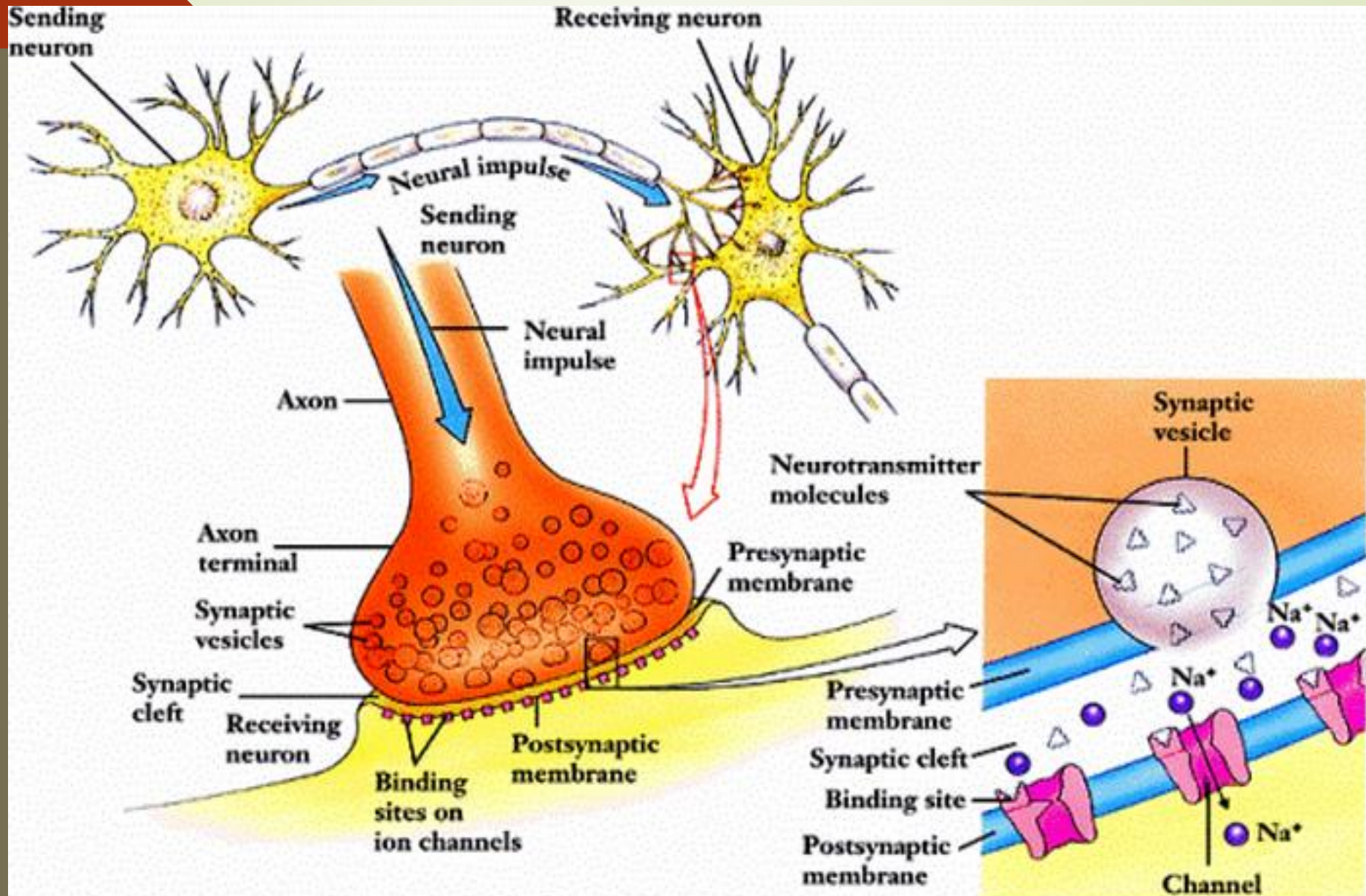


Tủy sống

Vai trò của các dòng ion xuyên qua kênh ion



Chức năng dẫn truyền xung động thần kinh của nơ ron



Tổ chức thần kinh trung ương

1. Hệ thống cấp bậc:

- Giới hạn rõ ràng về giải phẫu
- Gồm sợi lớn myelin hóa, dẫn truyền nhanh
- Kiểm soát chức năng vận động, cảm giác
- Chất truyền kích thích aspartat, glutamate
- Có các nơron trung gian nhỏ ức chế, chất truyền GABA, glycin

2. Hệ thống lan tỏa:

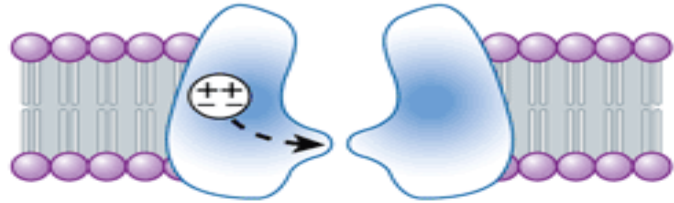
- Phân phối rộng rãi
- sợi trục nhỏ và nhánh tạo si náp với nhiều tế bào thần kinh khác, có chỗ nở lớn chứa amin dẫn truyền norepinephrin, dopamin, serotonin
- Tác động trên giấc ngủ, tính khí

Vị trí và cơ chế tác động của thuốc

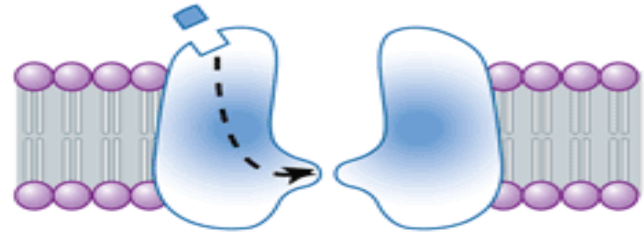
- Tại kênh cổng hóa ở thân tế bào thần kinh và 2 bên si – náp, gắn với receptor loại tác động trực tiếp trên protein của kênh ion, hoặc receptor gắn kênh ion thông qua G protein, hoặc gắn G protein điều hòa thành lập chất truyền tin thứ 2 như AMP vòng, inositotriphosphat(IP3),
-Diacylglyceron(DAG)

A

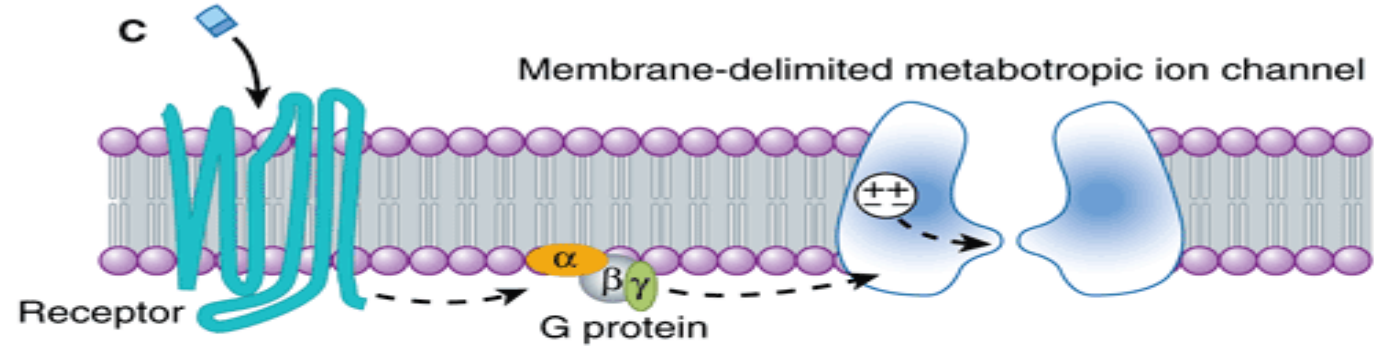
Voltage-gated

**B**

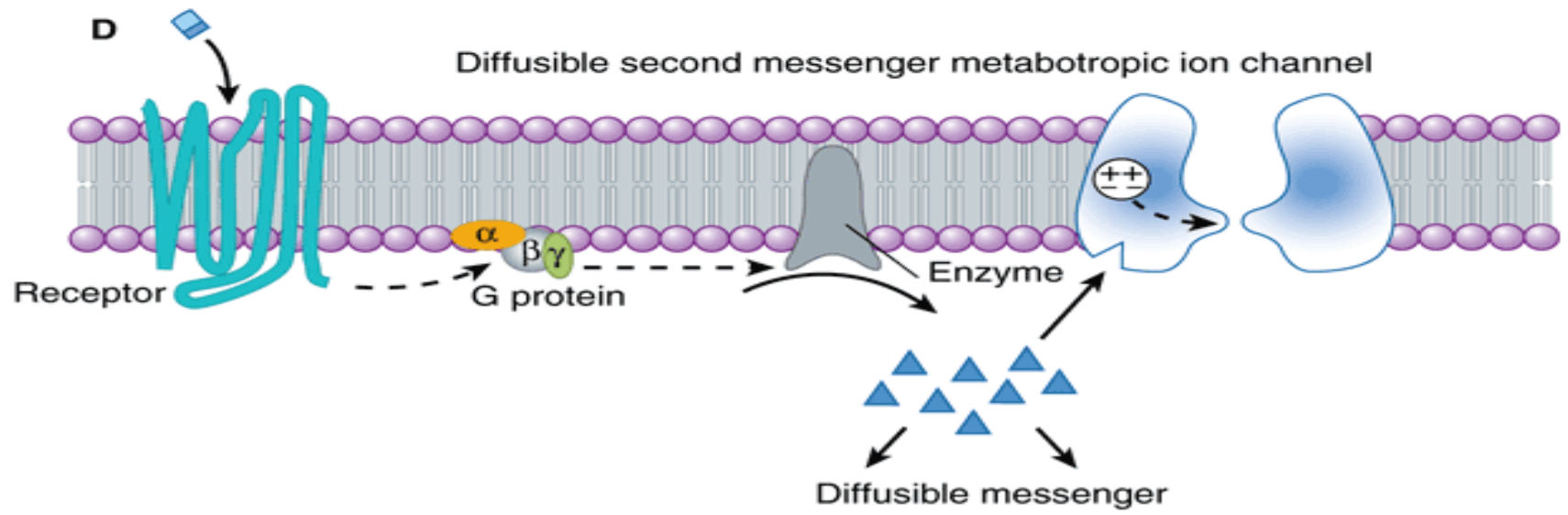
Ligand-gated ion channel (ionotropic)

**C**

Membrane-delimited metabotropic ion channel

**D**

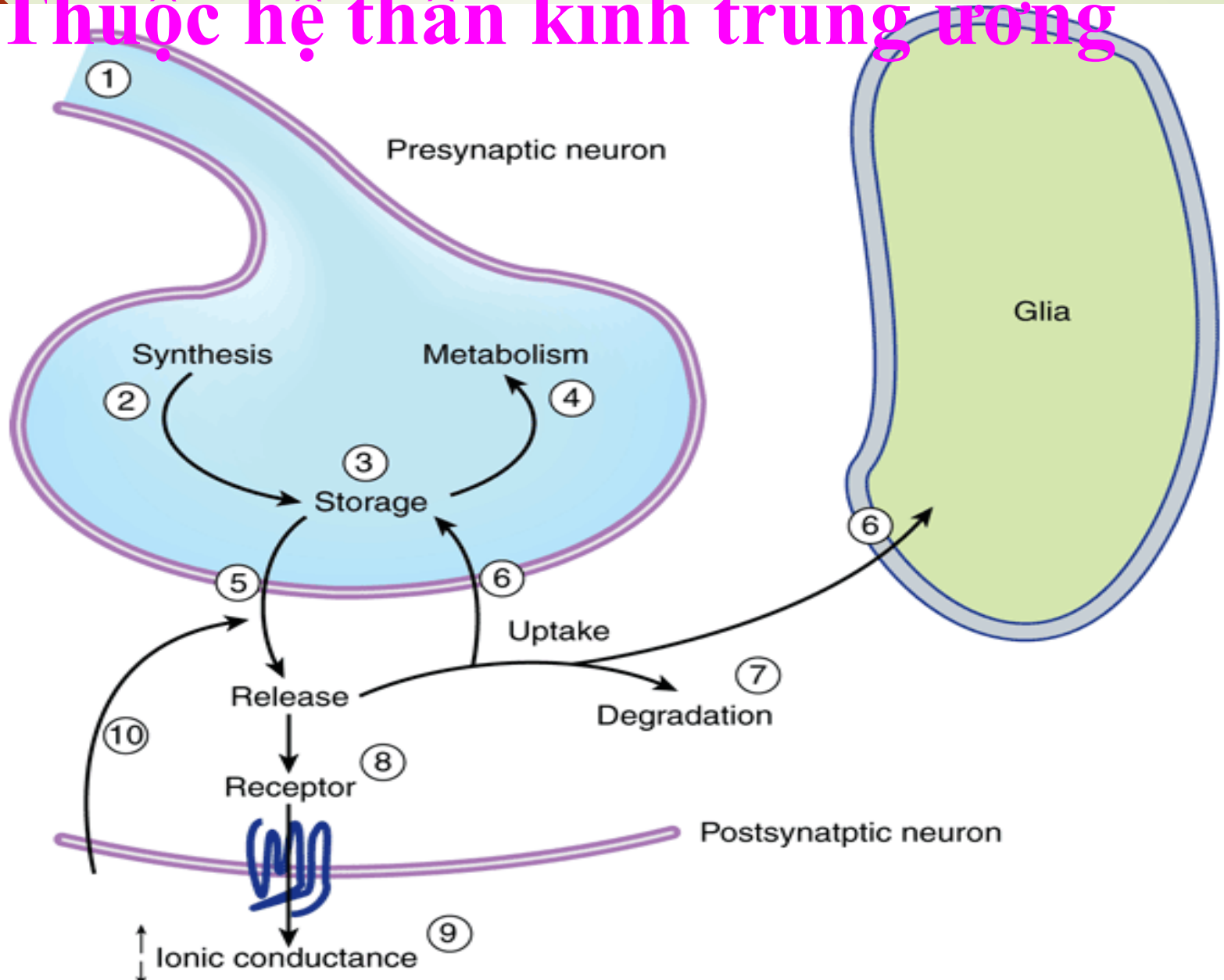
Diffusible second messenger metabotropic ion channel



Vị trí và cơ chế tác động của thuốc

- Thuốc tác động tại tiền si-náp làm thay đổi quá trình sản sinh, tích trữ, phóng thích, thu hồi hoặc chuyển hóa các chất truyền
- Hoạt hóa, ức chế receptor hậu si-náp
 - Thay đổi dòng ion qua kênh ion xuyên màng

Vị trí tác động của các thuốc Thuộc hệ thần kinh trung ương



Dược lý học của các chất truyền Thần kinh ở trung ương

Acetylcholin:

- Thân tế bào ở mọi mức
 - + Receptor M_1 , Kích thích: giảm dòng K , tăng IP_3 , DAG
 - + M_2 : Ức chế do tăng thấm K^+
 - si-náp nơ ron vận động-tế bào Renshaw: N_N hưng phấn
- Tăng độ thấm cation

Dopamin:

- Thân nơ ron ở mọi mức

+D₁ ức chế(hậu si-náp) tăng AMP vòng

+D₂ :Ức chế (hậu si-náp)tăng K⁺,giảm AMP vòng

Ức chế (tiền si-náp) giảm dòng Ca²⁺

Norepinephrin:

- Thân tế bào ở cầu não và cuống não

+ α_1 kích thích: giảm dòng K^+ tăng IP_3 và DAG

+ α_2 : Ức chế (tiền si-náp) giảm dòng Ca^{2+}

Ức chế (hậu si-náp) tăng K^+ , giảm AMP

+ β_1 kích thích: giảm dòng K^+ tăng AMP vòng

+ β_2 : Ức chế do tăng bơm Na^+ tăng AMP vòng

Serotonin:

- Thân tế bào ở não giữa và cầu não

Receptor 5-HT_{2A}

- Ức chế do tăng dòng K⁺

- Kích thích do giảm dòng K⁺ tăng IP₃ và DAG
tăng dòng cation, giảm AMP vòng

GABA:

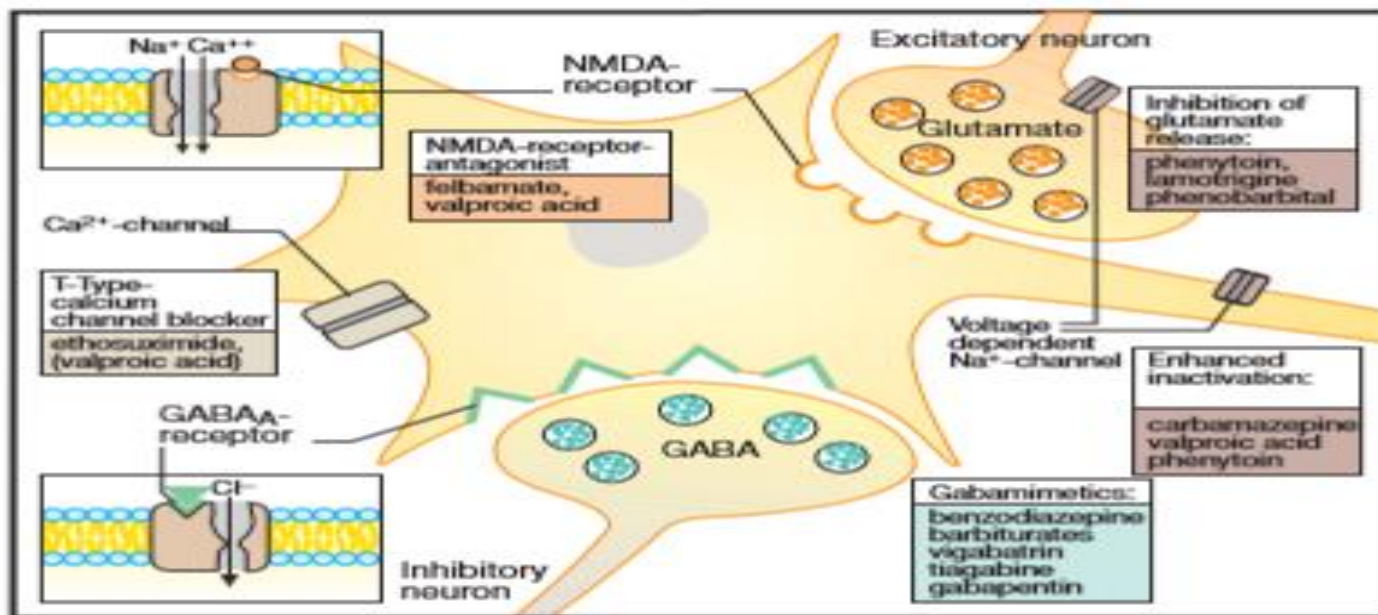
-Nơon trung gian trên tủy, nơon trung gian ở tủy , liên quan ức chế tiền si-náp

Receptor GABA_A : Ức chế do tăng dòng CL⁻

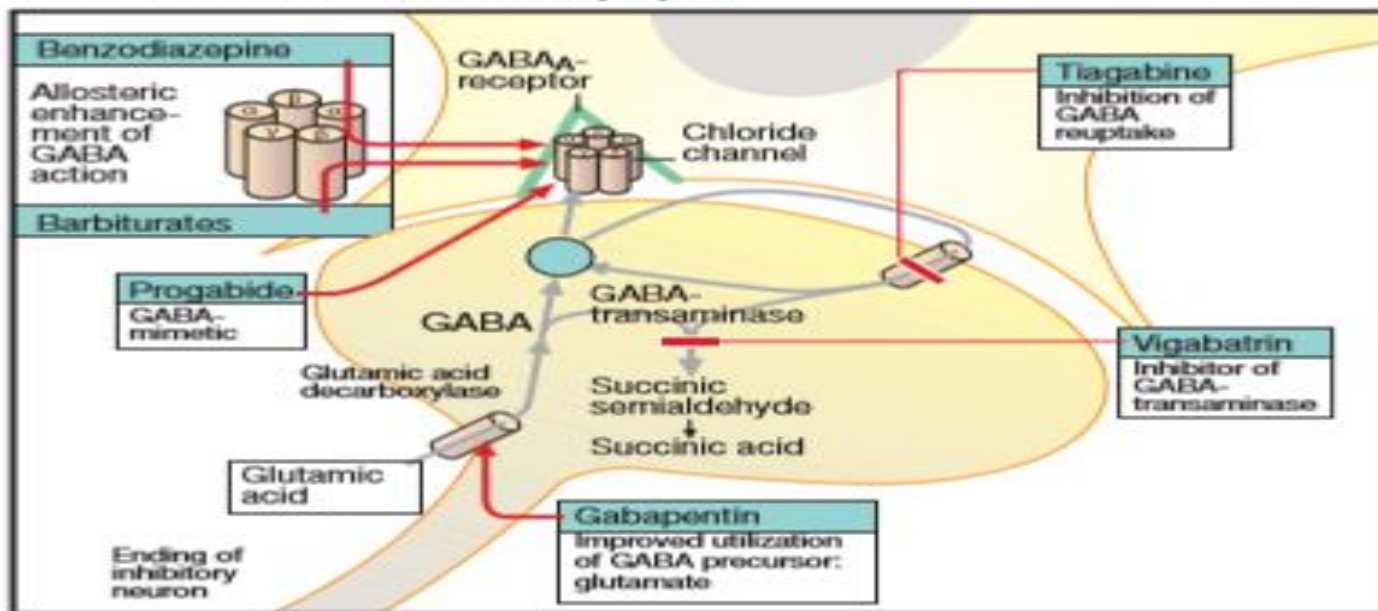
Receptor GABA_B gây ức chế do:

+ giảm dòng Ca²⁺ (tiền si-náp)

+ tăng dòng K⁺ (hậu si-náp)



A. Neuronal sites of action of antiepileptics



B. Sites of action of antiepileptics in GABAergic synapse

Glycin: Noron trung gian ở tủy sống, cuống não

1 receptor : Ức chế do tăng dòng Cl^-

Glutamat, aspartat: Noron ở mọi mức

3 receptor : kích thích do tăng dòng Ca^{2+}

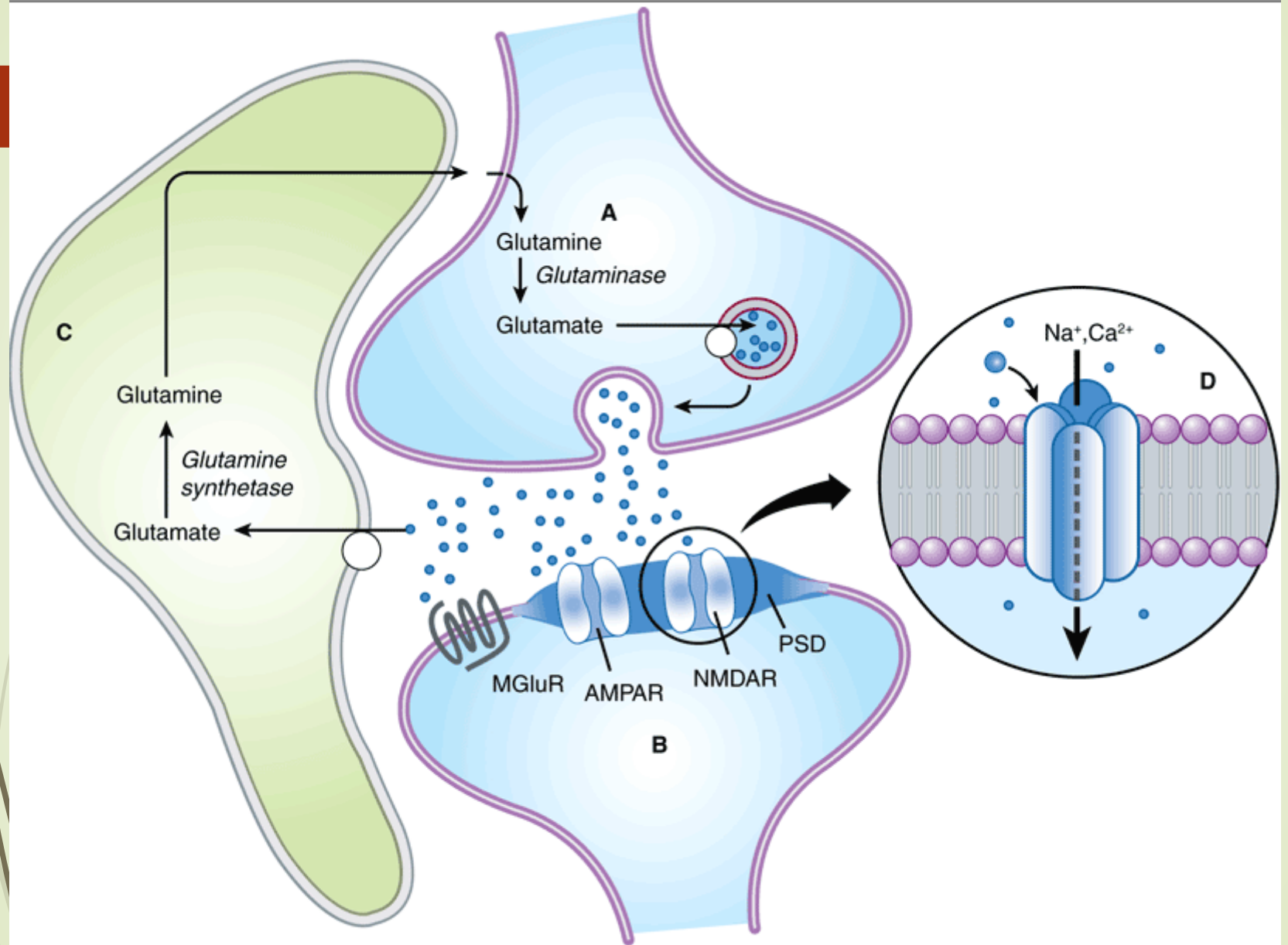
Hoặc tăng dòng cation, giảm dòng K^+

Peptid opioid: thân tế bào ở mọi mức

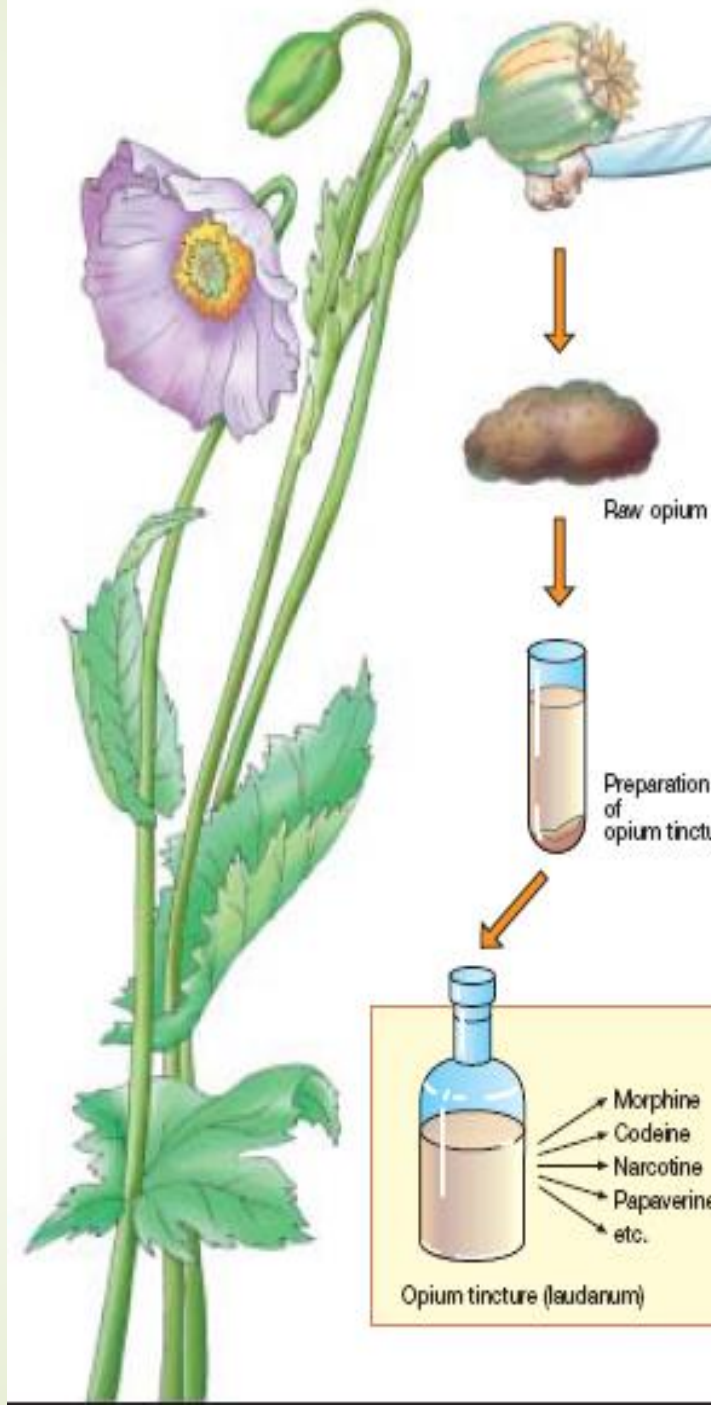
3 noron: mu, delta, kappa

Ức chế (tiền si-náp) giảm dòng Ca^{2+} AMP vòng

Ức chế (hậu si-náp) tăng dòng K^+ giảm AMP



THUỐC GIẢM ĐAU



MỤC TIÊU:

