

Phần 1

THUỐC GIẢM ĐAU

CHƯƠNG 1 ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐAU

1. Đau là gì?

Theo Hiệp hội quốc tế nghiên cứu về đau thì đau là một cảm nhận khó chịu về cảm giác và cảm xúc do mô bị đe dọa hoặc bị tổn thương thực thể gây nên, hoặc có thể còn do tình trạng được người bệnh cảm nhận là đau.

Như vậy, đau là một tri giác cá thể và chủ quan, bao gồm các tín hiệu cảm giác, các cảm nhận xúc cảm và các phản xạ ứng xử. Đôi khi đau không có nguyên nhân thực thể rõ rệt.

Đau cũng là một dấu hiệu và triệu chứng quan trọng của bệnh, phải được thầy thuốc xem xét cẩn thận trước khi bắt đầu dùng thuốc chống đau đơn thuần. Nếu chỉ chú ý dùng thuốc giảm đau thôi, có thể bỏ qua một bệnh quan trọng cần được can thiệp điều trị.

Dưới ảnh hưởng của các kích thích đau như cơ học (chấn thương, đụng dập), vật lý (nhiệt, điện), hóa học (acid, base) hoặc các tổn thương bên trong, cơ thể giải phóng ra một hoặc nhiều chất gây đau như histamin, chất P, các chất chuyển hóa của acid arachidonic, các kinin huyết tương như bradykinin.

Khi đánh giá về đau, nếu chỉ lượng giá cường độ đau thôi thì chưa đủ, cần phải lượng giá cả kiểu đau, thời gian đau, tính chất đau và phân bố đau.

2. Cảm nhận được đau là cần thiết

Đau là một phản ứng của cơ thể và rất cần thiết. Chúng ta không thể hình dung con người ta sẽ ra sao nếu không biết đau. Hãy xét một vài trường hợp:

- Ví dụ 1: Một anh công nhân đứng một máy quay nào đó, không may, tay quay đập vào tay anh ta làm rạn xương tay. Như vậy là anh ta đã có một tổn thương nơi cánh tay. Nếu anh ta không biết nhận cảm tổn thương đó, và cụ thể là không thấy đau, thì anh ta sẽ tiếp tục quay máy và đến một lúc nào đó, tay anh ta gãy hẳn.

- Ví dụ 2: Một chị nông dân đi làm việc ngoài đồng ruộng, giẫm vào một cái đinh bằng kim loại, cái đinh cắm vào chân chị ta. Như vậy là chị ta đã có một tổn thương nơi bàn chân. Nếu chị ta không biết nhận cảm tổn thương đó và cụ thể là không thấy đau, thì chị ta cứ tiếp tục làm việc, tiếp tục đi lại, cái đinh sẽ tiếp tục cắm sâu vào chân chị ta, xuyên qua xương bàn chân chị ta, làm hỏng nát bàn chân chị ta.

- Ví dụ 3: Một bác cán bộ bị bệnh viêm ruột thừa, vi khuẩn phát triển làm cho ruột thừa viêm sưng to căng ra. Như vậy là bác ta đã có một tổn thương ở chỗ ruột thừa đó. Nếu bác ta không biết nhận cảm tổn thương đó, tức là không thấy đau, thì viêm đó tiếp tục lan tỏa ra xung quanh, rồi thủng vỡ ra ổ bụng, người đó sẽ chết.

Có thể kể ở đây rất nhiều ví dụ tương tự. Như vậy là con người biết nhận cảm tổn thương, biết đau là rất cần thiết. Nếu không cảm nhận được đau thì vô cùng tai hại.

3. Tại sao phải dùng thuốc giảm đau?

Đau là phản ứng cần thiết của cơ thể như vậy, thế tại sao lại phải dùng thuốc giảm đau? Chúng ta biết rằng, chính bản thân phản ứng đau cũng gây nên tác hại, nhiều khi gây ra “stress” đe dọa đến tính mạng con người. Có trường hợp tác hại do đau gây nên lại còn nguy hiểm hơn chính nguyên nhân gây nên tổn thương cho cơ thể. Do đó, ta phải dùng thuốc giảm đau, nhưng vấn đề quan trọng đặt ra là dùng thuốc giảm đau vào lúc nào?

Khi ta bị tổn thương, cơ thể ta nhận cảm được tổn thương đó mà biểu hiện bằng đau. Khi thấy đau tức là ta đã bị một tổn thương nào đó. Vấn đề là ta phải tìm ra xem, ta bị tổn thương ở đâu? do nguyên nhân gì? Việc này có trường hợp ai cũng có thể biết, nhưng nhiều trường hợp cần phải nhờ thầy thuốc.

Khi đã xác định được nguyên nhân gây ra tổn thương, phải có biện pháp xử trí, loại bỏ nguyên nhân này và biết cách giải quyết hậu quả của tác nhân gây tổn thương. Sau đó, việc sử dụng thuốc giảm đau là vô cùng cần thiết.

Thuốc giảm đau có thể được dùng trong khi xử trí tác nhân gây tổn thương, hoặc thậm chí dùng thuốc giảm đau trước khi xử trí nguyên nhân. Nhưng vấn đề quan trọng là trước khi dùng thuốc giảm đau, phải xác định được nguyên nhân và biết cách giải quyết tổn thương đó. Nếu chưa xác định được mà dùng thuốc giảm đau sẽ không tìm được nguyên nhân gây tổn thương, không biết cách xử trí thì điều đó sẽ vô cùng tai hại. Trở lại các ví dụ trên:

- Khi anh công nhân bị tay quay của máy đập vào cánh tay làm rạn xương, anh ta thấy đau nơi cánh tay và đi khám. Thầy thuốc cho đi chiếu hoặc chụp X quang và các biện pháp chẩn đoán khác, xác định được là bị rạn xương cánh tay, cho chỉ định là phải nắn lại xương và bó bột. Chỉ sau khi đã xác định được là bị rạn xương, biết cách xử trí rồi thì có thể dùng thuốc giảm đau trước, trong hoặc sau khi bó bột.

- Với chị nông dân giãm phải đánh, việc xác định nguyên nhân gây tổn thương rất dễ dàng. Phải loại bỏ nguyên nhân gây tổn thương là cái đánh, biết cách xử trí bằng cách rửa sạch vết thương, băng lại, tiêm giải độc tố uốn ván (nếu cần), dùng kháng sinh để chống nhiễm khuẩn. Trường hợp này cũng vậy, có thể dùng thuốc giảm đau trước, trong hoặc sau khi hoàn tất việc xử trí.

- Ở người cán bộ bị viêm ruột thừa thì biểu hiện chỉ là đau bụng vùng hố chậu phải (đa số các trường hợp). Cần phải đến thầy thuốc khám để xác định. Trước khi chẩn đoán xác định, tuyệt đối không dùng thuốc giảm đau. Nếu dùng thuốc giảm đau, đau sẽ giảm hoặc mất đi, thầy thuốc không thể chẩn đoán xác định được đúng, trong khi ruột thừa bị viêm vẫn cứ tiếp tục phát triển, dẫn đến thủng vỡ ruột thừa, nguy hại đến tính mạng.

Nhưng khi thầy thuốc đã xác định chắc chắn là viêm ruột thừa và đã quyết định chỉ định mổ để cắt ruột thừa, thì trước khi mổ, có thể dùng thuốc giảm đau trong khi vận chuyển đến nơi có điều kiện mổ hoặc trong khi chờ đợi mổ.

Một người bị mổ thì bao giờ cũng phải dùng thuốc giảm đau (thuốc mê, thuốc tê cũng thuộc loại thuốc giảm đau). Nếu không dùng thuốc giảm đau thì nhiều khi không thể chịu đựng được.

4. Sinh lý bệnh của đau

4.1. Cơ chế đau

Về mặt điều trị, có thể chia ra phản ứng nhận cảm tổn thương của bệnh nhân đối với kích thích bên trong hoặc bên ngoài; và sự tiếp nhận theo con đường thần kinh thể dịch một kích thích đau.

Chúng ta biết rằng, những sợi thần kinh được chia làm 3 nhóm chính tùy theo tốc độ dẫn truyền hưng phấn, thời gian của những giai đoạn khác nhau của điện thế động (action potential) và cấu tạo của chúng. Ba nhóm này được ký hiệu bằng 3 chữ cái A, B và C. Riêng những sợi thuộc nhóm A, còn chia ra 4 tiểu nhóm là alpha (α), beta (β), gamma (γ) và delta (δ). Cả 4 sợi thuộc các tiểu nhóm của A và sợi B đều có vỏ myelin, còn sợi thuộc nhóm C không có vỏ myelin (bảng 1.1).

Bảng 1.1. Đặc điểm, tính chất của các nhóm sợi thần kinh

Nhóm sợi	Đường kính của sợi (âm)	Tốc độ dẫn truyền (m/s)	Thời gian điện thế động (ms)	Thời gian điện thế âm chậm (ms)	Thời gian điện thế dương chậm (ms)
A (α)	12-22	70-120	0,4-0,5	12-20	40-60
A (β)	8-12	40-70	0,4-0,6	-	-
A (γ)	4-8	15-40	0,5-0,7	-	-
A (δ)	1-4	5-15	0,6-1,0	12-20	40-60
B	1-3	3-14	1,0-2,0	Không có	100-300
C	0,5-1,0	0,5-2,0	2,0	50-80	300-1000

ms: mili giây = 1 phần nghìn giây

Các xung đau truyền đạt ở thần kinh ngoại vi ưu tiên theo các sợi gamma, delta thuộc nhóm sợi A có myelin và theo sợi C không có myelin.

Khi có kích thích đau, nhờ có nơron (tế bào thần kinh, tiếng Anh là neuron hoặc neurone; tiếng Pháp là neurone) cảm giác, kích thích đi vào sừng sau của tủy sống, tiếp xúc với bó Dejerine, chạy chéo qua chất xám sang phía đối lập rồi lên đến đồi thị, để lên vỏ não. Bó Dejerine còn gọi là bó tủy-đồi thị. Ở những bệnh có hóc trong tủy, con đường chạy chéo qua chất xám của bó này bị cắt đứt, nên bệnh nhân mất cảm giác đau (và cả cảm giác nóng nữa).

Sau khi các xung đau này đến não để hình thành phản ứng đau, có nhiều cấu trúc dưới não tham gia vào như: cấu tạo lưới (formatio reticularis), đồi thị (thalamus), vùng dưới đồi (hypothalamus), hệ viền (limbic) (hình 1.1).

Hình 1.1. Cơ chế tác dụng của thuốc giảm đau

1. Da hoặc cơ quan nhận cảm cảm giác
2. Đường hướng tâm
3. Tủy sống
4. Cấu tạo lưới (formatio reticularis)
5. Đồi thị (thalamus)
6. Vỏ đại não
7. Hạch giao cảm
8. Sợi thần kinh giao cảm
9. Hệ mạch
10. Đường vận động
11. Cơ

Vị trí tác động của một số thuốc giảm đau chính

- I. Thuốc mê
- II. Thuốc giảm đau
- III. Thuốc bảo vệ thần kinh thực vật
- IV. Thuốc giãn cơ

Kích thích đau trong một thời gian ngắn sẽ gây nên phản ứng một vùng nhất định của vỏ đại não và ta nhận rß được nơi tổn thương. Nhưng nếu kích thích lâu, cường độ mạnh sẽ làm cho toàn bộ vỏ não hưng phấn do tác động lên hệ hoạt hóa đi lên của cấu tạo lưới, vùng dưới đồi và hệ viền. Khi đó, bệnh nhân khó xác định vị trí đau của mình, nên việc chẩn đoán của thầy thuốc bị trở ngại.

Khi phản ứng đau theo hướng đi lên đến vùng dưới đồi vào hệ thống tuyến yên-nội tiết thì sẽ xảy ra stress. Đau quá mức sẽ gây ra sốc. Vì vậy, việc xử trí để khắc phục đau có ý nghĩa cực kỳ quan trọng.

Cần phân biệt các loại đau sau:

- Đau theo kiểu cảm thụ đau thì đau bắt nguồn từ các thụ thể đau ngoại vi. Các thụ thể này bị kích thích (hoạt hóa) do phản ứng đặc hiệu với các tác nhân cơ học, hóa học, vật lý học. Sau đó, các thụ thể đau này hoạt hóa các sợi thần kinh dẫn truyền là sợi C và sợi delta A. Bình thường các sợi thần kinh này ở trạng thái nghỉ. Khi mô bị tổn thương như viêm, thiếu máu cục bộ hoặc xâm nhiễm ung thư sẽ tạo ra các chất kích thích gây đau như prostaglandin, leucotrien, cytokin, bradykinin...

Có thể tiến hành ức chế loại đau này bằng các thuốc giảm đau tác động ngoại vi. Tuy nhiên loại đau do cảm thụ đau cũng thường đáp ứng tốt với các opioid là loại thuốc giảm đau tác động trung ương.

- Loại đau khác là đau do thần kinh có nguồn gốc đau hoặc tổn thương khu trú ngay tại hệ thần kinh trung ương. Kiểu đau này cần một chiến lược điều trị khác với đau do cảm thụ đau.

Đau do thần kinh như chứng hỏa thống, đau dây thần kinh sau bệnh zona, bệnh rễ thần kinh mạn tính, đau do u thần kinh. Các loại đau này thường ít có hiệu quả theo cách điều trị thông thường là dùng các thuốc giảm đau ngoại biên hoặc các thuốc giảm đau tác động trung ương (kể cả các opioid).

- Có những trường hợp đau lại được biểu hiện ra nhiều kiểu đau khác nhau như đau trong ung thư.

4.2. Ngưỡng đau

Mỗi cơ thể, mỗi cơ quan đều có một ngưỡng đau (tiếng Anh: pain threshold; tiếng Pháp: seuil de sensation à la douleur) nhất định. Nếu có kích thích, nhưng dưới ngưỡng đó, thì cũng không nhận cảm được đau. Khi kích thích tăng đến ngưỡng đó thì mới thấy đau. Kích thích càng lớn hơn ngưỡng đau thì càng đau.

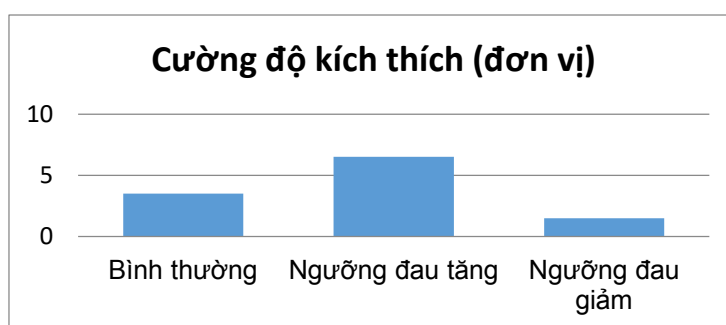
Những thuốc làm tăng ngưỡng đau là những thuốc giảm đau (cần chú ý tránh nhầm lẫn điểm này, cho rằng thuốc giảm đau là những thuốc làm giảm ngưỡng đau) vì khi dùng thuốc này, ngưỡng đau tăng lên, nên đối với những kích thích trước đây đã đến ngưỡng đau, đã thấy đau, nhưng do ngưỡng đau tăng lên nên ta vẫn chưa thấy đau.

Ngược lại, những thuốc làm giảm ngưỡng đau là những thuốc gây tăng đau. Trong trường hợp này, có những kích thích trước đây chưa đến ngưỡng đau, ta vẫn chưa

thấy đau, nhưng do chất này làm giảm ngưỡng đau, nên kích thích đó đã bằng hoặc lớn hơn ngưỡng đau mới, do đã dùng thuốc giảm ngưỡng đau, nên ta thấy đau. Những chất như prostaglandin, histamin... là những chất làm giảm ngưỡng đau như vậy.

Nếu trước đây, một người vẫn có những kích thích ở bên trong cơ thể (ví dụ như nhức xương chẳng hạn) hoặc có những chất kích thích đau theo con đường thần kinh thể dịch (ví dụ như bradykinin chẳng hạn) dưới ngưỡng đau, ta chưa thấy đau. Khi dùng các chất làm giảm ngưỡng đau, ta sẽ thấy đau và có thể ngộ nhận là chất đó gây ra đau. Sự thực thì chúng chỉ là chất làm giảm ngưỡng đau mà thôi.

Có thể biểu thị sự thay đổi ngưỡng đau bằng hình 1.2 dưới đây.



Hình 1.2. Thay đổi ngưỡng đau

1. Ngưỡng đau bình thường, ví dụ 3,5 đơn vị đau: Những kích thích dưới 3,5 sẽ không thấy đau. Những kích thích từ 3,5 trở lên sẽ thấy đau.
2. Ngưỡng đau tăng lên đến 6,5 đơn vị đau: Những kích thích từ 3,5 đến dưới 6,5, trước đây thấy đau thì nay không còn thấy đau.
3. Ngưỡng đau giảm còn 1,5 đơn vị đau: Những kích thích từ 1,5 đến dưới 3,5, trước đây không thấy đau thì nay thấy đau.

Tất nhiên, cũng có những chất mà bản thân nó có thể gây ra đau như bradykinin, serotonin (có sẵn trong cơ thể, nhưng bình thường hàm lượng rất thấp không gây ra đau) và cũng có những hóa chất gây ra đau như phenylquinon, benzoquinon... Những chất gây đau có thể được dùng trong những mô hình gây đau để nghiên cứu dược lý thuốc giảm đau.

4.3. Cơ chế tác dụng của thuốc giảm đau

Thuốc giảm đau có thể tác động theo nhiều cơ chế:

4.3.1. Làm tăng ngưỡng đau

Những thuốc làm tăng ngưỡng đau là những thuốc giảm đau, vì như trên đã trình bày, nếu có những kích thích, bình thường đã bằng hoặc lớn hơn ngưỡng đau làm cho ta cảm nhận thấy đau, thì nay, do dùng thuốc làm tăng ngưỡng đau, nên những kích thích đó vẫn thấp hơn ngưỡng đau mới thiết lập và ta vẫn không cảm nhận thấy đau.

Thuốc giải lo âu gọi tắt là thuốc giải lo (anxiolytic) là một loại thuốc như vậy. Thuốc giải lo, trước đây còn gọi là thuốc an thần, thuốc tĩnh thần, thuốc trấn tĩnh hoặc thuốc trấn tĩnh thần kinh, vì tiếng Anh còn gọi là minor tranquiliser, tranquiliser hoặc ataractic. Hiện nay, theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO: World Health Organisation) (2011) gọi là anxiolytic; vì thế ở ta, nên gọi là thuốc giải lo.

Thuốc giải lo gồm các dẫn chất benzodiazepin như diazepam, oxazepam, lorazepam..., dẫn chất diphenylmethan như hydroxyzin, dẫn chất carbamat như meprobamat, dẫn chất dibenzo-bicyclo-octadien như benzoctamin, dẫn chất azaspirodecandien như buspiron...

Cũng có những thuốc, bình thường không làm tăng ngưỡng đau, nhưng nếu có một tác nhân nào đó (ví dụ như viêm chằng hạn) làm giảm ngưỡng đau (nên ta dễ cảm nhận được đau), thì khi ấy, chúng mới làm cho ngưỡng đau tăng lên, nên có thể ta không cảm nhận được đau nữa. Các thuốc chống viêm phi steroid là một loại thuốc như vậy, chúng có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Về các thuốc chống viêm phi steroid, xin xem phần 2 “Thuốc chống viêm” chương 2 “Thuốc chống viêm phi steroid”.

4.3.2. Làm thay đổi giá trị cảm giác đau của bệnh nhân

Có những thuốc làm thay đổi giá trị cảm giác đau như làm cho cảm giác đau ít khó chịu hơn. Ví dụ, đau ở vùng xương ức, bệnh nhân cho là đau tim, có thể làm cho bệnh nhân sợ sệt hơn, so với đau cùng mức độ ấy, nhưng lại xảy ra ở vùng chân hoặc tay. Sự làm giảm ngưỡng đau, còn làm giảm hoặc mất sợ đi bằng cách dùng thuốc giải lo (xem trên) hoặc thuốc giảm đau opioid (thuốc giảm đau gây ngủ) sẽ làm tăng ngưỡng đau (xin xem chương 2 “Thuốc giảm đau opioid”.

4.3.3. Làm cho bệnh nhân giảm khả năng tiếp nhận kích thích đau

Qua các cơ chế thần kinh thể dịch, có những yếu tố vật lý, hóa học, sinh học tác động lên các thụ thể đau làm cho bệnh nhân giảm khả năng tiếp nhận các kích thích đau, kể cả các chất nội sinh gây đau như bradykinin, histamin, prostaglandin, serotonin. Các chất gây tê tại chỗ cũng là chất làm giảm khả năng tiếp nhận kích thích đau.

5. Phác đồ điều trị đau theo thang 3 mức

Khi đau, trước khi dùng thuốc giảm đau, cần phải tìm cho ra nguyên nhân gây đau rồi biết cách xử trí nguyên nhân đau rồi mới được dùng thuốc giảm đau. Sau khi đã biết cách xử trí nguyên nhân đau rồi thì có thể dùng thuốc giảm đau (điều trị đau) trong khi xử trí, sau khi xử trí, thậm chí có thể dùng thuốc giảm đau trước khi xử trí nguyên nhân gây ra đau.

Các thuốc giảm đau phi opioid (thuốc chống viêm phi steroid) đặc biệt có hiệu quả đối với đau trong các bệnh về cơ-xương-khớp, còn các thuốc giảm đau opioid thích hợp hơn đối với đau vừa đến đau nặng do nội tạng.

Đau do tổn thương thần kinh (tổn thương mô thần kinh) như đau thần kinh sau Herpes, đau do cắt cụt chi, đau do chèn ép dây thần kinh, viêm dây thần kinh ngoại biên do đái tháo đường, thường đáp ứng kém với các thuốc giảm đau phi opioid và thuốc giảm đau opioid.

Để điều trị đau, Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTC: World Health Organisation) đã đưa ra một phác đồ điều trị đau dùng thuốc bằng đường uống theo 3 mức:

Mức 1: Đau từ nhẹ đến vừa

Paracetamol là thuốc được lựa chọn hàng đầu vì ít có tai biến so với các thuốc khác. Có thể thay paracetamol bằng một thuốc phi opioid khác như ibuprofen, naproxen, diflunisal. Có thể phối hợp 2 thuốc giảm đau phi opioid để giảm liều của mỗi thuốc mà vẫn đảm bảo tác dụng giảm đau, như phối hợp paracetamol + ibuprofen. Nếu không đỡ thì tùy theo loại đau, có thể thêm một thuốc hỗ trợ khi cần (xem mục “Thuốc hỗ trợ” ở dưới).

Mức 2: Đau từ vừa đến mạnh

Phối hợp một thuốc giảm đau opioid tác dụng vừa như codein phosphat, dextropropoxyphen với một thuốc giảm đau phi opioid như: paracetamol + codein, paracetamol + dextropropoxyphen, aspirin + codein, ibuprofen + dextropropoxyphen. Nếu không đỡ thì tùy theo loại đau, có thể thêm một thuốc hỗ trợ (xem mục “Thuốc hỗ trợ” ở dưới).

Mức 3: Đau nặng

Dùng một thuốc giảm đau opioid tác dụng mạnh, nên dùng morphin uống. Cũng có thể thêm một thuốc giảm đau phi opioid và một thuốc hỗ trợ (tùy loại đau).

Các thuốc giảm đau phi opioid và thuốc giảm đau opioid tác dụng nhẹ và vừa có một tác dụng sàn, cho liều cao hơn cũng không có tác dụng giảm đau mạnh hơn. Chỉ dùng phối hợp mỗi nhóm một thuốc với nhau.

Thuốc hỗ trợ

Đau do tổn thương thần kinh, thường dùng thuốc chống trầm cảm (antidepressant) còn gọi là thuốc chống trầm cảm 3 vòng (tricyclic antidepressant) như amitriptylin; thuốc chống động kinh (antiepileptic) như carbamazepin; corticosteroid như dexamethason, prednisolon trong chèn ép dây thần kinh, tăng áp lực nội sọ; thuốc giải lo dùng loại benzodiazepin như diazepam, chlordiazepoxid.

Đau do co thắt, thường dùng thuốc giãn cơ (benzodiazepin) hoặc thuốc kháng muscarin (thuốc chống co thắt) như atropin sulfat, hyoscin butylbormid, alverin citrat.

Về thuốc hỗ trợ, xin xem thêm phần 5 “Thuốc giảm đau hỗ trợ”.

6. Chọn thuốc giảm đau

- Trong điều trị đau cấp, có thể sử dụng rộng rãi các thuốc giảm đau, như thuốc giảm đau tác dụng ngoại vi, thuốc giảm đau tác dụng trung ương, kể cả các opioid, vì nguy cơ đối với tác dụng không mong muốn và nguy cơ nghiện thuốc rất thấp nếu thời gian điều trị ngắn.

- Trường hợp điều trị đau mạn, do cần dùng thuốc lâu dài, ngoài nguy cơ do tác dụng không mong muốn, còn có nguy cơ nghiện thuốc về tâm lý cũng như sinh lý. Tuy nhiên, điều này chỉ quan trọng đối với người bệnh có tiên lượng sống sót lớn; còn đối với người bệnh có tiên lượng xấu thì dùng thuốc để người bệnh không đau đón lại quan trọng hơn là nguy cơ bị mắc nghiện trong đoạn đời ngắn ngủi còn lại.

- Đối với đau do cảm thụ với mức độ đau từ nhẹ đến vừa, thuốc đầu tiên được chọn là các thuốc giảm đau tác dụng ngoại vi như salicylat hoặc paracetamol dùng đủ liều và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc cho đúng. Cần tránh dùng các liều quá thừa làm cho đau trở lại.

- Đối với người bệnh bị đau sau chấn thương, nếu có nguy cơ bị chảy máu tiềm ẩn, đặc biệt đối với chấn thương đầu, chấn thương ổ bụng hoặc vùng chậu, phải tránh dùng aspirin, các salicylat hoặc các thuốc chống viêm phi steroid khác vì dễ xảy ra nguy cơ xuất huyết. Paracetamol là thuốc không làm tăng nguy cơ chảy máu, nên thường được dùng trong các trường hợp này.

Trong những trường hợp các thuốc này không đủ để giảm đau, nên thêm codein hoặc thuốc giảm đau opioid tác dụng nhẹ, dùng vừa đủ liều. Nếu các phối hợp đó không gây ra giảm đau đạt yêu cầu, phải thêm opioid khác tác dụng mạnh hơn..

- Đối với người bệnh bị đau nặng, có tiên lượng còn sống tốt, chỉ được cho thuốc opioid thời gian ngắn (không quá 7 ngày). Trường hợp đau nặng, nếu tiên lượng sống thấp, có thể cho thuốc opioid lâu dài hơn, không cần tính tới nguy cơ bị nghiện, làm cho người bệnh không đau, chất lượng cuộc sống tốt hơn trong giai đoạn cuối đời của họ.

- Điều trị thời gian dài, nên dùng methadon đường uống, là một opioid có tác dụng lâu bền, hữu hiệu, rất thích hợp để giảm đau giai đoạn cuối đời của người bị đau nặng do ung thư. Phối hợp thuốc giảm đau ngoại vi với opioid làm cho tác dụng giảm đau tốt hơn nhiều và có thể giảm liều opioid mà vẫn đạt yêu cầu giảm đau.

- Để chống đau trong phẫu thuật, thường dùng thuốc tê, thuốc mê. Thuốc giãn cơ cũng có tác dụng giảm đau trong phẫu thuật, đặc biệt là trong thăm dò chẩn đoán.

7. Các thuốc giảm đau

Đau có rất nhiều kiểu đau và thuốc chống đau cũng có nhiều loại. Nhưng nói đến thuốc giảm đau, người ta nghĩ ngay đến thuốc giảm đau gây ngủ (hoặc thuốc giảm

đau opioid) và thuốc giảm đau không gây ngủ (hoặc thuốc giảm đau phi opioid). Đây có thể được coi là những thuốc giảm đau chính danh.

Cũng có loại thuốc giảm đau được dùng cho những biểu hiện đau riêng như thuốc chống đau nhức nửa đầu, thuốc chống đau do bệnh gút, thuốc chống đau xương khớp, thuốc chống đau do loét dạ dày-tá tràng.

Ngoài ra, nhiều thuốc có tác dụng giảm đau theo các cơ chế khác như thuốc tê, thuốc mê, thuốc chống trầm cảm, thuốc giải lo, thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc chống động kinh, thuốc chống loạn tâm thần, thuốc giãn cơ vân, thuốc chống co thắt (thuốc giãn cơ trơn).

Mỗi loại thuốc giảm đau, nhiều khi lại có rất nhiều tên gọi khác nhau, cần chú ý để sử dụng thuốc cho đúng và cũng để hiểu khi có người dùng tên gọi khác mà ta không quen dùng.

Sau đây là một số nhóm thuốc giảm đau. Mỗi nhóm chỉ trình bày những nét chung và tên các thuốc, có kết hợp so sánh các thuốc trong nhóm nếu có thể để giúp cho việc lựa chọn dùng thuốc thích hợp. Phần giới thiệu chi tiết mỗi thuốc, xin đọc giả tham khảo trên internet (cả tiếng Việt, cả tiếng Anh), sách Dược thư quốc gia Việt Nam và các sách khác hướng dẫn dùng thuốc (cả tiếng Việt và các tiếng nước ngoài). Sách “Dược thư quốc gia Việt Nam” lần xuất bản thứ nhất (2002) và lần xuất bản thứ hai (2015) là cuốn sách được Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam trực thuộc Bộ Y tế biên soạn nên nội dung đáng tin cậy.

Một số sách chính bằng tiếng Anh có thể kể:

- Drug Information (AHFS)
- Goodman and Gilman’s The pharmacological basis of Therapeutics
- Martindale
- Micromedex 2.0 (on line)
- Physician’ Desk Reference (PDR)
- Vidal
- MIMS annual
- Human Pharmacology
- WHO Model Formulary
- BNF (British National Formulary)
- Harrison’s Principles of Internal Medicine
- Avery’s Drug Treatment
- Basic and Clinical Pharmacology

Sau đây, xin trình bày lần lượt các thuốc giảm đau. Chương 2 ngay sau đây là thuốc giảm đau opioid, còn gọi là thuốc giảm đau gây ngủ.

CHƯƠNG II

THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID

(THUỐC GIẢM ĐAU GÂY NGỦ)

1. TÊN GỌI

Thuốc giảm đau gây ngủ có nhiều tên gọi khác nhau. Do đó, cần phải biết để khi nghe nói hoặc khi đọc các tên này không bỡ ngỡ, thậm chí lại cho đó là một loại thuốc khác. Các tên thường gặp nhất là thuốc giảm đau gây ngủ, thuốc giảm đau tác động trung ương, thuốc giảm đau trung ương, thuốc giảm đau gây nghiện, opioid hoặc thuốc giảm đau opioid, opiat hoặc thuốc giảm đau opiat.

1.1. Thuốc giảm đau gây ngủ

Nhóm thuốc này có tác dụng giảm đau và gây ngủ, nên gọi là *thuốc giảm đau gây ngủ* (narcotic analgesic). Chúng gây ra tác dụng giảm đau là do tác động lên thần kinh trung ương, nên còn gọi là *thuốc giảm đau tác động trung ương* (centrally acting analgesic) hoặc gọi tắt là *thuốc giảm đau trung ương* (central analgesic).

Thuốc giảm đau gây ngủ bao gồm một số nhóm thuốc chủ yếu sau:

- Các alcaloid từ nhựa quả của cây thuốc phiện có tác dụng giảm đau gây ngủ
- Các chất bán tổng hợp từ các alcaloid thuốc phiện có tác dụng giảm đau gây ngủ
- Các chất tổng hợp có tác dụng giảm đau gây ngủ
- Các peptid có tác dụng giảm đau gây ngủ (opioid peptides) như endorphin, enkephalin

1.2. Thuốc giảm đau gây nghiện

Khi dùng các thuốc giảm đau gây ngủ, đặc biệt là nếu dùng lâu sẽ gây nghiện, nên còn được gọi là *thuốc giảm đau gây nghiện*.

1.3. Opioid

Thuốc giảm đau gây ngủ còn được gọi là “*Các opioid*” hoặc “*Thuốc giảm đau opioid*”. Thuật ngữ “*Opioid*” là từ chữ latin “*opium*” là thuốc phiện và hậu tố “*oid*” có nghĩa là kiểu như, giống như, chỉ các chất có tác dụng giảm đau gây ngủ kiểu như thuốc phiện.

Có người cho rằng opioid là nhóm các thuốc từ thuốc phiện là không đúng hẳn, vì có nhiều thuốc không phải từ thuốc phiện, thậm chí có nhiều thuốc hoàn toàn tổng hợp, nhưng nếu có tác dụng giảm đau gây ngủ kiểu thuốc phiện đều thuộc nhóm này.

Có người chuyển ngữ dịch opioid là “*dạng opi*” là không đúng. Dạng opi là thế nào? Opi là thuốc phiện thì dạng opi là dạng thuốc phiện. Các dạng như nhựa thuốc phiện, cao thuốc phiện, bột thuốc phiện, còn thuốc phiện... là các dạng của thuốc phiện. Còn opioid (như trên đã nêu) có ý nghĩa chung hơn, chỉ các chất có tác dụng giảm đau gây ngủ kiểu như thuốc phiện.

Từ chuyển ngữ opioid là “dạng opi” dẫn đến “opioid analgesic” được chuyển ngữ thành “thuốc giảm đau dạng opi”, hoặc “non-opioid analgesic” được chuyển ngữ thành “thuốc giảm đau không thuộc dạng opi” (Dược thư quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ hai, NXB Khoa học và kỹ thuật Hà Nội, 2015, trang 49 cột 1). Cách chuyển ngữ như vậy là không chính xác.

Hiện nay, thuật ngữ “Opioid” được dùng nhiều hơn thuật ngữ “Opiat” (xem mục 1.4). Sách “The pharmacological basis of therapeutics” của Goodman & Gilman xuất bản lần thứ 10 năm 2001, NXB McGraw-Hill, NewYork-London-New Delhi-Tokyo, một sách gối đầu giường của các nhà Dược lý và Điều trị học đều dùng thuật ngữ opioid. Còn sách “Opioid receptor”, NXB Springer Science & Business, NewYork, 2015 do Santi M Spampinato chủ biên cũng chỉ dùng thuật ngữ “opioid”.

Các tài liệu trên thế giới hiện có đến trên 80% dùng thuật ngữ opioid. Vì vậy, trong tài liệu này cũng chủ yếu dùng thuật ngữ opioid.

1.4. Opiat

Trong y văn, ta còn gặp thuật ngữ *opiat*. Vậy opiat khác opioid như thế nào? Có người cho rằng opiat và opioid là một, muốn dùng thuật ngữ nào cũng được. Một số sách và tài liệu y học xuất bản hiện nay cũng không phân biệt giữa opiat với opioid, kể cả ở trong nước và ngoài nước.

Sách “The opiate receptors”, xuất bản lần thứ 2 năm 2011 của Gavril Pastenak, NXB Humana Press chỉ dùng thuật ngữ “opiate”. Đặc biệt sách “Drug information” do Cơ quan biên soạn Dược thư cho bệnh viện Hoa Kỳ (AHFS: American Hospital Formulary Service) thuộc Hội các Dược sĩ hệ thống Y tế Hoa Kỳ (American Society of Health-System Pharmacists) là sách gối đầu giường của các Dược sĩ Bệnh viện và bác sĩ lâm sàng, cũng chỉ dùng thuật ngữ “Opiate” chung cho tất cả các thuốc giảm đau gây ngủ.

Thực ra, opiat tiếng Anh là “opiate” từ chữ latin “opium” là thuốc phiện và hậu tố “ate” từ hậu tố “atus” của tiếng latin có nghĩa là “có”, là “từ”. Do đó, “opiat” là “chế phẩm có thuốc phiện” hoặc “chế phẩm từ thuốc phiện”, tức là “opiat” không bao hàm các thuốc có tác dụng giảm đau gây ngủ nhưng không phải từ thuốc phiện, kể cả các thuốc tổng hợp. Ví dụ coi morphin, codein là các opiat thì đúng, nhưng gọi fentanyl, tramadol là opiat thì sai. Fentanyl, tramadol là các opioid, nhưng không phải là opiat.

Về sau, từ alcaloid của thuốc phiện, người ta lại bán tổng hợp ra nhiều chất khác cũng có tác dụng giảm đau gây ngủ. Ví dụ từ morphin, có thể bán tổng hợp ra hydromorphon (dilaudid), heroin (diacetylmorphin), desomorphin (dihydrodesoxymorphin), nicomorphin (morphin nicotinat), dipropanoylmorphin, diacetyldihydromorphin.... Từ codein, có thể bán tổng hợp dihydrocodein, hydrocodon (dihydrocodeinon), oxycodon (17-oxy-7,8-dihydrocodeinon).

Hiện nay, hầu hết các nhà khoa học đều cho rằng, các dẫn chất bán tổng hợp trên cũng có thể gọi là các opiat vì cũng có xuất xứ từ thuốc phiện. Heroin là chất có trong nhựa thuốc phiện, nhưng với số lượng rất ít. Thực tế heroin lưu hành trên thị trường là do bán tổng hợp từ morphin. Nếu các chất bán tổng hợp không được gọi là opiat thì chẳng lẽ heroin chiết từ nhựa thuốc phiện được gọi là opiat; còn heroin bán tổng hợp lại không được gọi là opiat hay sao?

2. CÁC THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID CHÍNH

Phần trình bày mỗi thuốc ở đây chỉ nêu ngắn gọn, gồm tác dụng dược lý, cơ chế tác dụng, chỉ định chính và có thể so sánh với các thuốc cùng loại để giúp lựa chọn thuốc cho một trường hợp bệnh cụ thể nào đó. Những phần khác như dạng thuốc, dược động học, chống chỉ định, tai biến và cách xử trí, thận trọng, liều lượng, cách dùng, tương tác thuốc, tương kỵ, quá liều và xử trí, xin đọc tài liệu hướng dẫn dùng thuốc của mỗi thuốc, vì nêu ở đây sẽ quá dài.

2.1. Các alkaloid thuốc phiện

Trong nhựa thuốc phiện, có khoảng 25 alkaloid với 7 alkaloid chính có thể chia làm 3 nhóm chính với 3 khung cấu trúc cơ bản (xem bảng 1.2).

Bảng 1.2. Các alkaloid chính từ nhựa thuốc phiện

Khung	Công thức cấu tạo	Tên alkaloid	Hàm lượng % trong nhựa
Morphin		Morphin	10-14
		Codein	0,2-0,8
		Thebain	0,2-0,5
Apomorphin		Papaverin	0,5-1,0
		Laudanosin	0,0008
Berberin		Noscapin	4-8
		Narcein	0,1-0,4

Nét gạch $\bar{\quad}$ trong công thức có một đầu tự do là nhóm $-CH_3$

Về mặt *dược lực*, các alkaloid trên có thể chia làm 3 nhóm:

- Nhóm 1 gồm có morphin, codein, narcein, tác động vào hệ thần kinh trung ương làm giảm đau và có tác dụng gây ngủ mạnh, nhưng mức độ có khác nhau tùy theo alkaloid. Morphin gây giảm đau và gây ngủ mạnh, còn codein và narcein thì tác dụng giảm đau và gây ngủ yếu hơn, nhưng lại có tác dụng giảm ho tốt.
- Nhóm 2 gồm có thebain, laudanin và narcotin, không những không có tác dụng giảm đau mà còn gây co giật. Thebain và laudanin là những chất rất độc và gây co giật mạnh nên không dùng làm thuốc. Còn noscapin (narcotin) gây co giật nhẹ, không gây ngủ, nhưng lại làm dịu ho, nên có được dùng làm thuốc ho.
- Nhóm 3 có papaverin có tác dụng chống co thắt cơ trơn. Trước đây đã từng được dùng để chống co thắt mạch vành, chống co thắt mạch não và chống co thắt phế quản, nhưng nay không còn được dùng vì đã có các thuốc khác tốt hơn thay thế. Hiện chỉ dùng trong đau bụng do tăng nhu động ruột, dạ dày; hoặc các cơn đau quặn thận, đau quặn mật.

Morphin

Tác động chủ yếu lên thụ thể mu (μ) và gắn yếu hơn vào các thụ thể delta (δ) và kappa (κ) ở sừng sau tủy sống. Morphin được coi là thuốc đối chiếu chuẩn để so sánh với các thuốc giảm đau khác. Tác dụng đối với đau do viêm và do tổn thương mạnh hơn đau do thần kinh và còn phụ thuộc vào từng cá thể. Ngoài tác dụng trung ương, morphin còn làm tăng ngưỡng cảm giác đau ngoại biên.

Morphin hấp thu được khi uống, nhưng bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu (first pass metabolism), nên sinh khả dụng chỉ là 25%. Do đó, liều uống phải gấp 4-6 lần liều tiêm dưới da mới có tác dụng tương đương. Tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, phải sau 30-45 phút thuốc mới có tác dụng giảm đau. Thời gian tác dụng khoảng 4 giờ.

Codein

Tác dụng giảm đau và ức chế hô hấp của codein theo đường uống bằng khoảng 60% đường tiêm do ít bị chuyển hóa qua gan lần đầu. Khoảng 10% liều dùng của codein bị khử methyl ở gan để chuyển thành morphin có tác dụng giảm đau, vì vậy, liều phải gấp 10-12 lần mới có tác dụng giảm đau tương đương với morphin. Thời gian tác dụng kéo dài 4-6 giờ.

Codein có tác dụng giảm đau yếu, nhưng tác dụng giảm ho rất mạnh nên thường được dùng làm thuốc trị ho. Để giảm đau, thuốc được dùng uống cho các trường hợp đau nhẹ và vừa, thường phối hợp với thuốc giảm đau phi steroid như paracetamol. Viên phối hợp paracetamol 300mg và codein 30mg có tác dụng hiệp đồng giảm đau tương tự 600mg paracetamol.

2.2. Các opioid bán tổng hợp

Morphin có tác dụng tốt, nhưng tương đối độc và đặc biệt là dễ gây nghiện, cho nên người ta đã nghiên cứu sửa đổi công thức của morphin để bán tổng hợp ra các thuốc mới.

2.2.1. Opioid bán tổng hợp của morphin

Đầu tiên, người ta thay đổi các nhóm thế, thay hydro ở 2 nhóm –OH của morphin bằng các nhóm thế khác (hình 1.3):

Dionin (ethylmorphin, codethylin)

Thay H của -OH ở C3 bằng nhóm ethyl được ethylmorphin. Dionin có tác dụng giảm đau gây ngủ mạnh hơn codein, giảm ho hơn codein, nhưng cũng độc hơn codein. Trước đây được dùng nhỏ mắt để gây tê, giảm đau khi bị viêm giác mạc, viêm móng mắt, nhưng nay ít dùng. Uống để trị ho, nhưng chỉ được dùng vài ngày vì độc. Hiện ít dùng vì đã có thuốc khác thay thế tốt hơn.

Heroin (diacetylmorphin, diamorphin, acetomorphin)

Thay thế mỗi “-H” của cả 2 “-OH” ở C3 và C6 bằng gốc acetyl sẽ được diacetylmorphin có tác dụng giảm đau gây sáng khoái mạnh, gây nghiện mạnh hơn, mà lại độc hơn, nên không được dùng làm thuốc. Heroin là loại ma túy rất thường gặp trên thị trường bất hợp pháp, là chất hàng đầu trong danh mục các chất ma túy phải được kiểm soát chặt chẽ.

Thebacon (acedicon)

Nếu thay “-H” của “-OH” ở C6 bằng gốc acetyl; còn “-H” của “-OH” ở C3 bằng gốc methyl sẽ được thebacon, có tác dụng giảm đau tương đương morphin, nhưng cũng gây nghiện.

Nicomorphin (morphin-3,6-dinicotinat, 3,6-dinicotinylmorphin)

Là ester 3,6-dinicotinat của morphin, có tác dụng giảm đau như morphin, nhưng ít độc hơn.

Khung morphin

Tên thuốc	R ₁ (C3)	R ₂ (C6)
-----------	---------------------	---------------------

Morphin	-OH	-OH
Dionin	-OC ₂ H ₅	-OH
Heroin	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃
Thebacon	-OCH ₃	-OCOCH ₃
Nicomorphin	Nicotinyl-	Nicotinyl-

Hình 1.3. Các opioid bán tổng hợp của morphin

2.2.2. Opioid bán tổng hợp của hydromorphin

Morphin có dây nối đôi ở C7-C8. Khi hydrogen hóa nối đôi này sẽ được hydromorphin (hình 1.4).

Dihydrocodein (hydrocodein, drocode, synalgos-DC, compal)

Dihydrocodein có thể được coi như morphin bị hydrogen hóa ở C7-C8 (khung hydromorphin) và R₁ là nhóm methoxy, R₂ là nhóm hydroxy. Nhưng cũng có thể coi như codein bị hydrogen hóa ở C7-C8 nên được gọi là dihydrocodein. Có tác dụng giảm ho mạnh hơn và ít độc hơn codein.

Desomorphin (desoxyhydromorphin)

Hydromorphin bị khử oxy của nhóm hydroxy ở C6 sẽ được desoxyhydromorphin, gọi tắt là desomorphin. Desomorphin có tác dụng giảm đau mạnh hơn, tác dụng giảm đau xuất hiện nhanh hơn và ít độc hơn morphin.

Etorphin

Etorphin cấu trúc tương tự dihydrocodein, nhưng có cầu etheno (-CH=CH-) nối C6 với C14. Còn vị trí C7 nối với C2 của 2-hydroxypentyl. Etorphin có tác dụng giảm đau gấp 1000-3000 lần so với morphin (liều gây giảm đau chỉ bằng 1/1000-1/3000 liều morphin), nhưng cũng khá độc.

<i>Khung hydromorphin</i>			
<i>Tên thuốc</i>	R_1 (C3)	R_2 (C6)	<i>Thay đổi khác</i>
Dihydrocodein	-OCH ₃	-OH	-
Desomorphin	-OH	-H	-
Etorphin	-OCH ₃	-OH	(1), (2)

- (1) Có cầu etheno giữa C6 và C14
- (2) Vị trí 7 nối với C2 của 2-hydroxypentyl

Hình 1.4. Các opioid bán tổng hợp của hydromorphin

2.2.3. Opioid bán tổng hợp dẫn chất dihydroceton morphin

Khi bán tổng hợp các opioid này, vẫn giữ khung cơ bản của morphin, nhưng nối đôi ở C7-C8 được hydrogen hóa và alcol nhì ở vị trí C6 chuyển thành chức ceton, sẽ được khung dihydroceton morphin gọi tắt là hydromorphon (nhóm alcol ở C6 chuyển thành nhóm ceton nên morphin gọi là morphon) (hình 1.5).

Hydromorphon (dihydromorphinon, dilaudid, sophidone)

Chính hydromorphon là một opioid có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 5-7 lần, nhưng cũng độc hơn morphin. Thời gian tác dụng ngắn hơn và xuất hiện tác dụng nhanh hơn morphin, rất thích hợp với trường hợp đau cấp như đau sau phẫu thuật. Thường dùng khi đau do ung thư đã kháng hoặc không dung nạp với morphin hoặc opioid khác. Tuy nhiên dễ quen thuốc và nghiện thuốc hơn, bệnh nhân xuất hiện hội chứng cai nghiện sớm hơn giữa các lần dùng và sau khi ngừng thuốc, ngưỡng đau giảm.

Hydrocodon (dihydrocodeinon, hycodan, dicodid)

Hydrocodon là codein bị hydrogen hóa nối đôi ở C7-C8 và chuyển alcol nhì ở C6 thành ceton nên gọi là dihydrocodeinon. Hydrocodon có tác dụng giảm đau kém morphin, tác dụng chữa ho hơn codein, nhưng cũng độc hơn codein.

Oxymorphon (dihydrohydroxymorphinon, dihydrohydroxymorphon, numorphan)

Oxymorphon là hydromorphon có H ở C14 chuyển thành OH (oxy hóa ở C14 của hydromorphon) sẽ được 14-hydroxy-hydromorphon. Oxymorphon là thuốc giảm đau tốt, mạnh gấp 10 lần morphin, nhưng cũng gây nghiện. Liều dùng khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da chỉ 1 mg, đặt trực tràng chỉ 5 mg.

Oxycodon (dihydrohydroxycodeinon, thecodin, roxicodone, percodan, percocet)

Oxycodon có cấu trúc tương tự như oxymorphon, chỉ khác là nhóm -OH ở vị trí C3 chuyển thành nhóm methoxy. Oxycodon có tác dụng giảm đau gây ngủ mạnh, có phần mạnh hơn morphin đôi chút, thường dùng trong đau cấp như đau sau phẫu thuật, nhưng cũng dễ gây nghiện.

Metopon (methylhydromorphinon, methylhydromorphon)

Methyl hóa hydromorphon ở C5 (thêm nhóm -CH₃ nối với C5) sẽ được metopon, có tác dụng giảm đau như morphin, nhưng khó gây nghiện hơn morphin.

Khung dihydroceton-morphin

<i>Tên thuốc</i>	<i>R₁ (C3)</i>	<i>R₂ (C5)</i>	<i>R₃ (C14)</i>
Hydromorphon	-OH	-H	-H
Hydrocodon	-OCH ₃	-H	-H
Oxymorphon	-OH	-H	-OH
Oxycodon	-OCH ₃	-H	-OH
Metopon	-OH	-CH ₃	-H

Hình 1.5. Các opioid bán tổng hợp dẫn chất dihydroceton-morphin

2.3. Các opioid tổng hợp

Việc bán tổng hợp từ morphin và codein đã tạo ra được nhiều opioid ưu việt hơn morphin. Tuy nhiên, việc bán tổng hợp phải phụ thuộc vào nguồn nguyên liệu và cũng còn muốn tìm ra các chất có tác dụng tốt hơn, ít độc hơn và không hoặc ít gây nghiện so với các chất bán tổng hợp, người ta đã tìm cách tạo ra các opioid mới theo con đường tổng hợp.

Nếu tổng hợp mà lại dựa vào công thức đầy đủ của morphin (xem mục 2.1 và 2.2) thì rất khó và tốn kém. Từ công thức cấu tạo phức tạp của morphin, người ta đã nghiên cứu loại bỏ dần những phần mà không có nó, tác dụng vẫn còn.

Sau một thời gian dài với sự nghiên cứu của nhiều thế hệ các nhà bác học, người ta đã rút ra được những phần trong cấu trúc của morphin quyết định tác dụng dược lý của nó là:

- Nhân thơm;
- Amin bậc ba, trong đó, “N” thường nằm trong nhân piperidin
- Nhân thơm nối với amin bậc ba bằng mạch carbon, thường có 3C.

Cấu trúc này phù hợp với mô hình cấu trúc thụ thể opioid của Crossland sẽ được trình bày ở mục 5.3.1. Nhìn vào công thức của morphin ở bảng 1.2, thì nhân thơm chính là vòng A; “N” amin 3 nằm trong nhân piperidin (vòng D); còn mạch carbon có 3C là C13, C15 và C16.

Dựa vào cơ sở trên, người ta đã tổng hợp được nhiều loại opioid có cấu trúc đơn giản hơn mà tác dụng lại trội hơn morphin. Sau đây là một vài ví dụ.

2.3.1. Opioid tổng hợp dẫn chất morphinan

Nhóm opioid tổng hợp có cấu trúc gần với morphin là nhóm có khung morphinan. Các thuốc thuộc nhóm này có thể kể levorphanol, butorphanol, nalbuphin và buprenorphin (hình 1.6). Khung morphinan có khung như morphin, nhưng không có các nhóm thế. Không có các nhóm -OH nên cũng không có cầu oxy giữa C4 và C5; không có nhóm -CH₃ đính vào N (hình 1.6).

Levorphanol (levo-dromoran, lemoran, levorphan, ləvorphan)

Levorphanol có nhóm -OH phenol ở vị trí C3 và nhóm -CH₃ đính vào N của khung morphinan, có thể gọi là 3-hydroxy-N-methylmorphinan. Levorphanol có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin. Liều thường dùng chỉ 2 mg (tiêm bắp và dưới da) và 4 mg (uống). Thời gian tác dụng kéo dài 4-6 giờ.

Butorphanol (stadol)

Butorphanol có khung morphinan với nhóm -OH phenol ở vị trí C3, một nhóm -OH alcol bậc 3 ở vị trí C14; còn N nối với nhóm methyl-cyclobutan. Butorphanol là một chất đồng vận-kháng vận (agonist-antagonist). Bình thường là một chất đồng vận có tác dụng giảm đau với liều tiêm bắp chỉ 2 mg và kéo dài 4-6 giờ. Nhưng khi bị ngộ độc opioid nào đó, thì lại tác động như một chất kháng vận, làm giảm tác dụng độc do opioid đó. Đó là do butorphanol có ái lực cao với thụ thể, liên kết với thụ thể và đẩy opioid gây ngộ độc ra khỏi thụ thể.

Nalbuphin (nubain)

Nalbuphin có cấu trúc khác butorphanol ở 2 điểm là có thêm nhóm -OH alcol nhì ở C6 và có cầu oxy giữa C4 và C5. Cũng giống như butorphanol, nalbuphin là một chất đồng vận-kháng vận.