- Trình bày các tác dụng dược lý,
- Dược động học
- Nắm vững các opioid và chất đối kháng
- Áp dụng điều trị thuốc giảm đau

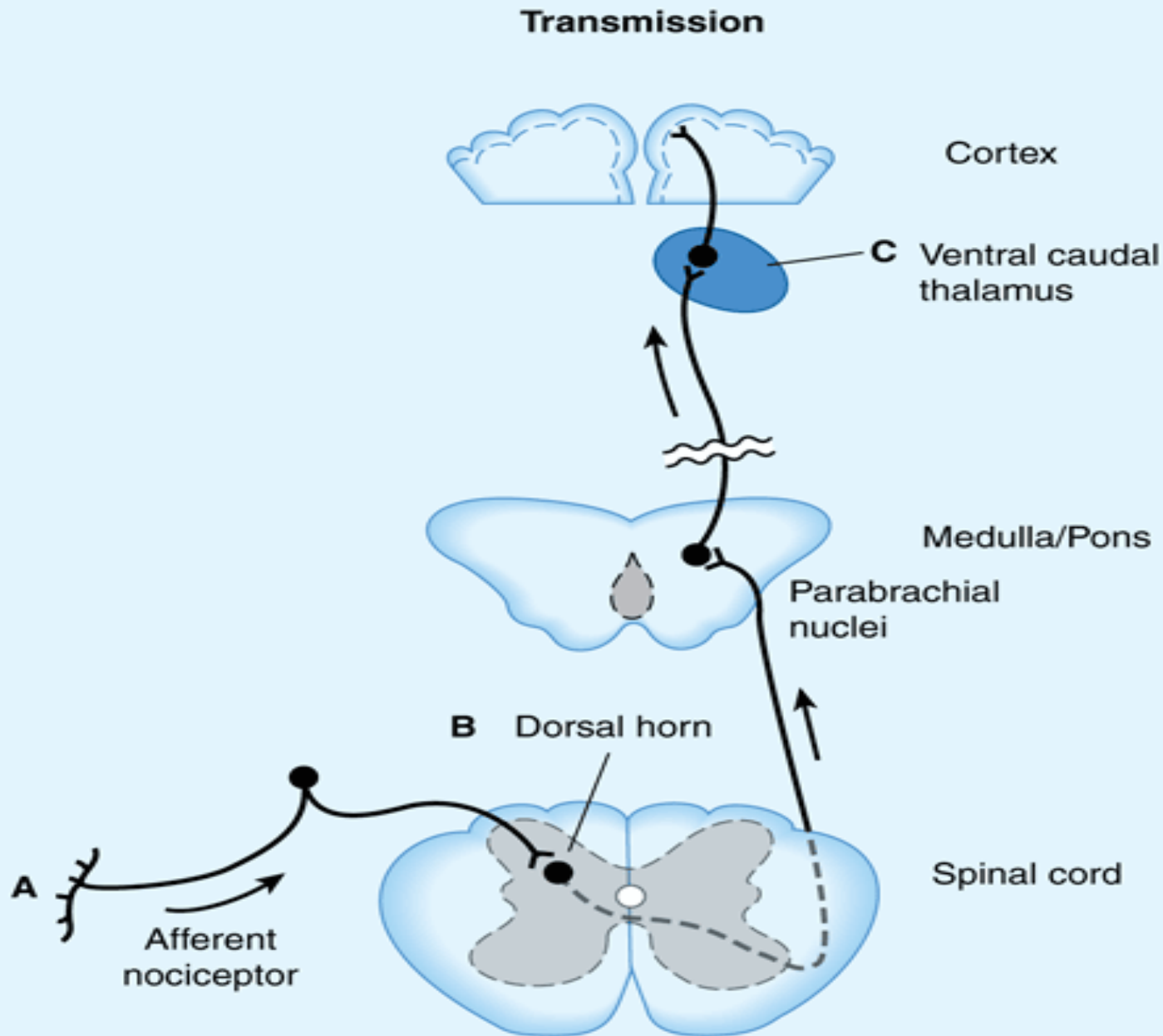
THUỐC GIẢM ĐAU

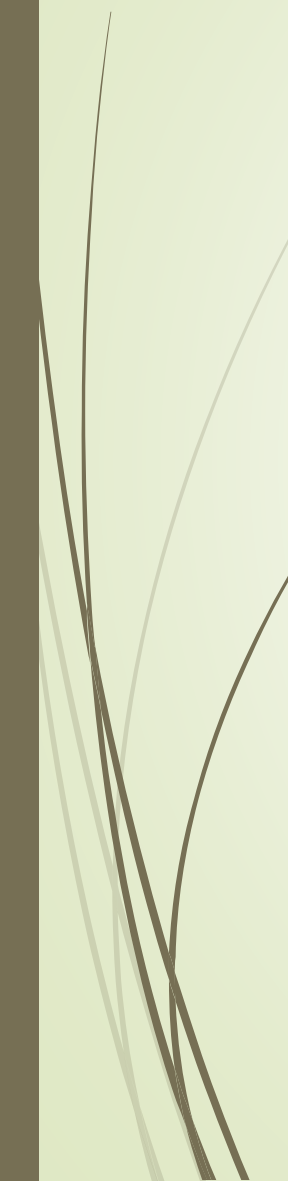
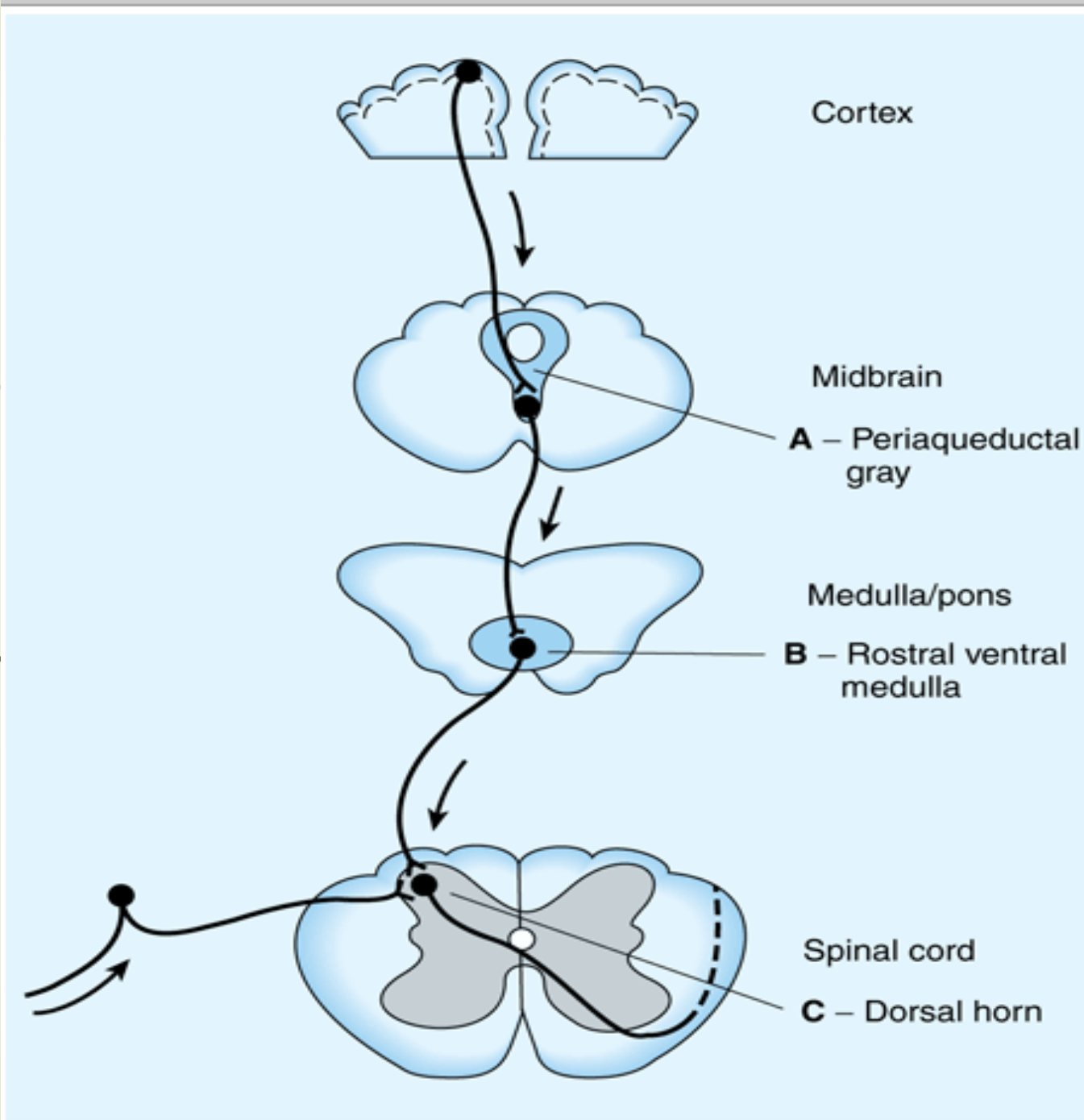
Giảm đau opioid

Có 2 loại

Giảm đau không opioid

ĐƯỜNG CẢM GIÁC ĐAU





SINH LÝ CẢM GIÁC ĐAU

- ❖ **Ngoại biên:** có vị trí rõ rệt, dẫn truyền cảm giác từ đầu tận cùng của da → vỏ não
- ❖ **Đau phân tán sâu:** không xác định vị trí

CẢM GIÁC ĐAU:

Tần số những xung lực rời khỏi tế bào này > ngưỡng

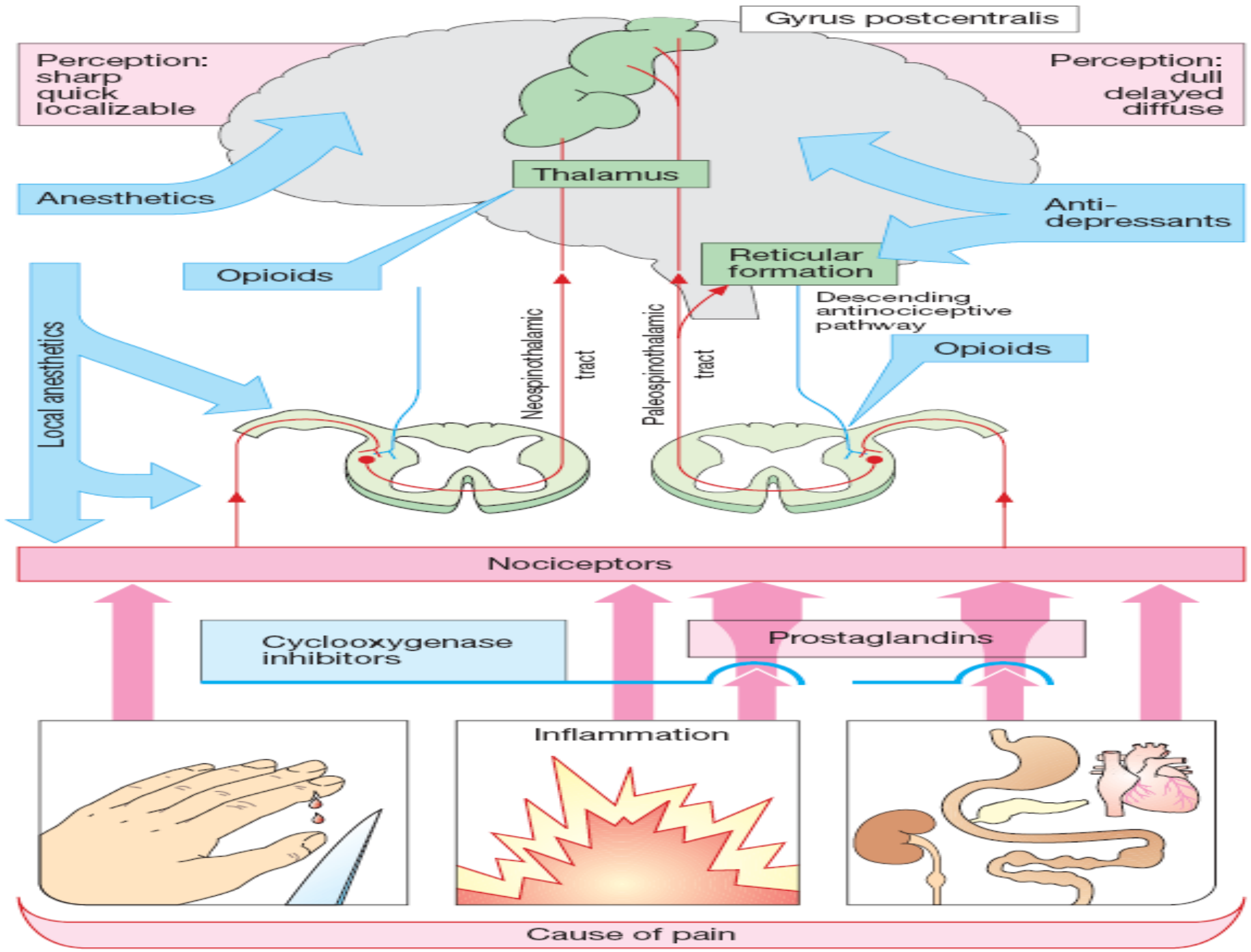
➤ Đường cảm giác đau được kiểm soát :

Hormon ngoại biên,

Chất truyền thần kinh (**prostaglandin**, Bradykinin, chất P, glutamat..)

Thuốc làm giảm đau :

Ức chế tổng hợp **prostaglandin** → ngăn chặn phát sinh các xung lực gây đau



1. THUỐC GIẢM ĐAU TRUNG ƯƠNG LOẠI OPIOID

Morphin và các dẫn xuất opioid

Nguồn gốc:

Từ nhựa cây *Papaver somniferum* Papaveraceae

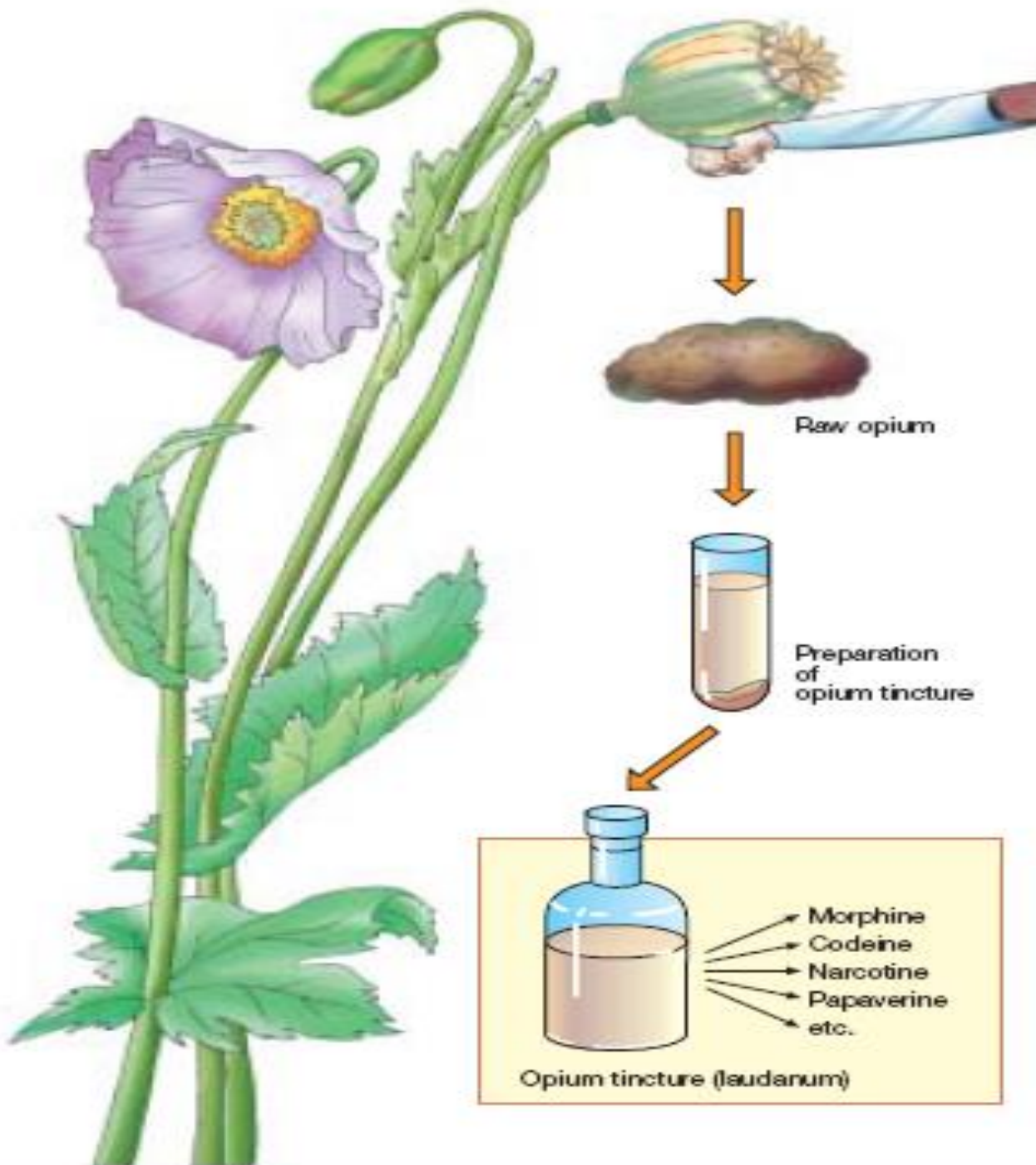
Alkaloid nhựa thuốc phiện có 2 nhóm:

+ Phenanthrene :

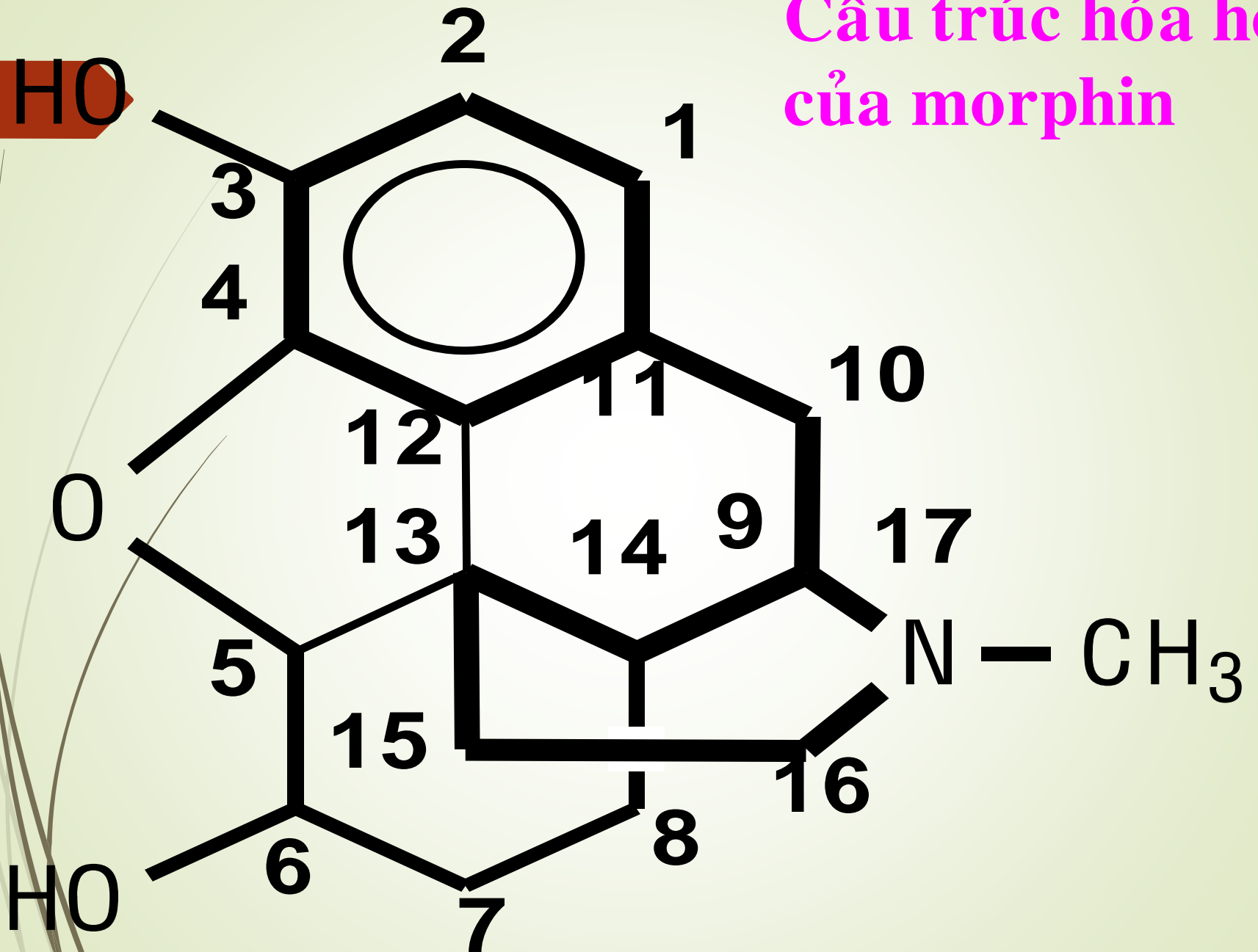
- Morphin 10%
- Codein 0,5%
- Thebain 0,2%

+ Benzylisoquinolein :







Papaverin 1%, noscapine 6%



Cấu trúc hóa học của morphin



3**6****17**

Morphine	—OH	—OH	—CH ₃	—
Heroin	—OCOCH ₃	—OCOCH ₃	—CH ₃	—
Hydromorphone	—OH	=O	—CH ₃	(1)
Oxymorphone	—OH	=O	—CH ₃	(1), (2)
Levorphanol	—OH	—H	—CH ₃	(1), (3)
Levallorphan	—OH	—H	—CH ₂ CH=CH ₂	(1), (3)
Codeine	—OCH ₃	—OH	—CH ₃	—
Hydrocodone	—OCH ₃	=O	—CH ₃	(1)
Oxycodone	—OCH ₃	=O	—CH ₃	(1), (2)
Nalmefene	—OH	=CH ₂	—CH ₂ — 	(1), (2)
Nalorphine	—OH	—OH	—CH ₂ CH=CH ₂	—
Naloxone	—OH	=O	—CH ₂ CH=CH ₂	(1), (2)
Naltrexone	—OH	=O	—CH ₂ — 	(1), (2)
Buprenorphine	—OH	—OCH ₃	—CH ₂ — 	(1), (4)
Butorphanol	—OH	—H	—CH ₂ — 	(1), (2), (3)
Nalbuphine	—OH	—OH	—CH ₂ — 	(1), (2)
Methylnaltrexone	—OH	=O	—(N)—CH ₂ —  CH ₃	(1), (2)

MORPHIN + CÁC DẪN XUẤT OPIOID

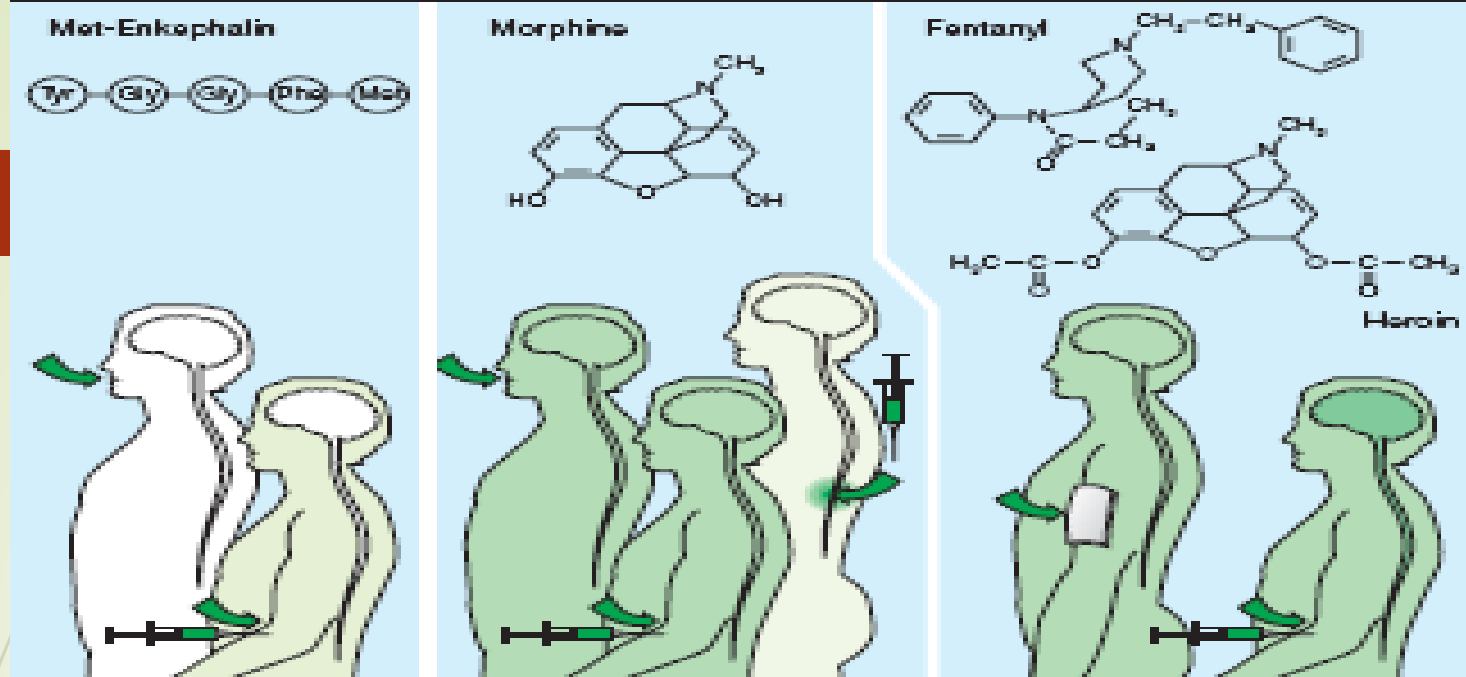
1. Dược động học: hấp thu, chuyển hóa, bài tiết.
2. Tác dụng dược lý
3. Thụ thể của morphin + opioid
 - Vị trí phân bố
 - Các loại thụ thể
4. Độc tính: Cấp, mạn, hiện tượng dung nạp và lệ thuộc
5. Áp dụng điều trị + chống chỉ định
6. Các opioid
7. Thuốc đối kháng với opioid
8. Peptid opioid nội sinh

1.1. DƯỢC ĐỘNG HỌC

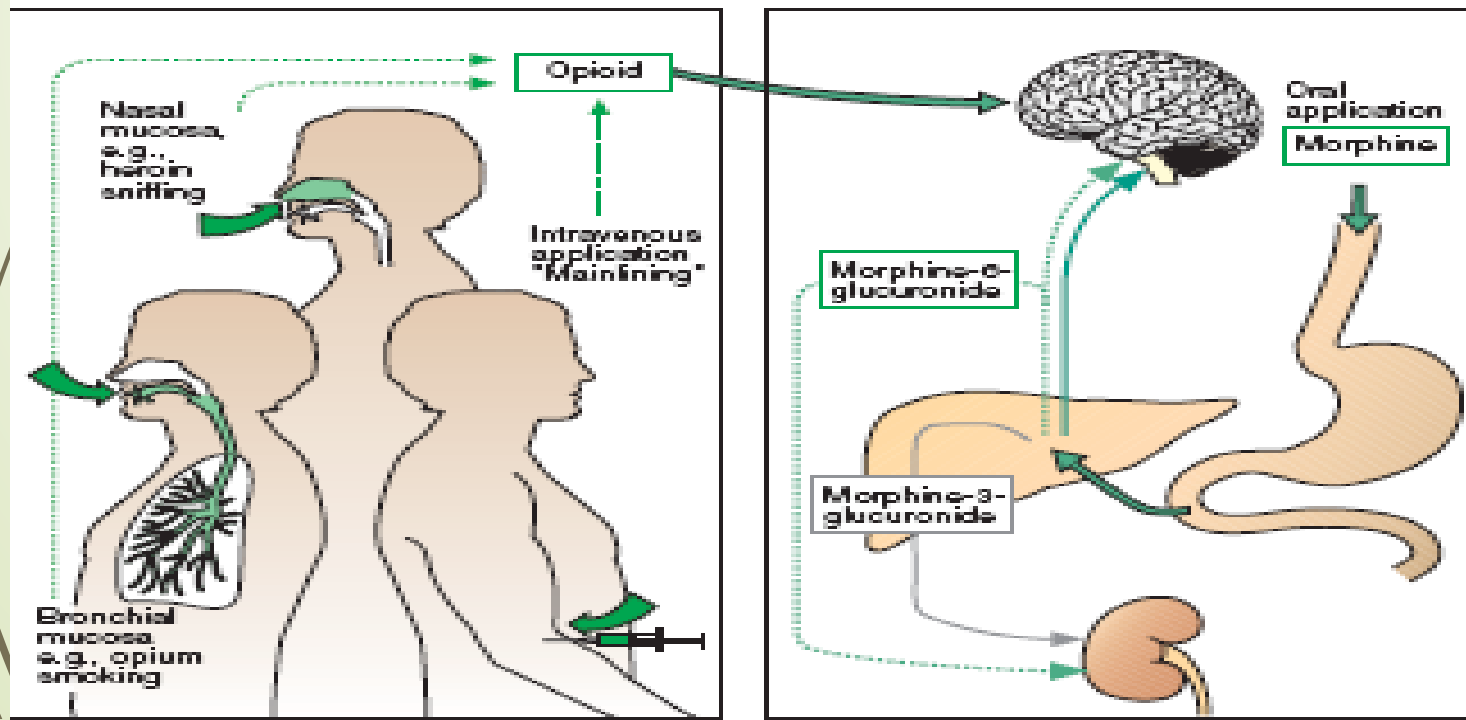
- ❖ Hấp thu dễ qua đường uống, hít, tiêm bắp, tửy sống
- ❖ Morphin uống kém hơn tiêm(chuyển hóa gan)
Thí dụ: SKD khi tiêm 40%, uống chỉ đạt 25%
- ❖ Phân phối:
 - * Gan, thận, phổi, cơ vân
 - * Có thể tích lũy mô mỡ (fentanyl)
- ❖ Nồng độ thuốc tại não thấp

1.1. DƯỢC ĐỘNG HỌC

- ❖ Liên hợp acid glucuronic → morphin 6-glucuronic:
 - * Chất chuyển hóa chính
 - * Tác dụng giống morphin và có thể mạnh hơn gấp đôi
- ❖ Người lớn $T_{1/2}$: 2-3 giờ
 - $T_{1/2}$ M-6.Glucuronic: dài hơn 1 chút
 - Người lớn tuổi dùng morphine sử dụng liều thấp
- ❖ Thải trừ qua thận dưới dạng M-3 glucuronic
- ❖ Meperidin, heroin nối ester → thủy giải ở mô esterase



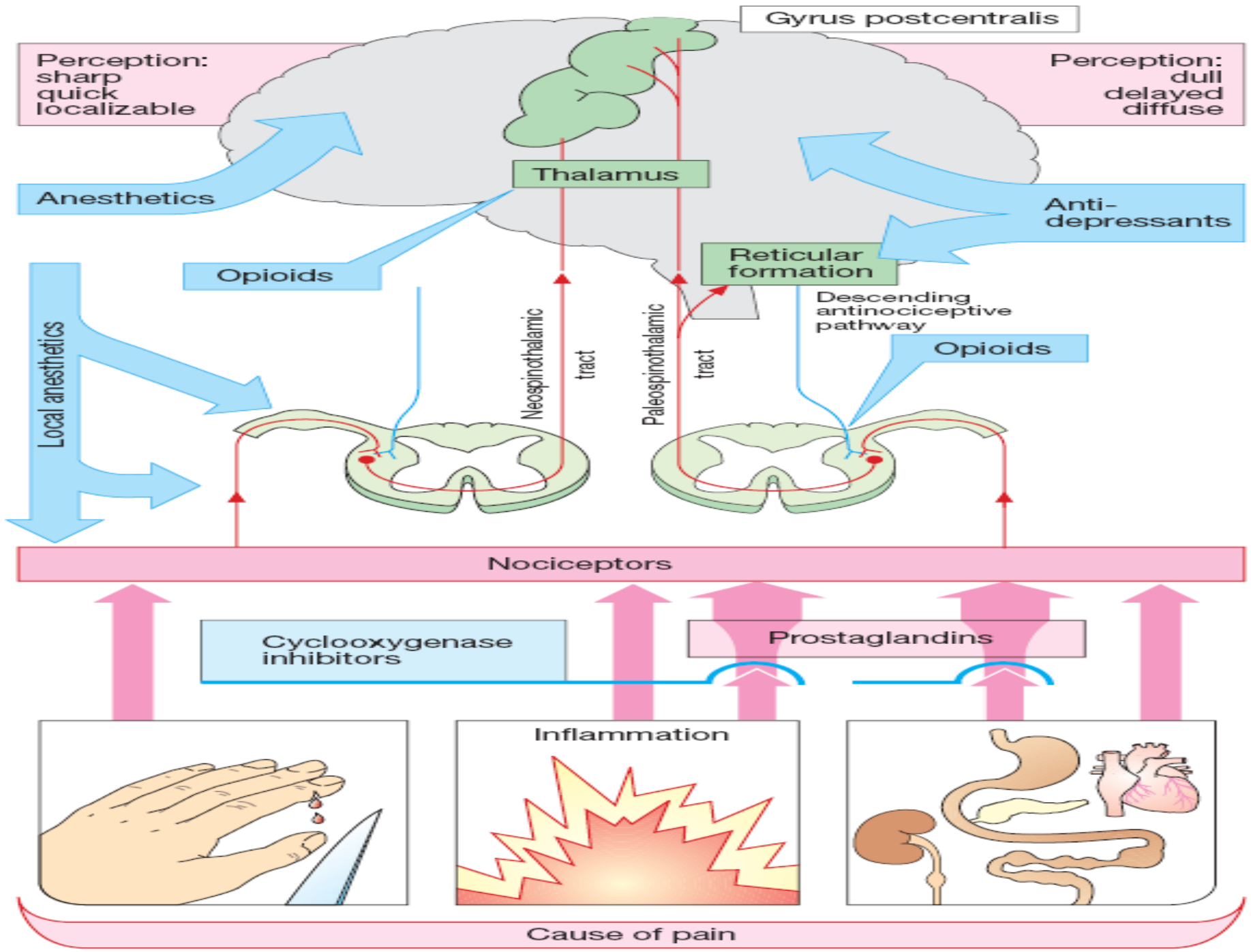
A. Bioavailability of opioids with different routes of administration

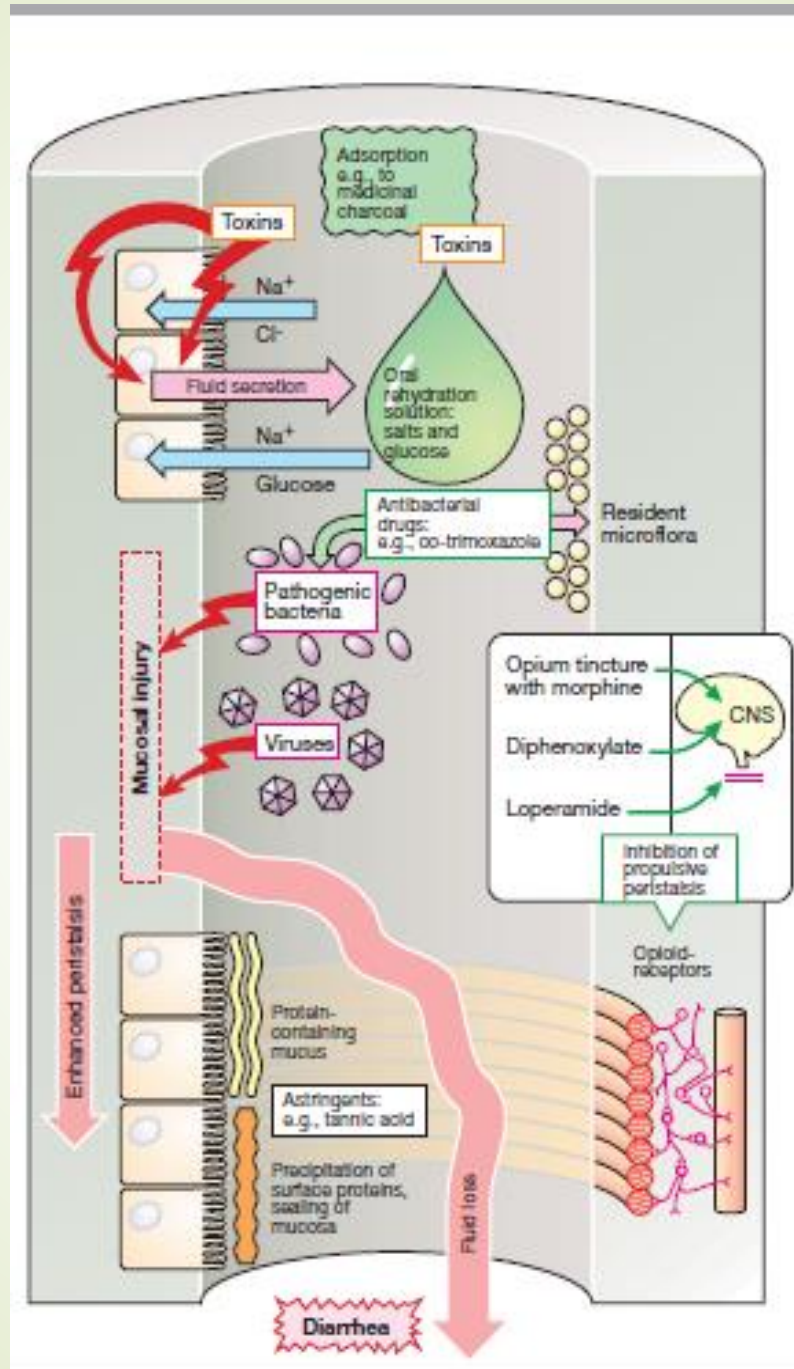


1.2. THỤ THỂ CỦA MORPHIN VÀ CÁC OPIOID

1.2.1. Vị trí phân bố:

- Ở trục thần kinh vùng dẫn truyền và tập hợp cảm giác đau
- Não, vùng dưới đồi, vỏ não, hệ viền
- Mô thần kinh chi phối ruột (Đám rối Aubach), vùng hồi tràng





1.2. THỤ THỂ CỦA MORPHIN VÀ CÁC OPIOID

1.2.2. Receptor opioid : μ , σ , κ , ϵ ...

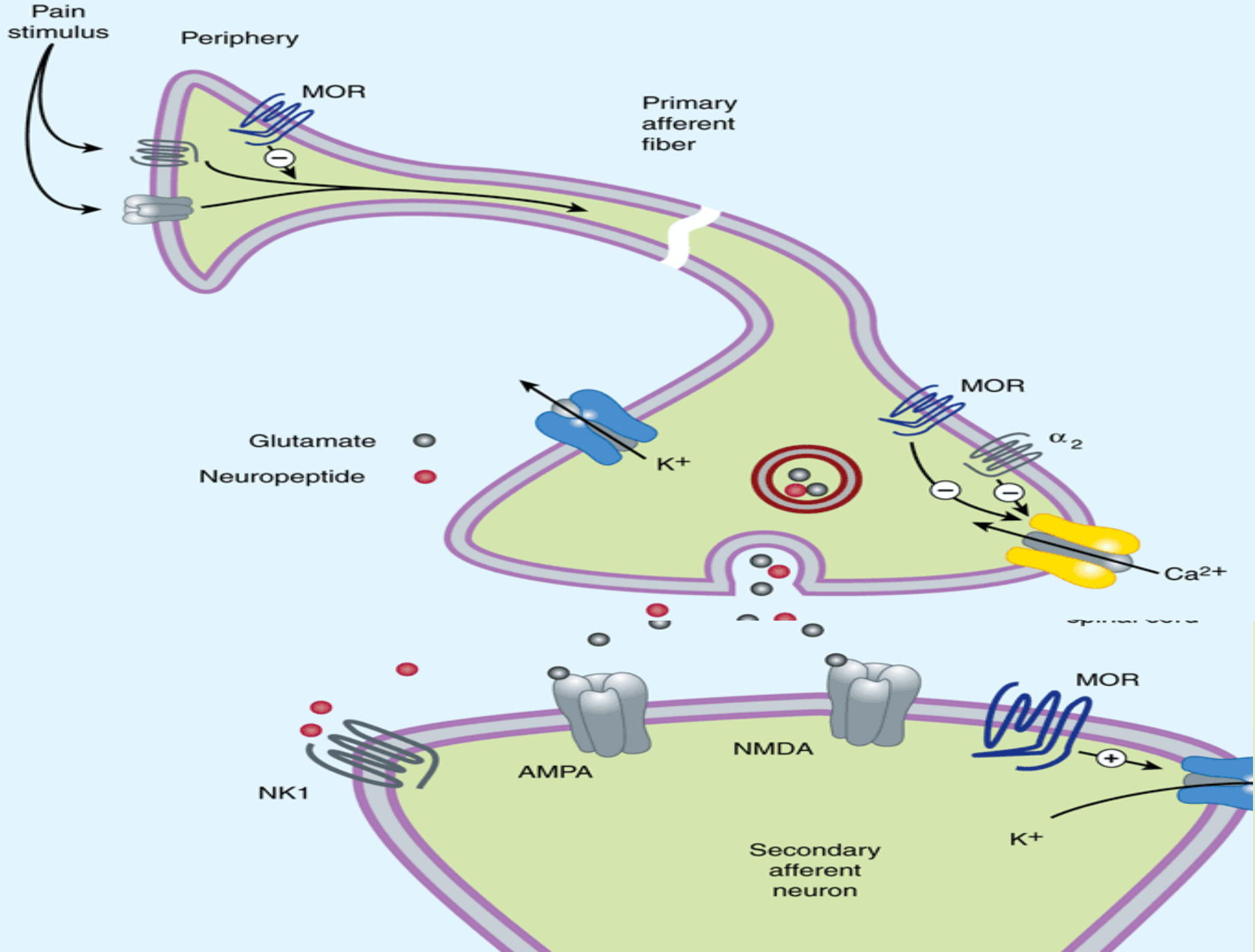
➤ μ : Giảm đau trên tủy, suy hô hấp, co đồng tử, giảm co thắt dạ dày, gây khoái cảm, tim chậm

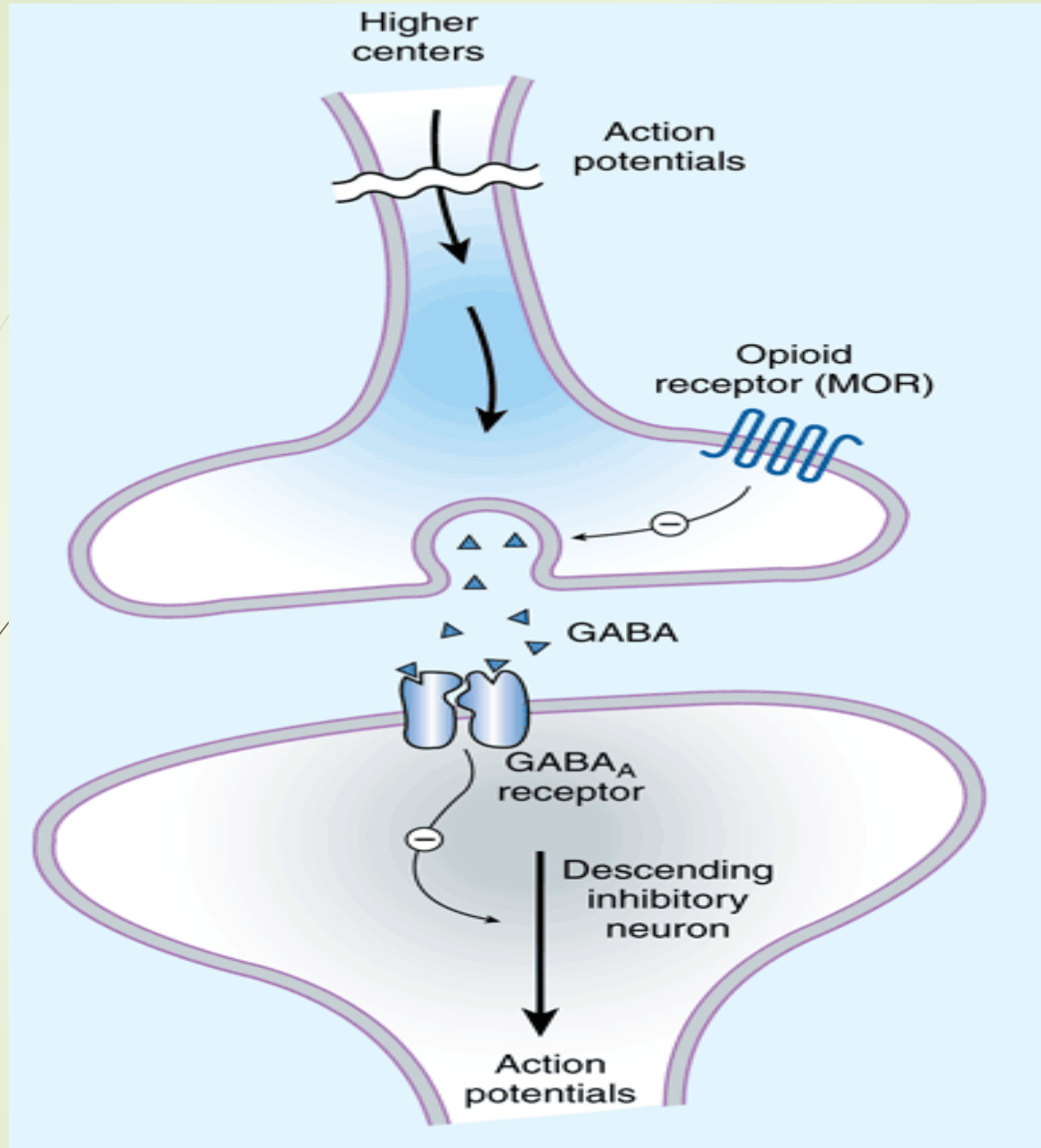
➤ κ : Giảm đau trên tủy, suy hô hấp, co đồng tử (kém μ), an thần

➤ σ : Giảm đau thú vật, tác động trên người chưa rõ

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

- ❖ Tác dụng giảm đau của thuốc liên quan đến sự ức chế phóng thích chất (P) ở sừng sau tủy sống
- ❖ Tiền si-nap: ức chế kênh Ca^{2+}
- ❖ Hậu si-nap : Mở kênh K^+ \rightarrow tăng sự xuất bào K^+

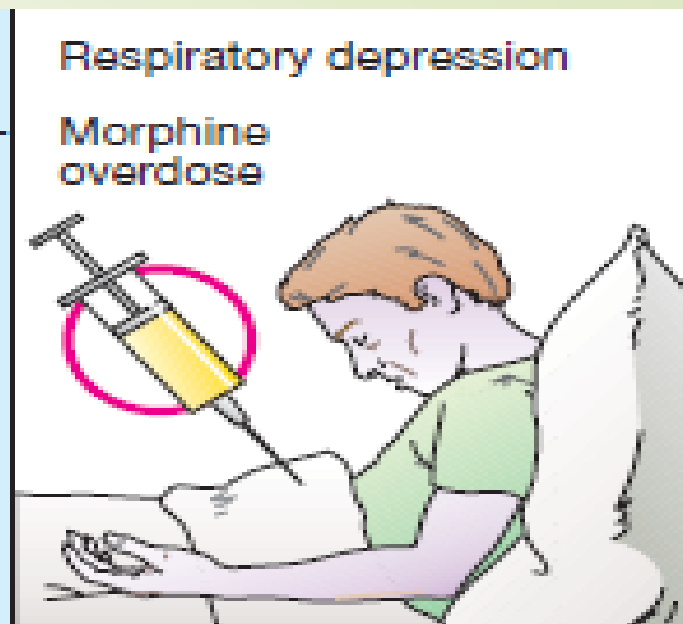
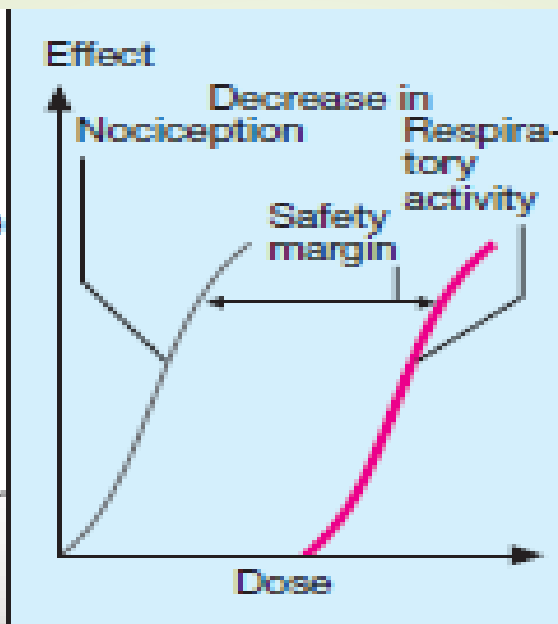
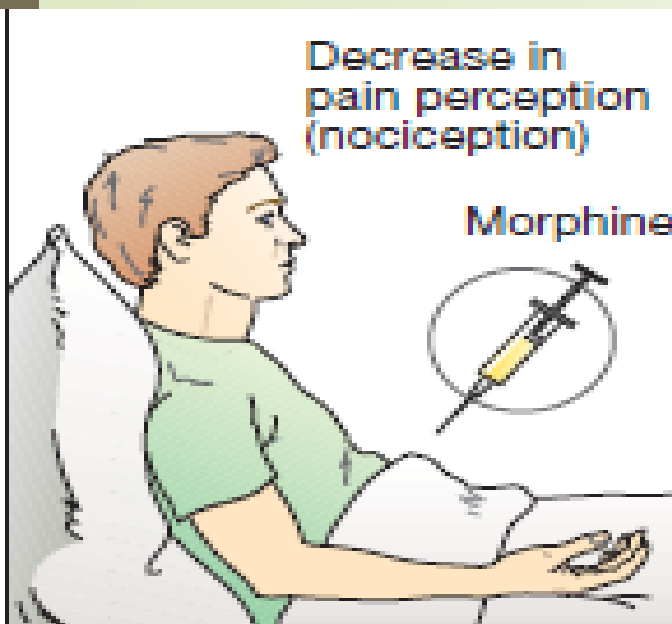




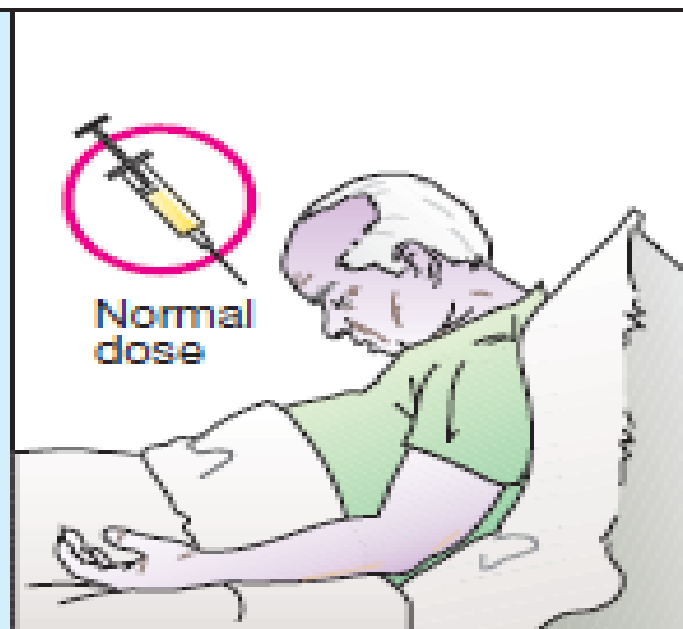
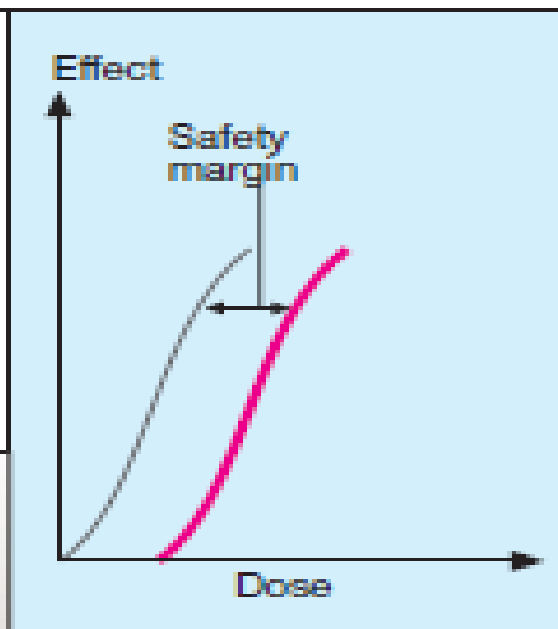
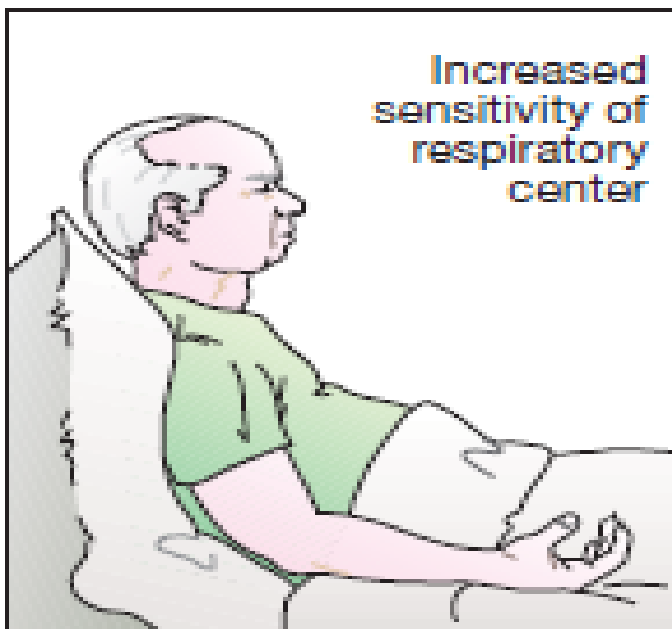
1.3.TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