Buprenorphin (temgesic, subutex)

Buprenorphin có cấu trúc khác nalbuphin ở 4 điểm: nối với C6 là nhóm metoxy (-OCH₃) thay cho nhóm -OH; có cầu endoetheno (-CH=CH-) giữa C6 và C14; nối với N là methylcyclopropan thay cho methylcyclobutan, và nối với C7 có thêm nhóm 1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl.

Có tài liệu coi buprenorphin là dẫn chất bán tổng hợp của thebain; còn sách chỉ số phân loại ATC (ATC index) của Tổ chức Y tế thế giới xếp vào nhóm dẫn chất oripavin.

Buprenorphin có cả 2 tác dụng đồng vận-kháng vận. Tác dụng đồng vận mạnh hơn morphin 30-50 lần, thời gian tác dụng cũng dài hơn do liên kết với thụ thể à chặt chẽ hơn. Nồng độ đỉnh đạt được 5 phút sau khi tiêm bắp và 1-2 giờ sau khi uống hoặc đặt dưới lưỡi; gây co đồng tử mạnh nhất vào 6 giờ sau tiêm bắp và ức chế hô hấp mạnh nhất sau 3 giờ. Liều dùng để giảm đau 0,3mg, cách 6 giờ một lần (tối đa ngày 1,2mg). Có thể dùng để cai nghiện như methadon. Liều cai nghiện 6-8 mg tương đương 25-50 mg methadon.

Khung morphinan					
<i>Tên thuốc</i>	R_1 (C3)	R_2 (C6)	R_3 (C14)	R_4 (N17)	<i>Thay đổi khác</i>
Levorphanol	-OH	-H	-H	-CH ₃	-
Butorphanol	-OH	-H	-OH	-methylcyclobutan	-
Nalbuphin	-OH	-OH	-OH	-methylcyclobutan	(1)
Buprenorphin	-OH	-OCH ₃	-OH	-methylcyclopropan	(1) (2) (3)

- (1) Có cầu oxy giữa C4 và C5
 (2) có cầu endoetheno (-CH=CH-) giữa C6 và C14
 (3) nối với C7 có thêm nhóm 1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl

Hình 1.6. Các opioid tổng hợp dẫn chất morphinan

2.3.2. Opioid tổng hợp dẫn chất benzomorphan

Khung benzomorphan đơn giản hơn khung morphinan ở chỗ không còn vòng C mà chỉ có 3 vòng A, B và D (hình 1.7).

Pentazocin (fortral, lexir, sosegon, talwin-PX)

Pentazocin có cấu trúc cơ bản là khung benzomorphan, thêm 2 nhóm -CH₃, một nhóm nối với C13, một nhóm nối với C14 (trình bày theo cách đánh số của morphin). Có thể coi 2 nhóm -CH₃ này như là dấu vết còn lại của vòng C bị mở ra. Ngoài ra, có thêm nhóm -OH phenol ở vị trí C3, còn N nối với nhóm dimethylallyl hoặc 1(3-methyl)-butylen-2. Nhóm này có 5C với một nối đôi (pentylen) nên gọi là pentazocin (hình 1.7).

Pentazocin là một chất đồng vận-kháng vận và tồn tại 2 dạng đồng phân quang học (enantiomer) là (+)-pentazocin hoặc (R)-pentazocin và (-)-pentazocin hoặc (S)-pentazocin. (-)-pentazocin là chất đồng vận thụ thể kappa (κ -opioid); còn (+)-pentazocin thì không, nhưng lại thể hiện ái lực gấp 10 lần lớn hơn (-)-pentazocin trên thụ thể sigma (σ).

Pentazocin được đưa vào lâm sàng năm 1967-1968, có tác dụng giảm đau kiểu morphin, nhưng kém hơn (liều dùng phải gấp 3 lần), làm dịu thần kinh tốt hơn, ức chế hô hấp và gây nôn ít hơn morphin [Bellville et Forest, 1968]. Thuốc không gây ra co đồng tử [Morrison et al., 1971].

Khi dùng lâu cho người, pentazocin không gây quen thuốc, nhưng cũng gây nghiện, chỉ có ưu điểm hơn là khi từ bỏ thuốc, những triệu chứng cai thuốc xuất hiện yếu hơn [Mungavin, 1969].

Khi hô hấp bị ức chế do pentazocin, dùng naloxon có tác dụng phục hồi tốt, trong khi nalorphin hoặc levorphanol lại không có tác dụng [Kosterlitz, 1971]. Trên hệ tim mạch ở những người bình thường, pentazocin có thể làm tăng huyết áp lên một chút, nhịp tim nhanh và co mạch ngoại vi [Potter et Pague, 1970]. Các tác dụng trên thường gặp hơn nếu dùng liều lớn cho bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim [Scott et Orr, 1969].

Khi dùng ở liều điều trị, thuốc có ảnh hưởng trên tử cung. Cụ thể là thuốc làm tăng hoạt tính co bóp của tử cung và nếu được dùng vào giai đoạn thứ hai của thời kỳ chuyển dạ thì trong nhiều trường hợp có tác dụng thúc đẻ.

Ở phụ nữ mang thai, pentazocin đi qua được hàng rào rau thai, nhưng chỉ qua được một phần nhỏ, và với nồng độ đó, không gây tổn hại cho hoạt động tim của thai nhi.

Phenazocin

Về cấu trúc, phenazocin khác pentazocin ở chỗ, N ở đây được nối với nhóm phenylethyl- (nên gọi là phenazocin) thay cho nhóm methylallyl-. Phenazocin có tác dụng giảm đau rất mạnh. Thường dùng tiêm, liều tiêm chỉ cần dùng 3 mg trong khi liều tiêm pentazocin là 30 mg và có thể lớn hơn.

Khung benzomorphan

<i>Tên thuốc</i>	$R_1 (C3)$	$R_2 (C13)$	$R_3 (C14)$	$R_4 (N17)$
Pentazocin	-OH	-CH ₃	-CH ₃	Dimethylallyl-
Phenazocin	-OH	-CH ₃	-CH ₃	Phenylethyl-

Hình 1.7. Các opioid tổng hợp dẫn chất benzomorphan

2.3.3. Opioid tổng hợp dẫn chất phenylpiperidin

Khung phenylpiperidin đơn giản hơn khung benzomorphan ở chỗ chỉ có 2 vòng A và D của morphin. Khung phenylpiperidin gồm một nhân phenyl (vòng A của morphin) nối với nhân piperidin (vòng D của morphin). Khung này có thể được gọi là parphenylpiperidin hoặc 4-phenylpiperidin (hình 1.8). Nhóm này có phenyl nối trực tiếp với nhân piperidin.

Pethidin (demerol, dolantin, dolargan, dolcontral, dolosal, lydol, meperidin, pethadol, spasmodolin)

Pethidin có khung phenylpiperidin, nhưng ở vị trí C4 của vòng piperidin có thêm nhóm ethylcarboxylat ($C_2H_5-O-CO-$) và N nối với nhóm $-CH_3$ (nhóm $-CH_3$ ở vị trí 1) (hình 1.8).

Pethidin được Eisleb và Schaumann tổng hợp năm 1939, có tác dụng giảm đau nhanh, thời gian tác dụng ngắn (2-4 giờ), mức độ yếu hơn morphin nhưng ít độc hơn 3 lần, rất thích hợp để giảm đau cấp tính trong trường hợp đau trong khi đẻ, đau sau phẫu thuật và dùng trong tiền mê. Pethidin có tác dụng trên cơ trơn yếu hơn morphin, nên thích hợp đối với cơn đau do sỏi mật và viêm tụy. Vào thời mới phát minh, pethidin được sử dụng nhiều, có nhiều hãng sản xuất, nên có nhiều tên gọi khác nhau.

Tác dụng giảm đau do tác động trên thụ thể μ . Liều dùng tiêm 75-100 mg có tác dụng tương đương 10 mg morphin. Liều uống gấp đôi liều tiêm, tác dụng xuất hiện sau uống 15 phút, đạt đỉnh sau 2 giờ và duy trì được 3-5 giờ.

Với liều giảm đau tương đương, pethidin có tác dụng an thần, ức chế hô hấp và gây sáng khoái mạnh hơn morphin. Liều độc gây rung giật cơ do chất chuyển hóa normeperidin. Normeperidin có nửa đời dài (15-20 giờ) lại gây độc; do đó, không nên dùng thuốc quá dài (quá 48 giờ) và liều cao. Thuốc qua được hàng rào rau thai gây ức chế hô hấp của thai, tuy tác dụng yếu hơn morphin và methadon. Naloxon đối kháng được tác dụng độc của pethidin.

Prodin (alphaprodin, betaprodin, prisilidin, nisentil)

Prodin có cấu trúc tương tự pethidin, nhưng khác ở 2 điểm: có thêm nhóm methyl ở vị trí 3 của nhân piperidin, và ở vị trí 4, thay cho nhóm ethylcarboxylat là nhóm propionyl ($C_2H_5-CO-O-$). Có 2 dạng prodin là α -prodin và β -prodin.

Prodin có tác dụng tương tự như pethidin. β -Prodin mạnh hơn α -prodin 5 lần, 5-10 mg β -prodin tác dụng tương đương 25-40 mg α -prodin. β -Prodin tác dụng xuất hiện nhanh hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn. α -Prodin có thời gian tác dụng 1-2 giờ và 40-60 mg tác dụng tương đương 10 mg morphin khi tiêm dưới da; thường dùng cho trẻ em, trong nha khoa và tiêu phẫu thuật.

Promedol (trimeperidin)

Promedol là methyl-prodin. Tên trimeperidin vì cấu trúc tương tự như meperidin (pethidin) và có 3 nhóm methyl (tri-). Promedol có tác dụng giảm đau mạnh hơn pethidin 5-6 lần và độc tính không hơn, làm giảm xung động nhận cảm đau trên hệ thần kinh trung ương, ức chế phản xạ có điều kiện, làm tăng tác dụng gây tê của procain và các thuốc gây tê khác. Promedol gây ức chế trung tâm hô hấp kém hơn và kích thích trung tâm nôn kém hơn morphin nên sử dụng tốt hơn.

Phenoperidin (operidin, lealgin)

Phenoperidin có cấu trúc tương tự pethidin, nhưng nhóm methyl ở vị trí 1 đã được thay bằng nhóm 3-hydroxy-3-phenylpropyl. Phenoperidin có tác dụng giảm đau kiểu morphin, nhưng mức độ tác dụng giảm đau trong phẫu thuật đối với người mạnh gấp 25-50 lần morphin. Thường dùng giảm đau trong gây mê. Cũng gây suy hô hấp, nhịp tim chậm, buồn nôn, nôn.

Piminodin (piminodine, alvodin)

Piminodin có cấu trúc tương tự pethidin, nhưng nhóm methyl ở vị trí 1 của nhân piperidin được thay bằng nhóm phenylaminpropyl-. Piminodin có tác dụng tương tự pethidin.

Anileridin (anilerdin, anilerdine, leritin)

Anileridin có cấu trúc tương tự piminodin, nhưng nhóm phenylaminpropyl ở vị trí 1 nối với N của nhân piperidin được thay bằng nhóm paraaminophenylethyl-. Anileridin cũng có tác dụng tương tự pethidin.

Ketobemidon (cliradon, ketogan, ketodur, cymidon, ketorax)

Cấu trúc tương tự như pethidin nhưng khác ở 2 điểm: ở vị trí 4 là nhóm propanon-1 thay cho nhóm carboxylat ethyl và ở vị trí 3 của nhân phenyl có nhóm -OH.

Ketobenidon là một opioid mạnh hơn morphin. Khi uống, 25 mg ketobemidon hydrobromid tác dụng giảm đau tương đương 60 mg morphin hydrochlorid hoặc sulfat; khi tiêm, 8 mg tương đương 10 mg morphin hydrochlorid.

Thường dùng trong đau nặng như đau sau mổ, ung thư, sỏi thận, gãy xương. Có tác dụng tốt trong nhiều trường hợp đau không đáp ứng với các opioid khác. Chất chuyển hóa norketobemidon có tính chất kháng vận (opioid antagonist).

Thuốc gây sảng khoái mạnh nên dễ gây nghiện. Không phối hợp với các opioid khác, đặc biệt là với dextromoramid.

Diphenoxylat (diocalm)

Cấu trúc tương tự pethidin, chỉ khác ở một điểm là thay cho nhóm methyl ở vị trí 1 của nhân piperidin là nhóm 3-cyano-3,3-diphenylpropyl. Cũng có thể coi diphenoxylat thuộc dẫn chất diphenylpropylamin.

Cũng như loperamid, diphenoxylat là một opioid, nhưng rất ít hấp thu qua đường tiêu hóa khi uống, lại cũng khó qua được hàng rào máu não, nên không có tác dụng giảm đau trung ương và không gây nghiện, có thể do nhóm 3-cyano-3,3-diphenylpropyl khá lớn gắn với N của nhân piperidin. Diphenoxylat tác động trên thụ thể opioid ở ruột làm giảm co bóp ruột và giảm nhu động ruột, gây tích trữ các chất trong ruột lâu, tạo điều kiện tăng hấp thu nước, làm phân cô đặc, nên có tác dụng chữa ỉa chảy.

Khi phối hợp với atropin (được dạng thuốc là lomotil) có tác dụng hiệp đồng chống ỉa chảy, nên có thể giảm liều dùng của mỗi thuốc.

Loperamid (imodium)

Cấu trúc cơ bản cũng có nhân phenylpiperidin. Nhưng ở vị trí 4 của nhân piperidin là nhóm hydroxy và ở nhân phenyl có nhóm parachloro (phenyl); còn vị trí 1 (nối với N) là nhóm 2,2-diphenyl-butanamid. Loperamid cũng có thể được coi như thuộc dẫn chất diphenylpropylamin.

Loperamid cũng là opioid, nhưng rất ít hấp thu qua đường tiêu hóa (có thể do nhóm gắn vào N quá lớn), lại cũng khó qua được hàng rào máu não khi dùng liều bình thường, nên không có tác dụng giảm đau trung ương và không gây nghiện.

Khi uống, loperamid tác động trên thụ thể opioid ở ruột làm giảm co bóp ruột, giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch ruột nên giảm số lần đi ngoài, dùng chữa ỉa chảy. Không uống thuốc khi phân có máu. Liều dùng 4-8 mg, không dùng quá 16 mg/ngày.

Tác dụng phụ gồm đau bụng, táo bón, nôn, khô miệng. Phân bị cô đặc và tích trữ ở đại tràng nên có thể gây độc cho đại tràng.

Khung phenylpiperidin

<i>Tên thuốc</i>	<i>R₁ (N1)</i>	<i>R₂ (C4)</i>	<i>Thay đổi khác</i>
Pethidin	-CH ₃	C ₂ H ₅ -O-CO-	-
Prodin	-CH ₃	C ₂ H ₅ -CO-O-	3-methyl- (nhân piperidin)
Promedol	-CH ₃	C ₂ H ₅ -CO-O-	2,5-dimethyl- (nhân piperidin)
Phenoperidin	3-hydroxy-3-phenylpropyl-	C ₂ H ₅ -O-CO-	-
Piminodin	phenylaminpropyl-	C ₂ H ₅ -O-CO-	-
Anileridin	paraaminophenylethyl-	C ₂ H ₅ -O-CO-	-
Ketobenidol	-CH ₃	C ₂ H ₅ -CO-	3'-hydroxy (nhân phenyl)
Diphenoxylat	3-cyan-3,3-diphenylpropyl-	C ₂ H ₅ -O-CO-	-
Loperamid	2,2-diphenylbutanamid	-OH	4'-chloro (nhân phenyl)

Hình 1.8. Các opioid tổng hợp dẫn chất phenylpiperidin

2.3.4. Opioid tổng hợp dẫn chất piperidin

Các dẫn chất này chỉ còn vòng D của morphin (nhân piperidin). Để có thể gắn được vào thụ thể theo mô hình của Crossland (xem mục 5.3.1), các dẫn chất loại này đã có N ở nhân piperidin, cũng cần phải có một nhân thơm để gắn với mặt phẳng kỵ nước và một mạch carbon để nối nhân thơm với N (xem hình 1.9). Cũng có người xếp nhóm này thuộc dẫn chất phenylpiperidin, vì cũng có cả nhân piperidin và nhân phenyl, nhưng nhân phenyl ở đây không liên kết trực tiếp với nhân piperidin như mục 2.3.3.

Fentanyl (phentanyl, fentanil, sentonyl, leptanal, dolforin, durogesic, fenilham, haldid, sublimaze)

Fentanyl có cơ sở là nhân piperidin. ở vị trí 1 (liên kết với N của nhân piperidin) là nhóm 2-phenylethyl. Bình thường, ở morphin và các dẫn chất, nhân phenyl cách nhân piperidin 3C, nhưng trong trường hợp này, chỉ có 2C. Ngoài ra, ở vị trí 4 còn có nhóm N-propionylphenyl-amino-.

Fentanyl có tác dụng giảm đau mạnh gấp 80-100 lần morphin (0,1 mg fentanyl có tác dụng tương đương 10 mg morphin hoặc 75 mg pethidin). Tác dụng giảm đau nhanh nhưng thời gian tác dụng ngắn, nên không dùng để giảm đau sau mổ. Thường dùng để giảm đau trong khi mổ, phối hợp trong gây mê và để an thần. Dùng cho tiền mê với liều tiêm tĩnh mạch chỉ 0,05-0,1 mg, tác dụng xuất hiện sau 1-3 phút và kéo dài 15-30 phút. Tiêm bắp, tác dụng sau 3-10 phút.

Tuy nhiên, do có tác dụng gây cứng cơ, nên đôi khi làm cản trở việc đặt ống nội khí quản. Không thể tăng liều để kéo dài thời gian giảm đau, vì thuốc ức chế trung tâm hô hấp. Tác dụng ức chế hô hấp dài hơn tác dụng giảm đau.

Sufentanyl (sufentanil, sufenta)

Sufentanyl cũng có nhân piperidin, nhưng khác fentanyl ở chỗ, ở vị trí 1, không phải là nhóm 2-phenylethyl- mà thay cho gốc phenyl là \square -thiophen. Ngoài ra, ở vị trí 4, còn có thêm gốc aceton.

Sufentanyl là một chất đồng vận opioid mạnh. Tác dụng giảm đau còn mạnh hơn fentanyl 8-10 lần. Liều tiêm tĩnh mạch chỉ 0,005-0,01 mg và kéo dài khoảng 15 phút. Sufentanyl cũng gây cứng cơ, nhưng có thể khắc phục bằng cura.

Alfentanyl (alfentanil, alfenta)

Alfentanyl có cấu trúc tương tự sufentanyl, nhưng thay cho nhân thiophen là một nhân 5 cạnh có 4N (tetrazol) và một chức ceton, nên có thể gọi là tetrazolon. Alfentanyl có tác dụng kém fentanyl 3 lần, nhưng khởi phát nhanh hơn (1-2 phút) và thời gian tác dụng giảm đau ngắn hơn. Liều tiêm tĩnh mạch 0,15-0,3 mg, tác dụng kéo dài 20 phút. Thường dùng để khởi mê và duy trì thời gian mê với thuốc mê loại barbituric hoặc nitơ oxyd.

Remifentanyl (remifentanil)

Remifentanyl có cấu trúc khác fentanyl ở 2 điểm: ở vị trí 1 nối với N của nhân piperidin là nhóm methyl-propionyl thay cho nhóm phenylethyl; ở vị trí 4 của nhân piperidin có thêm nhóm carboxylat methyl.

Remifentanyl có cường độ giảm đau tương đương fentanyl, mạnh hơn alfentanyl 20-30 lần. Thuốc có 2 dây nội ester nên dễ bị enzym esterase trong huyết tương thủy phân; do đó, nửa đời trong huyết tương ngắn chỉ 8-12 phút và thời gian tác dụng giảm đau ngắn, chỉ khoảng 15 phút sau khi truyền.

Nhận xét về các fentanyl

- Fentanyl và sufentanyl hiện được dùng nhiều hơn alfentanyl và remifentanyl. Fentanyl và sufentanyl tan được nhiều trong lipid, nên vào thần kinh trung ương nhanh, đạt mức nồng độ tương đương với huyết tương chỉ sau 5 phút, nhưng sau đó cũng giảm nhanh do phân bố vào các mô khác.
- Các loại fentanyl được dùng phổ biến trong khi mổ, trong gây mê và trong chuyển dạ theo đường tiêm ngoài màng cứng hoặc tiêm trong khoang dưới nhện. Kết hợp với một thuốc tê (như lidocain) để tiêm ngoài màng cứng cho phép giảm được liều của cả 2 thuốc nên giảm tác dụng phụ.
- Dùng fentanyl và sufentanyl riêng hoặc phối hợp với thuốc tê trong điều trị đau mạn tính do ung thư cũng đang được dùng rộng rãi. Dùng liều giảm đau tương đương, nếu tác dụng giảm đau của morphin được 2 giờ thì fentanyl được 1 giờ, còn sufentanyl được 20 phút.
- Sắp xếp thứ tự theo cường độ tác dụng giảm đau, nếu coi morphin là 1 thì sufentanyl gấp 1000 lần, remifentanyl 300 lần, fentanyl 100 lần, alfentanyl 15 lần, còn pethidin chỉ là 0,1 lần (theo Glass et al., 1993).

Propiram

Propiram cũng có nhân piperidin, nhưng ở vị trí 1 (nối với N) có một nhóm propionylamin. Nhóm amin của propionylamin nối với nhân piperidin ở vị trí 2'-propyl và nối với nhân pyridin ở vị trí alpha. Propiram fumarat là một thuốc giảm đau thuộc loại 2-acyl-amino-piperidin. Thuốc vừa có tác dụng đồng vận, vừa kháng vận.

Hoffmeister et al. đã nghiên cứu dược lý từ năm 1974 thấy, cường độ tác dụng giảm đau của thuốc này yếu, nằm giữa các thuốc giảm đau không gây ngủ và các opioid có tác dụng mạnh, nhưng lại ít độc. Tác dụng giảm đau giống pethidin và dextropropoxiphen. Tác dụng ức chế trung ương rất yếu. Thuốc ít ảnh hưởng đến hệ tim mạch và có tác dụng chống co thắt giống atropin, không làm tăng glucose huyết.

Forrest et al. (1972) đã đánh giá tác dụng giảm đau của propiram fumarat trên lâm sàng và thấy, 90-100 mg propiram có tác dụng tương đương 10 mg morphin.

Thuốc dung nạp tốt, chưa thấy có hiện tượng tích lũy. Những nghiên cứu độc tính cho biết, thuốc không gây ung thư, không gây độc cho bào thai, không ức chế sự sinh sản.

Potter et Kroneberg (1974) đã nghiên cứu dược lý thực nghiệm thấy rằng, thuốc hấp thu tốt khi uống. Sau khoảng 10 giờ, thuốc thải trừ gần hết qua nước tiểu và một phần qua phân. Cũng như các thuốc giảm đau mạnh khác, propiram làm giảm tần số hô hấp và thể tích hô hấp.

Trên lâm sàng, thuốc được dùng làm thuốc giảm đau trong những trường hợp đau nặng và kéo dài như ung thư, ung thư di căn, trạng thái đau do thần kinh [Forrest et al., 1972; Hullman et al., 1974].

Propiram không có chống chỉ định tuyệt đối. Tác dụng phụ có hại có thể thấy là người mệt mỏi, khô miệng, ù tai, đồ mờ mắt, không thấy gây táo bón, không có hạn chế dùng trong khoa sản khi đẻ.

Nhân piperidin

<i>Tên thuốc</i>	<i>R₁ (N1)</i>	<i>R₂ (C4)</i>	<i>R₃ (C4)</i>
Fentanyl	Phenylethyl-	-H	N-propionylphenyl-amino-
Sufentanyl	thiophen-2'-ethyl-	CH ₃ -O-CH ₂ -	N-propionylphenyl-amino-
Alfentanyl	2'-ethyltetrazolon-4'-ethyl-	CH ₃ -O-CH ₂ -	N-propionylphenyl-amino-
Remifentanyl	CH ₃ -O-CO-C ₂ H ₄ -	CH ₃ -O-CO-	N-propionylphenyl-amino-
Propiram	Pyridyl-propionyl-amino-2'-propyl-	-H	-H

Hình 1.9. Các opioid tổng hợp dẫn chất piperidin

2.3.5. Opioid tổng hợp dẫn chất diphenylpropylamin

Đây là các opioid tổng hợp có N ở mạch hở, nhưng có cấu trúc thích hợp với mô hình thụ thể của Crossland (xem mục 5.3.1) tức là có nhân thơm nối với N amin 3 bằng một mạch có 3C.

Methadon (metadon, heptadon, heptanal, adanon, anadon, algin, algolysin, diamionon, dianon, dolamid, dolafin, phenadon, mecodin, depridol, butalgin, ketalgin, mephenon, dolophin)

Methadon có cấu trúc gồm 2 nhân phenyl nối với N qua 3C nên gọi là dẫn chất diphenylpropylamin. Nếu đánh số dựa vào mạch thẳng có 7C (heptan) thì nhóm dimethylamin nối vào vị trí 6, 2 gốc phenyl nối vào vị trí 4, còn ceton ở vị trí 3. Có thể gọi là 4,4-diphenyl-6-dimethylamino-heptanon-3.

Methadon tác động lên thụ thể à nên có tính chất dược lý tương tự morphin, nhưng có nhiều điểm hơn morphin như tác dụng giảm đau mạnh hơn 5 lần và kéo dài hơn, tác dụng giảm ho tốt hơn, dùng được theo đường uống (liều uống bằng nửa liều tiêm). Sự quen thuốc và nghiện thuốc phát triển rất chậm so với morphin.

Tác dụng giảm đau sau tiêm là 10-20 phút và sau uống là 30-60 phút. Liều uống thường là 2,5-15 mg và tiêm là 2,5-10 mg. Nửa đời trong huyết tương dài 15-40 giờ nên có tác dụng giảm đau kéo dài. Thường dùng khi đau do ung thư, đau sau phẫu thuật, chấn thương hoặc nhồi máu cơ tim, đau do sỏi mật hoặc sỏi thận.

Thuốc cắt được cơn nghiện, nhưng gây sảng khoái kém morphin và khi ngừng thuốc, hội chứng cai thuốc nhẹ hơn morphin. Do đó, được dùng để cai nghiện thuốc phiện.

LAAM (L- α -acetylmethadon, levacetylmethadol, levomethadyl acetat)

Cấu tạo giống như methadon, nhưng ở vị trí 3 của mạch heptan, không phải là ceton mà là gốc acetyl.