1.2.1.Trên hệ thần kinh trung ương

- Giảm đau: cơn đau cố định, do ung thư, đau quặn ở tạng
- Buồn ngủ
- Tăng sản khoái
- Trên hệ hô hấp
 - +Ức chế trung tâm hô hấp nhạy cảm với CO_2 ở hành tủy(ảnh hưởng trên tần số , biên độ hô hấp)
 - + Rối loạn hô hấp xảy ra trẻ nhỏ < 12 tuổi, người lớn > 60 tuổi



A. Adverse drug effect: overdosing



B. Adverse drug effect: increased sensitivity

1.3.TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

1.3.1.Trên hệ thần kinh trung ương

- Ức chế phản xạ ho ở hành tủy: Codein
- Buồn nôn: kích thích trung tâm CTZ ở hành tủy
- Co đồng tử: morphin và chất chủ vận receptor μ , κ
- Co giật: morphin sử dụng lâu tích lũy nhiều chất chuyển hóa

1.3.TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

1.3.2.Trên hệ tim mạch:

- ❖ Không tác dụng trên người bình thường
- ❖ Khi dùng liều cao có thể gây hạ áp do dẫn tiểu động mạch, tiểu tĩnh mạch.
- ❖ Tăng giải phóng histamin → gây giãn mạch ngoại vi ở da, co thắt phế quản → hen

1.2.TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

1.3.3. Trên hệ tiêu hóa

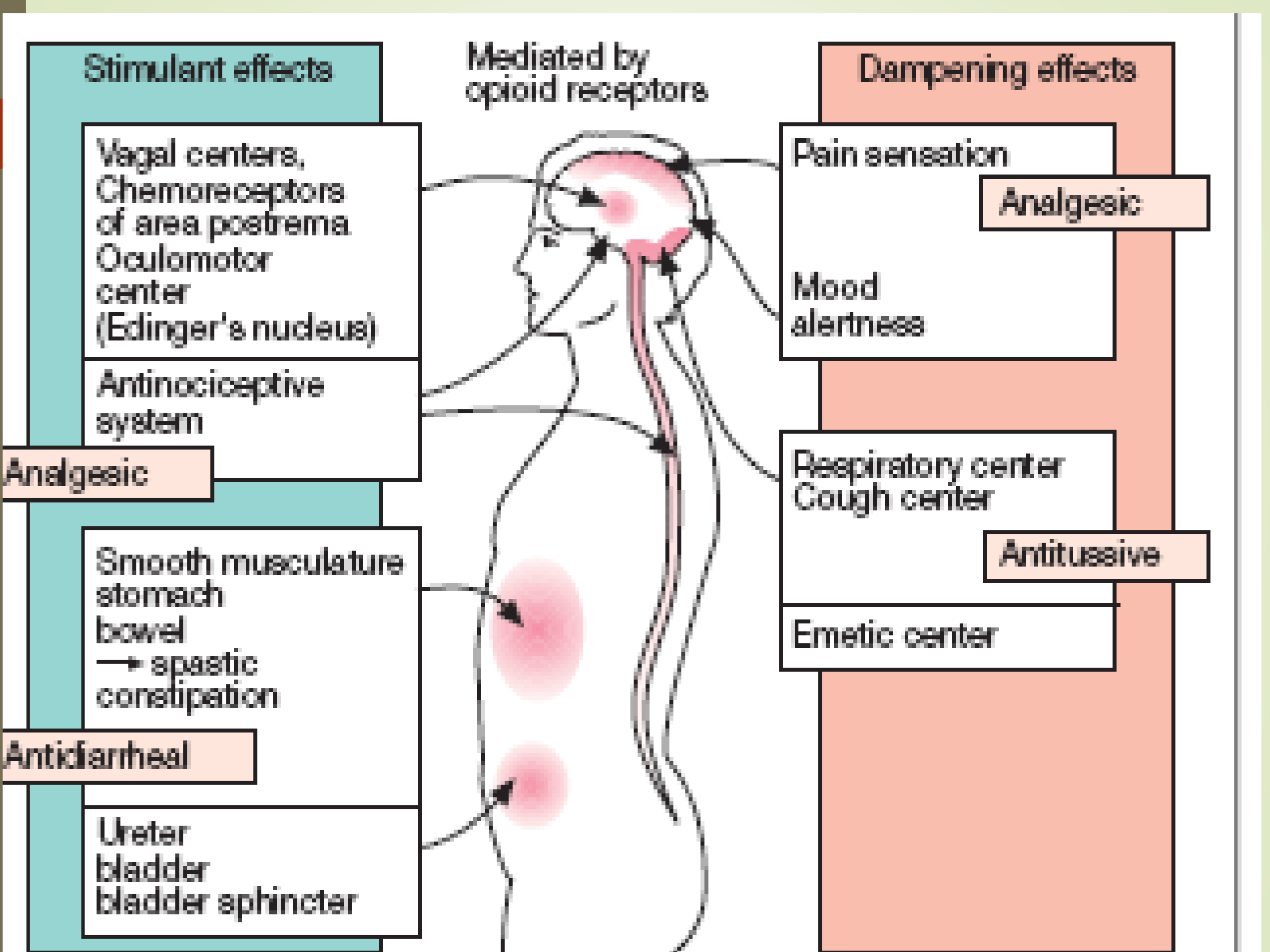
- Giảm tiết acid, giảm tiết dịch vị, dịch tụy.
- Tăng co thắt cơ vòng oddi → đau thượng vị, sỏi mật
- Morphin: Giảm nhu động ruột, tăng hấp thu nước và chất điện giải → táo bón

1.3.4. Trên tử cung :

kéo dài sự chuyển dạ → suy hô hấp ở trẻ sơ sinh

1.3.5.Hệ tiết niệu:

Giảm lượng máu qua thận



1.4. CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

- Đau sau chấn thương, do ung thư, sau phẫu thuật :
- Cơ đau sỏi thận, sỏi mật
(morphin)+thuốc chống co thắt
- Dùng phối hợp khi gây mê và tiền mê:
Morphin, fentanyl
- Chống tiêu chảy: loperamid
- Phù phổi cấp: Morphin

1.5. ĐỘC TÍNH:

Độc tính cấp:

- Nặng đầu, chóng mặt, huyết áp hạ, mạch nhanh, nôn, co đồng tử, hôn mê, suy hô hấp, tím tái, dẫn đồng tử, trụy tim mạch → chết
- Giải độc: Naloxon tiêm IV 0,4mg, 2-4 phút tiêm 1 lần (tổng liều không quá 4mg)

Độc tính mãn:

- Bón, thiếu máu, chán ăn, mất ngủ.
- Chết vì bệnh truyền nhiễm như HIV

1.5. ĐỘC TÍNH:

1.4.3. Nghiện:

Xuất hiện sau điều trị 1-2 tuần, có khi sau 2-3 ngày

1.4.4. Hội chứng cai thuốc:

Xảy ra vài giờ sau khi ngưng một đợt điều trị, đạt đỉnh sau 2-3 ngày

1.4.5. Hiện tượng dung nạp thuốc:

Phải tăng liều khi sử dụng lâu dài → tác dụng ban đầu

1.4.6 Lệ thuộc thuốc:

Khi không dùng gây hội chứng cai thuốc

1.6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- ❖ Suy hô hấp
- ❖ Chấn thương não – tăng áp suất sọ não
- ❖ Bệnh gan thận mạn (thận trọng)
- ❖ Trẻ < 5 tuổi
- ❖ Chức năng hô hấp kém (khí thủng phổi)
- ❖ Ngộ độc rượu, CO, barbiturat
- ❖ Suy tuyến yên, tuyến giáp

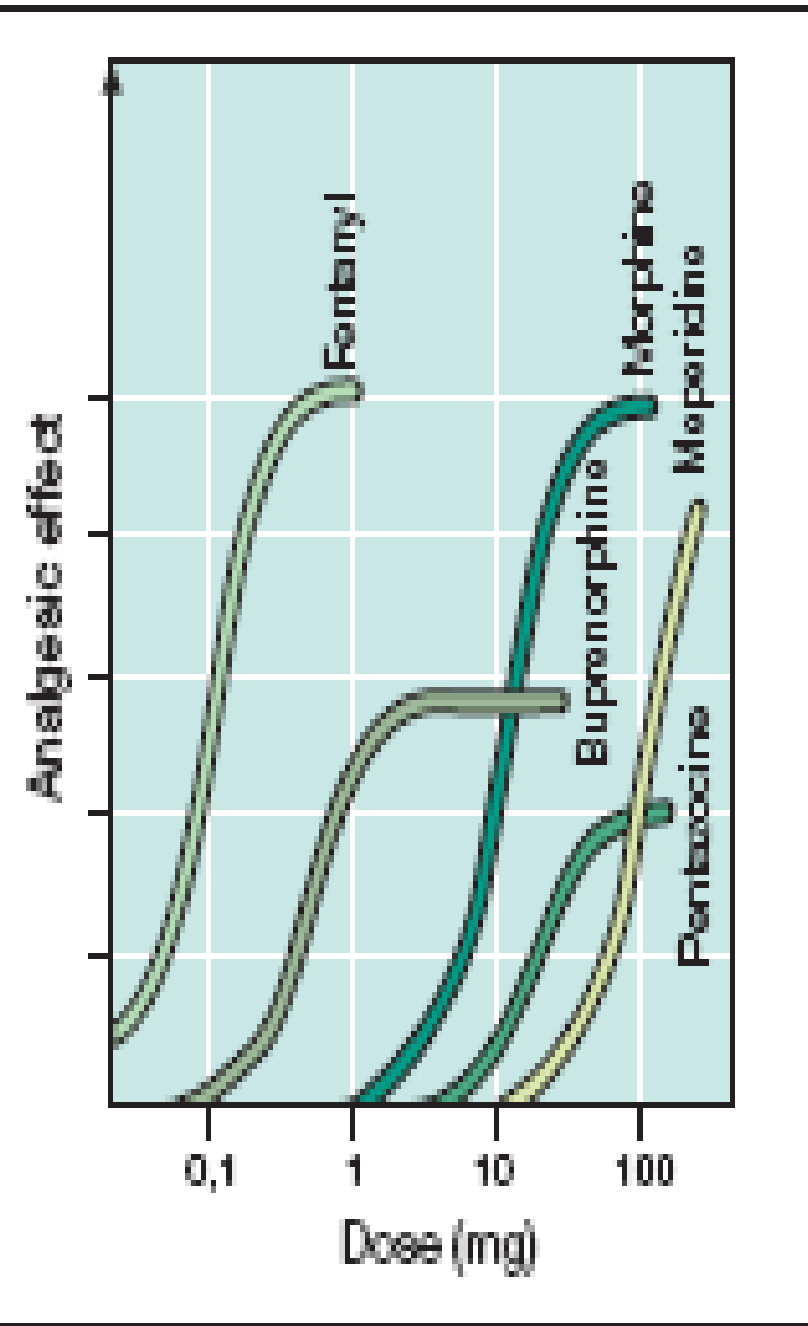
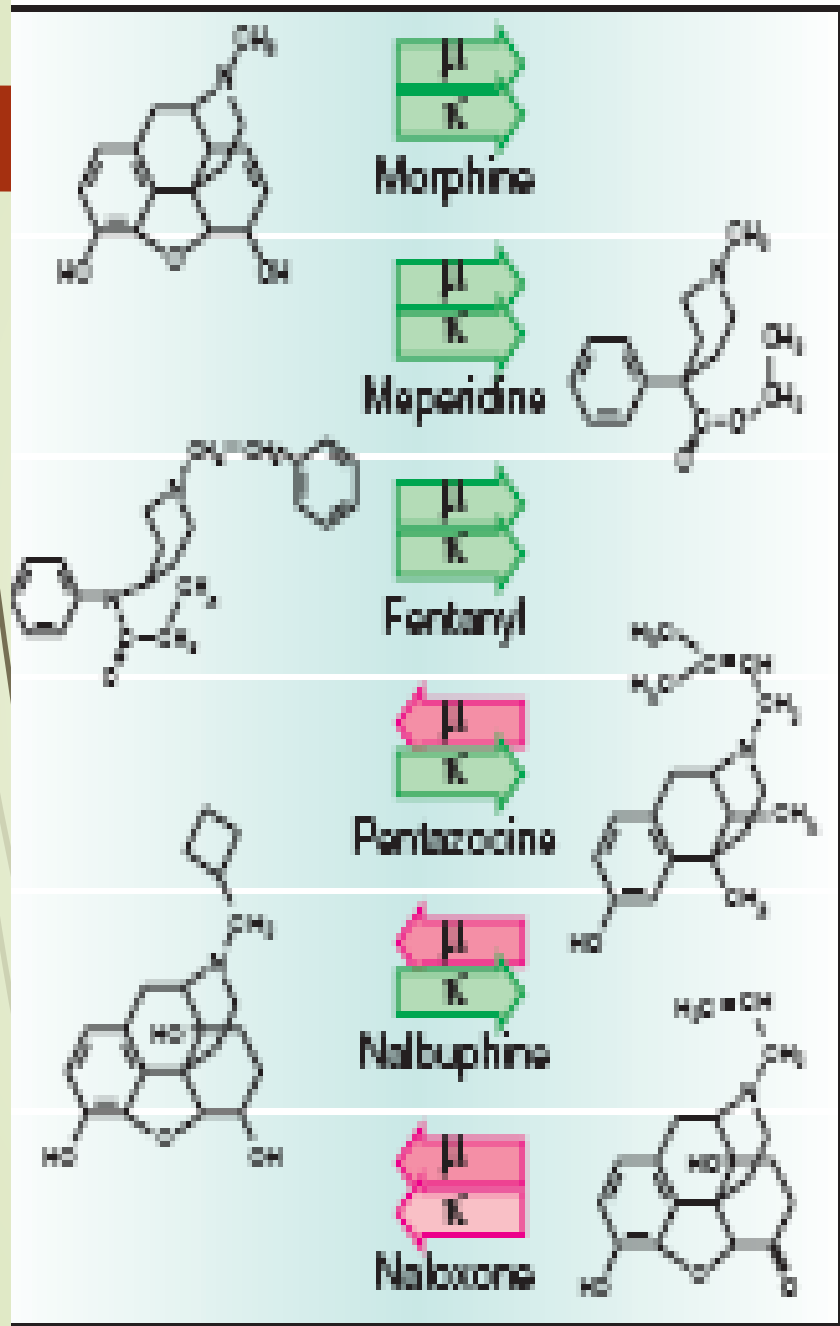
Tương tác thuốc

Không dùng chung với các thuốc monoaminoxidase(IMAO) có thể gây trụy tim mạch, tăng thân nhiệt, hôn mê và tử vong

Phenothiazin, thuốc chống trầm cảm, benzodiazepin, alcol làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của morphin.

1.7. CÁC OPIOID

- **Chất chủ vận** : Giống morpin, tác dụng tại μ , κ , σ
- **Chủ vận từng phần** : Buprenorphin
- **Chất chủ vận-chất đối kháng hỗn hợp**:
Pentazocin, nalbuphin
- **Chất đối kháng**: Naloxon



1.7. CÁC OPIOID

* Loại chủ vận mạnh

Morphin :Lựa chọn trị đau cấp và mạn tính.

Tiêm liều tiêu chuẩn 10mg,uống gấp 6 lần

Hydromorphon: Ít gây táo bón, an thần ,buồn nôn

Khoái cảm dùng thay thế morphin

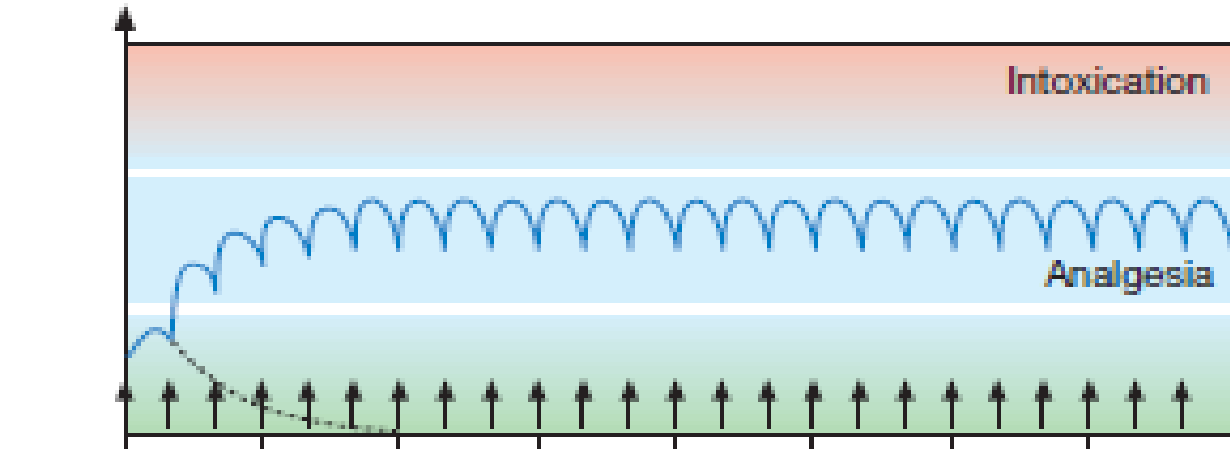
Methadon,levorphanol T1/2 dài hơn

Hấp thu tốt PO, sinh khả dụng cao

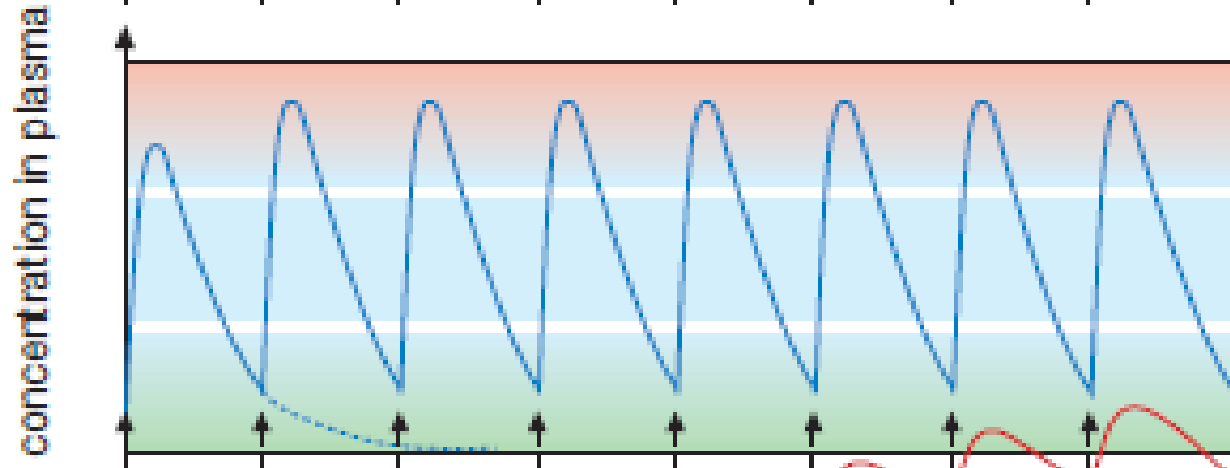
Mepiridin: Giảm đau kém morphin 10 lần

Dùng trong khoa sản,sỏi mật , viêm tụy,nhồi máu

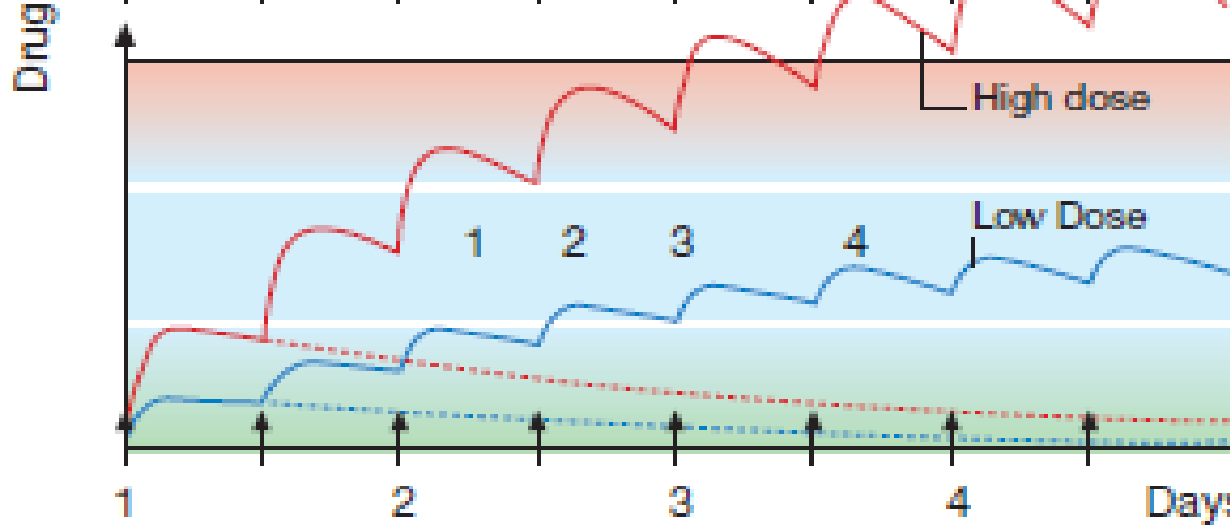
Fentanyl : Khởi đầu nhanh sau 2-3 phút,giảm đau mạnh 80-100 lần morphin+droperidol gây mê



Morphine
 $t_{1/2} = 2$ h
 at low dose
 every 4 h
 Disadvantage:
 frequent dosing
 for sustained
 analgesia



Morphine in
 "high dose"
 every 12 h
 Disadvantages:
 transient hazard
 of intoxication,
 transient loss
 of analgesia



Methadone
 $t_{1/2} = 55$ h
 Disadvantage:
 dose difficult
 to titrate

1.7. CÁC OPIOID

* **Chất chủ vận yếu + trung bình**

Codein, oxycodein, dihydrocodein, hydrocodon

Dùng phối hợp giảm đau NSAIDs đau trung bình

Propoxyphen: giảm đau = $\frac{1}{2}$ codein, gấp 5 aspirin

Dextropropoxyphen+ paracetamol (Diantalvic)

1.7. CÁC OPIOID

• **Chủ vận – đối kháng kết hợp:**

, **Pentazocin, butorphanol, nalbuphin :**

Gây an thần, buồn nôn, ảo giác

Nhưng ít gây nghiện và suy hô hấp

Gây hội chứng cai thuốc đang dùng opioid →
ngưng 1-2 ngày mới dùng

Pentazocin dùng trong đau trầm trọng cấp tính và

Sau phẫu thuật

1.7. CÁC OPIOID

* **Chất chủ vận từng phần:**

Buprenorphin, dezocin :

Chủ vận trên μ . Trị đau trung bình, nặng.