Năm 1993 được FDA thông qua cho phép dùng để cai nghiện opioid ở Hoa Kỳ. Năm 2001, châu Âu không cho phép sử dụng vì có báo cáo thuốc gây rối loạn nhịp thất đe dọa tính mạng. Chưa được dùng ở Australia và Canada. Hiện ở Hoa Kỳ, được coi là thuốc hàng 2 (sau methadon) để cai nghiện opioid.

Đồng phân dextro tác dụng mạnh hơn, nhưng thời gian tác dụng ngắn và độc hơn, đồng phân β độc hơn và tác dụng kém hơn nên không được dùng. Chỉ dùng loại levo và α (levoalpha-acetylmethadon).

LAAM tác động trên thụ thể μ . Vào cơ thể, được khử methyl thành chất chuyển hóa nor-LAAM rồi lại khử methyl tiếp thành dinor-LAAM là những chất chuyển hóa còn hoạt tính và tác dụng còn mạnh hơn chất mẹ. Thuốc tác dụng kéo dài, nên trong khi methadon phải dùng hàng ngày thì LAAM 2-3 ngày mới phải dùng một lần.

Dextromoramid (palfium, palphium, jetrium, dimorlin)

Dextromoramid thuộc dẫn chất diphenylpropylamin (2 nhân phenyl liên kết với N qua 3C) như methadon, nhưng mạch thẳng ở đây là butan (có 4C). Nối với C1 là một oxy ceton và một nhân pyrrolidin, nối với C2 là 2 gốc phenyl, với C3 là nhóm methyl, còn với C4 là vòng morpholin-4.

Là một opioid có tác dụng giảm đau mạnh, gấp xấp xỉ 3 lần morphin, gây sáng khoái gấp 3 lần heroin, thời gian tác dụng ngắn hơn. Dễ gây nghiện như morphin, nhưng hội chứng cai (các triệu chứng xảy ra khi ngừng thuốc) nhẹ hơn morphin.

Dextromoramid có tác dụng nhanh khi uống, sinh khả dụng cao, nên liều uống xấp xỉ liều tiêm. Thuốc có thể uống được lại ít gây táo bón nên thường được dùng trong đau do ung thư để thay các opioid khác gây táo bón.

Piritramid (dipidolor, piridolan, pirium)

Piritramid cũng là dẫn chất diphenylpropylamin (2 nhân phenyl liên kết với N qua 3C). Mạch propyl (3C) này có C3 nối với nhóm cyano và 2 gốc phenyl; còn C1 nối với N của vòng piperidin, ở vị trí 4 của vòng này, lại nối với N của vòng piperidin thứ 2 và nhóm carboxamid. Piritramid cũng có nhân piperidin, nên có thể xếp vào nhóm opioid tổng hợp dẫn chất piperidin.

Piritramid có tác dụng giảm đau bằng 0,75 lần morphin, liều tiêm bắp là 20-25 mg, ngày 1-2 lần cho những trường hợp đau nặng. Tác dụng xuất hiện sau 20-30 phút và kéo dài 6 giờ, ít dùng uống. Nếu tiêm tĩnh mạch, tác dụng xuất hiện sau vài phút do tính ưa lipid cao. Tác dụng buồn nôn, nôn, ức chế hô hấp, gây táo bón và gây nghiện kém morphin. Tác dụng giảm đau và an thần được tăng cường khi phối hợp với các thuốc nhóm phenothiazin.

Bezitramid (burgodin)

Bezitramid có cấu trúc tương tự piritramid, nhưng ở vị trí 4 của vòng piperidin nối với N vị trí 1 của nhân benzimidazol. Nhân benzimidazol ở vị trí 2 và 3 là dây nối đơn thay cho nối đôi (2-3-dihydro) và C ở vị trí 2 là nhóm oxo; còn nối với N ở vị trí 3 là nhóm propionyl. Bezitramid cũng có nhân piperidin, nên cũng có thể xếp vào nhóm opioid tổng hợp dẫn chất piperidin.

Bezitramid là tiền chất giảm đau, bị thủy phân nhanh ngay từ đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có tác dụng giảm đau là despropionyl-bezitramid. Thuốc có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin, liều uống 1 ngày 15 mg. Đã có báo cáo gây chết do dùng liều cao.

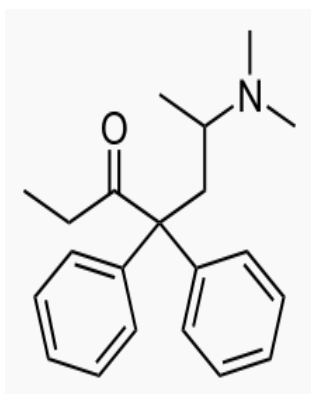
Dextropropoxyphen (darvon)

Dextropropoxyphen có cấu trúc cơ bản là phenylbenzylpropylamin chứ không phải là diphenylpropylamin (một phenyl đã được thay bằng benzyl). Mạch propyl (3C) này có C1 nối với 3 nhóm là phenyl, benzyl và propionyl, C2 nối với gốc methyl, còn C3 là dimethylamino.

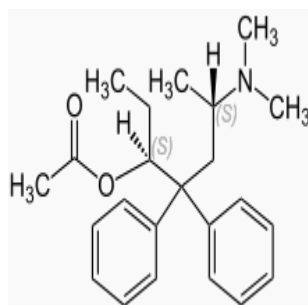
Propoxyphen có nhiều đồng phân, nhưng chỉ có đồng phân d-propoxyphen (dextropropoxyphen) là có tác dụng giảm đau do liên kết được với thụ thể μ . Thuốc có tác dụng giảm đau vừa và tác dụng giảm ho tương tự như codein. Những trường hợp codein không thể hiện được tác dụng giảm đau do thiếu CYP2D6 thủy phân codein thành morphin, phải dùng dextropropoxyphen. Liều uống bằng 1/2 - 2/3 codein.

Liều uống 90-120 mg/lần (dạng chlorid) có tác dụng tương đương 60 mg codein hoặc 600 mg aspirin. Tác dụng giảm đau tăng khi phối hợp với paracetamol hoặc aspirin. Sau khi uống, tác dụng giảm đau xuất hiện sau 20-30 phút, đạt tác dụng đỉnh sau 1,5-2 giờ.

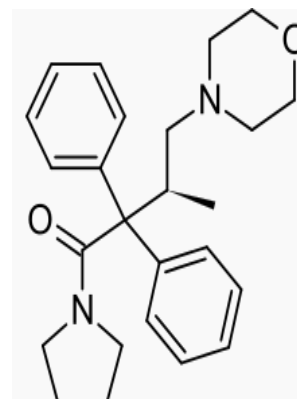
Thuốc có thể gây run cơ, co giật, hạ glucose huyết và độc với tim khi dùng liều cao hoặc kéo dài. Do đó, thường dùng phối hợp với paracetamol hoặc aspirin để giảm liều của mỗi thứ.



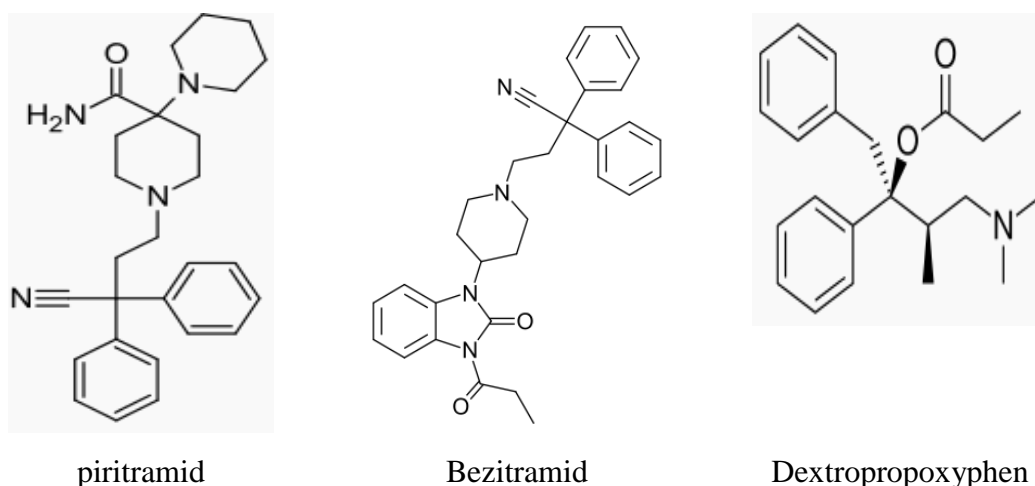
Methadon



L-alpha-acetylmethadon



Dextromoramid



Hình 1.10. Các opioid tổng hợp dẫn chất diphenylpropylamin

2.3.6. Opioid tổng hợp thuộc dẫn chất khác

Các dẫn chất này có N ở mạch hở, nhưng có cấu trúc thích hợp với mô hình thụ thể của Crossland (xem mục 5.3.1) tức là có nhân thơm nối với N bằng một mạch có 3C, nhưng cũng có trường hợp chỉ có 2C.

Tapentadol (nucynta, palexia, tapal)

Cấu trúc cơ bản cũng có nhân phenyl nối với N bậc 3 qua 3C. Mạch propyl (3C) này có C1 nối với nhóm ethyl và gốc phenol ở vị trí 2 của phenol; C2 là một nhóm methyl; còn C3 là nhóm dimethylamin.

Cơ chế tác dụng là tác động trên thụ thể μ và ức chế tái thu hồi norepinephrin giống như tramadol (xem dưới), nhưng khác tramadol là tác dụng opioid mạnh hơn và tác dụng tái thu hồi norepinephrin yếu hơn.

Tapentadol sau khi chuyển hóa thì không còn tác dụng, còn chất chuyển hóa của tramadol mới có tác dụng. Những người thiếu CYP3A4 và CYP2D6 thì tramadol không chuyển hóa được nên không có tác dụng giảm đau, dùng tapentadol vẫn có tác dụng.

Cường độ tác dụng giảm đau ở mức vừa, kém morphin và hơn tramadol, tương đương oxycodon, nhưng ít tác dụng phụ hơn.

Mới được dùng ở Hoa Kỳ năm 2008, Australia năm 2010 và Anh năm 2011.

Dezocin (dalgan)

Cấu trúc cũng có nhân phenol như tapentadol, nhưng mạch 3C nằm trong vòng 6 cạnh dính liền với nhân phenol, còn amin là bậc nhất (xem hình 1.11).

Dezocin vừa là đồng vận vừa là kháng vận của thụ thể opioid, tác động trên cả các thụ thể μ , κ và δ . Cường độ tác dụng giảm đau tương tự morphin. Tăng liều lên trên 30 mg không gây ức chế hô hấp nặng hơn. Không gây tác dụng phụ như khó chịu và ảo giác.

Tramadol (tramal, ultram)

Cũng có cấu trúc cơ bản là nhân phenyl nối với N bậc ba qua 3C, trong đó có 2C là một cạnh của vòng no 6 cạnh. Nếu lấy vòng no 6 cạnh với nhóm alcol ở vị trí 1 (cyclohexanol-1) làm trung tâm thì vị trí 1 có thêm nhóm 3-methoxyphenyl và vị trí 2 có nhóm dimethylaminomethyl.

Tramadol có đồng phân R và S. Trên thị trường thường dùng loại racemic. Khi bị thủy phân, chuyển hóa thành O-demethyltramadol là một opioid mạnh. Cơ chế tác dụng của tramadol là tác động trên thụ thể μ và ức chế tái thu hồi norepinephrin.

Tramadol được dùng khi đau vừa đến nặng. Trên đau vừa, hiệu quả tương tự morphin hoặc pethidin. Tác dụng tốt với đau thần kinh. Dùng uống có tác dụng giảm đau sau 1 giờ, mạnh nhất sau 2-3 giờ và kéo dài được 6 giờ. Khi phối hợp với paracetamol làm tăng tác dụng giảm đau, nên có thể giảm liều của cả 2 thuốc.

Tramadol có thể gây nghiện, gây co giật, làm giảm nhận thức, táo bón, buồn nôn, nôn. Phải giảm liều cho người suy gan, suy thận.

Tilidin (tilidine, tilidat, tilidate, valoron, valtran, vilidin)

Cấu trúc cũng có nhân phenyl nối với N amin 3, nhưng không phải qua 3C mà chỉ 2C là một cạnh của vòng 6 cạnh cyclohexen. Nếu coi vòng cyclohexen-3 là trung tâm thì ở vị trí 1 có nhân phenyl và nhóm carboxylat ethyl; còn vị trí 2 là nhóm dimethylamino. Có 2 đồng phân, trong đó đồng phân dextrotilidin có tác dụng giảm đau.

Tilidin có tác dụng giảm đau khá, nhưng mức độ kém morphin. Tác dụng ức chế trung tâm hô hấp và gây nghiện cũng kém morphin, thường dùng khi đau cấp và mạn tính, mức độ đau nhẹ và vừa. Khi uống, tác dụng xuất hiện sau 10-15 phút, đạt đỉnh sau 25-30 phút.

Liều uống 100 mg có tác dụng giảm đau tương đương uống 20 mg morphin. Tiêm bắp, dưới da hoặc tĩnh mạch dùng 50-100 mg. Tiêm tĩnh mạch, tác dụng ức chế hô hấp như morphin.

Meptazinol (meptid)

Cấu trúc có nhân phenyl nối với N amin 3, nhưng cũng không phải qua 3C mà chỉ 2C là một cạnh của vòng 7 cạnh. Nếu coi vòng 7 cạnh (1-methylazepan) là trung tâm thì ở vị trí 3 có nhóm 3-phenol và nhóm ethyl.

Có tác dụng cả đồng vận và kháng vận nên ít gây nghiện hơn morphin. Tác dụng giảm đau do tác động lên thụ thể μ gây ra giảm đau mức độ vừa đến nặng, thường dùng trong sản khoa.

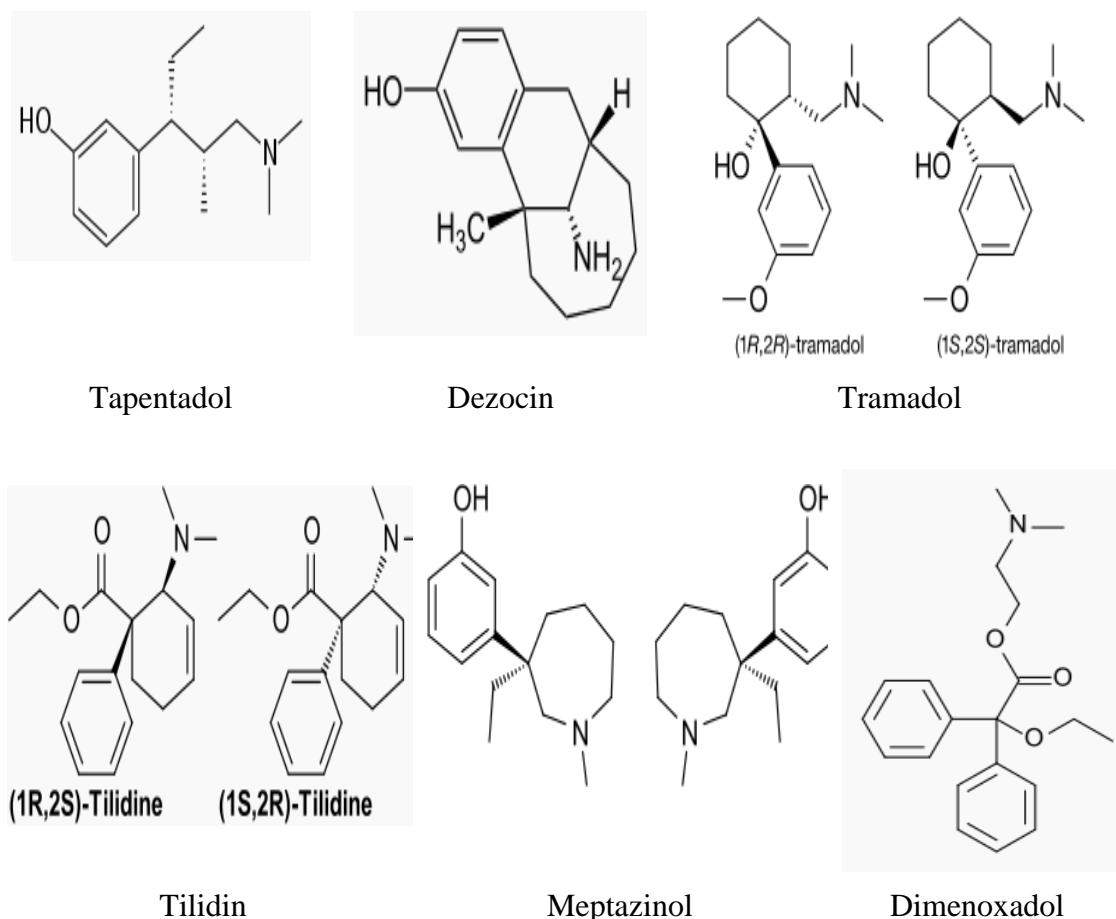
Tác dụng giảm đau xuất hiện nhanh, đạt đỉnh sau 30-60 phút. Thời gian tác dụng 3-4 giờ, ngắn hơn so với morphin, pentazocin và buprenorphin.

Dimenoxadol (estocin, aesthocin, lokarin, propalgyl)

Cấu trúc có 2 gốc phenyl, nên cũng có thể xếp vào nhóm diphenylpropylamin, nhưng ở đây 2 gốc phenyl không nối với mạch 3C mà nối với vị trí \square (hoặc vị trí 2) của acid acetic. Nếu coi acid acetic là trung tâm thì ở vị trí \square nối với 2 nhân phenyl và nhóm ethoxy; còn hóa chức acid (-OH của nhóm -COOH) nối với nhóm dimethylaminoethyl.

Có tác dụng giảm đau, an thần, chống ho; có cả tác dụng chống viêm nhẹ. Về tác dụng giảm đau, estocin kém morphin và promedol, nhưng tác dụng ức chế hô hấp cũng ít hơn.

Thuốc ít ảnh hưởng đến co thắt ruột và phế quản, không gây nôn. Tác dụng giảm đau xuất hiện sau khi tiêm 10-15 phút, sau khi uống 20-30 phút và kéo dài 1-2 giờ.



Hình 1.11. Các opioid tổng hợp thuộc dẫn chất khác

2.4. Các peptid opioid

2.4.1. Phát hiện ra peptid opioid

Từ năm 1960, Murroy & Miller đã xác định được rằng, dịch chiết của thùy sau tuyến yên có tác dụng giảm đau như các opioid. Trong dịch chiết của não đã tách ra được các pentapeptid là methionin-enkephalin và leucin-enkephalin (Hughes et al., 1975). Đồng thời cấu trúc của chúng cũng đã được xác định.

Cox et al. (1975) và Teschemacher et al. (1975) đã chiết tách được các peptid có tác dụng giảm đau tương tự morphin từ tuyến yên của bò và lợn.

Lợi ích lớn lao của các peptid có tác dụng giảm đau tương tự morphin đã được phản ánh trong rất nhiều những nghiên cứu thực nghiệm để giải thích vai trò sinh lý của chúng. Khi tiêm tại chỗ các peptid này vào các cấu trúc của não đã xác định được tác dụng chống nhận cảm tổn thương (giảm đau) trong một thời gian (Beluzzi et al., 1976).

Tiêm methionin-enkephalin vào não thất bên của mèo thấy thân nhiệt tăng lên (Clark, 1979). Sự có mặt của các peptid opioid ở tuyến yên nói lên sự dính líu của chúng trong việc điều hòa hệ thần kinh thể dịch. Các opioid nội sinh cũng giống như morphin làm tăng tiết prolactin, còn naloxon thì lại phong bế (Grandison et al., 1977).

Theo Ferland et al. (1977), tác dụng làm tăng tiết prolactin của các opioid dùng từ ngoài vào và của opioid nội sinh là do chúng ức chế sự giải phóng dopamin từ tận cùng thần kinh trước sinap ở vùng đồi giữa (eminetia mediana).

Các chất dopamin làm giảm tác dụng của opioid trên sự tiết prolactin, trong khi haloperidol lại làm tăng tác dụng đó. Các enkephalin làm tăng tiết hormon phát triển cơ thể (somatotropin hormone), nhưng lại làm giảm tiết hormon kích nang (follicle stimulating hormone) và hormon kích hoàng thể (luteinizing hormone).

Ý nghĩa của các endorphin trong việc điều hòa trọng lượng cơ thể đã được bàn luận (Margules et al., 1978) và ý nghĩa của enkephalin trong những trạng thái bệnh lý khác nhau như trầm cảm (depression), tinh thần phân lập (schizophrenia) và stress đã được nghiên cứu khá nhiều.

Theo quan điểm tiến hóa, một số hệ nội sinh được phát triển do nhu cầu của quá trình thích ứng (adaptation). Về mặt này, các hệ hormon peptid (hormon có cấu trúc peptid) và các chất điều hòa (modulator) có cấu trúc peptid, trong đó có endorphin có ý nghĩa rất đặc biệt (Amir et al., 1981).

Khi có stress, ở tuyến yên, ACTH và beta-endorphin được giải phóng; điều đó chứng tỏ chúng tham gia vào quá trình thích ứng. Enkephalin được giải phóng ra ở não khi có stress cũng có ý nghĩa như vậy.

Trong những trạng thái bệnh lý như vậy, beta-endorphin tương tác với các cấu tử giao cảm của hệ thần kinh thực vật, như tham gia vào việc điều hòa sự tổng hợp và giải phóng adrenalin của thượng thận.

Theo Amir et al. (1981), sự rối loạn hệ endorphin có thể làm giảm khả năng thích ứng khi bị stress và do đó có thể gây nên các bệnh tâm thần. Bằng chứng cho luận điểm trên là người ta đã dùng gama-endorphin để điều trị một số dạng rối loạn tâm thần.

Cũng như vậy, đã có thông báo về việc sử dụng trong lâm sàng chất đối kháng (antagonist) của các opioid là naloxon (narcan) trong điều trị loạn tâm thần (psychosis) có kèm theo ảo giác. Những tài liệu trên chứng tỏ rằng endorphin và enkephalin có tham dự vào quá trình phát sinh ra các bệnh tâm thần. Người ta thấy rằng, hàm lượng endorphin và enkephalin tăng trong bệnh tâm thần phân liệt (schizophrenia) (Terenius et al., 1976).

Ngoài ra, có những hiện tượng đặc biệt trong hành vi của động vật thí nghiệm như hiện tượng giảm trương lực (catatonia), hiện tượng lặp lại động tác (stereotypia) do các peptid opioid gây ra giống như bệnh cảnh lâm sàng của bệnh tâm thần. Hiệu quả của việc điều trị bằng các peptid opioid phụ thuộc vào khả năng điều hòa sự sinh tổng hợp của chúng.

Cùng với việc tổng hợp ra các peptid opioid ở tuyến yên, cả ACTH cũng được giải phóng. Người ta thấy rằng, cả các peptid opioid cả ACTH đều có chung một tiền chất là proopiomelanocortin (POMC). Từ POMC sẽ sinh ra ACTH và beta-lipotropin, rồi từ beta-lipotropin sẽ tạo thành beta-endorphin (Enjalbert et al., 1982).

Những nghiên cứu về hóa mô miễn dịch học (immunohistochemia) có thể rút ra là methionin-enkephalin được hình thành từ beta-endorphin vì ở cùng một loại tế bào thần kinh, thấy có cả beta-endorphin và methionin-enkephalin (Watson et al., 1978).

Sự giải phóng các enkephalin rất khó theo dõi vì chúng bị phá hủy rất nhanh do peptidase và đặc biệt là do enkephalinase. Các enkephalinase tồn tại dưới nhiều cấu trúc khác nhau, và thường thấy ở tiểu não và thể vân (corpus striatum) (Malfroy et al., 1978), là những nơi có phân bố nhiều thụ thể opioid. Các thụ thể opioid thường phân bố ở màng sau sinap của tế bào thần kinh.

Có thể làm tăng và kéo dài tác dụng của enkephalin bằng cách phong bế enkephalinase nhờ một số chất. Trong số nhiều hợp chất đã được nghiên cứu, người ta đã xác định được chất thiorphan là (DL-3-mercapto-2-benzyl-propanoyl)-glycin có khả năng phong bế chọn lọc enkephalinase và yếu hơn với amino-peptidase.

Cũng đã xác định được cả các chất ức chế peptidase khác như bacitracin, puromycin, captopril. Chúng có thể được dùng để làm mất hoạt tính của enkephalinase (Casselin et al., 1982) và có hoạt tính chống nhận cảm đau dùng phương pháp “kích thích đau bằng nhiệt”. Biểu hiện tác dụng mạnh nhất khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm vào não thất (Casselin et al., 1982).

2.4.2. Enkephalin, endorphin và dynorphin

Endorphin là thuật ngữ từ chữ “endogenous morphine” tức là “morphin nội sinh” là các polypeptid có tác dụng giảm đau gây ngủ giống như morphin, nhưng do cơ thể tạo nên. Endorphin còn được gọi là “opioid nội sinh” vì có tác dụng giảm đau gây ngủ như kiểu opioid và do cơ thể sinh ra.

Ở người, tuyến yên tổng hợp ra chất proopiomelanocortin (POMC) là tiền chất chung của ACTH (adrenocorticotropic hormone), MSH (melanocyte-stimulating hormone) và β -lipotropin (β LPH). β LPH có 91 acid amin, khi thủy phân sẽ cho β -endorphin có 31 acid amin từ acid amin 61 đến 91 (LPH_{61-91}), δ -endorphin có 17 acid amin từ acid amin 61 đến 77 (LPH_{61-77}) và κ -endorphin có 16 acid amin từ acid amin 61 đến 76 (LPH_{61-76}). Khi thủy phân tiếp sẽ cho met-enkephalin có 5 acid amin từ acid amin 61 đến 65 (LPH_{61-65}).

Ở tuyến yên của lợn, ta được loại morphin nội sinh (endorphin), mà khi thủy phân sẽ cho chủ yếu là Leu-enkephalin, chứ không phải Met-enkephalin, nên gọi là neo-endorphin hoặc dynorphin. Loại dynorphin phân tử lớn nhất có 17 acid amin (dynorphin₁₋₁₇). Ngoài ra, còn dynorphin có 9 acid amin (dynorphin₁₋₉), dynorphin có 10 acid amin (dynorphin₁₋₁₀), dynorphin có 13 acid amin (dynorphin₁₋₁₃). Leu-enkephalin chính là dynorphin₁₋₅.

Như vậy, enkephalin có 2 loại là Met-enkephalin và Leu-enkephalin. Mỗi loại đều có 5 acid amin, trong đó có 4 acid amin giống nhau là Tyr-Gly-Gly-Phe, còn acid amin thứ 5 của Met-enkephalin là methionin, của Leu-enkephalin là leucin. Các endorphin trong thành phần đều có Met-enkephalin; các dynorphin trong thành phần đều có Leu-enkephalin.