Buprenorphin dùng đường tiêm vì sinh khả dụng đường uống kém

Dùng thay thế methadon kiểm soát hội chứng cai thuốc

* **Các opioid trị ho**

Noscapin, pholcodin, dextromethorphan, levopropoxyphen. codein

1.7. CÁC OPIOID

*Các opioid khác

Tramadol :

Chất chủ vận yếu μ , ức chế thu hồi serotonin

Dùng giảm đau trung bình đến nặng

Ít gây suy hô hấp và lạm dụng thuốc

Gây co giật nên thận trọng bệnh nhân động kinh

PO: 50-100mg X 4 lần/ngày

Tapentadol: năm 2008

Chủ vận μ , ức chế thu nhận norepinephrin

Dùng giảm đau trung bình đến nặng

gây buồn nôn, co giật

1.7. CÁC OPIOID

* Thuốc đối kháng với opioid

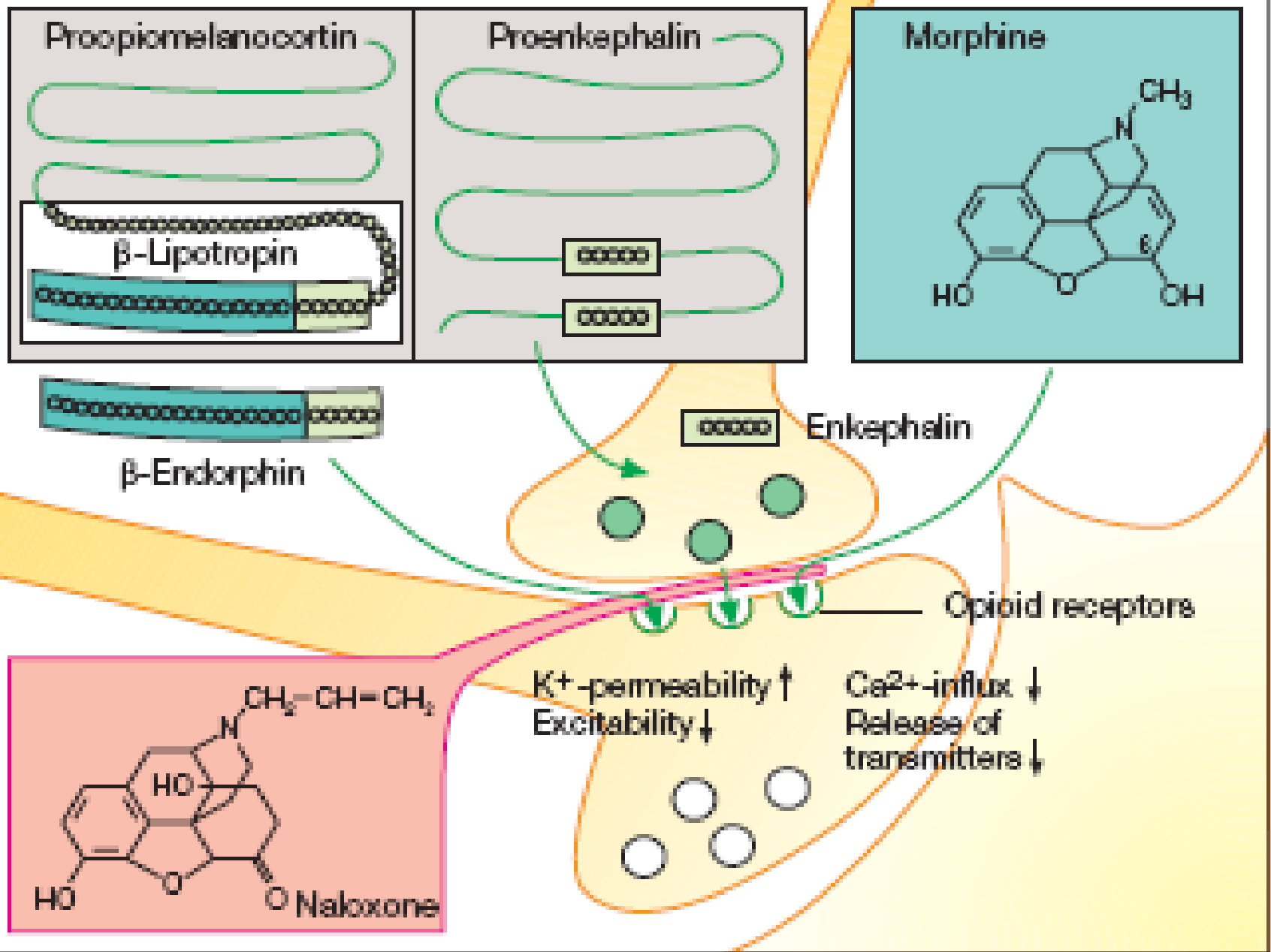
- **Nalorphin**: đối kháng 1 phần tác dụng (μ)
- **Naloxon hydroclorid (Narcan)** (TTM, TDD, TB)
đối kháng thực sự tại μ , κ
- **Naltrexon** :
Tác dụng kéo dài hơn, mạnh hơn,
Không dung nạp, không gây hội chứng cai thuốc
khi sử dụng lâu dài

Các thuốc giảm đau opioid

Generic Name	Receptor Effects ¹			Approximately Equivalent Dose (mg)	Oral:Parenteral Potency Ratio	Duration of Analgesia (hours)	Maximum Efficacy
	μ	δ	κ				
Morphine ²	+++		+	10	Low	4-5	High
Hydromorphone	+++			1.5	Low	4-5	High
Oxymorphone	+++			1.5	Low	3-4	High
Methadone	+++			10	High	4-6	High
Meperidine	+++			60-100	Medium	2-4	High
Fentanyl	+++			0.1	Low	1-1.5	High
Sufentanil	+++	+	+	0.02	Parenteral only	1-1.5	High
Alfentanil	+++			Titrated	Parenteral only	0.25-0.75	High
Remifentanyl	+++			Titrated ³	Parenteral only	0.05 ⁴	High
Levorphanol	+++			2-3	High	4-5	High
Codeine	±			30-60	High	3-4	Low
Hydrocodone ⁵	±			5-10	Medium	4-6	Moderate
Oxycodone ^{2,6}	++			4.5	Medium	3-4	Mod-High
Pentazocine	±		+	30-50	Medium	3-4	Moderate
Nalbuphine	--		++	10	Parenteral only	3-6	High
Buprenorphine	±	--	--	0.3	Low	4-8	High
Butorphanol	±		+++	2	Parenteral only	3-4	High

1.8. PEPTID OPIOID NỘI SINH

- Receptor của morphin còn có ái lực với peptid đặc hiệu sẵn có trong cơ thể : met-enkephalin, leu-enkephalin, endorphins, dynorphin
- Gắn với receptor của opioid và bị thay thế bởi các chất kháng opioid
- Các peptid nội sinh tự điều chỉnh nồng độ, vị trí phóng thích, được phóng thích chính xác và nhạy hơn so với việc dùng thuốc



L. Action of endogenous and exogenous opioids at opioid receptors

THUỐC GIẢM ĐAU

2. THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG OPIOD

Acetaminophen và thuốc kháng viêm không steroid

3. CÁC THUỐC PHỐI HỢP GIẢM ĐAU

Thuốc kháng trầm cảm : clomipramin

Thuốc trị động kinh : carbamazepin

Thuốc trị động kinh : clorpromazin

corticoid,

Thuốc giãn cơ

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU

Thuốc chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng đau

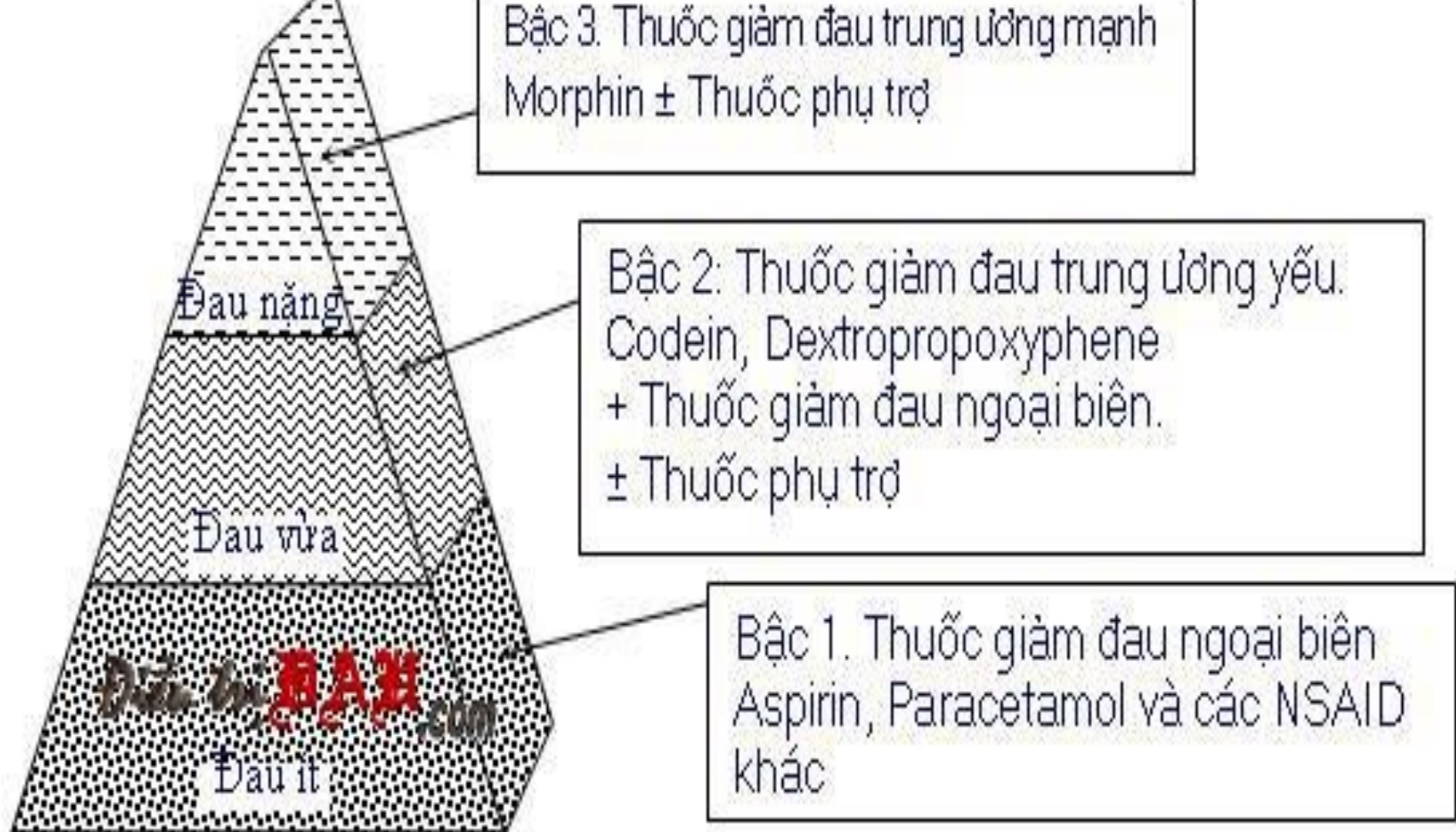
**Nên điều trị sớm trước khi cơn đau xảy ra,
ngăn đau cấp trở thành đau mạn tính khó chữa.**

phối hợp với các biện pháp như tâm lý, vật lý trị liệu

Nên dùng đường uống

**Trường hợp đau nặng, cấp tính, sau phẫu thuật lớn ...
thì cần phải dùng ngay đường tiêm các opioid mạnh để
nhẹ nhàng giảm đau cho bệnh nhân.**

**WHO (1986) điều trị đau mạn tính theo kiểu bậc
thang**



Hình 1.14. Thang chỉ định điều trị đau của WHO.

Xin cảm Ơn !

215



www.wallcoo.com

(C) Ynot Inc. [URL: <http://www.ynot.co.jp/>] (C) Break Time HARU



**THUỐC KHÁNG VIÊM
KHÔNG STEROID**



TÌNH HÌNH SỬ DỤNG NSAIDs

Được sử dụng rộng rãi nhất cho tất cả chứng đau và/hoặc viêm của mọi chuyên khoa

Khoảng 40 triệu người sử dụng/ngày

Tại Mỹ : 70 triệu toa thuốc, trên 30 tỷ viên được bán OTC mỗi năm

Có trên 200 nhãn hiệu khác nhau

Năm 2003 gây ra 100.000 ca tử vong

(C.J. HAWKEY, *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl.2): 59-64)

LỢI ÍCH VÀ NGUY CƠ CỦA NSAIDs

218

Tác dụng chính

- ❖ Kháng viêm
- ❖ Giảm đau
- ❖ Hạ sốt
- ❖ Tác dụng khác:
 - Chống kết tập tiểu cầu
 - Giảm co thắt cơ trơn tử cung
 - Bổ sung cho hóa trị liệu ung thư

LỢI ÍCH VÀ NGUY CƠ CỦA NSAIDs

219

Tác dụng phụ

- ❖ Trên hệ tiêu hóa :Đau bụng, buồn nôn, nôn, loét hoặc chảy máu
- ❖ Trên hệ tuần hóa: Giữa nước, tăng huyết áp, phù nề, nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết
- ❖ Trên hệ niệu: Suy thận cấp, hội chứng thận hư, hoại tử nhú thận, protein niệu, tăng kali máu
- ❖ Trên hệ gan mật: ảnh hưởng chức năng gan, suy gan
- ❖ Trên hệ da niêm:phát ban, ngứa
- ❖ Trên hệ hô hấp : Hen suyễn
- ❖ Trên cơ quan tạo máu: Giảm tiểu cầu, bạch cầu trung tính, thiếu máu bất sản
- ❖ Trên hệ thần kinh : Nhức đầu, ù tai, chóng mặt

Sinh lý phản ứng viêm

Chia 4 giai đoạn

Giãn mạch tại chỗ : vùng da viêm đỏ, nóng, tăng cảm giác đau, có sự tăng tính thấm của mao quản

Phù nề : Do dịch huyết tương thoát qua mô kẽ của da

Sự thành lập mô hạt : bạch cầu, đại thực bào, fibroblastes xuất hiện → có sự thành lập u hạt

Mô hoá xơ : xuất hiện sợi, mất tính đàn hồi → xơ cứng

Những hoạt chất trung gian gồm : Histamin, bradykinin, serotonin, **prostaglandin (PG)**, leukotrien

Corticosteroides

Phospholipide màng

Phospholipase A₂

A-ARACHIDONIC

cyclo-oxygénase(COX)

NSAIDs

- COX-1 (thành mạch máu, thận, dạ dày)
- COX-2 ảnh hưởng tác dụng viêm

Enzyme oxidante

Lypoxygénase

LEUCOTRIENE

PROSTAGLANDINES
Endoperoxides

B₄

C₄, D₄, E₄

Proosynthetase

(Màng tiểu cầu)
THROMBOXANE
SYNTHETASE

Kích hoạt
thực bào

- Tăng tiết
- Tăng thấm mao mạch
- Co thắt phế quản

PROSTAGL E₂
PROSTAGL F₂ α

PROSTACYCLIN

Colchicine

E₂
F₂ α

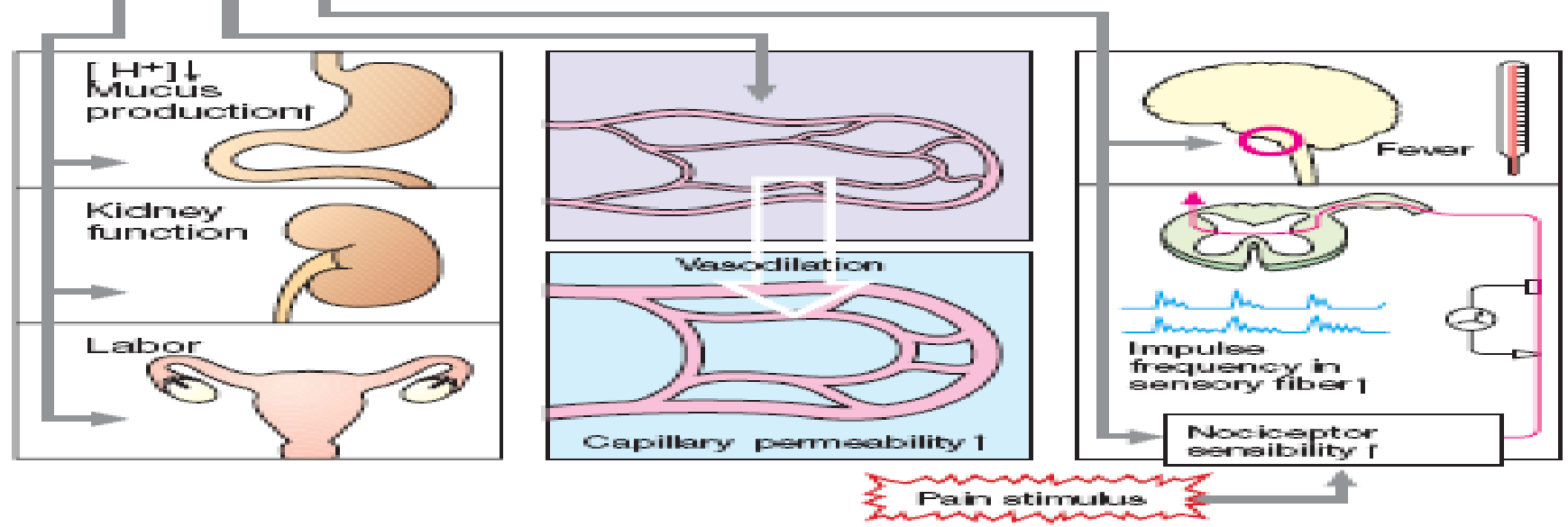
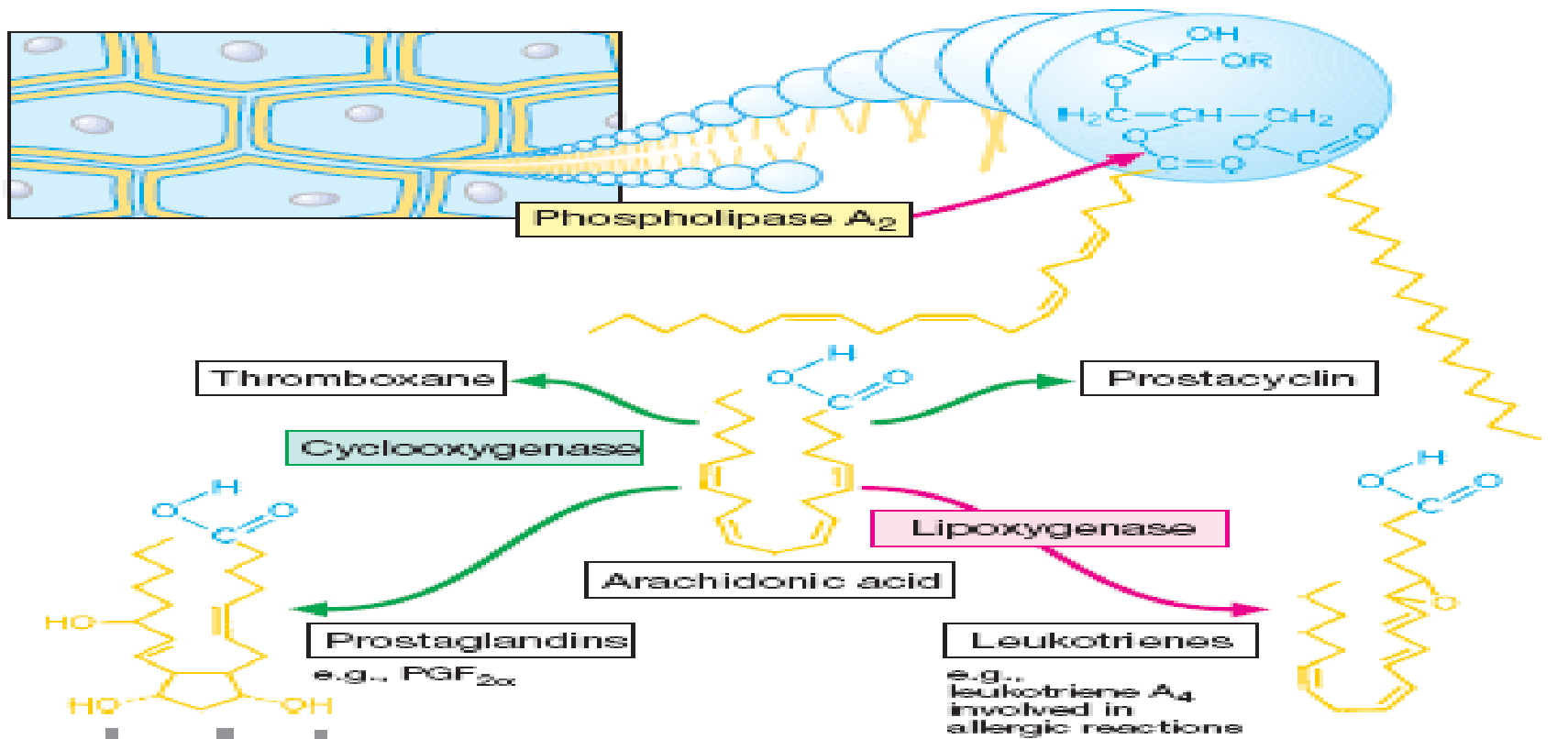
- Hen phế quản
- Phù nề
- Tăng tiết

THROMBOXANE A₂

Biến đổi bạch cầu

Điều trị hen phế quản

Viêm



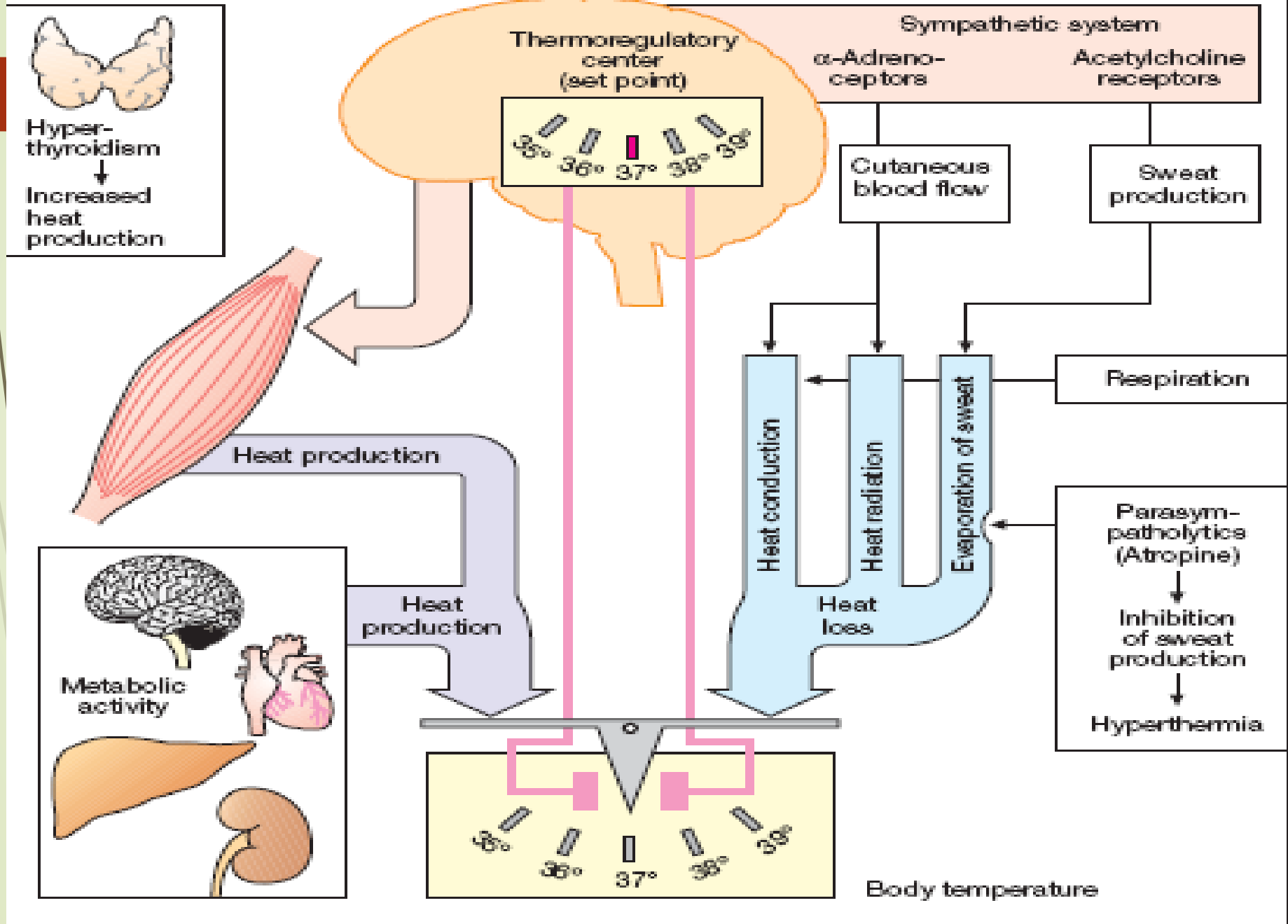
GIẢM ĐAU

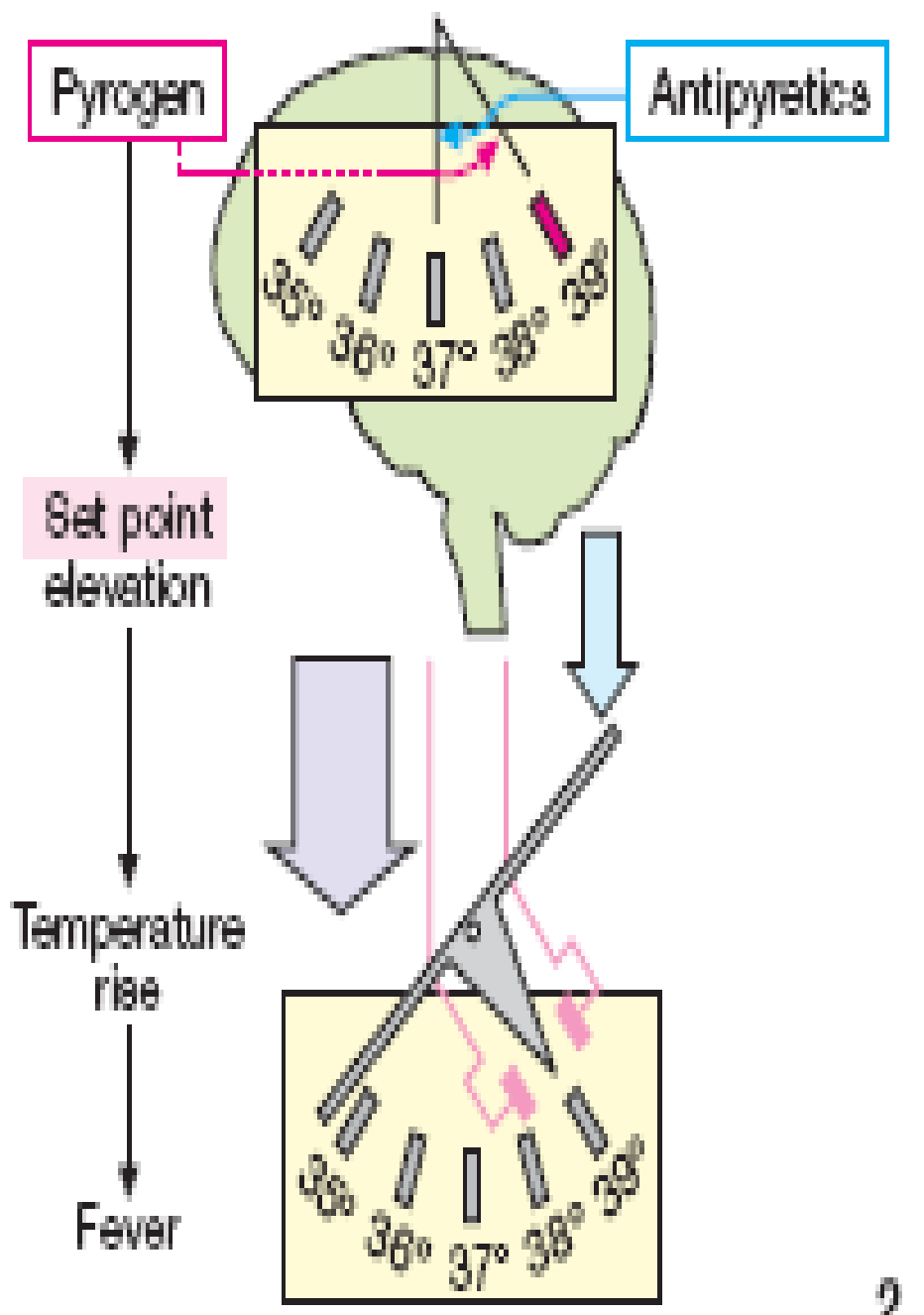
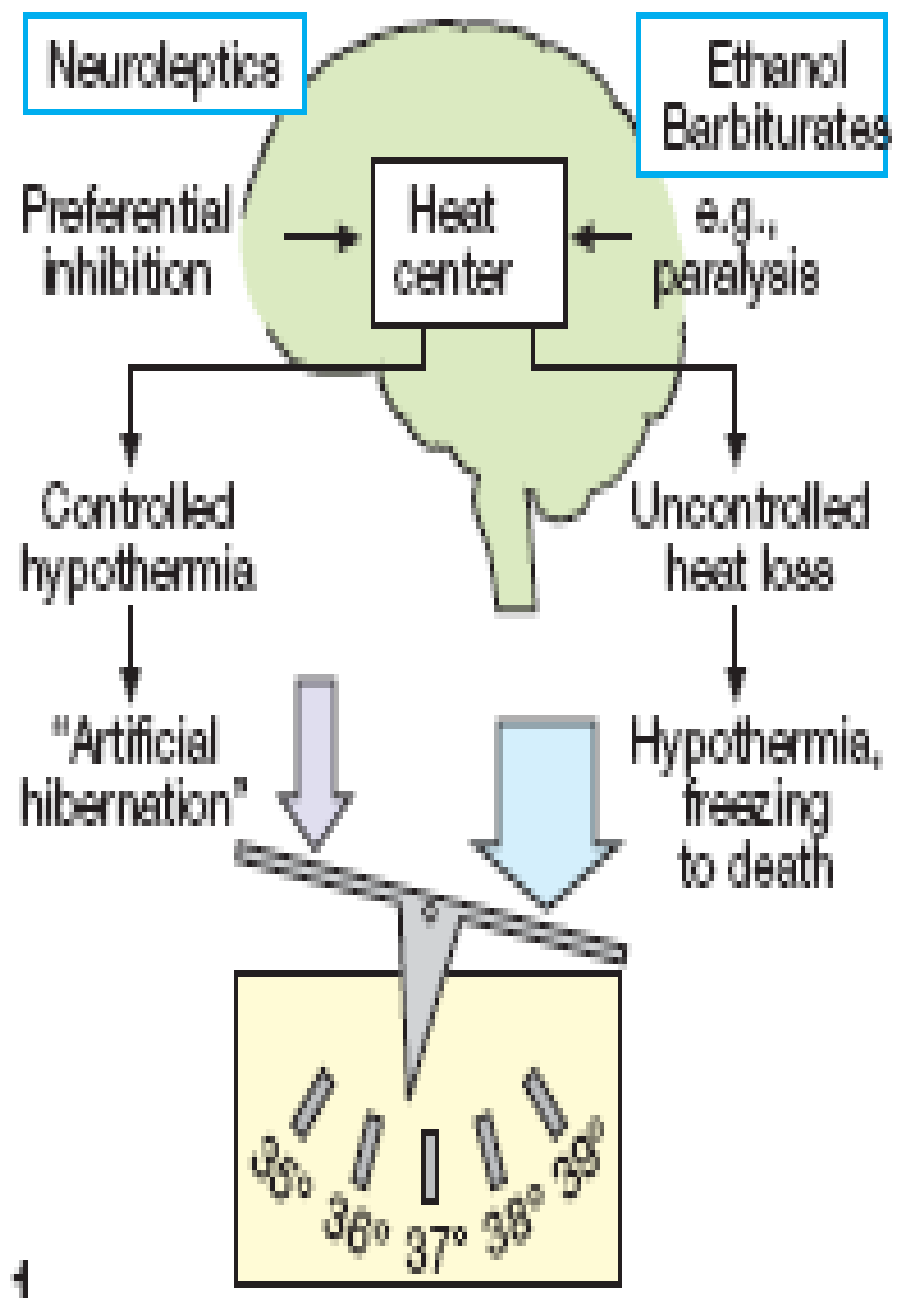
Đau nhẹ, đau vừa phải