2.4.3. Cơ chế tác dụng của peptid opioid

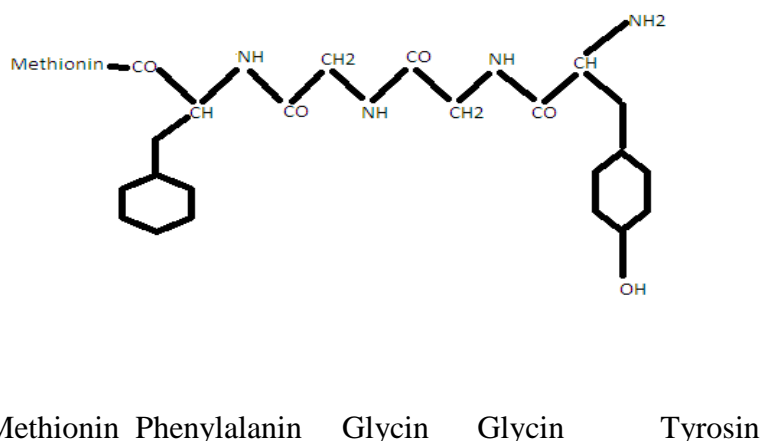
Các thụ thể opioid có ái lực rất mạnh với peptid opioid và gây ra tác dụng giảm đau gây ngủ còn hơn cả morphin.

Trước đây, ta vẫn lấy morphin làm cơ sở và gọi peptid opioid là morphin nội sinh (endorphin), gọi các thụ thể này là thụ thể morphin. Thực ra, chính peptid opioid mới là cơ sở, thụ thể morphin cũng vậy, đúng ra, đó là thụ thể của peptid opioid, còn morphin và các opioid khác chỉ là “bắt chước” peptid opioid, tác động lên các thụ thể đó mà gây nên tác dụng.

Muốn liên kết được với thụ thể opioid thì enkephalin (và các peptid opioid nói chung) phải có cấu trúc thích hợp với các tâm hoạt động của thụ thể opioid (xem mục 5.3.1. Mô hình thụ thể opioid theo Crossland). Người ta cho rằng, nhân thơm để liên kết với mặt phẳng kỵ nước trong thụ thể opioid, chính là nhân thơm của phenylalanin; hóa chức N-amin để liên kết với tâm anion, chính là nhóm $-NH_2$ của tyrosin; còn khoảng hổng là để gắn 2 mạch glycin (hình 1.12).

Đối với Leu-enkephalin, cấu tạo cũng giống hệt như Met-enkephalin, chỉ thay acid amin methionin bằng leucin. Còn cách liên kết với thụ thể opioid cũng giống như Met-enkephalin.

Các endorphin và dynorphin trong cấu trúc cũng đều có enkephalin nên khi liên kết với thụ thể opioid cũng thông qua enkephalin.



Hình 1.12. Công thức cấu tạo của Met-enkephalin

2.4.4. Thoái hóa của peptid opioid

Sau khi tác động lên thụ thể opioid để gây ra hoạt tính sinh học, peptid opioid bị giáng hóa rất nhanh nhờ xúc tác của các enzym đặc hiệu, đặc biệt là enkephalinase. Các enkephalinase tồn tại dưới nhiều dạng cấu trúc khác nhau và thường thấy ở tiểu não và thể vân là những nơi có nhiều thụ thể opioid.

Có thể làm tăng và kéo dài tác dụng của enkephalin bằng cách phong bế enkephalinase. Đây là một hướng rất quan trọng để tìm kiếm các thuốc mới có tác dụng giảm đau gây ngủ.

2.4.5. Các loại peptid opioid

Peptid opioid nội sinh

Hiện nay, các peptid nội sinh có tác dụng tương tự morphin được xếp vào 3 họ là họ enkephalin, họ dynorphin và họ endorphin và được gọi chung là peptid opioid nội sinh (endogenous opioid peptides) thay cho thuật ngữ morphin nội sinh (endorphin). Thuật ngữ endorphin hiện chỉ dùng để chỉ β -endorphin và các peptid opioid có chung một chất tiền thân là POMC.

Peptid opioid có bản chất là peptid, tức là phân tử của chúng gồm có các acid amin liên kết với nhau. Nhóm α -amin của một acid amin, liên kết với nhóm α -carboxyl của một acid amin khác tạo thành dây nối peptid. Sự kết hợp của nhiều acid amin tạo thành chuỗi dài acid amin. Mỗi acid amin được viết tắt theo một ký hiệu quốc tế, ví dụ tyrosin, glycin, phenylalanin, methionin, leucin... được viết tắt theo thứ tự là Tyr, Gly, Phe, Met, Leu...

Enkephalin là chất có 5 acid amin Tyr-Gly-Gly-Phe-Met. Nhưng một chất khác cũng có 5 acid amin, nhưng thứ tự là Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu. Hai chất này có rất nhiều tác dụng giống nhau, chỉ có một số khía cạnh khác nhau. Để phân biệt, người ta gọi một chất là Met-enkephalin tức là enkephalin có acid amin thứ 5 là methionin (Met) và một chất là Leu-enkephalin tức là enkephalin có acid amin thứ 5 là leucin (Leu).

Cả 2 chất đều có 4 acid amin (từ acid amin 1 đến acid amin 4) giống nhau, chỉ khác nhau ở acid amin thứ 5. Để chỉ rõ vị trí của methionin trong phân tử Met-enkephalin, người ta dùng ký hiệu [Met⁵]-enkephalin, còn Leu-enkephalin dùng ký hiệu [Leu⁵]-enkephalin. Số mũ của chữ viết tắt acid amin chỉ vị trí của acid amin trong enkephalin.

Ba họ chính của các peptid opioid nội sinh (endogenous opioid peptides) là:

- *Họ enkephalin* gồm Met-enkephalin và Leu-enkephalin.
 [Met⁵]-enkephalin: **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**
 [Leu⁵]-enkephalin: **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**
- *Họ dynorphin* gồm các chất đều chứa Leu-enkephalin:

Dynorphin₁₋₁₇ còn gọi dynorphin A:

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln

Dynorphin₁₋₁₃ còn gọi dynorphin B:

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

Dynorphin₁₋₁₀ còn gọi α -Neoendorphin:

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

Dynorphin₁₋₉ còn gọi β -Neoendorphin:

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro

- *Họ endorphin* gồm các chất đều chứa Met-enkephalin. Các chất này đều được “cắt” ra từ một chất tiền thân là pro-opiomelanocortin (POMC). POMC còn là chất tiền thân của một số hormon khác như ACTH, α -MSH (melanocyte-stimulating hormone), β -LPH (beta-lipotropin). β -LPH gồm có 91 acid amin (β -LPH₁₋₉₁), khi “cắt” đi 60 acid amin đầu sẽ được β -LPH₆₁₋₉₁ là β -Endorphin:

β -Endorphin: **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-**

Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-

Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu

Về mặt cấu trúc, các endorphin là các chuỗi acid amin “nằm” trong nhau và đều từ β -LPH. β -LPH gồm có 91 acid amin từ acid amin 1 đến acid amin 91. β -Endorphin gồm có 31 acid amin từ acid amin 61 đến 91; δ -endorphin gồm 27 acid amin từ 61 đến 87; γ -endorphin có 17 acid amin từ 61 đến 77; α -endorphin có 16 acid amin từ 61 đến 76; enkephalin có 5 acid amin từ 61 đến 65 và là Met-enkephalin như sau:

1.....61.....91	β -LPH (91 acid amin)
amin) 61.....91	β -endorphin (31 acid amin)
61.....87	δ -endorphin (27 acid amin)
amin) 61.....77	γ -endorphin (17 acid amin)
61.....76	α -endorphin (16 acid amin)
amin) 61.....65	Met-enkephalin (5 acid amin)

Peptid opioid tổng hợp

Cũng theo nguyên tắc gọi tên của các peptid opioid nội sinh, người ta gọi tên các peptid opioid tổng hợp. Ví dụ [D-Ala²,D-Leu⁵]enkephalin có nghĩa, đây là enkephalin có vị trí acid amin thứ 2 là D-alanin, vị trí thứ 5 là D-leucin và được viết tắt là DADL. Công thức đầy đủ là [Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu].

Một ví dụ khác [D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶]enkephalin. Công thức này có nghĩa, đây là enkephalin có vị trí acid amin thứ 2 là D-alanin, vị trí thứ 5 là leucin; còn thêm một acid amin ở vị trí 6 là cystein và được viết tắt là DALCE.

“Peptid opioid” có nghĩa đây là các chất có cấu trúc peptid mà có tác dụng giảm đau gây ngủ. Cũng có thể viết là “Opioid peptid” với ý nghĩa là các opioid có cấu trúc peptid. Trong tiếng Anh, thuật ngữ này được viết là “Opioid peptides”; do đó, khi chuyển ngữ sang tiếng Việt, về nguyên tắc, nên dùng “Peptid opioid”, vì trong tiếng Anh, một danh từ ghép thì chữ chính được để ở vị trí sau; còn trong tiếng Việt thì ngược lại.

Sau đây là một số peptid opioid tổng hợp chính:

- DAMGO: [D-Ala²,MePhe⁴,Gly(ol)⁵]enkephalin
- DPDPE: [D-Pen²,D-Pen⁵]enkephalin
- DSLET: [D-Ser²,Leu⁵]enkephalin-Thr⁶
- DADL: [D-Ala²,D-Leu⁵]enkephalin
- CTOP: D-Phe-Cys—Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂
- FK-33824: [D-Ala²,N-MePhe⁴,Met(O)⁵-ol]enkephalin
- [D-Ala²]Deltorphan I: Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH₂
- [D-Ala²,Glu⁴]Deltorphan II: Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH₂
- Morphiceptin: Tyr-Pro-Phe-Pro-NH₂
- PL-017: Tyr-Pro-MePhe-D-Pro-NH₂
- DALCE: [D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶]enkephalin

3. PHÂN LOẠI CÁC OPIOID THEO WHO

Từ năm 1981, Tổ chức Y tế thế giới (WHO: World Health Organisation), đã xây dựng mã phân loại thuốc theo hệ thống Giải phẫu - Điều trị - Hóa học (Anatomical - Therapeutic - Chemical Code) gọi tắt là mã ATC (ATC code); còn được gọi là chỉ số phân loại theo ATC (ATC Classification Index) cho những thuốc đã được Tổ chức Y tế thế giới công nhận và khuyến khích các nước trên thế giới sử dụng. Các thuốc này thường đã được Cơ quan Quản lý Thực Dược phẩm (FDA: Food and Drug Administration) của Hoa Kỳ chấp nhận.

Từ 1981 đến nay, danh mục phân loại này đã được thay đổi nhiều lần, được biên soạn do Trung tâm hợp tác của WHO về Phương pháp học Thống kê Thuốc (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology), có trụ sở tại Oslo, Na uy (Norway).

Theo cách phân loại này, mỗi thuốc có một mã ATC. Ví dụ, trong danh mục phân loại ban hành tháng 1 năm 2011, morphin có mã ATC là N02AA01. Ký hiệu N (phân loại về giải phẫu) chỉ rằng morphin là thuốc tác dụng trên hệ thần kinh (nervous system). Ký hiệu 02A (phân loại về điều trị) thì 02 chỉ morphin là loại thuốc giảm đau (analgesics); còn A chỉ morphin thuộc nhóm thuốc giảm đau gây ngủ (Opioids), khác với thuốc giảm đau không gây ngủ. Ký hiệu A01 (phân loại về hóa học) thì A chỉ morphin là một alcaloid tự nhiên của thuốc phiện (Natural opium alkaloids); còn 01 là morphin.

Theo cách phân loại này, nhóm các opioid có các mã ATC như sau:

N02A Các opioid (Opioids)

N02AA Các alcaloid tự nhiên của thuốc phiện (Natural opium alkaloids)

- 01 Morphin
- 02 Opium (thuốc phiện chuẩn hóa, bột có 10% morphin, cao 20%, còn 1%)
- 03 Hydromorphon
- 04 Nicomorphin
- 05 Oxycodon
- 08 Dihydrocodein
- 09 Diamorphin

N02AB Dẫn chất phenylpiperidin (Phenylpiperidine derivatives)

- 01 Ketobenidon
- 02 Pethidin
- 03 Fentanyl

N02AC Dẫn chất diphenylpropylamin (Diphenylpropylamine derivatives)

- 01 Dextromoramid
- 03 Piritramid
- 04 Dextropropoxyphen
- 05 Bezitramid

N02AD Dẫn chất benzomorphan (Benzomorphan derivatives)

01 Pentazocin

02 Phenazocin

N02AE Dẫn chất oripavin (Oripavine derivatives)

01 Buprenorphin

N02AF Dẫn chất morphinan (Morphinan derivatives)

01 Butorphanol

02 Nalbuphin

N02AX Các opioid khác (Other opioids)

01 Tilidin

02 Tramadol

03 Dezocin

05 Meptazinol

06 Tapentadol

Các peptid opioid chưa thấy có trong danh mục chỉ số phân loại ATC (ATC index) của WHO ban hành tháng 01 năm 2011.

4. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU THUỐC PHIỆN VÀ ALCALOID THUỐC PHIỆN

Đại diện cổ xưa nhất của nhóm thuốc này là thuốc phiện (nhựa quả của cây thuốc phiện *Papaver somniferum* L.) và các alkaloid của thuốc phiện. Lịch sử dùng thuốc phiện cũng lâu đời như lịch sử của nhân loại.

Tài liệu viết sớm nhất còn lưu lại về việc dùng thuốc phiện là năm 4000 trước công nguyên. Trong tài liệu này, người cổ xưa dùng chữ MAK có nghĩa là “hoa của sự sáng khoái”. Tài liệu của người Assyria cổ vào thế kỷ thứ 7 trước công nguyên đã vẽ hình cây thuốc phiện và ghi rập cách thu nhựa thuốc phiện như thế nào.

Chính thuật ngữ “opium” của Hy Lạp chỉ có nghĩa là “nhựa hoặc dịch” đã được dùng từ thời Hippocrat, Dioscorid, Galen. Các thầy thuốc A Rập biết rất rập thuốc phiện. Các nhà buôn đã mang sang phía Đông vào Trung Quốc. Thầy thuốc Abuali Ibn Sina (980-1037 sau công nguyên) đã có ghi dùng thuốc phiện để chữa ỉa chảy.

Ở châu Âu, thầy thuốc Paracelz (1423-1541) coi thuốc phiện như một “bảo bối” luôn mang theo ở bên mình. Lần đầu tiên, ông đã dùng thuật ngữ Laudanum (có nghĩa là “tuyệt vời”). Tên này cho đến nay vẫn được dùng để chỉ một dạng cồn thuốc phiện tiêu chuẩn hóa gọi là “Laudanum Sydenham”. Khi đó, việc dùng thuốc phiện rộng rãi đến mức mà

Sydenham nói rằng “Không có một thuốc nào dùng có hiệu quả bằng thuốc phiện, cũng như không có một thuốc nào dùng rộng rãi như thuốc phiện”.

Các chế phẩm của thuốc phiện lúc đầu chỉ dùng uống. Đến năm 1656 Christopher Wren mới bắt đầu nghiên cứu dạng tiêm dưới da. Nhưng nói chung đến nửa đầu thế kỷ 19, cách tiêm vẫn chưa được dùng phổ biến.

Việc xác định hoạt chất của thuốc phiện phải trải qua một thời gian khá dài. Ngay từ thế kỷ 17, nhà hóa học Boyle (1626-1691) người Ireland, trong khi chế hóa nhựa thuốc phiện với kali carbonat và rượu, đã lấy riêng ra được một loại chất thô mà ông ta đặt tên là “thuốc phiện mạnh”.

Năm 1803, Droxner ở Paris đã làm lại thí nghiệm của Boyle, ông đã lấy riêng ra được từ thuốc phiện một chất kết tinh có tính chất kiềm, có thể cho tác dụng với acid để tạo thành muối.

Năm 1804, dược sĩ Seguin đưa trình lên Viện hàn lâm Paris một chất kết tinh mà ông ta đã lấy ra được từ thuốc phiện. Ông báo cáo rằng, đây là một chất mới của thực vật. Nhưng khi đó, Viện hàn lâm Paris không chú ý đến chất của Seguin và mãi 10 năm sau mới được công bố công trình này.

Năm 1805, dược sĩ Sertuner ở Đức cũng lấy riêng được trong thuốc phiện một chất kết tinh có kiềm tính mà ông gọi là “Principium somniferum” có nghĩa là “hoạt chất gây ngủ”.

Nhưng các phát minh của Droxner, Seguin và Sertuner đều không có tiếng vang trong thời đó, vì lúc bấy giờ, người ta quan niệm rằng, trong thực vật chỉ chứa các chất trung tính mà thôi như đường, bột, nhựa, keo... chứ không thể chứa một chất có tính chất kiềm được.

Sau khi dược sĩ Scheele người Thụy Điển lấy riêng được trong thực vật một loạt các acid hữu cơ có thể kết tinh được như acid oxalic, acid malic, acid tartaric, acid succinic..., người ta vẫn cho rằng, thực vật chỉ có thể chứa các chất trung tính và các chất acid, chứ không thể chứa các chất có kiềm tính. Người ta cho rằng, sở dĩ các chất mà Droxner, Seguin và Sertuner đã chiết xuất được từ thuốc phiện có kiềm tính là do có lẫn tạp chất, có vậy bản các thuốc thử kiềm trong quá trình chiết xuất thuốc phiện.

Mãi cho tới năm 1817, sau 12 năm nghiên cứu thêm, Sertuner lại giới thiệu một chất mà ông gọi là “Morphium” có tính chất kiềm tương tự như ammoniac phân lập ra được từ thuốc phiện. Khi dùng thuật ngữ “Morphium”, Sertuner đã nghĩ đến Morpheus là tên của thần ngủ và giấc mơ trong thần thoại Hy Lạp.

Lần này, công bố của Sertuner có một tiếng vang lớn trong giới khoa học đầu thế kỷ thứ 19. Nhà bác học Gay-Lussac, lúc đó là chủ bút tờ Tạp chí Hóa học có viết “Việc phát minh ra một chất kiềm gồm có carbon, hydro, oxy và nitơ có tính trung hòa mạnh các acid là rất quan trọng, cho nên chúng tôi vội vàng thông tin ngay cho độc giả. Chúng tôi không do dự có thể nói rằng: Vấn đề phát minh ra chất morphin (Gay-Lussac đổi thuật ngữ Morphium thành ra Morphinum) sẽ mở ra một con đường mới và không bao lâu nữa, chúng ta sẽ hiểu biết sâu sắc các chất độc chứa trong thực vật”.

Dược sĩ Robiquet (1817) còn chứng minh rằng, trong thuốc phiện không chỉ có chất morphin là alcaloid mà còn có thể có nhiều alcaloid khác. Alcaloid là từ chữ “alkaline”

là “kiềm” và “oid” là “kiểu như, giống như”. Robiquet cho rằng, chất kết tinh của Droxner (1803) không phải là morphin mà là chất narcotin, hoặc là hỗn hợp gồm có narcotin và morphin. Đến năm 1832, chính Robiquet đã tìm ra chất codein trong thuốc phiện.

Có thể nói rằng morphin là alcaloid đầu tiên được tìm ra một cách chắc chắn và người có công nhiều nhất trong phát minh này là Sertuner. Chính ông là người sau đó đã tìm ra chất acid meconic và chứng minh được rằng trong thuốc phiện thì morphin tồn tại dưới dạng muối morphin meconat.

Năm 1848, Merck đã chiết được papaverin. Năm 1898 Dresser đã chế ra diacetylmorphin (heroin) từ aspirin và morphin.

Trong thuốc phiện, có khoảng 25 alcaloid với 7 alcaloid chính, có thể chia làm 3 nhóm với 3 khung cấu trúc cơ bản là khung kiểu morphin (gồm có morphin, codein, thebain), khung kiểu apomorphin (gồm papaverin, laudanosin), và khung kiểu berberin (có narcotin, narcein).

Công thức hóa học của morphin như ngày nay mọi người thừa nhận được Gulland và Robinson tìm ra vào năm 1925.

Sau khi chế được morphin ra dạng tinh khiết, người ta đã chế ra dạng morphin tiêm và morphin là thuốc được bào chế ra dạng thuốc tiêm đầu tiên trên thế giới. Những người bị thương trong cuộc nội chiến ở Hoa Kỳ là những người lạm dụng morphin đầu tiên theo đúng ý nghĩa của từ này, dẫn đến có rất nhiều người bị nghiện morphin.

Gần một thế kỷ trước đây, trong lĩnh vực thuốc an thần, trấn tĩnh, người ta mới chỉ biết có các bromid và chloral hydrat, thì morphin là loại thường dùng nhất trong thực tế các bệnh tâm thần và thần kinh. Nhưng hiện nay, morphin không còn được dùng để làm thuốc an thần nữa vì đã có nhiều thuốc khác tác dụng tốt hơn lại không gây nghiện như morphin để thay thế.

5. THỤ THỂ OPIOID

Từ đầu những năm 1970, những nghiên cứu của nhiều tác giả chỉ rằng, morphin và các thuốc giảm đau gây ngủ khác, liên kết với các thụ thể (receptor) đặc hiệu ở hệ thần kinh trung ương gọi là thụ thể opioid (Opioid receptor), qua đó, gây ra các tác dụng dược lý của morphin và các opioid khác.

Từ đó đến nay, thụ thể opioid đã trải qua nhiều tên gọi khác nhau.

5.1. Tên gọi

5.1.1. Thụ thể morphin

Morphin là chất đầu tiên được dùng để nghiên cứu và phát hiện ra loại thụ thể này. Vì thế sau khi phát hiện ra, người ta gọi là “Thụ thể morphin” (morphine receptor hoặc morphinic receptor hoặc receptor for morphine). Ngay sau đó, người ta đã xác định và thấy, các thụ thể này không phải chỉ đặc hiệu cho morphin mà còn đặc hiệu cho các thuốc giảm đau gây ngủ (opioid) nói chung. Tuy nhiên, thuật ngữ “Thụ thể morphin” vẫn còn được một số tác giả dùng cho tới nay, nhất là trong trường hợp dùng morphin để nghiên cứu thụ thể.

5.1.2. Thụ thể thuốc giảm đau gây ngủ

Thụ thể morphin cũng là thụ thể của các thuốc giảm đau gây ngủ. Tuy nhiên do thụ thể này có rất nhiều loại như thụ thể “muy” (μ), thụ thể “kappa” (κ), thụ thể “delta” (δ), thụ thể “sigma” (σ). Trong mỗi loại lại còn chia ra các dưới loại như $\mu_1, \mu_2, \kappa_1, \kappa_2, \kappa_3, \sigma_1, \sigma_2 \dots$. Mặt khác, các thuốc giảm đau gây ngủ khác nhau cũng có cấu trúc khác nhau, nên khi liên kết với thụ thể cũng theo các cách khác nhau. Từ đó dẫn đến có chất tác động theo cách “chủ vận” (agonist), có chất theo cách “đối kháng” (antagonist) và có chất tác động theo cách hỗn hợp vừa chủ vận vừa đối kháng (mixed agonist/antagonist). Thuật ngữ “*Thụ thể thuốc giảm đau gây ngủ*” (narcotic analgesic receptor hoặc receptor for narcotic analgesics) khá dài, nên hiện ít dùng.

5.1.3. Thụ thể opioid

Như ở mục 1.3 đã nêu, các thuốc giảm đau gây ngủ còn được gọi là opioid; do đó, thụ thể của thuốc giảm đau gây ngủ được gọi là “*thụ thể opioid*” (opioid receptor hoặc receptor for opioids). Thuật ngữ này ngắn gọn hơn mà vẫn giữ được đầy đủ ý nghĩa là thụ thể của thuốc giảm đau gây ngủ. Do đó, hiện thường được dùng và trong các tài liệu y học mới xuất bản gần đây trên thế giới, khoảng trên 60% dùng thuật ngữ thụ thể opioid. Vì vậy, trong sách này, chủ yếu xin sử dụng thuật ngữ “Thụ thể opioid”

5.1.4. Thụ thể opiat

Trong các tài liệu y dược mới xuất bản gần đây trên thế giới, khoảng 30% dùng thuật ngữ “*Thụ thể opiat*” (opiate receptor). Cuốn sách của Gavril Pasternak, NXB Humana Press, 2011 với tên sách là “*The opiate receptors*”. Trong cuốn sách này chỉ dùng thuật ngữ “Opiate receptor”. Một cuốn sách khác rất thông dụng là cuốn “Drug information”

đã đề cập đến ở mục 1.4 cũng chỉ dùng thuật ngữ “Opiate receptor”, kể cả khi nêu các thụ thể của các thuốc giảm đau gây ngủ tổng hợp như fentanyl, pentazocin, tramadol.

Bản thân chúng tôi thấy như vậy là không hợp lý, nên đã biên thư hỏi Ban Thư ký của AHFS, thì được trả lời như sau (xin nêu ở đây để bạn đọc tham khảo):

Ban Thư ký thay mặt cho Ban Biên soạn của AHFS cho rằng, các alkaloid thuốc phiện (morphin, codein), các thuốc bán tổng hợp (hydromophon, desomorphin, oxycodon) và các thuốc tổng hợp (fentanyl, pentazocin) đều phải tác động lên thụ thể (receptor) thì mới gây ra được đáp ứng. Các thụ thể này là thụ thể cho các *chất từ thuốc phiện* nên phải gọi là “Opiate receptor”.

Ban Biên soạn không chấp nhận gọi là “Opioid receptor” vì cho rằng chỉ có thể có thụ thể của *chất nhất định nào đó*, chứ không thể có thụ thể của cái gọi là *giống như* hoặc *kiểu như* (ở đây chỉ đề cập đến ý nghĩa về ngôn ngữ, vì opioid là *giống như thuốc phiện* hoặc *kiểu như thuốc phiện*). Các opioid tổng hợp (pentazocin, tramadol) muốn gây ra tác dụng, phải tác động được lên các “Opiate receptor” nhờ cấu trúc không gian của chúng. Do đó, phải gọi là “Opiate receptor”. Và lại cũng chính vì điểm này, các chất tổng hợp (pentazocin, tramadol) tác động lên “Opiate receptor” gây ra được tác dụng giảm đau gây ngủ, nên chúng cũng phải được gọi là “Opiate”. Từ đó, tất cả các chất có tác dụng giảm đau gây ngủ đều gọi là “Opiate”.