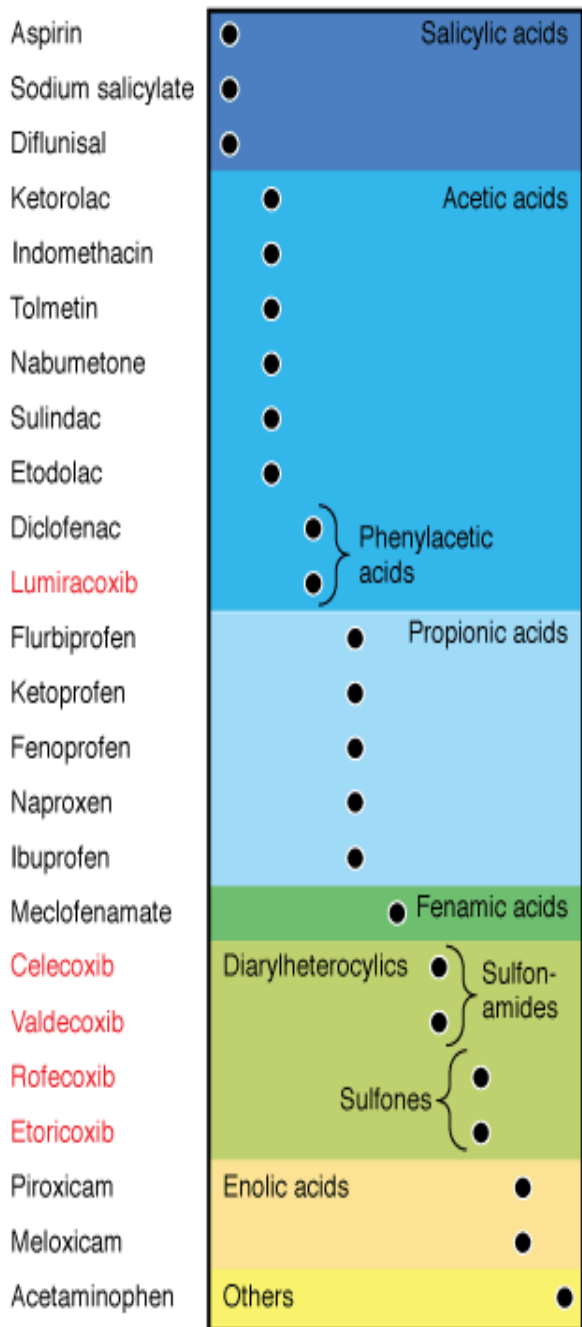
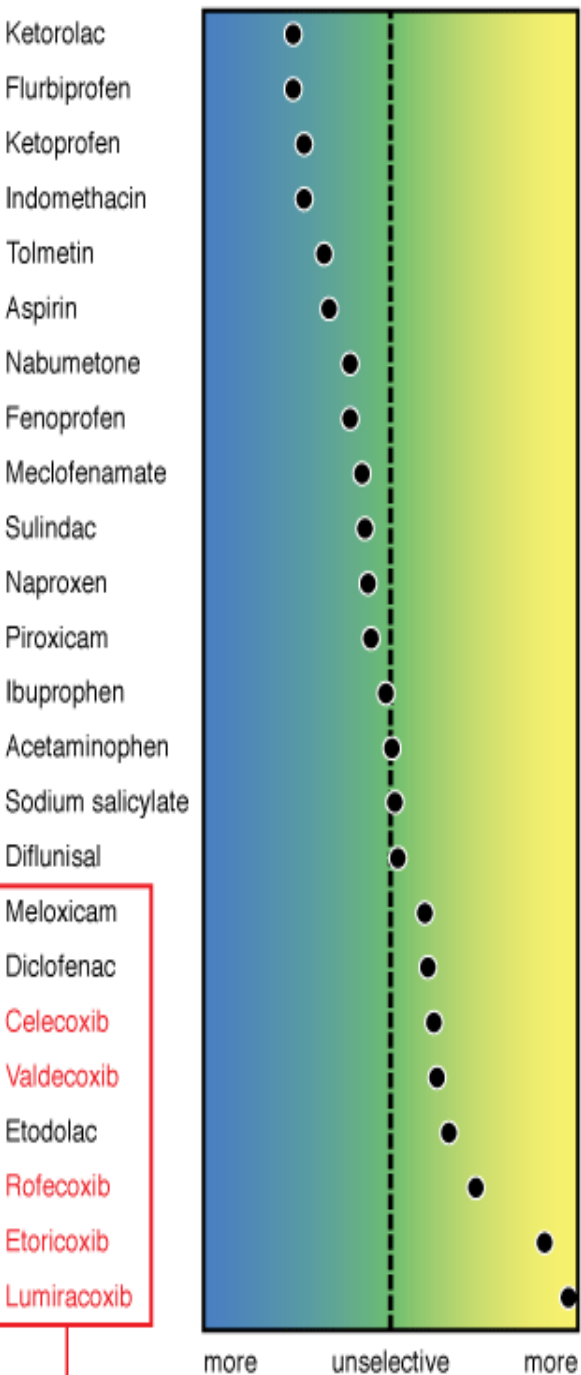
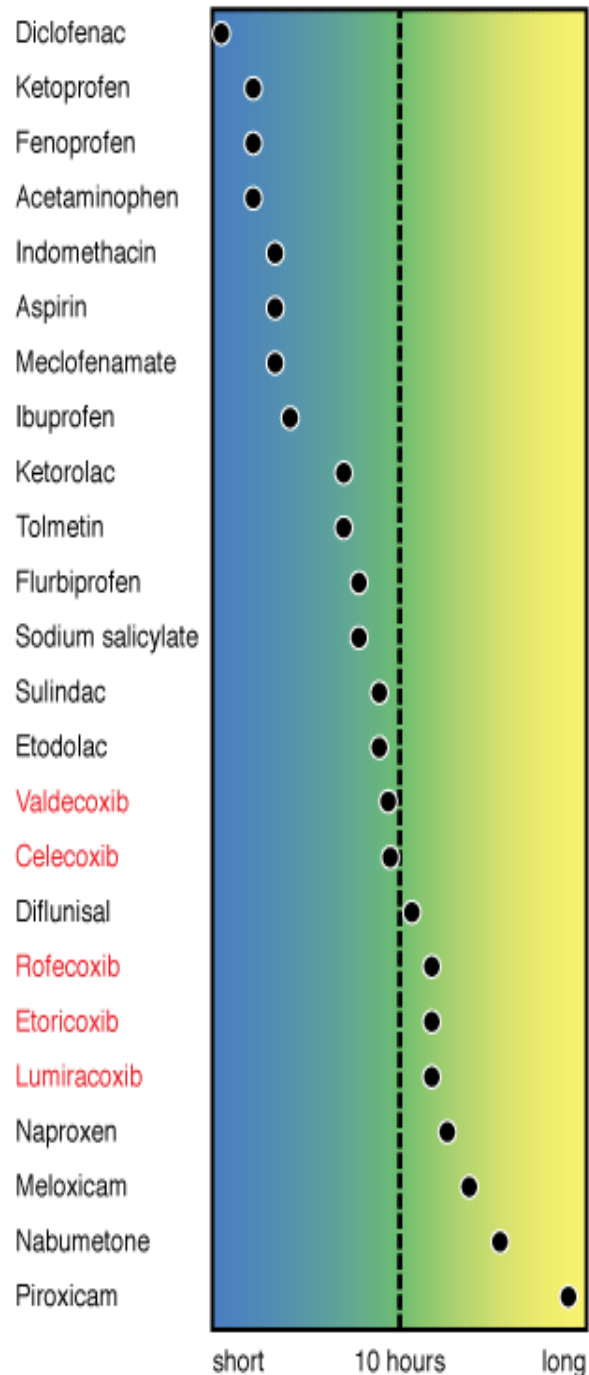
- Bình thường, cảm thụ đau ngoại biên bị hạ thấp ngưỡng kích thích dưới tác dụng của PGE_2 (Qua luồng thần kinh dẫn truyền → sợi sau của tủy sống).
- NSAIDs ngăn chặn sự tổng hợp PGE_2 → giảm cảm giác đau.

HẠ SỐT

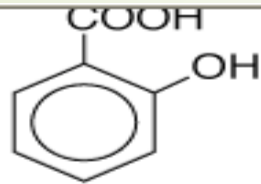
- Sốt : Do nhiễm trùng, mô bị viêm, thương tổn, tình trạng viêm nhiễm, bệnh ác tính và những bệnh khác.
- Tăng sự thành lập cytokins (IL 1β , IL σ , Interferons, α , β , Tumor necrosis factor).
- Cytokins: tăng sự tổng hợp PGE $_2$ => tăng nhiệt độ cơ thể (tăng sản xuất nhiệt, giảm mất nhiệt)
- NSAIDs ngăn chặn đáp ứng của IL1 ở hệ thần kinh trung ương và tại vùng dưới đồi (hypothalamus): Nơi kiểm soát thân nhiệt và thải nhiệt bằng giãn mạch ngoại biên --> **Hạ sốt**



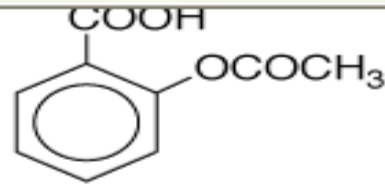


A Chemical similarity (arbitrary scale)**B** COX isoform selectivity (log scale)**C** Plasma $t_{1/2}$ (log scale)

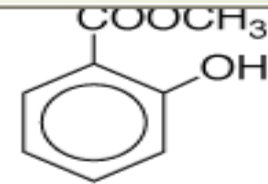
1. Dẫn xuất Acid salicylic:



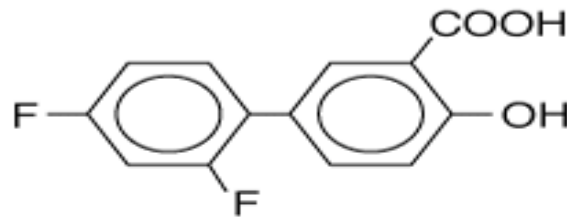
SALICYLIC ACID



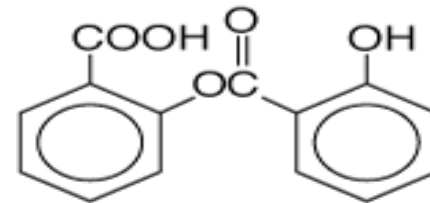
ASPIRIN



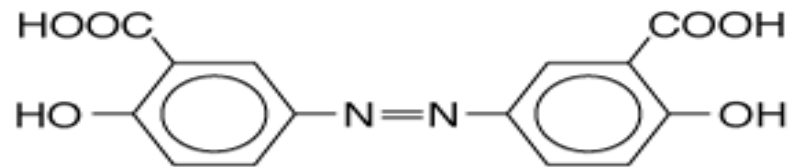
METHYL SALICYLATE



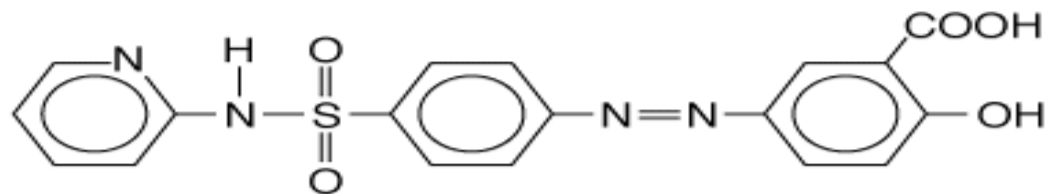
DIFLUNISAL



SALSALATE



OLSALAZINE



SULFASALAZINE

1. Dẫn xuất Acid salicylic

-Kháng viêm:

Ức chế không hồi phục COX (aspirin)

Khi hủy men COX \rightarrow PGE₂, PGE_{2 α} không được thành lập \rightarrow ức chế sự gắn dính của bạch cầu với thành mạch máu, ngăn chặn sự di chuyển và thực bào của bạch cầu đa nhân trung tính đến vùng viêm.

1. Dẫn xuất Acid salicylic

-Trên tiểu cầu và đông máu

Ngăn chặn sự kết dính tiểu cầu → Kéo dài thời gian chảy máu (giảm thành lập thromboxan A_2)

Liều cao → giảm sự tổng hợp prothrombin → chống đông máu.

1.1.TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA SALICYLAT

- **Thải trừ acid uric**

- + Liều thấp:(1-2g/ngày) : giảm thải A.uric
- + Liều cao: (≥ 5 g/ngày):Ức chế tái hấp thụ A. Uric ở ống lượn gần \rightarrow Tăng thải A.uric.
- + Liều trung bình : 2-3g : không ảnh hưởng

- **Gây hen phế quản**

Tăng nồng độ leukotriene do A.arachidonic tăng hoạt động sang ngã lipooxygenase (co thắt phế quản)



Phospholipide màng

Corticosteroides

Phospholipase A₂

A-ARACHIDONIC

cyclo-oxygénase(COX) ← **NSAIDs**

- COX-1(thành mạch máu, thận, dạ dày).
- COX-2 ảnh hưởng tác dụng viêm

Enzyme oxidante

Lypoxygénase

LEUCOTRIENE

PROSTAGLANDINES
Endoperoxides

B₄

C₄, D₄, E₄

Proosynthetase

(Màng tiểu cầu)
THROMBOXANE
SYNTHETASE

Kích hoạt thực bào

PROSTAGL E₂
PROSTAGL F₂ α

PROSTACYCLIN

Colchicine

E₂
F₂ α

- Tăng tiết
- Tăng thấm mao mạch
- Co thắt phế quản

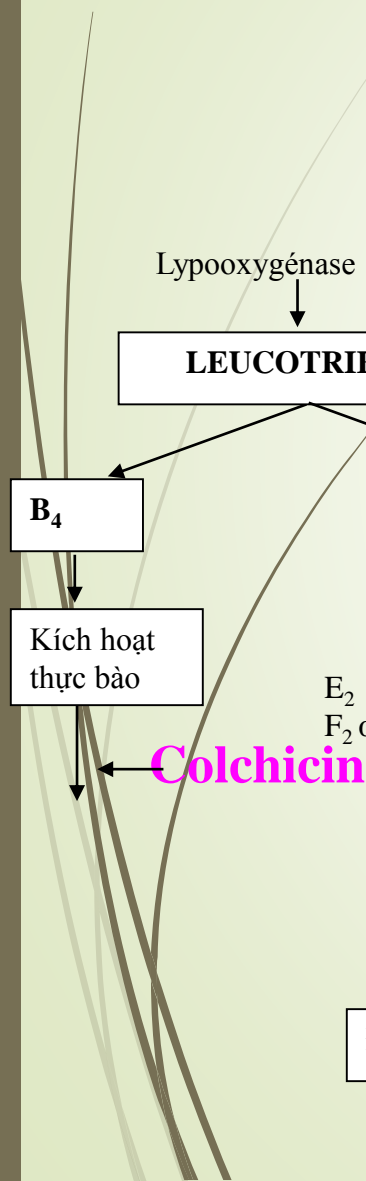
THROMBOXANE A₂

- Hen phế quản
- Phù nề
- Tăng tiết

Biến đổi bạch cầu

Điều trị hen phế quản

Viêm



1.1.TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA SALICYLAT

- Trên đường tiêu hóa

- + Đầy hơi, buồn nôn, ăn không tiêu, ợ
- + Viêm loét bao tử, loét dạ dày, xuất huyết và thủng dạ dày
- + Viêm loét đại tràng, tiêu chảy

1.1.TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA SALICYLAT

- Trên thận

- + Co mạch giảm lọc cầu thận, creatinine tăng
- + Giữ Na^+ thể tích máu tăng (20%) suy tim ứ máu
- + Viêm thận kẽ do dị ứng

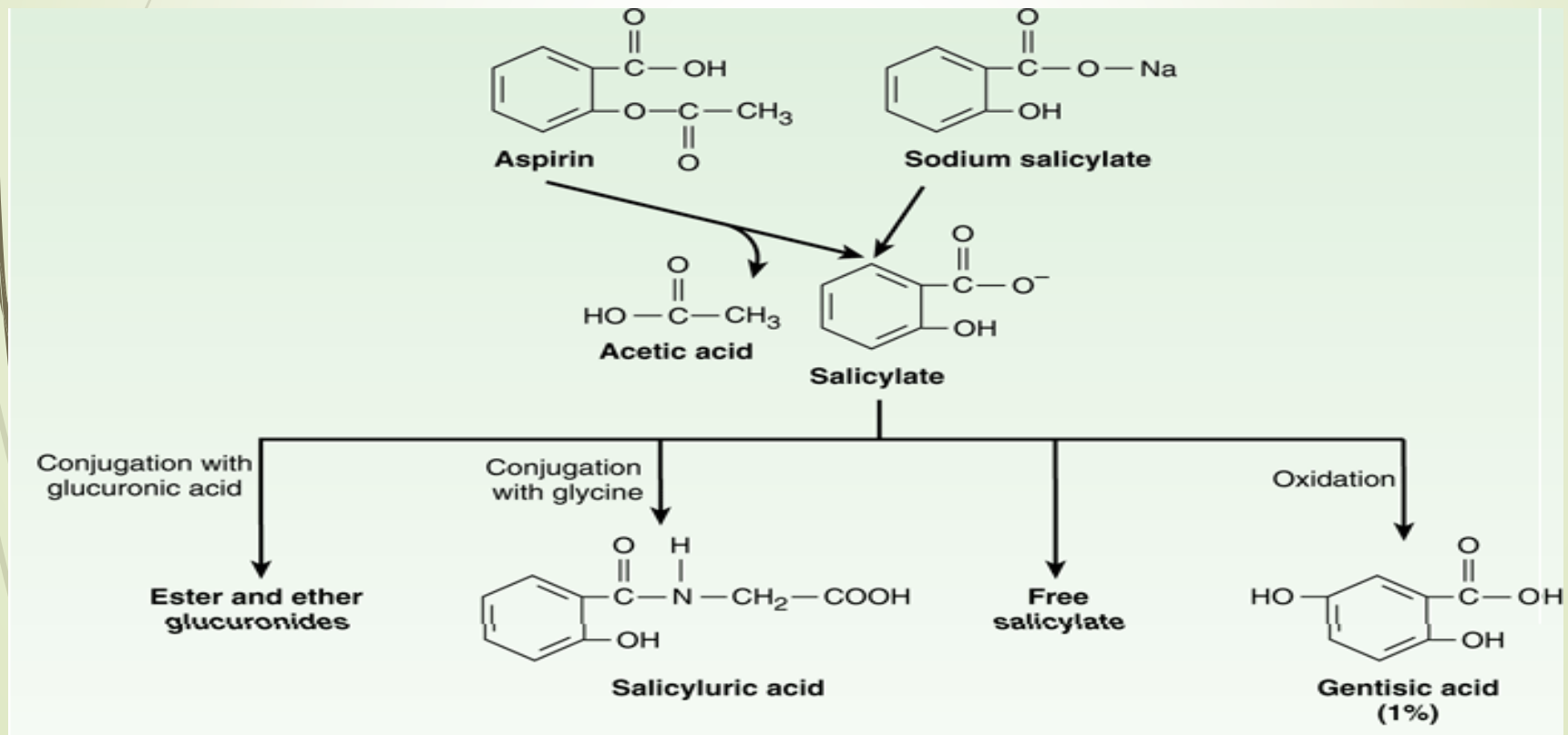
- Trên gan :

Gan tổn thương khi nồng độ Aspirin $>150\text{mg/ml}$
→ tăng enzym tế bào gan

- **Reye's**: Gây tổn hại tuyến lạp thể tế bào, viêm gan, bệnh não khi nhiễm siêu vi đậu mùa, Influenza

1.2. DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Uống khếch tán qua màng tế bào đoạn trên ruột non → máu.
- Đạt nồng độ đỉnh 1 giờ, 80-90% kết hợp protein (albumin)
- $T_{1/2}$ aspirin = 2-3 giờ



1. Dẫn xuất Acid salicylic

A.Salicylic:

Dùng ngoài da dd 10%, điều trị nấm da ,
chai chân, hột cơm

Methylsalicylat :

Xoa bóp, giảm đau tại chỗ

Mesalamin:

điều trị bệnh viêm đường ruột

Olsalasin, Sulfasalasin:

Trị viêm loét đại tràng, viêm đường ruột

ASPIRIN

Loại bào chế : Viên nén: 325, 500, 650mg

Viên nén nhai: 75- 81mg

Viên nén bao phim: 325 – 500mg

- ❖ Ức chế không thuận nghịch COX → ức chế PG
- ❖ Ức chế không thuận nghịch sự kết hợp tiểu cầu kéo dài 8-10 ngày
- ❖ Độ sinh khả dụng $68\% \pm 3\%$

*Chỉ định ASPIRIN

- ❖ Hạ sốt, Giảm cơn đau nhẹ + vừa
- ❖ Viêm khớp dạng thấp
- ❖ Viêm đốt sống dạng thấp
- ❖ Viêm khớp dạng cấp thiếu niên
- ❖ Hội chứng kawasaki (viêm, hạ sốt, huyết khối)
- ❖ giảm tỉ lệ cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua , đau thắt ngực không ổn định , huyết khối động mạch vành với nhồi máu cơ tim , huyết khối sau bắc cầu động mạch vành
- ❖ Sử dụng lâu dài làm giảm tỉ lệ ung thư ruột kết

ASPIRIN

➤ **Chống chỉ định:**

- ❖ Người bị hen, viêm mũi, nổi mề đay
- ❖ Suy tim vừa + nặng
- ❖ Suy gan, suy thận
- ❖ Bệnh ưa chảy máu, giảm tiểu cầu
- ❖ Loét dạ dày, tá tràng
- ❖ Liều nhiễm độc $>10g$, liều chết $\geq 20g$

➤ **Thận trọng:**

- ❖ Người lớn tuổi phải giảm liều
- ❖ Hạn chế trẻ em do hội chứng Reye's

ASPIRIN

* Tương tác thuốc:

-Nhóm corticoïdes :

tăng thải Sali → giảm nồng độ máu)

-Heparin: tăng nguy cơ xuất huyết

-Methotrexat:

tăng độc tính trên gan của Methotrexat

-Thuốc bài acid uric niệu:

Cạnh tranh đào thải → giảm tác dụng probenecid

-Thuốc kháng acid dạ dày:

tăng bài tiết Sali ở thận(kiểm hóa nước tiểu.

ASPIRIN

* **Tương tác thuốc:**

- **Thuốc ức chế men chuyển:**

làm giảm tác dụng hạ huyết áp

- **Thuốc chống đông máu:**

tăng nguy cơ xuất huyết

- **Thuốc lợi tiểu:**

gây suy thận cấp ở bệnh nhân bị mất nước

- **Thuốc tiểu đường:**

Tăng hạ đường huyết khi dùng aspirin liều cao

DIFLUNISAL (DOLOBID)

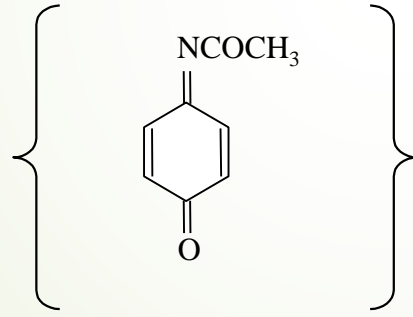
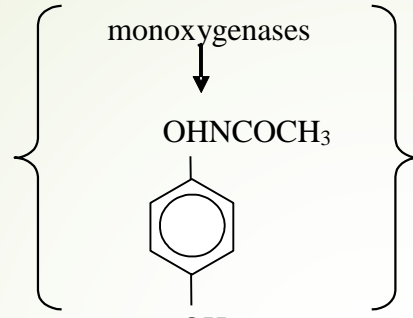
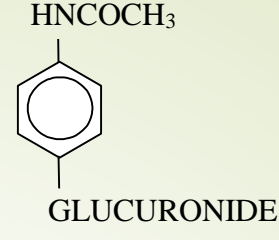
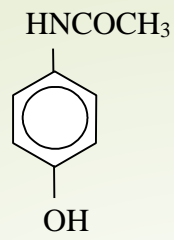
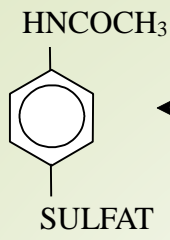
- + Tác dụng kháng viêm mạnh hơn aspirin 4-5 lần
- + Hạ nhiệt kém vì ít vào hệ thần kinh trung ương
- + Ít tác dụng phụ trên dạ dày và tiêu cầu
- + Được sử dụng trong viêm xương khớp
- + Giảm đau ung thư di căn xương,
- + Dạng thuốc mỡ dùng giảm đau ung thư miệng
- + LD: viêm khớp: 250-500mg x 2lần/ ngày
- + Không dùng khi bệnh nhân suy thận nặng

DẪN XUẤT PARA AMINOPHENOL: ACETAMINOPHEN

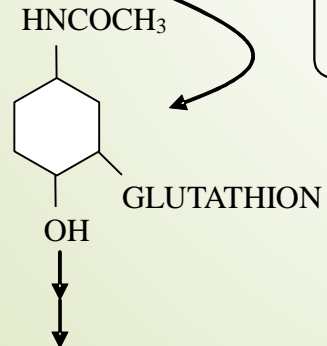
- Acetaminophen : chất chuyển hóa phenacetine(80%)
- Thuốc giảm đau, hạ sốt, không chống viêm
- Không có tác dụng ngoại ý của NSAID
- Không ảnh hưởng trên tiêu cầu, thời gian chảy máu
- Không gây kích thích dạ dày, bào mòn, xuất huyết
- Hấp thu nhanh (hầu hết qua dạ dày).

ACETAMINOPHEN

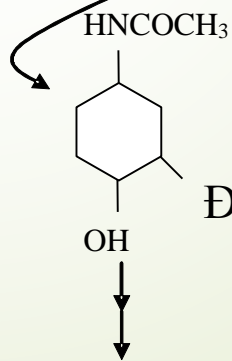
- Đạt nồng độ đỉnh: 30' - 60'; $T_{1/2} = 2$ giờ
Tỉ lệ gắn kết protein 20 – 50%.
- Liều cao → N-acetylparabenzonimine →
hoại tử tế bào gan
- Liều cao + dài ngày: viêm thận kẽ + hoại tử nhu thận
- LD: Trẻ em 25- 50mg/ Kg/ ngày chia 3-4 lần
- Cas ngộ độc: dùng N-acetylcystein



GLUTATHION



ACID MERCAPTURIC



HOẠI TỬ TẾ BÀO

ACETAMINOPHEN

-Tương tác thuốc

- +Uống rượu : tăng nguy cơ gây độc gan
- +Thuốc chống co giật (phenytoin, barbiturat, carbamazepin): Cảm ứng men gan → tăng độc gan
- +Isoniazid + Paracetamol : nguy cơ gây độc gan.

DẪN XUẤT PYRAZOLON

Phenylbutazon

- + Tác dụng chống viêm mạnh hơn Aspirin
- + Hấp thu bằng đường tiêu hóa
- + $T_{1/2} = 50-60$ giờ, 98% kết hợp với protein

CHỈ ĐỊNH :

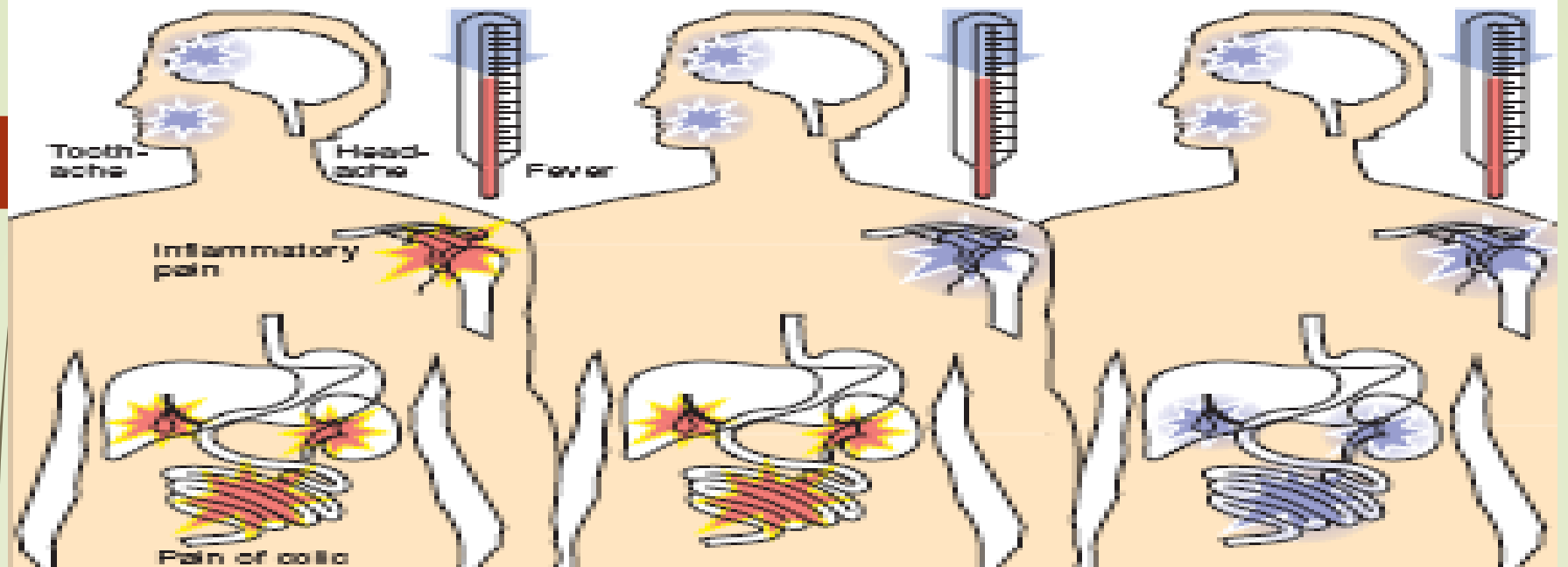
viêm khớp dạng thấp, viêm dính đốt sống, gout.

DẪN XUẤT PYRAZOLON – Phenylbutazon

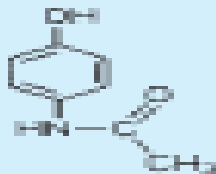
ĐỘC TÍNH :

- + Giảm bạch cầu hạt
- + Thiếu máu không tái tạo,, thiếu máu huyết tán
- + Viêm thần kinh mắt
- + Hoại tử gan
- + Hoại tử ống thận
- + Hội chứng thận hư

Rất độc hiện nay không dùng



Acetaminophen



Acute massive over-dose
>10g

Chronic abuse

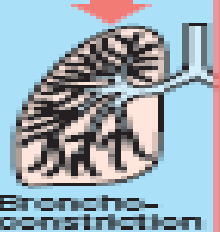
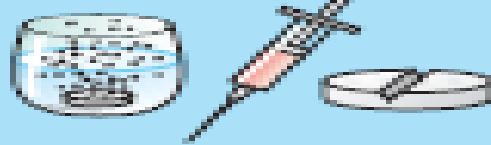


Hepato-toxicity



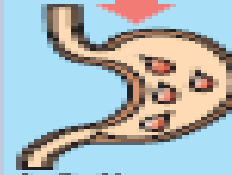
Nephro-toxicity

Acetylsalicylic acid



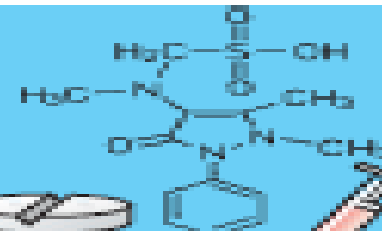
Bronchio-constriction

Impaired hemostasis with risk of bleeding



Irritation of gastro-intestinal mucosa

Dipyrone



Agranulo-cytosis



Risk of anaphylactoid shock

DẪN XUẤT ACID ACETIC

INDOMETHACIN

- + Độc hơn
- + Kháng viêm indomethacin > phenylbutazon > aspirin
- + $T_{1/2}$: 3 giờ; nồng độ đỉnh 2 giờ
- + Ức chế PG mạnh
- + Chuyển hóa : gan
- + Bài tiết qua thận
- + Hấp thu tốt theo đường uống
- + Gắn kết protein huyết tương cao,
- + Không sử dụng cho trẻ em

DẪN XUẤT TỪ INDOL -INDOMETHACIN

+ **Chỉ định:**

Viêm khớp, thấp khớp, gout cấp tính
Đóng ống động mạch chủ ở trẻ sinh non

+ **Độc tính :**

- * Đau bụng, tiêu chảy, xuất huyết tiêu hóa.
- * Viêm tụy cấp → tử vong
- * Viêm gan
- * Đau đầu, chóng mặt, mê sảng, rối loạn tâm thần, ảo giác, tự tử

SULINDAC

+ **Chỉ định:**

Viêm khớp, thấp khớp, gout cấp tính, viêm gân, viêm bao hoạt dịch, ngứa ung thư ruột kết

Thay thế indomethacin, độc tính thấp hơn
Có chu kỳ gan-ruột $T_{1/2}$: 12-16 giờ
uống 150-200mg/lần X 2lần/ngày

Etodolac: ít kích ứng dạ dày do chọn lọc trên COX2 . giảm đau sau phẫu thuật
Liều 200-400 mg 3-4 lần mỗi ngày

Tolmetin:

Điều trị viêm xương khớp
viêm khớp dạng thấp
viêm khớp dạng thấp vị thành niên
điều trị cột sống cứng khớp

200-600 mg 3 lần / ngày

Không có tác dụng với bệnh gút

Ketorolac

Giảm đau mạnh dùng thay thế morphin trong đau nhẹ và trung bình sau phẫu thuật chống viêm vừa phải dùng đau cấp tính đau sau phẫu thuật, viêm kết mạc dị ứng tiêm bắp 30-60 mg tĩnh mạch 15-30 mg uống 10-20mg

Nabumeton

Là tiền chất

Điều trị viêm khớp dạng thấp

Viêm xương khớp

Điều trị ngắn hạn chấn thương mô mềm.

Ít tác dụng phụ.

Liều 1000 mg/ ngày 1 lần

DẪN XUẤT ACID ACETIC: DICLOFENAC

★ Dạng bào chế

+Thuốc nước nhỏ mắt 0,01% ; Gel xoa ngoài 10mg/g

+Viên nén 25mg, 50mg, 100mg ;Viên đạn 25mg, 100mg

+Ống tiêm 75mg/ 2ml, 75mg/ 3ml

★ Độc hơn ibuprofen

★ Sinh khả dụng đường uống ~50% SKD của liều tiêm TM
do chuyển hóa bước đầu tại gan

DICLOFENAC

Ức chế COX-2 = celecoxib

Hấp thu nhanh, $T_{1/2}$ 1-2 giờ

Thuốc tích lũy dịch khớp → thời gian tác dụng dài hơn

Bài tiết nước tiểu (65%), mật (35%).

Tác dụng phụ tương tự các NSAID khác

Độc tính trên tim mạch như celecoxib

DICLOFENAC

★ Chỉ định:

- + Điều trị ngắn hạn trong cơn đau cấp: TMH, RHM, sản phụ khoa,
- + Sau chấn thương, phẫu thuật.
- + Đau trong hội chứng cột sống, thấp khớp
- + Đau nửa đầu

★ Liều dùng:

- Người lớn : 100mg-150mg/ngày chia 2×3 lần.
- Trẻ em : 1-3 mg/kg/ngày chia 2-3 lần

DICLOFENAC

★ Tương tác thuốc.

◎ Không dùng diclofenac phối hợp với:

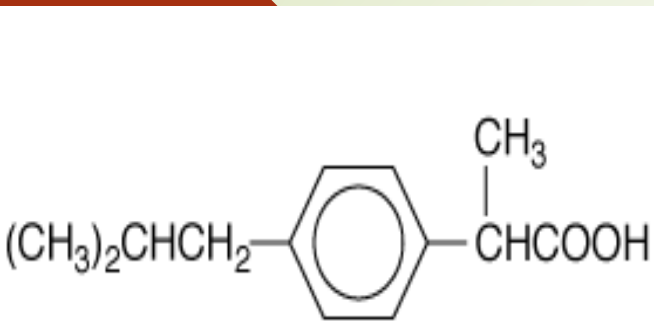
- Thuốc chống đông uống +heparin → xuất huyết
- Quinolon tăng tác dụng phụ hệ TKTW → co giật
- Aspirin hay glucocorticoid:
 - + Tăng tổn thương dạ dày ruột
 - + Giảm nồng độ diclofenac/ huyết tương
- Lithium: Tăng lithium huyết tương → gây độc
- Digoxin: tăng nồng độ dig/ huyết tương, tăng $T_{1/2}$
→ cần giảm liều
- Ticlopidin: tăng nguy cơ chảy máu
- Methotrexat: tăng độc tính của Methotrexat

DICLOFENAC

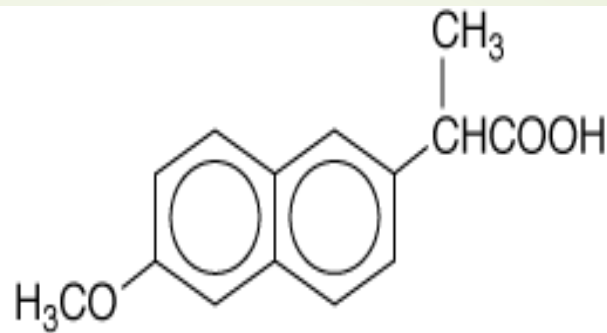
⊙ Có thể dùng diclofenac với các thuốc sau nhưng cần theo dõi kỹ:

- Cyclosporin: nguy cơ ngộ độc → tác dụng chức năng thận.
- Lợi tiểu: Tăng nguy cơ suy thận thứ phát, giảm lưu lượng máu đến thận.
- Thuốc điều trị tăng huyết áp (UCMC, chẹn β , lợi niệu)
- Thuốc antacid: giảm kích ứng ruột, làm giảm nồng độ diclofenac
- Cimetidin: Nồng độ diclo/huyết tương giảm ít → không giảm tác dụng.
Bảo vệ tá tràng khỏi tác dụng có hại của diclofenac.
- Probenecid: làm tăng nồng độ diclo gấp 2 (tác dụng lâm sàng tốt),
Dễ ngộ độc ở người chức năng thận giảm.

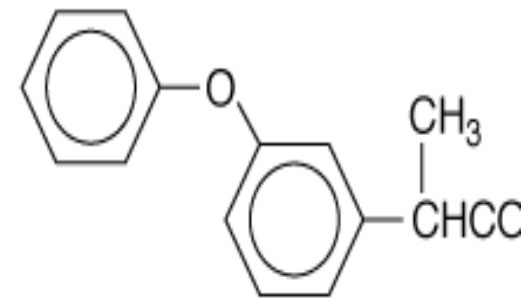
DẪN XUẤT PROPIONIC ACID



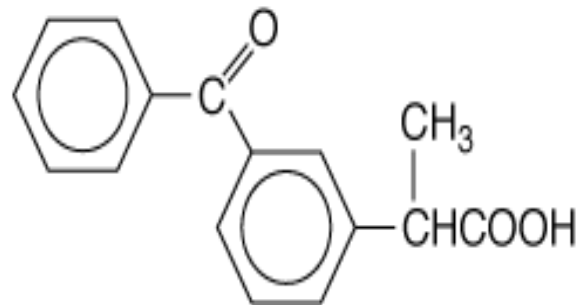
IBUPROFEN



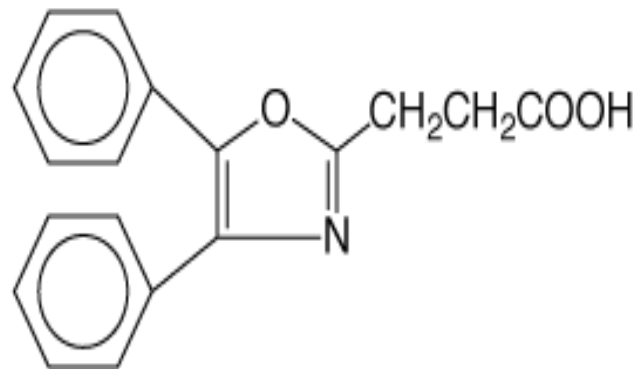
NAPROXEN



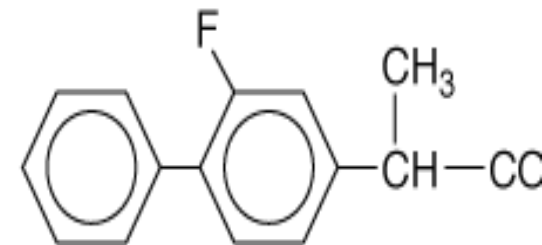
FENOPROFEN



KETOPROFEN



OXAPROZIN



FLURBIPROFEN

Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*:
www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Chemical structures of propionic acid derivatives.

NAPROXEN (NAPROSYNE)

Chỉ định:

- ✦ Viêm dính đốt sống
- ✦ Viêm khớp dạng thấp,
- ✦ Viêm xương khớp mạn tính.
+ Đau sau phẫu thuật

Liều dùng:

Người lớn: 250- 500mg/ X2lần/ ngày

Trẻ em > 5 tuổi: 10mg/kg chia 2 lần/ngày

NAPROXEN (NAPROSYNE)

Tác dụng phụ:

- ✦ Bón, tiêu chảy, khó tiêu
- ✦ ò ò mề hòi, ù tai, nhức ðầu
- ✦ Ngứa, nổi mẩn, rối loạn thị giác
- ✦ Viêm thận kẽ, hội chứng thận hư
- ✦ Viêm gan, phù ngoại vi.

IBUPROFEN

★ Dạng thuốc – Hàm lượng

- Viên nén : 100-150-200-300-400mg
- Viên đạn 500mg, Kem dùng ngoài 5%

★ Dược động học :

- Hấp thu tốt ở ống tiêu hóa
- Nồng độ đỉnh sau khi uống từ 1-2 giờ
- Kết hợp protein huyết tương cao
- $T_{1/2} = 2$ giờ
- Đào thải nhanh qua nước tiểu

IBUPROFEN

★ Chỉ định

- Chống đau+ viêm từ nhẹ đến vừa
- Thống kinh : tốt , an toàn
- Hạ sốt ở trẻ em, viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên

★ Thời kỳ mang thai:

Các chất NSAID đều không nên sử dụng

★ ADR: 5-15%

Tác dụng về tiêu hóa,
Sốt, mỏi mệt, nôn chướng bụng
Hoa mắt, chóng mặt, mẩn ngứa, hồng ban.

CÁC FENAMAT

axit mefenamic, meclofenamic, và flufenamic.

- ✦ $T_{1/2} = 2-4g$; nồng độ đỉnh : 30'-60'
- ✦ Thải trừ qua nước tiểu (phần lớn)
- ✦ Tác dụng phụ : Trên tiêu hóa như tiêu chảy
- ✦ Nguy hiểm : thiếu máu tán huyết
- ✦ Không dùng cho phụ nữ có thai, trẻ em

Chỉ định:

Viêm khớp, nhức đầu, đau răng, đau kinh

Liều dùng : 200-400mg/ngày chia 3-4 lần (PO)

D.X OXICAM : PIROXICAM

- ✦ Td chống viêm mạnh
- ✦ $T_{1/2}$ dài (piroxicam 50 giờ) → dùng liều duy nhất
- ✦ Trong viêm khớp dạng thấp:
20 mg piroxicam = 4,2g Aspirin
- ✦ Hấp thu tốt theo đường uống . Chu kỳ gan ruột gắn protein huyết tương 99%
Thải trừ qua phân và nước tiểu
- ✦ Chỉ định:
 - + Viêm khớp dạng thấp
 - + Viêm xương khớp
 - + Viêm dính đốt sống

D.X OXICAM : PIROXICAM, TENOXICAM

✦ **Liều dùng:**

- + Tenoxicam 20mg/ ngày; dùng liều duy nhất.
- + Piroxicam 10mg – 20mg/ ngày.

Liều > 20mg tăng nguy cơ đường tiêu hóa 9,5 lần

- + Tai biến nhẹ và thấp, giảm đau nhanh

✦ **Chống chỉ định:**

- + Loét dạ dày
- + Viêm đường tiêu hóa,
- + Cơn hen cấp
- + Nổi mề đay
- + Viêm mũi dị ứng.

Meloxicam:

Đặc biệt phong tỏa COX₂

Người lớn 7,5mg/ngày

Trẻ 2-16 tuổi: 0,25mg/kg/ngày trong điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên

Oxicams khác:

Tiền chất piroxicam (amproxicam, droxicam, pivoxicam)

Lornoxicam, cinnoxiam, sudoxicam, và tenoxicam.

Hiệu quả và độc tính tương tự piroxicam. không dùng ở Mỹ
Lornoxicam duy nhất các dẫn xuất acid enolic T_{1/2} (3-5 giờ).

Nimesulid

- * Hợp chất sulfonanilide
- * COX-2 chọn lọc tương tự celecoxib
- * Điều trị :
 - Chống viêm, giảm đau và hạ sốt,.
 - Uống 100 mg hai lần mỗi ngày
 - Tối đa 15 ngày do nguy cơ nhiễm độc gan.

High dose
 $t_{1/2} = 13-30h$

Low dose
 $t_{1/2} = 3h$

$t_{1/2} = 1-2h$

50%
Salicylic acid

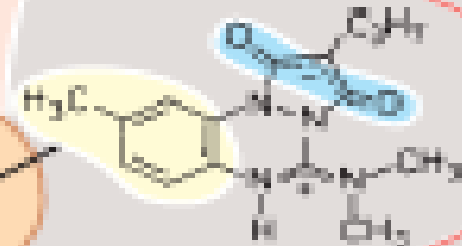


$t_{1/2} = 15min$

90%
Acetyl-salicylic acid



95%



Azapropazone

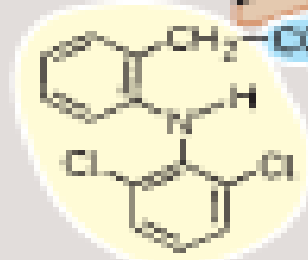
$t_{1/2} = 9-12h$

$t_{1/2} = 50h$

Piroxicam

99%

Plasma protein binding



Diclofenac

99%

99%



Ibuprofen

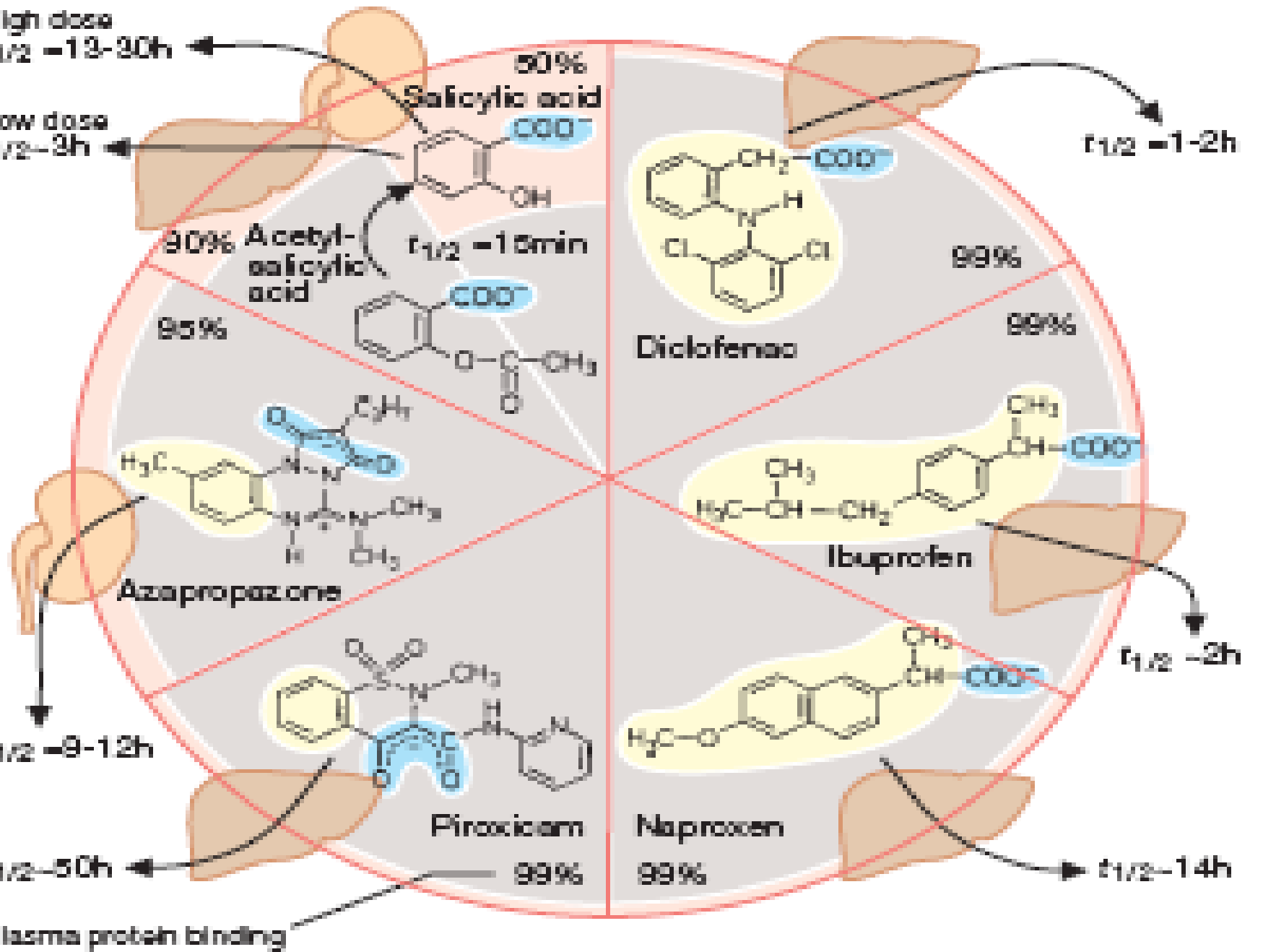
$t_{1/2} = 2h$

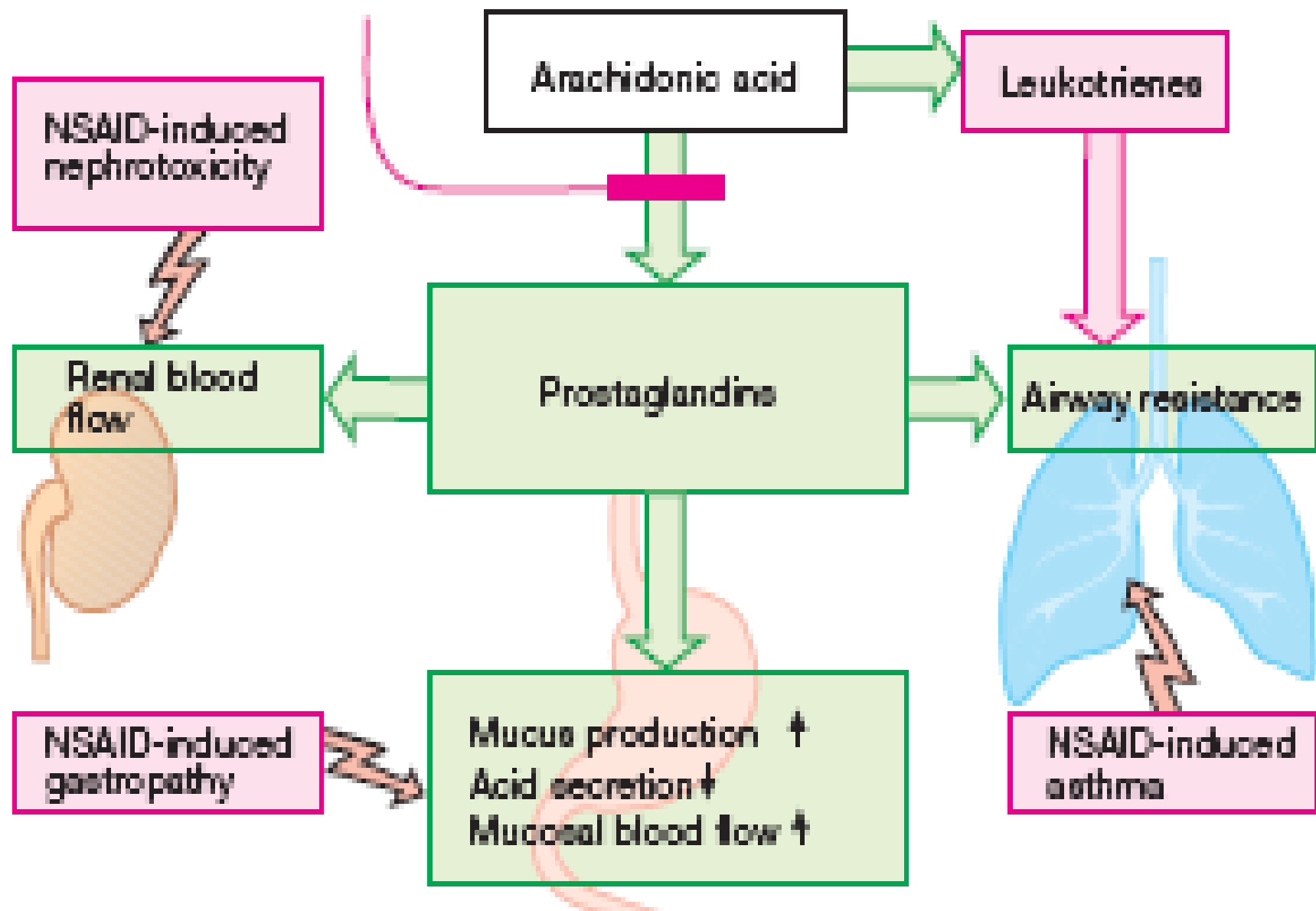


Naproxen

99%

$t_{1/2} = 14h$





3. NSAIDs: group-specific adverse effects

CÁC ĐIỂM ĐẶC TRƯNG CỦA THUỐC Ức chế COX-2

- * Các COXIB có cùng 1 cơ chế
- * Mỗi COXIB có tính chọn lọc khác nhau trên COX
- * Celecoxib có tính chọn lọc trên COX-2 thấp nhất
- * Rofecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib có tính chọn lọc cao
- * Mỗi coxib có dược động học, chuyển hóa và phân bố vào mô khác
- * So sánh độ ức chế COX-2 chọn lọc :

Lumiracoxib = Etoricoxib > Valdecoxib = Rofecoxib > Celecoxib

CÁC ĐIỂM ĐẶC TRƯNG CỦA THUỐC ức chế COX-2

* Rofecoxib, Valdecoxib, lumiracoxib

- + Rút khỏi thị trường vì nguy cơ tim mạch (1/10/2004)
(nhồi máu cơ tim cấp tăng 5 lần so với Naproxen 1000mg/ngày)
- + Tần suất bệnh mạch vành nặng tăng gấp 2 lần trên những bệnh nhân sử dụng Rofecoxib liều cao > 25mg/ ngày so với người không sử dụng.