Theo chúng tôi, cách giải thích như vậy là chưa thỏa đáng. Thụ thể ở đây là thụ thể cho tất cả những chất có tác dụng giảm đau gây ngủ (morphin, codein, desomorphin, oxycodon, pentazocin, tramadol), cho nên phải gọi là “Opioid receptor” như sách “*The Pharmacological basis of Therapeutics*” của Goodman & Gilman. Nếu Ban Biên soạn của AHFS quan niệm, tất cả những chất tác động lên “Opiate receptor” gây ra được tác dụng giảm đau gây ngủ đều gọi là “Opiates”. Thế thì, các peptid opioid (Opioid peptides) như enkephalin, endorphin tác động lên thụ thể mà các tác giả gọi là “Opiate receptor” cũng gây ra tác dụng giảm đau gây ngủ thì enkephalin, endorphin cũng được gọi là “Opiat” hay sao? Chắc chắn enkephalin không thể gọi là opiat được.

Cũng xin trình bày thêm ở đây, trong thời gian đầu, khi nghiên cứu về các thụ thể có khả năng gây ra đáp ứng giảm đau gây ngủ, các nhà khoa học đã dùng morphin để nghiên cứu. Do đó, đã gọi thụ thể này là “Thụ thể morphin” (receptor for morphine, morphine receptor hoặc morphinic receptor).

Về sau, đã dùng các opiat khác như desomorphin, oxycodon để nghiên cứu thụ thể, nên gọi chung là “Thụ thể opiat” (Opiate receptor). Thuật ngữ “Opiate receptor” đã từng được ưu tiên lưu hành trong một thời gian dài. Về sau thấy rằng, các thụ thể này đặc hiệu cho cả các opioid tổng hợp (pentazocin, tramadol) và cả các peptid opioid (opioid peptides) như enkephalin, endorphin. Vì thế khuynh hướng chung hiện nay, các thụ thể này được chuyển sang gọi là “Thụ thể opioid” (Opioid receptors) ngày càng nhiều. Sách “*The pharmacological basis of therapeutics*” trước đây cũng đã từng dùng thuật ngữ “opiate receptor”, nhưng từ lần xuất bản thứ 10 (2001) đã chuyển sang dùng “opioid receptor”.

5.2. Phân bố thụ thể opioid

Từ cuối năm 1973, thụ thể opioid đã được tìm thấy ở não và tổ chức thể keo Rolando ở tủy sống của động vật có xương sống. Thụ thể opioid nằm chủ yếu ở hệ viền (limbic) là vùng não cảm xúc, vùng dưới đồi (hypothalamus), đồi thị (thalamus), não giữa

(mesencephalon). Đặc biệt thụ thể opioid tập trung nhiều ở trục thần kinh, vùng dẫn truyền và tập hợp cảm giác đau.

Thụ thể opioid có nhiều ở sừng sau tủy sống, nên khi tiêm opioid vào tủy sống sẽ có tác dụng giảm đau, gây tê vùng với liều rất thấp và tránh được tác dụng phụ như buồn nôn, nôn, an thần, ức chế hô hấp so với khi dùng đường toàn thân.

Các thụ thể opioid còn được tìm thấy ở vùng chi phối hành vi (hạnh nhân, hồi hải mã, nhân lục, vỏ não), vùng điều hòa hệ thần kinh thực vật (hành não), điều hòa chức phận nội tiết (lồi giữa).

Ngoài ra, thụ thể opioid còn phân bố ở tủy thượng thân, tổ chức thần kinh chi phối ruột như đám rối Auerbach (Auerbach's plexus), ở hồi tràng, tuyến ngoại tiết dạ dày-ruột, nên các opioid gây ra nhiều tác dụng ở ống tiêu hóa.

5.3. Mô hình cấu trúc thụ thể opioid

Các thuốc giảm đau gây ngủ có ái lực lớn với các thụ thể opioid, nhưng mức độ biểu hiện có khác nhau tùy theo từng chất. Morphin là chất có ái lực rất lớn, trong khi codein liên kết yếu hơn nhiều. Điều đó chứng tỏ có một mối quan hệ giữa tác dụng giảm đau và khả năng liên kết của chất đó với thụ thể opioid.

5.3.1. Mô hình thụ thể opioid theo Crossland (1970)

Người ta đã đề xuất rất nhiều mô hình của thụ thể opioid. Ngay sau khi Gulland và Robinson xây dựng được công thức phân tử của morphin năm 1952, Berkert và Casey (1954) đã phát hiện vai trò có ý nghĩa quan trọng trong mô hình cấu tạo của thụ thể opioid là phải có một tâm để liên kết với nguyên tử N của nhân piperidin trong phân tử morphin hoặc alcaloid thuốc phiện khác có tác dụng giảm đau. Các ông gọi là "tâm anion", cũng là một "tâm hoạt động" của thụ thể opioid.

Portoghese (1965) bằng thực nghiệm đã khẳng định rằng, nguyên tử N có vai trò quan trọng trong việc tạo thành phức hợp thuốc giảm đau gây ngủ và tâm hoạt động của thụ thể opioid.

Crossland (1970) đã xây dựng mô hình cấu trúc của thụ thể opioid. Ông cho rằng, trong cấu trúc của thụ thể opioid phải có những yếu tố sau (hình 1.13):

- Một mặt phẳng kỵ nước để gắn với nhân thơm bằng liên kết Vander-Waals;
- Một tâm anion để liên kết với N amin ba (thường là ở nhân piperidin);
- Một khoang hổng dành cho mạch carbon (thường có 3C) nối nhân thơm với amin ba.

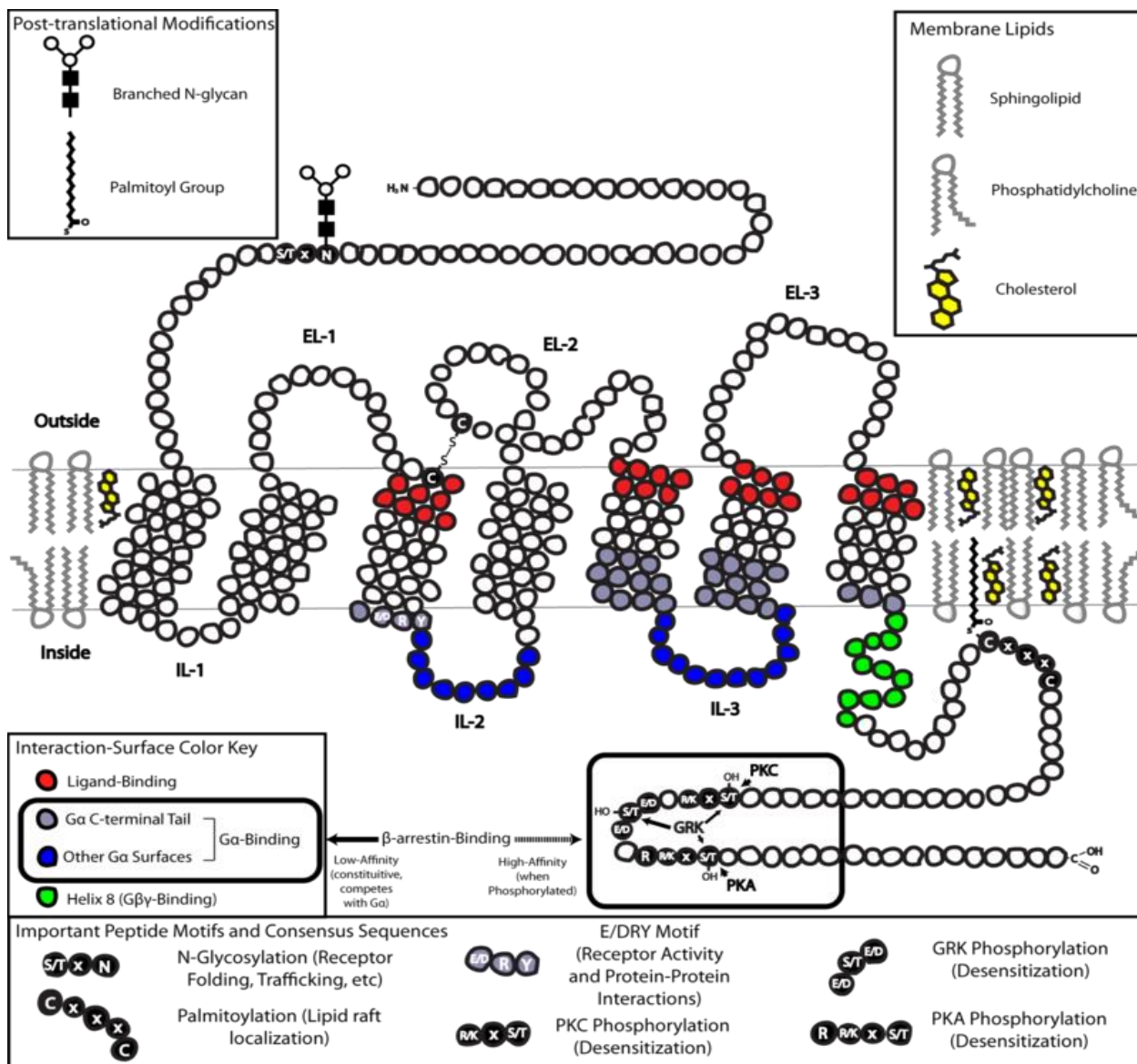
Hình 1.13. Cấu trúc tâm hoạt động của thụ thể opioid theo Crossland

Cấu trúc tâm hoạt động của thụ thể opioid theo Crossland còn rất sơ đẳng, nhưng đã giúp hiểu được nhiều vấn đề về lý luận và thực tế, và cũng đã giúp nhiều cho phương hướng để tổng hợp ra các opioid mới. Hiện nay, hầu hết các nhà bác học cho rằng, thụ thể opioid là “thụ thể có 7 lần xuyên màng” thuộc loại “thụ thể cặp protein G” (G-protein-coupled receptor viết tắt là GPCR), nhưng trong những trường hợp nhất định, để đơn giản vấn đề, người ta vẫn sử dụng mô hình của Crossland.

5.3.2. Mô hình thụ thể cặp protein G

Thụ thể cặp protein G (GPCR) về cấu trúc được đặc trưng bởi một N tận cùng ở ngoài màng (extracellular N-terminus), tiếp đến 7 α -helix tức là 7 vùng xuyên màng (transmembrane domains) được viết tắt là từ TM-1 đến TM-7 (TM là từ chữ transmembrane), nối với 3 vòng cung trong tế bào (intracellular loop được viết tắt IL-1 đến IL-3) và 3 vòng cung ngoài tế bào (extracellular loop được viết tắt EL-1 đến EL-3), và cuối cùng là C tận cùng ở trong tế bào (intracellular C-terminus).

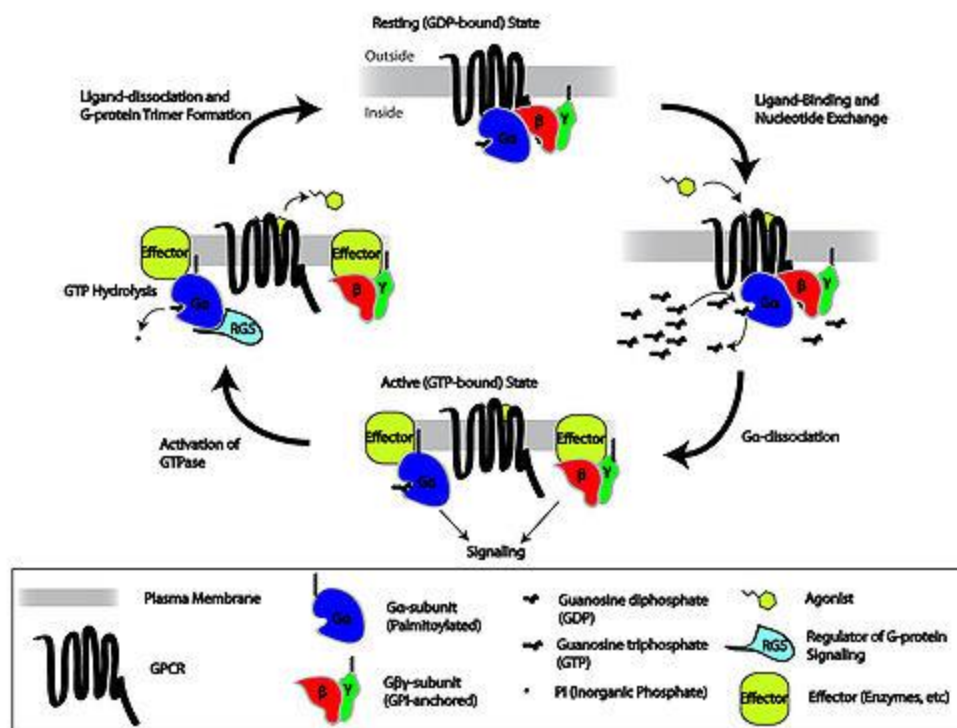
Bố trí của GPCR có cấu trúc không gian như một cái thùng hình trụ với 7 helix xuyên màng tạo thành một khoang với màng tương (plasma membrane). Ligand (có người chuyên ngữ là “phối tử” là chất liên kết với thụ thể để tạo ra hiệu ứng sinh học) như hormon, chất dẫn truyền thần kinh, thuốc. Trong trường hợp thụ thể opioid thì ligand là một chất chủ vận opioid (opioid agonist). Ligand thường gắn vào EL-2, nhưng cũng có thể gắn vào EL khác hoặc chuỗi N tận cùng ở ngoài tế bào hoặc các điểm gắn ở các TM-3, TM-5, TM-6, TM-7 (các vòng tròn màu đỏ), tùy theo cấu trúc của ligand để gây ra các đáp ứng sinh học (hình 1.14).



Hình 1.14. Cấu trúc của thụ thể cặp protein G (GPCR)

Protein G có 3 tiểu đơn vị (subunit) là $G\alpha$, $G\beta$ và $G\gamma$. Bình thường 3 tiểu đơn vị này liên kết với nhau và gắn với thụ thể ở phía trong màng (hình 1.15). Vị trí gắn là các hình tròn màu xám, các hình tròn màu tím và các hình tròn màu xanh; trong đó ở hình 1.15, tiểu đơn vị $G\alpha$ ở phía bên trái, còn các tiểu đơn vị $G\beta$ và $G\gamma$ liên kết với nhau chặt chẽ hơn, nên có thể viết gọn là $G\beta\gamma$ gắn vào phía bên phải của tiểu đơn vị $G\alpha$. Toàn bộ protein G gắn vào thụ thể lệch về phía các vòng tròn màu xanh (hình 1.14). Chuỗi C-tận cùng có

một chỗ đóng khung hình chữ nhật (hình 1.14) là vùng có ái lực cao khi được phosphoryl hóa.



Hình 1.15. Cơ chế hoạt động của thụ thể cặp protein G

Ở trạng thái nghỉ của thụ thể cặp protein G (GPCR), 3 tiểu đơn vị của protein G liên kết với nhau và gắn với thụ thể ở phía trong màng tương (hình vẽ phía trên của hình 1.15). Khi ligand (agonist) gắn vào tâm gắn của thụ thể ở phía ngoài màng tương sẽ tạo nên sự trao đổi nucleosid, các phân tử GDP có trong tiểu đơn vị $G\alpha$ (to màu tím) được phosphoryl hóa thành GTP (hình vẽ bên phải của hình 1.15) làm phân ly protein G.

Tiểu đơn vị $G\alpha$ tách ra và chuyển dịch về bên trái, tác động lên cơ quan hiệu quả (effector) như kênh ion Na^+ , Ca^{++} , K^+ , enzym... để gây ra đáp ứng (hình vẽ phía dưới của hình 1.15). Tiểu đơn vị $G\beta\gamma$ (2 tiểu đơn vị vẫn liên kết với nhau $G\beta$ màu đỏ và $G\gamma$ màu xanh) cũng được hoạt hóa nên cũng tác động với cơ quan hiệu quả để gây ra đáp ứng.

Ngay sau khi tạo ra được đáp ứng, GTPase được hoạt hóa, thủy phân GTP thành GDP và phosphat vô cơ (hình vẽ bên trái của hình 1.15). Ligand được tách ra khỏi thụ thể và chất điều hòa tín hiệu protein G (regulator of G-protein signaling: RGS) kéo $G\alpha$ liên kết với $G\beta\gamma$ để protein G với 3 tiểu đơn vị trở lại trạng thái nghỉ ban đầu.

5.4. Các nhóm thụ thể opioid

Hệ thống thần kinh trung ương có nhiều nhóm thụ thể opioid. Các nhóm thụ thể opioid chính là “muy” (μ), delta (δ) và kappa (κ). Mỗi nhóm lại chia ra các phân nhóm (típ) dựa vào khả năng liên kết của các opioid vào thụ thể opioid tương ứng, như thụ thể muy lại có μ_1, μ_2, μ_3 ; thụ thể delta lại có δ_1, δ_2 , thụ thể kappa lại có $\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$. Ngoài ra, còn có thụ thể sigma (σ), thụ thể epsilon (ϵ). Nhưng chỉ mới có một số típ được nghiên cứu nhiều hơn. Bảng 1.3 trình bày tác động và tính chọn lọc của các opioid ở các thụ thể opioid khác nhau.

Bảng 1.3. Tác động và tính chọn lọc của các opioid ở các thụ thể opioid khác nhau
(Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of Therapeutics*, trang 524)

Các opioid	Các típ thụ thể opioid			
	μ	δ	κ_1	κ_3
<i>Thuốc (kể cả peptid tổng hợp)</i>				
Morphin	+++		+	+
Methadon	+++			
Etorphin	+++	+++	+++	+++
Levorphanol	+++		NA	+++
Fentanyl	+++			
Sufentanil	+++	+	+	
DAMGO	+++			+
Butorphanol	P	NA	+++	NA
Buprenorphin	P	NA	--	NA
Naloxon	---	-	--	--
Naltrexon	---	-	---	--
CTOP	---			-
Diprenorphin	---	--	---	---
β -Funaltrexamin	---	-	++	NA
Naloxonazin	---	-	-	-
Nalorphin	---		+	+++
Pentazocin	P		++	+
Nalbuphin	--		++	++
Naloxon benzoylhydrazon	---	-	-	+++
Bremazocin	+++	++	+++	++
Ethylketocyclazocin	P	+	+++	+++
U50.488			+++	
U69.593			+++	
Spiradolin	+		+++	
nor-Binaltorphimin	-	-	---	-
Naltrindol	-	---	-	-
DPDPE		++		
[D-Ala ² ,Glu ⁴]deltorphin		++		
DSLET	+	++		
<i>Các peptid opioid nội sinh</i>				
Met-enkephalin	++	+++		
Leu-enkephalin	++	+++		
β -endorphin	+++	+++		
Dynorphin A	++		+++	NA

Dynorphin B	+	+	+++	NA
□-Neoeendorphin	+	+	+++	NA

Ghi chú:

Tác dụng của thuốc trên các típ thụ thể tương ứng dùng ký hiệu: +: chủ vận; -: đối kháng (số lượng ký hiệu chỉ cường độ); P: chủ vận một phần; NA: xác định chưa đủ; ô trắng: chưa xác định được; DAMGO, CTOP, DPDPE, DSLET: xem mục 2.4.5. Kết quả trong bảng chủ yếu nghiên cứu trên động vật, nhưng có thể ngoại suy cho người với sự thận trọng. β -Funaltrexamin và Naloxonazin là các chất đối kháng μ không hồi phục; còn β -Funaltrexamin là chất chủ vận κ hồi phục được.

5.5. Phân loại về giải phẫu và chức năng tác dụng của thụ thể opioid

Thụ thể mu (μ)

Thụ thể này, lúc đầu thấy có ái lực gắn mạnh với morphin nên đặt tên là mu (μ) (từ chữ cái đầu của morphin theo chữ Hy Lạp cổ). Các opioid có tác dụng giảm đau tương tự morphin dùng trong lâm sàng đều có tác dụng chọn lọc tương đối trên thụ thể μ . Nhiều peptid opioid nội sinh có ái lực cao với thụ thể μ như β -endorphin, dynorphin A, enkephalin.

Tác dụng: Thụ thể μ gây tác dụng giảm đau (ở tủy sống là μ_2 , trên tủy sống là μ_1), gây ức chế hô hấp (μ_2), gây táo bón do làm giảm nhu động ruột (μ_2), gây sảng khoái và co đồng tử.

Thụ thể kappa (κ)

Dynorphin A là opioid nội sinh của thụ thể κ_1

Tác dụng: Thụ thể κ gây tác dụng giảm đau (ở tủy sống là κ_1 , trên tủy sống là κ_3). Vai trò của κ_2 còn chưa rõ. Về tâm lý, không gây sảng khoái như thụ thể μ mà gây hiệu quả bồn chồn giống loạn tâm thần, mất định hướng, mất nhân cách.

Thụ thể delta (δ)

Endorphin là opioid nội sinh của thụ thể δ .

Tác dụng: Thụ thể δ gây tác dụng giảm đau (ở tủy sống là δ_2 , mạnh hơn δ_1 ở trên tủy sống). Các tác dụng khác còn chưa rõ.

Các thuốc có tác dụng ưu tiên trên một loại thụ thể opioid, nhưng khi dùng liều cao đều có tác dụng trên cả các thụ thể opioid khác.

Sau đây là phân loại các típ của thụ thể opioid và tác dụng trên mô hình động vật (Bảng 1.4).

Bảng 1.4. Phân loại các thụ thể opioid và tác dụng trên mô hình động vật
(Pasternak, 1993. Theo sách đã dẫn, trang 525)

Tác động	Các thụ thể	Chất chủ vận	Chất đối kháng
Giảm đau			
Trên tủy sống	$\mu_1, \kappa_3, \rho_1, \rho_2$	Giảm đau	Không tác dụng
Ở tủy sống	μ_2, κ_1, ρ_2	Giảm đau	Không tác dụng
Hô hấp	μ_2	Giảm	Không tác dụng
Tiêu hóa	μ_2, κ	Giảm nhu động	Không tác dụng
Loạn tâm thần	κ	Tăng	Không tác dụng
An thần	μ, κ	Tăng	Không tác dụng
Lợi tiểu	κ_1	Tăng	-
Điều hòa hormon			
Prolactin	μ_1	Tăng giải phóng	Giảm giải phóng
Hormon tăng trưởng	μ_2 và/hoặc ρ	Tăng giải phóng	Giảm giải phóng
Chất dẫn truyền thần kinh			
Acetylcholin	μ_1	Ức chế giải phóng	-
Dopamin	μ_2, ρ	Ức chế giải phóng	-

5.6. Nhân dòng phân tử các loại thụ thể opioid

Để hiểu rõ bản chất của các loại thụ thể opioid, nhiều tác giả đã tiến hành nhân dòng phân tử (molecular cloning) của các thụ thể opioid. Năm 1993, Yasuda et al. đã xác định trình tự acid amin của thụ thể ρ và thụ thể κ nhân dòng của chuột nhắt trắng; còn Chen et al. xác định trình tự acid amin của thụ thể μ nhân dòng của chuột cống trắng. So sánh các thụ thể này thấy có tới 65% trình tự các gốc acid amin giống hệt nhau hoặc tương tự.

Theo Wang et al. (1994), Knapp et al. (1994) và Mansson et al. (1994), trình tự các acid amin tương tự nhau chủ yếu là ở các vòng cung trong màng tương và các vùng xuyên màng I, II, III, V và VII. Trình tự các acid amin khác nhau nhiều là ở đoạn N tận cùng ngoài màng, các vòng cung ngoài màng, vùng xuyên màng IV và cả ở đoạn C tận cùng ở trong màng.

VI. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA CÁC OPIOID

6.1. Tác dụng trung ương của các opioid

Đại diện tiêu biểu và cũng là chất được nghiên cứu nhiều nhất của thuốc giảm đau gây ngủ là morphin. Tác dụng của morphin trên hệ thần kinh trung ương có đặc điểm là gây ức chế một số cấu trúc não, nhưng lại kích thích một số cấu trúc khác. Ví dụ như ở người, các trung tâm bị ức chế là trung tâm đau, trung tâm ho, trung tâm hô hấp; còn trung tâm bị kích thích là trung tâm nôn, kích thích dây thần kinh phế vị (vagus nerve) gây co đồng tử, chậm nhịp tim.

Đối với trẻ em, morphin làm mất ngủ, gây hưng phấn não, tăng phản xạ tủy do kích thích tế bào Renshaw, gây nôn, làm tăng tác dụng của thuốc gây co giật. Trẻ mới đẻ hoặc còn bú rất nhạy cảm với morphin, nên tuyệt đối cấm dùng. Chỉ dùng liều rất nhỏ đã có thể gây ngừng hô hấp và tử vong.

6.1.1. Tác dụng giảm đau

Morphin và các opioid cùng loại có tác dụng giảm đau mạnh. Khi dùng morphin, các trung tâm ở não vẫn hoạt động, nhưng cảm giác đau đã mất, chúng tỏ tác dụng giảm đau có tính chất chọn lọc, khác với thuốc ngủ là chỉ hết đau, khi các trung tâm ở vỏ não đã bị ức chế.

Morphin và các opioid ức chế tất cả các “điểm then chốt” trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương như tủy sống, hành tủy, đồi thị và vỏ não, vì ở đó có nhiều thụ thể opioid. Như vậy, vị trí tác động của các opioid chủ yếu nằm ở hệ thần kinh trung ương. Tuy vậy, đã có những công trình nghiên cứu cho thấy có các thụ thể của morphin ở cả mô ngoại biên, ở ổ khớp, bạch cầu và đại thực bào. Mật độ các thụ thể opioid ở ngoại biên tuy ít, nhưng tăng lên nhiều khi mô bị viêm hoặc bị chấn thương.

Tác dụng giảm đau tăng theo liều. Khi dùng liều cao quá dẫn đến mất linh cảm và hôn mê, nhưng nhiều khi hô hấp bị ức chế dẫn đến tử vong trước khi mất linh cảm.

Tác dụng giảm đau của morphin được tăng cường khi phối hợp với các thuốc an thần kinh. Morphine làm tăng tác dụng của thuốc tê.

Về cơ chế, tác dụng giảm đau của morphin và các opioid cùng loại là do:

- Làm tăng ngưỡng đau. Đối với những kích thích bình thường đã có thể gây cảm giác đau thì nay do ngưỡng đau tăng, nên có thể không cảm nhận được đau.
- Làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau, nên giảm cảm nhận đau.
- Có cả tác dụng ức chế cả kích thích thần kinh trung ương, nhưng tác dụng giảm đau là do tác dụng ức chế.
- Ức chế hệ thần kinh trung ương và cơ trơn qua thụ thể μ ở sừng sau tủy sống. Liều cao, tác động cả trên thụ thể delta ρ và kappa (κ).