* **Celecoxib ,Etoricoxib**: điều trị viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp gút cấp, đau cơ xương khớp, đau sau mổ và đau bụng kinh

* **Parecoxib** (DYNASTAT) tiêm bắp giảm đau sau phẫu thuật

* Celecoxib ,Etoricoxib tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim

* Cần kiểm tra kỹ Celecoxib + Coxib khác về tai biến tim mạch

* Cân nhắc tính an toàn trong điều trị

Không sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao.

NGUYÊN TẮC CHUNG KHI SỬ DỤNG NSAIDs

- Uống trong hay sau bữa ăn để tránh kích ứng dạ dày
 - Không chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày
 - Chỉ định thận trọng đối với bệnh nhân bị viêm thận, suy gan, cơ địa dị ứng, cao huyết áp.
 - Khi điều trị kéo dài cần kiểm tra công thức máu, chức năng thận (cách 2 tuần)
 - Nhanh chóng tìm liều điều trị có tác dụng để tránh tai biến
 - Không phối hợp các NSAID với nhau, và với steroid vì tăng độc tính
- Bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh tim mạch hoặc dễ bị huyết khối không nên điều trị với NSAIDs chọn lọc COX-2-.

TÊN CHUNG	TÊN ĐẶC CHẾ	DẠNG THUỐC (hàm lượng mg/viên)	LIỀU KHÁNG VIÊM
DICLOFENAC	VOLTAREN	25, 50, 75	50mg x 2 lần uống 50mg x 3 lần uống
MECLOFENAMAT	PONSTAN, PONSTYL	50, 100	200mg-400mg chia 3 lần
KETOPROFEN	PROFENID	25, 50, 75	50mg x 2 lần uống
IBUPROFEN	MOTRIN, ADVIL	200, 400, 600, 800	400mg x 3 lần uống
NAPROXEN	NAPROSYN	250, 375, 500	250mg-500mg chia 2 lần
FENOPROFEN	NALFON	200, 300, 600	300mg x 3 lần uống
OXAPROZIN	DAYPRO	600	600mg-1200mg(1lần/ngày)
NIMESULID	NIMECA	50 , 100	100mg x 2 l/ngày
PIROXICAM	FELDENE	10, 20	20mg 1 lần/ ngày(uống)
TENOXICAM	TILCOTIL	20	20mg 1 lần/ ngày(uống)
MELOXICAM	MOBIC	7,5-15	7,5mg 1 lần/ ngày(uống)
ROFECOXIB	VIOXX	25	12,5-25mg/1lần/ ngày
CELECOXIB	CELEBREX	100, 200	100mg-200mg/ngày(1lần)
PHENYL BUTAZON	BUTAZOLIDIN	100	100mg x 4 l/ngày
INDOMETHACIN	INDOCID, INDOCIN	25, 50, 75	75mg- 100mg/ngày, chia 3 lần uống

Xin cảm Ơn !



A decorative graphic on the left side of the slide. It features a dark red arrow pointing to the right at the top, and several thin, dark green lines representing grass or reeds extending upwards from the bottom left corner.

THUỐC TRỊ! BỆNH GÚT

MỤC TIÊU:

- Định nghĩa được bệnh gút
- Phân biệt được cơ chế tác dụng của các thuốc trị bệnh gút
- Ứng dụng được thuốc điều trị bệnh gút trong những trường hợp lâm sàng khác nhau

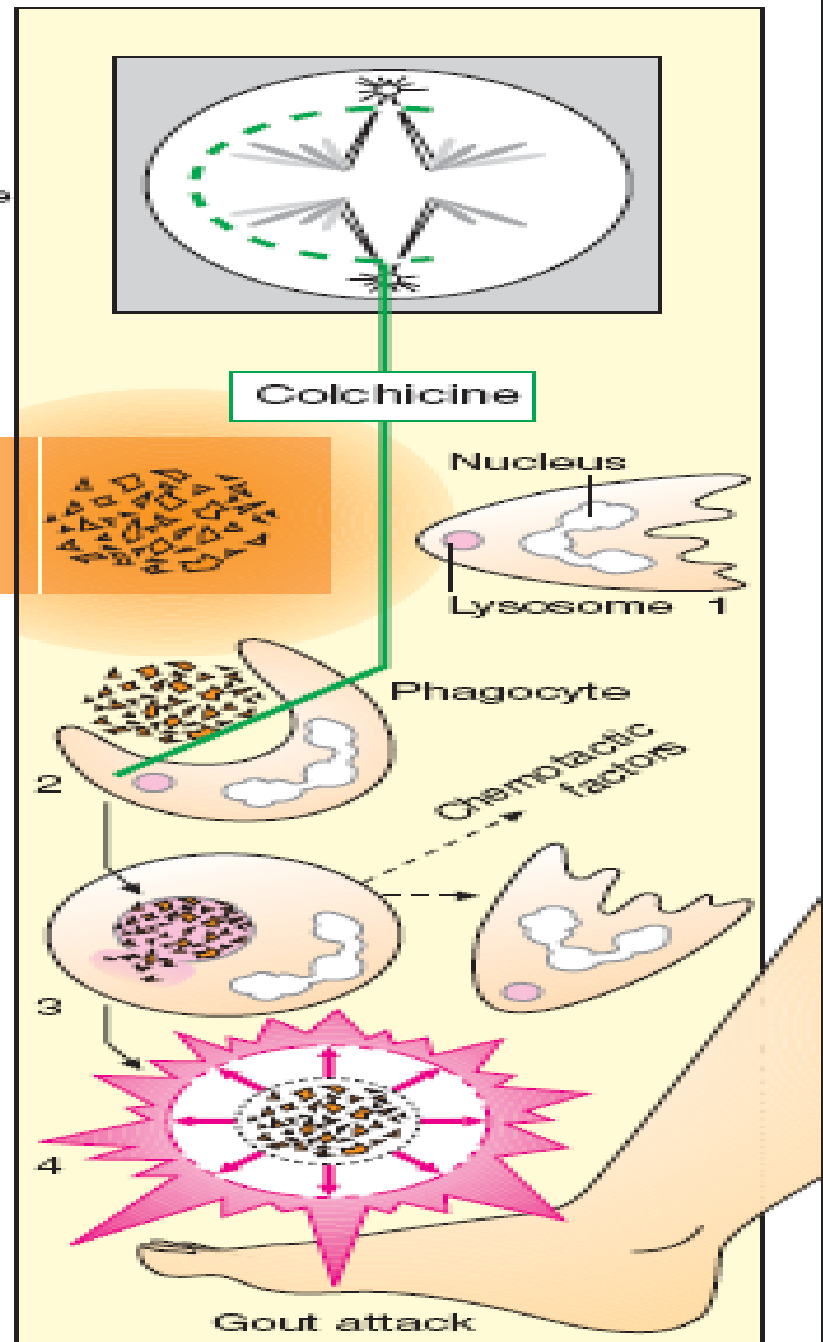
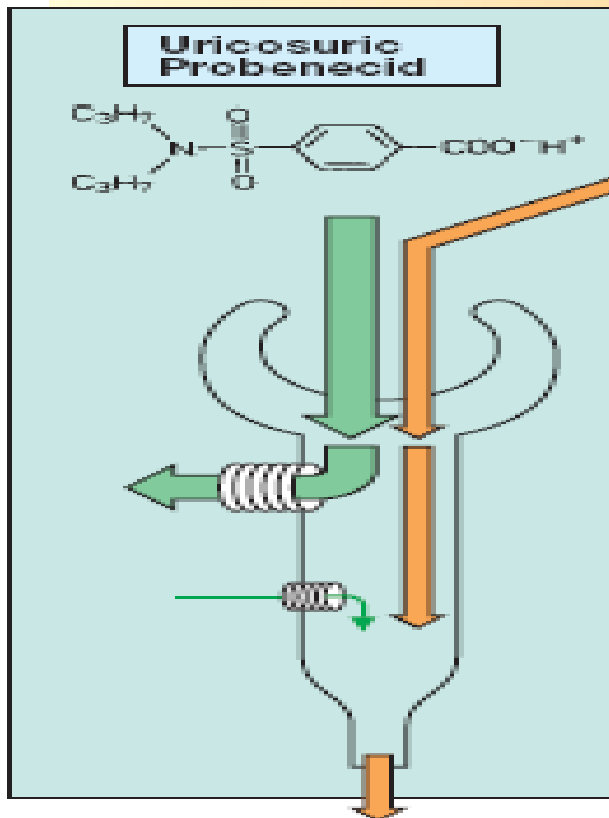
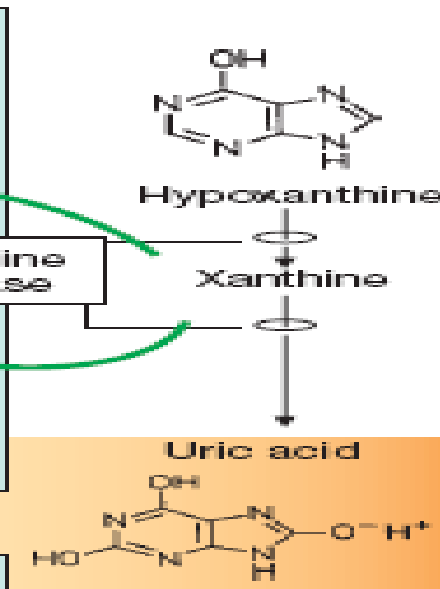
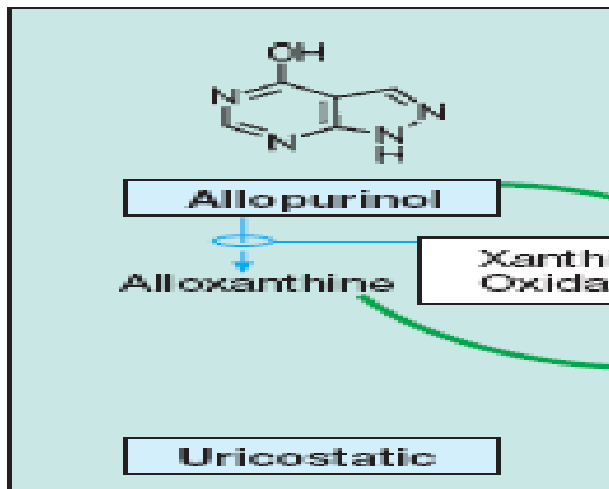
THUỐC TRỊ BỆNH GÚT

- **GÚT** : Tăng A. uric/máu + urat crystals ở khớp + sưng
- + Nguyên phát : rối loạn chuyển hoá → purin ↑, rối loạn chuyển hoá a. uric, ↓ thải a. uric
- + Thứ phát : bệnh khác hay thuốc khác gây nên
- **Thuốc trị gút** => Ngăn sự tích tụ urat
Giảm và ngăn ngừa cơn gút cấp

THUỐC TRỊ BỆNH GÚT

-CƠ CHẾ GÂY VIÊM KHỚP DO GÚT :

Tế bào màng hoạt dịch thực bào tinh thể urat => phóng thích PG, IL₁ Bạch cầu đa nhân, đơn nhân
→ phóng thích leukotrien B₄ và PG → tăng viêm



THUỐC TRỊ GÚT

1. Colchicin

- Alkaloid phân lập từ cây *Colchicum autumnal*.
- Thuốc duy nhất có hiệu quả mạnh trên khớp viêm
- Là thuốc phòng ngừa hữu hiệu
- Hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh đạt 2 giờ sau uống
- Thải theo ruột, nước tiểu .
- Phân bố nhiều ở niêm mạc ruột, gan , thận, lách
- Liều cao gây tích lũy nhiều ở mô → ngộ độc

1. Colchicin

- Tác dụng dược lý:

+ Chống viêm : Không đặc hiệu, yếu

Làm giảm sự di chuyển của tế bào bạch cầu ức chế ứng động hoá học chuyển hoá + chức năng của bạch cầu đa nhân => Giảm viêm

1. Colchicin

- Tác dụng dược lý:

+ Chống phân bào

Ức chế giai đoạn giữa (metaphase), giai đoạn sau(anaphase) của quá trình phân chia tế bào do tác động lên thoi gián phân

Gây hại trên mô đang tăng sinh như tuỷ, xương, da, lông, tóc

1. Colchicin

- Tác dụng dược lý:

+Tác dụng lên bệnh gút

Giảm sự di chuyển bạch cầu

Ức chế thực bào vi tinh thể urat => làm ngưng tạo

A.lactic -> pH tại chỗ bình thường

+Tác dụng kích thích tuyến vỏ thượng thận

Tăng sức bền của mao mạch, chống ngứa, gây tiêu chảy
invitro ức chế ngưng tập và kết dính tiểu cầu

1. Colchicin

Chỉ định

- Đợt gút cấp :Hiệu quả 75-90%.
Nên dùng ngay khi có cơn gút
- Điều trị viêm khớp do gút: Đáp ứng tốt
- Phòng tái phát điều trị dài ngày:
Dung nạp tốt, hiệu quả điều trị :
colchicin>indomethacin + phenylbutazon

1. Colchicin

Độc tính :

- + Nôn mửa
- + Đau bụng, tiêu chảy
- + Viêm dây thần kinh ngoại biên
- + Suy tủy

Chống chỉ định:

- + Suy thận nặng
- + Suy gan nặng
- + Phụ nữ có thai

1. Colchicin

Thận trọng

- Bệnh nhân suy thận-gan-bệnh tiêu hóa
- Lớn tuổi dễ ngộ độc do tích tụ thuốc
- Không tiêm DD hay TB: đau +++.
- Colchicin thải qua sữa mẹ, tránh nồng độ thuốc cao bằng cách cho (uống) trước khi ngủ, hay cho con bú sau 8 giờ.
- Tiêm colchicin vào T.M lớn 2-5 phút
Hòa vào 10 – 20 ml dung dịch NaCl 0,9% trước khi tiêm
Tiêm liều đầu 1mg vào tĩnh mạch
Không quá 4mg/ngày
Nghỉ 7 ngày.

1. Colchicin

Xử trí ADR

- Ngưng thuốc, cho uống lại sau 48 giờ.
- Tiêu chảy: điều trị thuốc chống tiêu chảy.
- Kiểm tra tế bào máu, công thức bạch cầu.
- Tác dụng phụ là dấu hiệu ngộ độc giảm liều hay ngưng dùng.

1. Colchicin

Điều trị gút

- Đau sưng khớp: Giảm sau 12 giờ điều trị.
Hết hẳn: sau 48 – 72 giờ

Uống lần 2 cách lần đầu 2-3 ngày để tránh tích tụ.

Có nhiều độc tính hiện nay sử dụng NSAIDs mới

2. NSAIDs

Cơ chế:

- + Ức chế sự tổng hợp PG
- + Ức chế sự thực bào tinh thể urat

Indomethacin:

50mg/6giờ/lần → ↓25mg x 3lần/ngày khi có
đáp ứng dùng trong 5 ngày

NSAIDs mới : Naproxen, sulindac, piroxicam
an toàn hơn

3. THUỐC LÀM TĂNG THẢI ACID URIC:

PROBENNECID

- Là acid hữu cơ, tác dụng như hệ vận chuyển anion
- Tranh chấp với sự tái hấp thu a. uric ở ống thận
→ giảm tái hấp thu a. uric → tăng thải a. uric
- Probenecid, sulfinpyrazon, aspirin
(5g/ngày) giảm tái hấp thu a. uric
- Probenecid tăng thời gian tác dụng penicillin

PROBENNECID

Chỉ định :

Khi cơn gút đã xảy ra 2-3 tuần, hoặc sạn urat đã rõ

Tác dụng phụ:

- Phản ứng quá mẫn, kích ứng dạ dày
quá liều :kích thích, co giật, suy hô hấp → tử vong
- Thiếu máu bất sản,
theo dõi lượng hồng cầu thường xuyên

Liều dùng:

Probenecid (Benemid) : 0,5g/ngày(u) chia nhiều lần

Sulfinpyrazon (Anturane)

Là 1 acid hữu cơ mạnh, ngăn chặn sự tái hấp thu a.uric ở ống thận

Làm ↓ sự bài tiết của nhiều chất anion hữu cơ khác

Không có tính kháng viêm, giảm đau như chất đồng dạng phenylbutazon

Giảm đường máu do ngăn chặn sự chuyển hóa các thuốc sulfonylurea.

Sulfinpyrazon (Anturane)

Dược động học

- Hấp thu tốt bằng đường uống
- kết hợp với albumin (98-99%)
- $T_{1/2} = 3$ giờ (Tiêm T.M)
- $T_{1/2} = 10$ giờ (uống)

Sulfinpyrazon (Anturane)

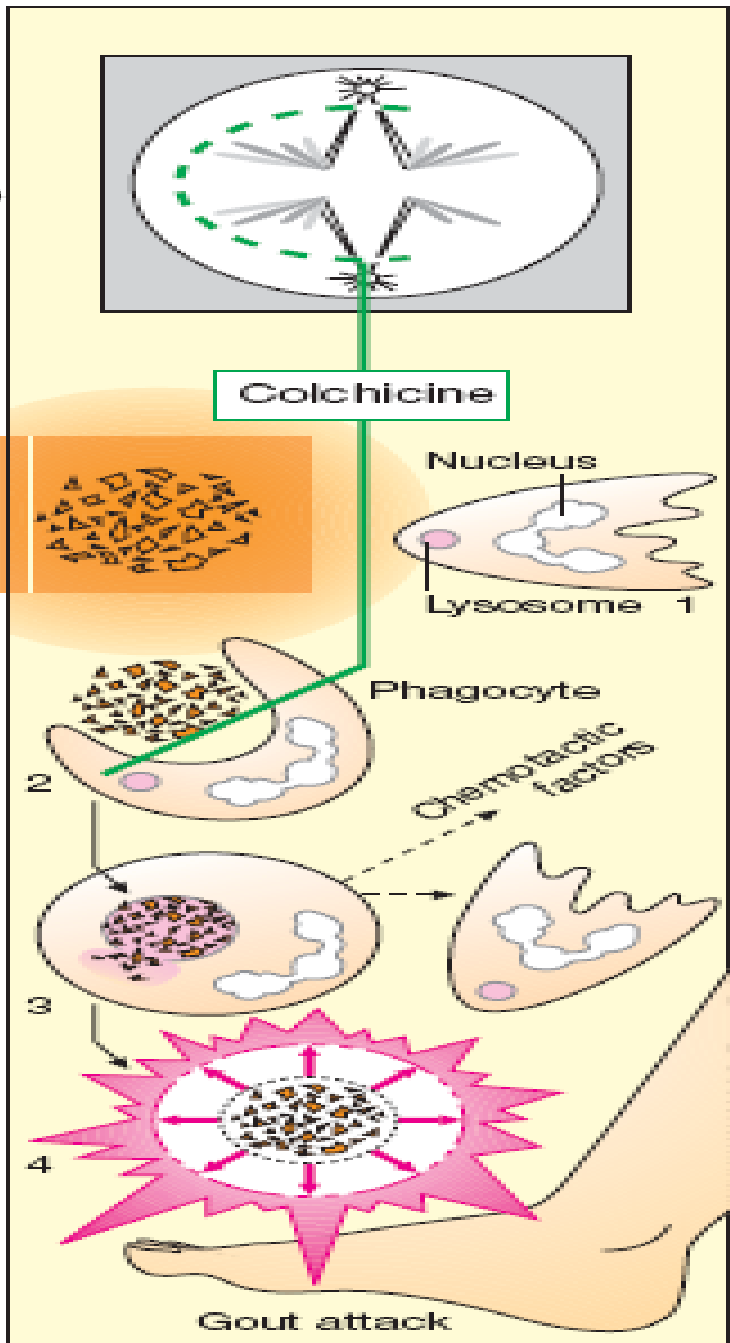
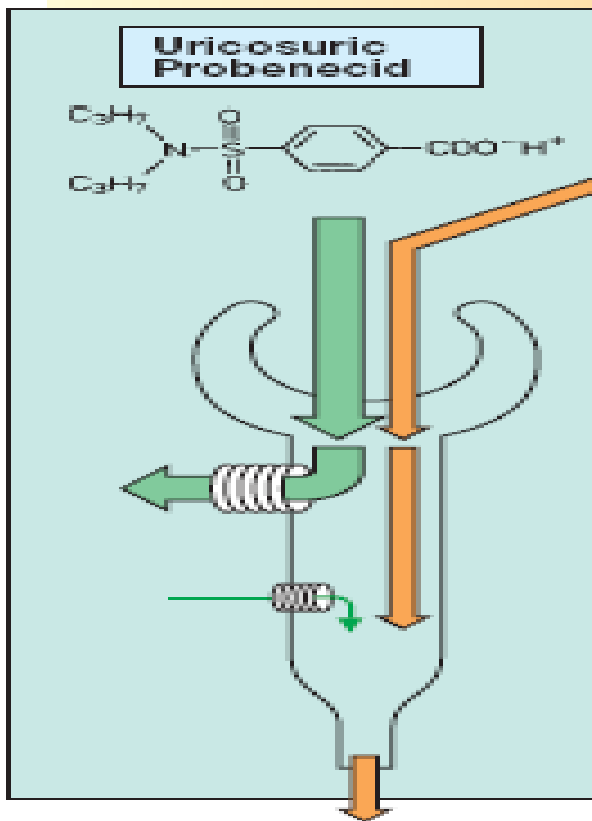
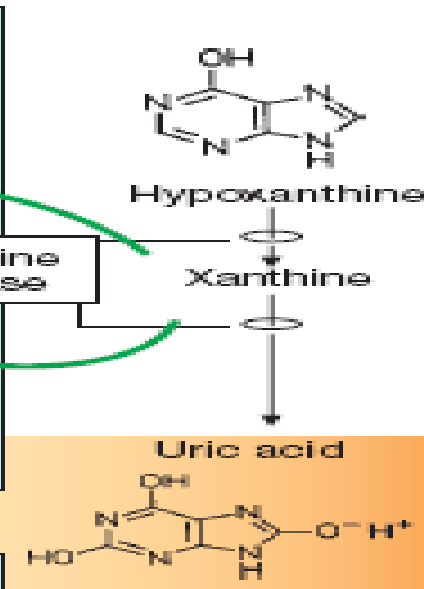
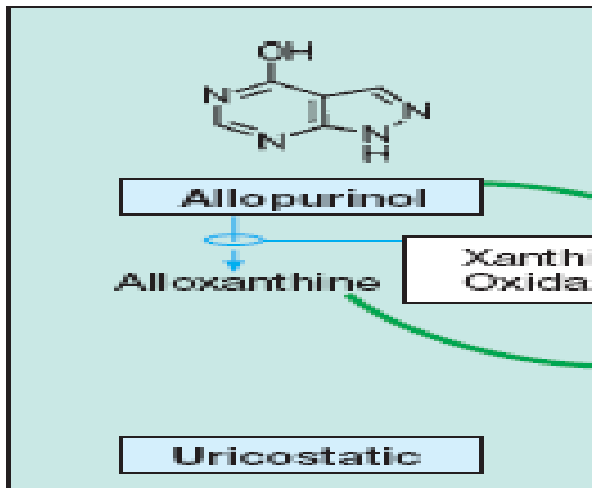
Độc tính

- Kích ứng dạ dày 10-15%
 - triệu chứng giảm nếu chia thuốc ra làm nhiều lần và uống lúc ăn
 - Quá mẫn ở da (sốt, nổi mẩn đỏ) ít hơn probenecid
 - Liều dùng :
Uống lúc no 200mg/ngày → 400-800mg/ngày
- Sulfinpyrazone đã được rút khỏi thị trường Mỹ

ALLOPURINOL (Zyloric, zyloprim)

Chuyển hóa chất : Alloxanthin

- ❖Ức chế sự tổng hợp a. uric do ức chế enzym xanthin oxidase, ↑ thải tiền chất oxypurin.
- ❖ Giảm sản xuất và tăng thải a.uric



ALLOPURINOL (Zyloric, zyloprim)

Chỉ định :

- + Sạn thận, bệnh thận
- + A.uric ↑/máu (không thể sử dụng probenecid, sulfinpyrazon)

ALLOPURINOL (Zyloric, zyloprim)

Tác dụng phụ:

- + Ói mửa, nôn, tiêu chảy
- + Phản ứng quá mẫn, ↑ eosinophil, tổn thương gan, thận

Tương tác thuốc:

Ức chế chuyển hóa probenecid,
thuốc chống đông, thuốc chống K

Liều dùng: (viên nén 100mg, 300mg)

100mg/ngày → ↑ 300mg/ngày trong 3 tuần

Febuxostat

Febuxostat ức chế xanthine oxidase

Hấp thu nhanh đạt nồng độ huyết tương 1-1,5 giờ

$T_{1/2}$ 5-8 giờ , đào thải qua gan và thận.

Dùng khi tăng acid uric → bệnh gút, Uống 40 mg -80mg/ ngày.

Không dùng tăng acid uric máu không có triệu chứng.

40 mg/ ngày febuxostat giảm acid uric huyết tương tự 300 mg/ngày allopurinol.

Tác dụng phụ : bất thường chức năng gan, buồn nôn, đau khớp, và phát ban. Có thể gây đợt bùng phát bệnh gút sau khi bắt đầu điều trị nên kết hợp NSAID hay colchicine. Nên theo dõi biến chứng tim mạch.

Rasburicase

Làm giảm nồng độ urat hiệu quả hơn allopurinol

Chỉ định tăng acid uric huyết ở những bệnh nhi ung thư hạch, ung thư máu, và các khối u ác tính đang điều trị chống ung thư làm tăng acid uric máu

Các phản ứng phụ: nôn mửa, sốt, buồn nôn, nhức đầu, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, và viêm niêm mạc.

Liều dùng 0,15 mg/ kg - 0,2 mg / kg . Liều duy nhất mỗi ngày trong 5 ngày, với hóa trị liệu bắt đầu 4-24 giờ sau khi truyền liều rasburicase đầu tiên.

Uricosuric

Tăng bài tiết acid uric do ngăn tái hấp thu ở ống thận
Thay thế probenecid ở người không dung nạp, tăng huyết áp

Benzbromarone

sử dụng ở châu âu, không sử dụng ở Mỹ.

- Ức chế trao đổi anion urat ở ống uồn gần
- Hấp thu bằng đường uống , dùng 40-80mg/ngày
- Phối hợp allopurinol cho hiệu quả cao hơn

Xin cảm Ơn !