- Cũng đã chứng minh opioid có tác dụng ức chế si náp thần kinh. Ở trước si náp, tác dụng ức chế làm đóng kênh calci, nên giảm dẫn truyền thần kinh. Ở sau si náp, tác dụng ức chế làm mở kênh kali gây ưu cực hóa, làm thay đổi các hệ dẫn truyền thần kinh acetylcholin, adrenalin, serotonin, dopamin, làm mất tác dụng gây đau của chất P.

Sau đây là so sánh tác dụng giảm đau của một số opioid (bảng 1.5).

Bảng 1.5. So sánh tác dụng giảm đau của một số opioid

Tên opioid	Đường dùng	Liều (mg)	Thời gian tác dụng (h)	Nửa đời trong huyết tương (h)	Ghi chú khác
Morphin	tb, dd	10	4-5	2	
	u	60	4-7		
Heroin	tb, dd	5	4-5	0,5	1
	u	60	4-5		
Hydromorphon	tb, dd	1,3	4-5	2-3	
	u	7,5	4-6		
Oxymorphon	tb, dd	1	4-6	2-3	
	tt	5	4-6		
Levorphanol	tb, dd	2	4-5	12-16	2
	u	4	4-7		
Methadon	tb	10	4-5	15-40	2
	u	20	4-6		
Pethidin	tb, dd	75	3-5	3-4	3
	u	300	4-6		
Fentanyl	tb	0,1	1-2	3-4	4
Codein	tb	130	4-6	2-4	5
	u	200	4-6		
	u	10-20*			
Hydrocodon	u	5-10**	4-5	4	5, 6
	u	5-10*			
Dihydrocodein	u	32**	4-5	4	5, 6
Oxycodon	u	5-10**	4-5	-	
Propoxyphen	u	65**	4-6	6-12	5
Buprenorphin	tb	0,4	4-5	5	7
	dl	0,8	5-6		
Pentazocin	tb, dd	30-60	4-6	4-5	7, 8, 9

	u	180	4-7		
Nalbuphin	tb	10	4-6	2-3	6, 7
Butorphanol	tb	2	4-6	2,5-3,5	6, 7

Ghi chú:

Liều và thời gian tác dụng, theo Foley, 1985

Đường dùng: tb: tiêm bắp; dd: tiêm dưới da; u: uống; tt: đặt trực tràng; dl: đặt dưới lưỡi

Liều: * liều uống chống ho; **liều để giảm đau mức độ vừa (không so với 10 mg morphin)

Ghi chú khác:

- 1: Cấm sản xuất và nhập ở Hoa Kỳ
- 2: Có thể có tác dụng tích lũy khi dùng lặp lại
- 3: Dùng thận trọng vì tổn thương thận do tích lũy các chất chuyển hóa độc
- 4: Hiện có chế phẩm dùng qua da để giảm đau
- 5: Thường dùng uống để trị đau mức độ vừa
- 6: Ở Hoa Kỳ thường dùng phối hợp với thành phần khác
- 7: Có thể gây triệu chứng cai nghiện ở những người nghiện các chất chủ vận à
8. Có thể gây kích ứng mạnh ở chỗ tiêm
- 9: Có thể gây loạn tâm thần ở liều cao.

6.1.2. Tác dụng gây sáng khoái

Morphin và các opioid cùng loại có tác dụng làm cho trạng thái tinh thần được thanh thản, thư giãn, thoải mái, gây sáng khoái, mất buồn rầu, mất lo lắng, mất bồn chồn căng thẳng, mất sợ hãi, mất cảm giác đói. Opioid làm tăng trí tưởng tượng, gây trạng thái lạc quan, nhìn màu sắc thấy đẹp, nghe tiếng động thấy dễ chịu, thậm chí có những giấc mơ đẹp. Vì vậy, opioid dễ gây nghiện. Cả những người nghiện cũng cảm nhận được các tác dụng trên. Tuy nhiên, ở người dùng morphin lần đầu tiên, có thể thấy cảm giác khó chịu, căng thẳng và không thoải mái.

6.1.3. Tác dụng an thần gây ngủ

Morphin làm giảm hoạt động tinh thần nên có tác dụng an thần và gây ngủ. Với liều cao, có thể gây mê và làm mất tri giác. Ngược lại, ở liều thấp (1-3 mg) có thể gây hưng phấn, làm cho mất ngủ, nôn, phản xạ tủy tăng.

Sự xuất hiện tác dụng an thần gây ngủ sau khi dùng morphin là đặc trưng cho nhiều loại động vật như chó, thỏ, chuột lang, chuột cống trắng, người; nhưng ở mèo, chuột nhắt trắng, loài nhai lại, cá và ngựa thì lại thấy trạng thái kích thích, hoạt động vận động tăng. Morphin gây “*con điên morphin*” ở mèo, biểu hiện bằng mèo nhảy vọt, nhảy dựng đứng người lên và bị kích động rất mạnh khi tiêm s.c. 20 mg/kg morphin hydrochlorid.

6.1.4. Tác dụng trên thân nhiệt

Morphin và các opioid khác có tác dụng trên vùng dưới đồi làm mất thăng bằng cơ chế điều nhiệt làm thân nhiệt giảm nhẹ. Tuy nhiên, nếu dùng liều cao và kéo dài sẽ gây tăng thân nhiệt. Như vậy là tùy theo liều, morphin có thể làm tăng thân

nhiệt hoặc làm giảm thân nhiệt, có lẽ do tỷ lệ các chất nội sinh là endorphin, serotonin và dopamin được giải phóng ra quyết định.

6.1.5. Những thay đổi điện sinh lý học

Khi nghiên cứu thực nghiệm trên động vật, đã xác định được những khác nhau về tác dụng của morphin và các opioid cùng loại trên hoạt động sinh điện của não ở các cấu trúc não khác nhau của các loài động vật khác nhau.

Dafny và Burks (1977) thấy những thay đổi về biên độ của điện thế ở liềm đen (substantia nigra) và nhân đuôi (nucleus caudatus), cũng như thấy các nhóm sóng biên độ cao (như biên độ khi ngủ) trong hoạt động điện sinh học tự nhiên sau khi dùng morphin.

Ovcharov et al. (1980) đã nghiên cứu trên mèo và thấy những thay đổi hoạt động điện sinh học của não và nhân hạnh nhân (nucleus amygdalae) là nhân đáp ứng khi có những kích thích phản đồng nhịp (desynchronisation), kéo dài chu kỳ kích thích và rút ngắn thời gian phục hồi biên độ để tiếp đến chu kỳ kích thích thứ hai. Đó là do ở mèo, các thuốc opioid lại gây nên trạng thái kích thích và hoạt động vận động tăng lên.

6.1.6. Tác dụng trên đồng tử

Triệu chứng đặc trưng khi bị ngộ độc morphin là co đồng tử (myosis). Khi dùng morphin ở liều điều trị, đồng tử rất nhạy với ánh sáng và thậm chí ở nơi rất tối vẫn thấy đồng tử hơi co. Ở những con chó đã cắt bỏ não rồi thì sẽ không thấy co đồng tử sau khi dùng morphin, tức là không xuất hiện tác dụng này nữa. Điều đó chứng tỏ co đồng tử là do tác dụng trung ương.

Opioid gây co đồng tử là do kích thích các thụ thể mu (μ) và kappa (κ) trên trung tâm dây thần kinh III. Liều độc gây co rất mạnh, đồng tử chỉ còn nhỏ như đầu đinh ghim. Đây là dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán phân biệt với nhiễm độc do các thuốc ức chế thần kinh khác.

Cùng với co đồng tử, nhãn áp thường giảm đi. Những chất đối kháng với tác dụng này của morphin là atropin và diethylamid của acid lyserginic. Khi morphin ức chế trung tâm hô hấp đến mức bị ngạt thở (asphyxia) thì đồng tử giãn ra. Trong con nghiệm, đồng tử giãn là dấu hiệu “đói morphin”.

6.1.7. Tác dụng ức chế hô hấp

Một đặc trưng của các thuốc giảm đau gây ngủ là ức chế trung tâm hô hấp. Dưới ảnh hưởng của morphin, nhịp thở giảm đi nhiều hơn so với độ sâu của thở. Thể tích một lần thở thường giảm, nhưng ở những liều nhất định có thể tăng lên. Thể tích hít thở trong một phút bao giờ cũng giảm, mặc dù thể tích một lần thở có thể tăng là do số nhịp thở trong một phút giảm.

Sau khi dùng opioid, hô hấp có thể đều hoặc không đều, nhưng thời gian thở ra của một lần thở cũng như tổng thời gian thở ra trong một phút bao giờ cũng tăng. Các hiện tượng trên xảy ra khi dùng liều cao và đôi khi cả ở liều điều trị.

Đối với các opioid, liều giảm đau tương đương nhau thì mức độ ức chế hô hấp thường cũng tương đương nhau. Ở liều morphin cao hơn, lại xuất hiện thêm cả tác dụng trầm cảm, ủ rũ do giấc ngủ kéo đến.

Ở trẻ mới đẻ và trẻ còn bú, trung tâm hô hấp rất nhạy cảm với morphin và các opioid khác. Morphin qua được hàng rào rau thai, hàng rào máu não. Vì vậy, cấm dùng morphin và các opioid cho người có thai hoặc trẻ em. Khi dùng cho người có thai, opioid ảnh hưởng đến sức lớn, sự trưởng thành, sự thích nghi của thai. Do đó, trẻ thường bị đẻ non, bị suy dinh dưỡng. Mặt khác, trẻ có thể bị rối loạn về hành vi, mất ngủ, nôn, ỉa chảy, do thuốc tác động vào trực dưới đồi-tuyến yên.

Sau khi dùng morphin, phân áp CO₂ ở tuần hoàn phế nang tăng lên. Điều này xảy ra trước khi tốc độ của sự hoạt động hô hấp hoặc dung tích sống giảm.

Cơ chế tác dụng của các thuốc giảm đau gây ngủ trên hô hấp vẫn còn chưa thật sáng tỏ. Trong lĩnh vực này đã có các báo cáo của Ma Chuan Chen và Waldman (1963) và Waldman (1969). Các tác giả này đã xác định rằng, morphin ức chế cả các noron thở ra, cả các noron hít vào, nhưng các noron thở ra bị ức chế mạnh hơn. Điều này cho cơ sở để giả thiết rằng, ở vùng trung tâm hô hấp trong cấu tạo lưới của thân não có 2 hệ khác nhau, một hệ phản ứng với những thay đổi về nồng độ CO₂ trong tế bào; và một hệ khác phản ứng với các xung động phản xạ tới trung ương. Theo các tác giả trên, các thuốc giảm đau gây ngủ tác động theo cả hai cơ chế. Tổng hợp các tác dụng trên hô hấp là làm giảm hoạt tính của các tế bào thần kinh (noron) hít vào.

Hiện nay đã xác định được, các opioid tác dụng trên thụ thể μ_2 ở hành tủy, làm trung tâm này giảm nhạy cảm với tác dụng kích thích của CO₂ nên cả tần số và biên độ hô hấp đều giảm. Khi hô hấp bị ức chế, nếu chỉ cho thở oxy ở nồng độ cao có thể gây ngừng thở.

6.1.8. Tác dụng trên trung tâm ho

Morphin và các opioid gây ức chế trung tâm ho. Tác dụng này được cho là do tác dụng trực tiếp của thuốc trên trung tâm ho ở hành não (medulla oblongata). Snyder (1977) cho rằng, tác dụng giảm ho của morphin là do thuốc tương tác với các thụ thể opioid phân bố ở vùng trung tâm ho.

6.1.9. Tác dụng trên trung tâm nôn

Sau khi dùng morphin hoặc các opioid với liều tương đương 15 mg morphin tiêm dưới da, khoảng 40% bệnh nhân buồn nôn và 15% bị nôn. Đây là một trong những tác dụng phụ không mong muốn khi dùng các thuốc này.

Tác dụng gây nôn là do thuốc kích thích trực tiếp lên thụ thể hóa học (chemoreceptor) ở vùng postrema của hành não (medulla oblongata). Khi dùng liều cao, thuốc ức chế trung tâm này, nên cũng không còn nôn nữa.

Buồn nôn và nôn không phải là dấu hiệu không mong muốn của tất cả các bệnh nhân, mà những người nghiện coi hiện tượng buồn nôn là một điềm báo, trước khi đến giai đoạn sáng khoái và dễ thở.

Tác dụng gây nôn còn thấy ở cả một số loài động vật như mèo và chó. Những người dùng morphin hoặc opioid mà không thấy nôn hoặc buồn nôn, thường dễ bị nghiện hơn.

6.1.10. Sự cương cứng của hệ cơ

Khi dùng morphin, một số opioid hoặc các peptid opioid sẽ thấy trương lực của các cơ lớn của cơ thể tăng lên, gây ra trạng thái cứng đờ (catalepsy), làm tăng cương cứng dương vật. Tác dụng này có thể là do ảnh hưởng của chúng trên tùy sống, cũng như do tương tác của chúng với các thụ thể opioid ở thể vân (corpus striatum) (Havemann và Kuschynsky, 1982). Có tác giả cho đó là do tác dụng giao thoa với các thụ thể ở nhân xám trung ương của hệ dopamin và hệ GABA (gamma amino-butyric acid) và do kích thích thụ thể kappa (κ) làm giải phóng dopamin.

6.2. Tác dụng ngoại vi của các opioid

Khi dùng morphin, từ các nang chứa (depo) histamin trong dưỡng bào (mastocyte) và trong bạch cầu ưa base (basophilus), histamin sẽ được giải phóng gây ra các biểu hiện tác dụng của nó trên hệ tim mạch, hệ tiêu hóa và các tuyến nội tiết.

6.2.1. Tác dụng trên hệ tim mạch

Morphin ít ảnh hưởng trên cơ tim, nhưng do làm cho catecholamin nội sinh được giải phóng tăng lên (Vasco et al., 1966) nên thực tế morphin làm thay đổi sự chuyển hóa cơ tim, dẫn đến trong một số trường hợp có tác dụng tốt khi suy thất trái. Morphine không gây những thay đổi trên điện tim đồ, nhưng đôi khi có thể thấy chậm nhịp xoang (sinus bradycardia) là do kích thích đối giao cảm trung ương.

Morphin và các opioid khác làm giảm khả năng điều hòa hệ tim mạch khi cơ thể có những thay đổi trạng thái, do đó, có thể xảy ra tụt tim mạch thể đứng (collapsus orthostaticus), đặc biệt là khi tiêm thuốc vào tĩnh mạch. Trong các trường hợp này, sẽ thấy mạch các chi giãn nở ra (máu ở đó tăng lên đến 30-40%), huyết áp ở đó thực tế không thay đổi.

Các opioid gây giãn mạch da, nên làm cho da mặt, da cổ và da nửa thân phía trên đỏ và ngứa. Cơ chế của tác dụng này không thể được giải thích chỉ bằng sự giải phóng histamin, vì các thuốc kháng histamin H_1 chỉ phong bế được một phần (Eckendorf & Oech, 1960), trong khi naloxon ức chế được hoàn toàn. Cơ chế thực là vì trương lực thần kinh giảm do tác dụng trung ương của morphin.

Theo Snyder (1977), trụ tim mạch thể đứng sau khi tiêm tĩnh mạch morphin phụ thuộc vào tương tác của morphin với các thụ thể opioid ở nhân đơn độc (nucleus solitarius). Bình thường, các opioid không gây nên những thay đổi thực chất về tần số tim.

6.2.2. Tác dụng trên đường tiêu hóa

Morphin làm giảm trương lực và nhu động của cơ trơn ruột, nhưng lại làm tăng sự co của cơ thắt (sphincter). Do đó, phân trong ruột bị giữ lại và gây ra táo bón. Sự tái hấp thu nước và điện giải qua thành ruột tăng do phân bị giữ lại trong ruột lâu, cũng đóng một vai trò quan trọng gây táo bón.

Morphin và các opioid khác làm giảm tiết acid hydrochloric của dịch dạ dày, làm giảm trương lực của dạ dày và trương lực của phần đầu tá tràng. Trương lực ruột già cũng giảm, nhu động ruột giảm. Tác dụng này của morphin được dùng để điều trị ỉa chảy nặng. Morphin và các opioid giống morphin làm giảm tiết dịch ruột, giảm tiết cả dịch mật, dịch tụy và làm chậm sự tiêu hóa thức ăn nên ăn kém.

Trương lực của cơ tròn hậu môn và cơ Oddi tăng. Cơ Oddi co thắt mạnh nên có thể gây ra cơn đau mật. Tuy nhiên, tác dụng trên đường mật thì thất thường và không phải tất cả các bệnh nhân đều có biểu hiện. Ở đây, atropin chỉ đối kháng một phần tác dụng gây co thắt của morphin. Nalorphin là một chất đối kháng của morphin làm mất co thắt hoàn toàn.

Cơ chế tác dụng của morphin và các dẫn chất của morphin trên đường tiêu hóa còn chưa thật rõ. Tuy nhiên, cơ chế mà gần như mọi người đều thừa nhận là tác dụng của thuốc trên đám rối thần kinh Auerbach (Auerbach's plexus) ở hồi tràng.

6.2.3. Tác dụng trên cơ trơn phế quản

Trên các cơ tròn và cơ trơn khác, morphin và các opioid kiểu morphin làm tăng trương lực, tăng co bóp cơ khí phế quản nên có thể làm xuất hiện cơn hen trên người có hen. Tác dụng này của thuốc biểu hiện mạnh hơn ở người bị hen phế quản hoặc viêm phế quản co thắt (bronchitis spasticus). Tác dụng co thắt phế quản của morphin là do trương lực dây thần kinh phế vị (nervus vagus) tăng, đồng thời do thuốc giải phóng ra histamin.

6.2.4. Tác dụng trên tử cung

Morphin làm chậm quá trình chuyển dạ và gây rối loạn quá trình hô hấp của thai nhi. Những nghiên cứu tác dụng ở liều điều trị cũng chứng tỏ, thuốc làm kéo dài thời gian chuyển dạ, nhưng không thấy có rối loạn trong sự co bóp tử cung. Trong khi oxytocin gây tăng co bóp tử cung, thì morphin lại làm cho sự tăng co bóp tử cung do oxytocin trở lại bình thường.

6.2.5. Tác dụng trên hệ tiết niệu

Morphin làm tăng trương lực của niệu quản (ureter) và cơ bàng quang, làm tăng co thắt cơ tròn bàng quang, nên gây ra khó đái.

Morphin có tác dụng chống bài niệu, có thể là do sự thoái biến của hormon chống bài niệu giảm dưới tác dụng của morphin (Grawford & Pinkham, 1955). Tác dụng chống bài niệu xảy ra cả khi tiêm một lượng morphin rất nhỏ vào nhân trên thị (nucleus supraopticus) ở vùng dưới đồi. Điều đó chứng tỏ có sự tham gia của vùng dưới đồi (hypothalamus) vào tác dụng này.

6.2.6. Tác dụng trên chuyển hóa

Morphin và các opioid khác làm giảm oxy hóa, giảm dự trữ base, gây tích lũy acid trong máu. Vì vậy, mặt người nghiện thường bị phù, móng tay và môi thâm tím.

6.2.7. Tác dụng trên hệ nội tiết

Morphin và các opioid khác tác động ngay tại vùng dưới đồi, ức chế hormon giải phóng hormon hướng sinh dục (GnRH: gonadotropin-releasing hormone) và yếu tố giải phóng hormon hướng vỏ thượng thận (CRF: corticotropin-releasing factor), do đó, làm giảm hormon kích hoàng thể (LH: luteinizing hormone), hormon kích nang (FSH; follicle stimulating hormone), hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH: adrenocorticotropic hormone), hormon kích giáp trạng (TSH: thyreo-stimulating hormone) và beta-endorphin. Nhưng thuốc lại làm tăng tiết adrenalin, kèm theo hàm lượng glucose huyết cũng tăng tương ứng. Tác dụng này là do morphin kích thích giao cảm và có thể bị phong bế khi dùng các thuốc tiêu hủy adrenalin (adrenolytic) hoặc cắt bỏ tuyến thượng thận (adrenalectomia) (Vassaile, 1966).

Khi tiêm dưới da cho chuột cống trắng cái, morphin làm tăng hàm lượng prolactin trong máu. Tác dụng này có thể là do morphin có khả năng làm tăng hoạt tính của các noron serotonin hoặc làm giảm hoạt tính các noron dopamin. Các thụ thể opioid có tham gia vào cơ chế điều hòa sự tiết prolactin. Morphin và các opioid nội sinh là những chất kích thích quan trọng sự giải phóng prolactin (Grandison et al., 1980).

Morphin có thể gây tăng glucose huyết với mức độ vừa phải ở người. Nhưng ở một số loài động vật, morphin làm tăng glucose huyết khá mạnh. Đa số các nhà nghiên cứu cho rằng, tác dụng trên glucose huyết là do morphin tác động trên vùng dưới đồi (hypothalamus).

Morphin ức chế sự giải phóng hormon giáp trạng là do thuốc can thiệp vào quá trình tạo thành hormon kích giáp trạng ở tuyến yên.

Các opioid kích thích thụ thể mu (μ) làm tăng tiết hormon chống bài niệu (ADH: antidiuretic hormone), trong khi chất chủ vận của thụ thể kappa (κ) lại làm giảm tiết ADH, gây lợi niệu.

6.3. Liều gây ra một số tác dụng dược lý của các dẫn chất morphin

Các dẫn chất của morphin có rất nhiều tác dụng dược lý. Đã xác định được liều gây ra tác dụng gây co giật, tác dụng giảm đau, tác dụng kích thích, tác dụng gây nôn, tác dụng gây trầm cảm và tác dụng ức chế hô hấp của 18 dẫn chất của morphin (bảng 1.6).

Bảng 1.6. Liều gây ra một số tác dụng dược lý của các dẫn chất morphin

Alcaloid base	LD50 (mg/kg)	Td gβy co giật (mg/kg)	Td giảm đau (mg/kg)	Td kóch thích (mg/kg)	Td gβy nụn (mg/kg)	Td gβy trầm cảm (mg/kg)	Td ức chế hư hấp (mg/kg)
Morphin	531	531	0,75	0,57	0,22	6,75	0,15
Codein	241	161	8,04	8,04	>16,0	36,1	1,3
Dionin	136	122	7,66	17,0	>8,5	42,6	0,48
ô-Isomorphin	890	-	0,80	0,89	0,13	22,2	0,15
Isocodein	589	589	13,0	13,0	-	58,9	1,5
β-Isomorphin	324	324	10,1	9,26	4,63	74,0	2,14
Allopseudocodein	267	178	13,3	26,7	>13,3	80,1	-
ó-Isomorphin	>2000	-	7,09	7,09	1,77	>133	2,36
Pseudocodein	1780	-	17,8	22,2	4,45	89,1	48,0
Monoacetylmorphin	293	180	0,18	0,18	>0,18	0,9	-
Heterocodein	72	65	0,48	0,32	>2,40	1,40	0,016
Dilaudid	84	67	0,17	0,17	0,08	0,88	0,011
Dicodid	86	47	1,28	0,86	>2,56	4,20	0,08
Desomorphine	104	104	0,08	0,16	-	0,32	0,012
THDM	221	-	0,62	1,86	>6,20	14,0	-
Metopon	25	25	0,07	0,10	0,07	3,0	0,011
EDMN	27	22	0,17	0,09	0,17	2,01	0,021
Eucodal	426	426	1,34	0,89	>0,89	1,34	0,10

Ghi chỳ: Td là Tác dụng

THDM là Tetrahydrodesoxymorphin

EDMN là Ethyldihydromorphinon

VII. CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRỌNG VÀ TƯƠNG TÁC

7.1. Chỉ định

Trước khi nêu các chỉ định của opioid, cần chú ý là opioid dễ gây quen thuốc và nghiện thuốc. Để tránh quen thuốc và nghiện thuốc, cần tuân thủ một số nguyên tắc sau:

- Xác định mục đích điều trị trước khi bắt đầu dùng opioid. Chỉ dùng thuốc khi đã có chẩn đoán xác định, vì dùng thuốc sẽ gây ra giảm đau và sáng khoái làm giảm hoặc mất các triệu chứng của bệnh.
- Phải giới hạn dùng liều tối thiểu.

- Khi điều trị đau, nhất là đau mạn tính, nên chọn loại thuốc chỉ gây triệu chứng cai nghiện nhẹ khi ngừng thuốc.
- Thường xuyên đánh giá xem có cần thiết phải tiếp tục dùng thuốc không. Nên ngừng thuốc hoặc chuyển thuốc khác có lợi hơn.
- Trước khi dùng opioid, cần cân nhắc các câu hỏi: Dùng thuốc cho ai? Vì sao phải dùng? Có thật cần dùng không? Khi nào cần? Dùng theo đường dùng nào? Liều tối thiểu cần thiết là bao nhiêu?

Các opioid thường dùng nhất trong những trường hợp sau:

7.1.1. Giảm đau

Đau cấp tính có thể nghiên cứu trên thực nghiệm được, nhưng đau mạn tính thì chỉ có thể nghiên cứu trên người bệnh vì chưa có mô hình thực nghiệm thích hợp để nghiên cứu đau mạn tính.

Đau mạn tính được đặc trưng bằng rối loạn giấc ngủ, tăng tính kích thích, mất cảm giác ngon miệng, chán ăn, ức chế tinh thần-vận động, trầm uất. Đau cấp tính thường thấy tăng hoạt động tim, tăng huyết áp, giãn đồng tử, bồn chồn lo lắng, kích thích vận động.

Theo Stenbach (1981), hàm lượng serotonin ở não có thể là cơ sở của những triệu chứng đau cấp và đau mạn tính. Chính serotonin cũng là nguyên nhân xuất hiện rối loạn giấc ngủ.

Nguy hại chính khi điều trị lâu dài các opioid là nghiện thuốc. Vì vậy, khi đau lâu thì không nên dùng opioid ngay từ đầu. Chỉ dùng trong những trường hợp đau sau:

- Đau nhiều, đau dữ dội cấp tính.
 - Đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác.
 - Đau sau chấn thương, đau sau phẫu thuật.
 - Đau ở thời kỳ cuối của bệnh.
 - Đau cho những bệnh không thể chữa được như ung thư giai đoạn cuối.
- Trong những trường hợp này, opioid được dùng coi như biện pháp cuối cùng để làm giảm đi trạng thái khốn khổ của bệnh nhân.
- Cơn đau gan, đau thận, viêm tụy cấp. Trong những trường hợp này, thuốc chỉ có tác dụng giảm triệu chứng đau.
 - Theo quy định, không được kê đơn cho dùng thuốc quá 7 ngày. Tuy nhiên, đau ở thời kỳ cuối của bệnh hoặc đau cho những bệnh không chữa khỏi được như ung thư thời kỳ cuối, có thể dùng morphin quá 7 ngày.

7.1.2. Trong sản khoa

Opioid được dùng trong sản khoa khi đẻ quá vất vả. Trong chuyển dạ có thể dùng opioid để giảm đau, nhưng không được dùng trong trường hợp nghi đẻ non. Để giảm đau trong sản khoa, phải dùng liều thấp vừa phải để tránh ức chế hô hấp cho trẻ sơ sinh.

7.1.3. Phối hợp khi gây mê và tiền mê

Thuốc được dùng rất rộng rãi trong phẫu thuật. Trong nhiều trường hợp, opioid được dùng trong tiền mê, trước khi phẫu thuật. Dùng trước phẫu thuật sẽ làm giảm sự căng thẳng thần kinh cho bệnh nhân và tăng cường tác dụng của thuốc mê hoặc thuốc tê.

Thông thường, opioid được dùng phối hợp với thuốc hủy hệ acetylcholin như atropin, buscolysin hoặc thuốc an thần. Dùng phối hợp như vậy, một mặt làm giảm các tác dụng phụ không mong muốn như ức chế hô hấp, tăng chảy nước bọt, buồn nôn; mặt khác, tăng cường được tác dụng giảm đau.

Trong gây mê hiện đại, Laborit et al. (1968) và Huguenhard (1966) đã dùng opioid để “bảo vệ thần kinh thực vật”, tránh gây ra stress khi can thiệp phẫu thuật. Theo các tác giả, ức chế cấu tạo lưới (formatio reticularis) và ức chế hệ phản ứng với adrenalin bằng opioid, không chỉ tăng cường tác dụng giảm đau của opioid mà còn ức chế được phản ứng stress. Các tác giả đã dùng thêm thuốc an thần (neuroleptic) và thuốc kháng histamin.

Janssen (1967) đã dùng phối hợp thuốc an thần với opioid để gây mê và gọi là phương pháp “giảm đau an thần” (neuroleptanalgesia). Phương pháp này vừa đạt được yêu cầu gây mê, nhưng nhận thức vẫn còn giữ được, các hoạt động vận động bị ức chế, đạt được các trạng thái lãnh đạm về cảm xúc và giảm đau trung ương.

Phối hợp thường nhất là dùng droperidol, một thuốc an thần (major tranquiliser) hoặc còn gọi là thuốc chống loạn thần (antipsychotic) thuộc dẫn chất butyrophenon (giống như haloperidol, bromperidol) với fentanyl, một opioid thuộc dẫn chất piperidin. Chế phẩm phối hợp được gọi là talamonal. Droperidol trong talamonal không chỉ gây ra tác dụng an thần mà còn chống lại một số tác dụng phụ không mong muốn của fentanyl. Chế phẩm phối hợp này có tác dụng gây mê ngắn.

Tuy nhiên, droperidol lại cũng có thể được xếp vào loại thuốc mê. Như vậy, sự phối hợp fentanyl với droperidol cũng là phối hợp của một opioid với thuốc mê.

7.1.4. Phù phổi cấp

Phù phổi cấp thể nhẹ và thể vừa cũng là một chỉ định của morphin và opioid. Đặc biệt là phù phổi cấp do suy thất trái, do bệnh van tim hoặc tăng huyết áp không có tổn thương cũ ở phổi. Trong những trường hợp như vậy, do morphin gây co thắt phế quản, nên cần phối hợp với một thuốc giãn phế quản.

7.1.5. Nhồi máu cơ tim

Trong nhồi máu nặng, opioid không chỉ làm giảm đau mà còn làm bệnh nhân yên tâm. Mặc dù chính morphin gây ra sự giải phóng catecholamin khi hệ thần kinh trung ương bình thường, nhưng lại ức chế sự tiết catecholamin khi bị đau hoặc sợ sệt, qua đó, lại làm giảm công năng tim (Murphee, 1971).

7.1.6. Ho

Opioid có tác dụng giảm ho, nhưng ít dùng vì đã có những thuốc giảm ho tốt hơn và dùng an toàn hơn. Thường dùng khi bị ho dai dẳng ở giai đoạn cuối của ung thư phổi.

7.2. Chống chỉ định

- Trẻ em dưới 5 tuổi
- Phụ nữ trong thời kỳ mang thai hoặc nuôi con bú
- Triệu chứng đau bụng cấp chưa rõ nguyên nhân
- Suy hô hấp
- Suy gan nặng
- Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ
- Hen phế quản vì opioid gây co thắt cơ trơn phế quản
- Phù phổi cấp thể nặng (trụy mạch, nhịp thở Cheyne-Stokes)
- Ngộ độc các chất gây ức chế hô hấp như ngộ độc rượu, barbiturat, carbon oxid
- Trạng thái co giật
- Đang dùng các chất ức chế MAO (monoaminoxidase)
- Dị ứng với thuốc

7.3. Thận trọng

- Cần dùng opioid với liều nhỏ nhất có tác dụng, không dùng nhiều lần, kéo dài để tránh nghiện. Ngừng thuốc đột ngột sau khi dùng một đợt kéo dài sẽ xuất hiện hội chứng cai nghiện.
- Cần thận trọng với một số đối tượng như người cao tuổi, người suy gan, suy thận, thiếu năng tuyến giáp, suy thượng thận, người có bệnh tiết niệu - tiền liệt (nguy cơ bí đái), bệnh nhược cơ, bệnh huyết áp thấp.
- Thuốc làm giảm sự tỉnh táo, nên không được lái xe hoặc vận hành máy.
- Nhiều opioid gây phản ứng dương tính khi xét nghiệm doping trong thể thao.
- Buồn nôn và nôn có thể khắc phục bằng cách tiêm dưới da 0,25-0,5 mg atropin. Nếu không khắc phục được, phải thay bằng thuốc khác dung nạp tốt hơn.
- Phải chuẩn bị các biện pháp hỗ trợ hô hấp để khắc phục vì suy hô hấp dễ xảy ra.
- Đau do sỏi thận hoặc sỏi mật không nên dùng opioid đơn thuần vì thuốc làm tăng nguy cơ co thắt. Cần phối hợp với một thuốc chống co thắt.
- Nếu xảy ra táo bón trong một thời gian dài là do thuốc làm giảm nhu động ruột. Cần dùng thuốc nhuận tràng loại kích thích nhu động ruột như bisacodyl hoặc natri picosulfat.
- Hiện tượng ngứa da xảy ra ở một số người là do sự giải phóng histamin từ dưỡng bào do thuốc tác động trên thụ thể m₁ (à), cần dùng thuốc kháng histamin để khắc phục.

- Bí đái có thể khắc phục bằng naloxon, nhưng khi đó, tác dụng giảm đau cũng mất. Do đó, trước hết nên dùng carbacholin, nếu không giải quyết được mới dùng naloxon.

7.4. Tương tác thuốc

- Cấm phối hợp với thuốc ức chế MAO (monoaminoxidase) vì có thể gây trụy tim mạch, tăng thân nhiệt, hôn mê và tử vong. Chỉ được dùng sau khi đã ngừng thuốc ức chế MAO được 15 ngày.
- Các thuốc vừa chủ vận, vừa đối kháng opioid như buprenorphin, nalbuphin, pentazocin làm giảm tác dụng giảm đau của morphin vì ức chế cạnh tranh với thụ thể opioid.
- Các thuốc chống trầm cảm loại ba vòng (amitriptilin, imipramin), kháng histamin H₁ dẫn chất phenothiazin (promethazin, alimemazin), các barbiturat, benzodiazepin, rượu, clonidin làm tăng tác dụng ức chế thần kinh của morphin, gây ra ức chế hô hấp rất nguy hiểm. Đặc biệt nguy hiểm là phối hợp morphin với rượu, thậm chí chỉ những liều morphin rất nhỏ (0,3-0,4 mg) khi phối hợp với rượu cũng có thể gây chết người.
- Dùng morphin phối hợp với LSD (lisergic diethylamid) sẽ xuất hiện triệu chứng độc gây chết động vật thí nghiệm. Đó là do tác dụng hiệp đồng của các thuốc làm tăng hàm lượng serotonin ở não.

VIII. NHIỄM ĐỘC CẤP

Nhiễm độc cấp thường do tự tử hoặc dùng quá liều. Không có liều độc chung vì mức độ cảm thụ rất khác nhau theo từng cá thể. Với methadon, liều uống 40-60 mg sẽ gây ra nhiễm độc cấp; với morphin, liều uống là trên 120 mg hoặc tiêm là trên 30 mg sẽ gây ra buồn ngủ, trạng thái mê mẫn; liều cao hơn sẽ hôn mê và có thể dẫn đến tử vong. Tuy nhiên, người nghiện, có thể dùng liều rất cao cũng không bị nhiễm độc.

8.1. Biểu hiện nhiễm độc

Ba dấu hiệu đặc hiệu của ngộ độc opioid là:

- Hôn mê (coma)
- Đồng tử co nhỏ, còn như đầu đinh ghim
- Ức chế hô hấp mạnh (nhịp thở rất chậm, xen kẽ ngừng thở, tím tái).

Huyết áp lúc đầu bình thường, sau giảm dần, thân nhiệt hạ, da lạnh, cơ nhẽo (có thể làm trể hàm, tụt lưỡi, lưỡi đẩy lên khí quản). Trẻ em có thể bị co giật. Chết là do suy hô hấp. Khi suy hô hấp, đồng tử sẽ giãn dần.

Nhìn chung ngoài các dấu hiệu của nhiễm độc cấp, các opioid có rất nhiều tác dụng phụ có hại như buồn nôn, nôn, nhận thức lơ mơ, có cảm giác khó chịu, táo bón, áp lực đường mật tăng gây cơn đau mật.

Có ngoại lệ là ở một số bệnh nhân lại mất ngủ chứ không phải buồn ngủ.

Hiện tượng dị ứng do opioid là hiện tượng thường gặp, đặc biệt là nhân viên y tế khi tiếp xúc với opioid. Biểu hiện là mề đay hoặc các thể ban da khác.

8.2. Xử trí

- Thẩm tách lọc máu không có tác dụng vì thể tích phân bố lớn.
- Điều trị triệu chứng và hồi sức tăng cường ở đơn vị cấp cứu chuyên khoa.
- Hỗ trợ hô hấp: Dùng thuốc kích thích hô hấp, thở carbogen, hô hấp nhân tạo.
- Loại bỏ thuốc khỏi đường tiêu hóa nếu thấy còn có hiệu quả:
 - o Gây nôn sớm khi còn có thể nôn được và khi thuốc còn ở dạ dày.
 - o Rửa dạ dày 15 phút một lần đến khi không còn phản ứng của thuốc.
 - o Thụt bằng natri sulfat, thụt đại tràng.
 - o Uống tanin, dung dịch kali permanganat, than hoạt, sữa, nếu thấy cần.
- Dùng thuốc đối kháng opioid đặc hiệu là naloxon. Có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, tốt nhất là truyền chậm vào tĩnh mạch. Nên bắt đầu từ liều thấp 0,4 mg (ở người nghiện tăng thêm 0,2 mg). Sau 1-2 phút, nhịp thở tăng, nếu huyết áp thấp sẽ dần trở về bình thường, bệnh nhân tỉnh dần. Nếu không thấy tác dụng, dùng liều bổ sung như trên cho đến tổng liều không quá 20 mg. Thời gian tác dụng của naloxon kéo dài 1-2 giờ. Vì morphin có tác dụng kéo dài hơn, nên phải theo dõi bệnh nhân ít nhất 4 giờ sau liều naloxon cuối cùng để đảm bảo không tái phát các triệu chứng ngộ độc. Tác dụng đối kháng của naloxon nhiều khi lại quá mức, gây ra hô hấp nhanh hơn bình thường, thượng thận giải phóng catecholamin gây ra tăng huyết áp, tăng nhịp tim, loạn nhịp tim, phù phổi. Nếu xảy ra co giật, thường là do thiếu oxy, cần cho thở oxy, tiêm tĩnh mạch benzodiazepin và nếu còn co giật thì có thể dùng barbiturat hoặc propofol. Theo dõi điện tim liên tục.
- Trong trường hợp chính người nghiện bị ngộ độc, việc điều trị bằng naloxon phải tiến hành rất thận trọng vì sẽ xuất hiện triệu chứng cai nghiện. Những triệu chứng này có thể còn tai hại hơn và khó có thuốc thuốc nào có thể khắc phục được. Trong những trường hợp này, chỉ được dùng liều nhỏ chất đối kháng opioid làm cho trung tâm hô hấp đỡ bị ức chế, lại cũng không gây nên các triệu chứng cai nghiện.

IX. QUEN THUỐC VÀ NGHIỆN THUỐC

9.1. Quen thuốc

Thuật ngữ “quen thuốc” (tolerantia; tiếng Anh: tolerance; tiếng Pháp: tolérance) có người gọi là “dung nạp thuốc” được dùng để chỉ tính nhạy cảm của cơ thể giảm đi đối với tác dụng của một thuốc khi dùng lặp lại thuốc đó. Kết quả là, để thu được một tác dụng cần thiết như lần trước thì phải dùng một liều cao hơn.

Morphin và các opioid là những thuốc dễ gây quen thuốc. Khi dùng nhiều lần với liều điều trị thì hiệu quả sẽ giảm dần. Để có thể có hiệu quả như ban đầu thì phải tăng liều. Nếu dùng liều cao với khoảng cách ngắn, quen thuốc sẽ xuất hiện nhanh. Để giảm sự quen thuốc, phải dùng liều thấp và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc dài hơn.

Trong các tác dụng của morphin và các opioid, có những tác dụng rất dễ quen thuốc là giảm đau, sáng khoái, an thần, ức chế hô hấp, nôn và buồn nôn; tác dụng quen thuốc kém

hơn là chậm nhịp tim; còn tác dụng không hoặc khó quên thuốc là co đồng tử, táo bón, co giật.

Người quen thuốc có thể dùng morphin với liều gấp 10-20 lần liều ban đầu và cao hơn nhiều so với người bình thường. Ví dụ về tác dụng ức chế hô hấp, với người không quen thuốc, liều 60 mg morphin có thể làm ngừng hô hấp; nhưng với người quen thuốc, liều 20000 mg dùng trong khoảng 2-3 giờ vẫn chưa thấy dấu hiệu ức chế hô hấp có ý nghĩa. Tác dụng gây sáng khoái và ức chế hô hấp sẽ trở lại vài ngày sau khi ngừng thuốc, nhưng tác dụng gây nôn thì phải nhiều tháng sau.

Trên động vật, hiện tượng quen thuốc với morphin thấy rất rõ trên tác dụng giảm đau và trạng thái cứng đờ (catalepsy) ở chuột cống trắng hoặc hoạt động tăng vận động ở chuột nhắt trắng.

Mức độ quen thuốc của các opioid khác nhau cũng khác nhau. Methadon lâu quen thuốc hơn và mức độ quen thuốc cũng thấp hơn so với morphin. Tuy nhiên, có hiện tượng quen chéo giữa các thuốc opioid.

Cơ chế gây quen thuốc của các opioid

Một cơ chế gây quen thuốc của các opioid được nhiều người thừa nhận là như sau: Khi dùng opioid ngoại sinh (ví dụ morphin) từ ngoài vào, morphin cùng với peptid opioid nội sinh tác động trên thụ thể opioid, ức chế giải phóng một số chất trung gian hóa học, ức chế adenylat cyclase làm giảm tổng hợp AMP vòng (AMP_c) là “người truyền tin thứ hai” trong tế bào. Nhờ đó, gây ra các tác dụng của opioid. Khi dùng morphin lặp đi lặp lại, cơ thể sẽ phản ứng bằng cách giảm sản xuất peptid opioid nội sinh, vì vậy liều morphin sau đòi hỏi phải cao hơn trước để có đáp ứng như cũ. Đó là hiện tượng quen thuốc opioid.

9.2. Nghiện thuốc

Các thuốc thuộc nhóm này có đặc trưng là nếu dùng lâu sẽ gây nghiện; vì vậy, không được kê đơn cho dùng thuốc quá 7 ngày. Khi dùng opioid ngoại sinh lâu sẽ làm cho đáp ứng của thụ thể opioid giảm và cơ thể giảm sản xuất peptid opioid nội sinh. Sự thiếu hụt peptid opioid nội sinh làm cho người dùng phải phụ thuộc vào opioid dùng từ ngoài vào, thường là loại tác động trên thụ thể μ . Đó là nghiện thuốc.

9.2.1. Biểu hiện ở người nghiện

- Rối loạn về tâm lý, nói điếu, lười biếng, ít chú ý vệ sinh thân thể.
- Triệu chứng thực thể: táo bón, co đồng tử, mất ngủ, chán ăn nên sút cân, thiếu máu, run, già trước tuổi.
- Khả năng đề kháng kém nên dễ bị chết vì các bệnh truyền nhiễm.

9.2.2. Hội chứng cai nghiện

Khi bị nghiện, nếu ngừng thuốc sẽ xuất hiện một số triệu chứng đặc trưng gọi là “hội chứng cai nghiện” (triệu chứng cai nghiện) hoặc “hội chứng thiếu thuốc” hoặc “hội chứng đói thuốc” như sau: chảy nước mắt, chảy nước mũi, vã mồ hôi, ngáp, ớn lạnh, nổi da gà, thờ nhanh, sốt, giãn đồng tử, loạn cảm giác (paresthesia), đau cơ, đau xương (có cảm giác dòì bò), đau bụng, ỉa chảy, nôn, vật vã, căng thẳng thần kinh, mất ngủ, có lúc lại trầm

cảm, có thể rối loạn tuần hoàn, đau thắt ngực. Khi dùng thuốc, mọi triệu chứng đều hết ngay.

Thời gian khởi phát, cường độ và độ dài của hội chứng cai nghiện phụ thuộc vào loại opioid dùng, thường phụ thuộc vào nửa đời của thuốc trong huyết tương. Với morphin ($t/2 = 2$ giờ) hoặc heroin ($t/2 = 0,5$ giờ), triệu chứng của hội chứng cai nghiện thường bắt đầu xuất hiện vào 6-10 giờ sau khi dùng liều thuốc cuối cùng, mạnh nhất sau 36-72 giờ rồi giảm dần. Sau 1-2 tuần, phần lớn các dấu hiệu đều mất, nhưng một số triệu chứng có thể còn tồn tại tới hàng tháng tùy theo từng cá thể (như ngáp, đau cơ, mất ngủ).

Với meperidin (pethidin) ($t/2 = 3-4$ giờ), hội chứng cai nghiện mạnh nhất trong vòng 24 giờ, trong khi với methadon ($t/2 = 27$ giờ) là vài ngày và kéo dài tới 2 tuần, cường độ của các triệu chứng cai nghiện cũng nhẹ hơn. Vì vậy, methadon được dùng làm thuốc cai nghiện morphin và heroin.

9.2.3. Cơ chế của nghiện

Cơ chế của việc nghiện opioid cho đến nay vẫn còn chưa biết thật đầy đủ. Tuy nhiên cũng đã có một số giả thuyết:

- Có giả thuyết cho rằng, khi dùng lâu dài opioid từ ngoài vào làm cho cơ thể giảm sản xuất peptid opioid nội sinh. Sự thiếu hụt peptid opioid nội sinh làm cho cơ thể phải lệ thuộc vào opioid ngoại lai và gây ra nghiện thuốc.

- Một số chuyên gia đã xác định được vai trò của catecholamin trong các quá trình này (Freedman et al, 1961; Herz & Blasig, 1974); còn một số khác, lại đề cập đến sự tham gia của acetylcholin (Merali et al., 1974). Một số lớn các công trình khoa học khác lại nhấn mạnh đến vai trò của serotonin trong sự phát triển của quen thuốc và nghiện thuốc (Haubrich & Blacke, 1973; Samanin et al., 1980).

Khi dùng opioid ngoại lai, opioid ức chế các noron noradrenalin vùng nhân lục (locus ceruleus). Khi ngừng opioid, các noron noradrenalin được thoát ức chế gây ra triệu chứng cường giao cảm như nôn, chuột rút, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp là một số biểu hiện của hội chứng cai nghiện. Vì thế sẽ rất hiệu quả nếu dùng clonidin, một thuốc chủ vận chọn lọc α_2 -adrenalin trên thần kinh trung ương, làm giảm tác dụng cường giao cảm nên khắc phục được một số biểu hiện của hội chứng cai.

- Lại cũng có những bằng chứng về ý nghĩa của các chất trung gian loại hai, đặc biệt là AMP vòng (AMP_v) trong quá trình phát triển của nghiện opioid (Takemori, 1974). Các opioid ngoại lai trên thực nghiệm, ức chế adenylat cyclase ở màng tế bào thần kinh nên làm giảm tổng hợp AMP vòng, nhưng lại kích thích guanylat cyclase làm tăng tổng hợp GMP vòng (GMP_v) làm đảo ngược tỷ lệ GMP_v/AMP_v . Cơ thể phải phản ứng bằng cách tăng tổng hợp AMP vòng, kể cả giảm tổng hợp peptid opioid nội sinh. Khi ngừng thuốc đột ngột (mất morphin ngoại sinh) sẽ gây ra sự mất cân bằng mới dẫn đến hội chứng cai nghiện (thiếu morphin). Đây là cơ sở của việc cai nghiện bằng châm cứu. Châm cứu tác động vào các huyết để kích thích sự tiết peptid opioid nội sinh.

- Gần đây, một giả thuyết mới (Auriacombe et al, 1990) cho rằng, khi dùng opioid ngoại lai kéo dài sẽ gây rối loạn tổng hợp opioid nội sinh. Cơ thể thấy không cần thiết phải sản xuất ra β -endorphin (peptid có 31 acid amin) mà lại sinh

ra các peptid có 26 hoặc 27 acid amin. Các peptid này vẫn liên kết với thụ thể, nhưng không gây ra đáp ứng, lại còn cạnh tranh với các opioid nội sinh hoặc opioid ngoại lai khác.

9.2.4. Cai nghiện opioid

Để cai nghiện, người nghiện cần được cách ly, kết hợp giữa lao động chân tay với tâm lý liệu pháp và dùng thuốc. Nếu người nghiện quyết tâm thì chỉ cần quyết tâm cũng có thể cai được, nhưng thực tế thì việc cai nghiện rất khó khăn và những người đã cai được cũng dễ bị nghiện lại. Những biện pháp nêu dưới đây chỉ là hỗ trợ để người nghiện có thể vượt qua được các phản ứng của hội chứng cai nghiện. Biện pháp nào thì vẫn phải có quyết tâm của người nghiện, dùng tâm lý liệu pháp, kết hợp cách ly và lao động chân tay.

Phương pháp dùng methadon

Methadon là opioid có tác dụng kéo dài, nửa đời trong huyết tương tới 8-59 giờ. Methadon được dùng để cai nghiện vì phản ứng của hội chứng cai nghiện ít mãnh liệt khiến người nghiện dễ chịu đựng hơn khi giảm hoặc ngừng thuốc. Tùy theo từng cá thể, ngày đầu có thể dùng 10-40 mg, nên dùng liều thấp nhất chịu đựng được sau khi đã ngừng dùng thuốc gây nghiện ít nhất 10 giờ. Khi người nghiện đã ổn định không còn các triệu chứng cai thuốc trong 2-3 ngày thì giảm liều methadon hàng ngày hoặc 2 ngày 1 lần. Mức giảm mỗi lần thường là 20%, có khi phải từ từ hơn. Liều duy trì có khi phải kéo dài đến 9-12 tháng, rồi ngừng hẳn.

Phải kết hợp dùng các thuốc chữa triệu chứng thông thường như chống bồn chồn vật vã bằng benzodiazepin hoặc thuốc an thần khác, chống đau bằng các thuốc giảm đau không steroid như aspirin, paracetamol, dùng loperamid để chống ỉa chảy.

Phương pháp dùng clonidin

Như trên đã trình bày, clonidin có tác dụng ức chế được nhiều biểu hiện của hội chứng cai nghiện, nên có thể dùng trong cai opioid. Clonidin thường được dùng 0,1 mg/lần, ngày 2 lần (tối đa 0,4 mg/ngày) trong 3-4 tuần.

Phương pháp châm cứu

Mục đích của châm cứu là châm vào các huyệt để kích thích giải phóng peptid opioid nội sinh, thay thế cho việc ngừng dùng opioid ngoại lai. Nhưng phương pháp này cũng chỉ có tác dụng ở một mức độ nhất định.

Dùng thuốc hướng thần.

Dùng liệu pháp tâm lý, cách ly, kết hợp lao động.

Dùng các bài thuốc cổ truyền.

X. DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA CÁC OPIOID

Dược động học của các opioid khác nhau thì khác nhau. Dưới đây xin nêu dược động học của một số chất điển hình. Đó là morphin, một opioid thông dụng nhất; pethidin, một opioid đại diện cho các opioid dùng uống là chủ yếu và fentanyl, đại diện cho opioid thường dùng tiêm.

10.1. Hấp thu

Morphin dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở tá tràng, cũng hấp thu dễ qua niêm mạc trực tràng, nhưng sự chuyển hóa lần đầu (first pass metabolism) ở gan rất mạnh nên sinh khả dụng kém, khi uống chỉ bằng 17-33% khi tiêm. Ngoài dùng uống, morphin còn được dùng tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm ngoài màng cứng, tiêm vào khoang dưới màng nhện và đặt trực tràng.

Tác dụng giảm đau tối đa đạt được trong vòng 60 phút sau uống, 20-60 phút sau đặt trực tràng, 50-90 phút sau tiêm dưới da, 30-60 phút sau tiêm bắp và 20 phút sau tiêm tĩnh mạch. Tác dụng giảm đau có thể kéo dài đến 7 giờ.

Pethidin hấp thu được qua đường tiêu hóa, cũng bị chuyển hóa lần đầu qua gan nhưng kém hơn morphin. Khoảng 50% thuốc đến được đại tuần hoàn khi uống. Thuốc hấp thu tốt qua trực tràng. Trong khi đó, sự hấp thu pethidin khi tiêm vào cơ mông kém hơn so với khi tiêm vào cơ delta.

Fentanyl hấp thu rất kém qua ruột, nhưng lại hấp thu tốt qua da, qua niêm mạc miệng, mũi, qua đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 100 μ g để gây mê, tác dụng xuất hiện sau vài phút và kéo dài 30-60 phút. Nếu tiêm bắp, tác dụng xuất hiện sau 7-15 phút và kéo dài 1-2 giờ.

Sinh khả dụng khi ngậm trong miệng hoặc đặt dưới lưỡi có thể đạt khoảng 50%. Các tác dụng giảm đau, an thần, giải lo xuất hiện sau 5-15 phút, đạt tới đỉnh sau 20-50 phút và kéo dài 1-2 giờ. Thuốc cũng hấp thu tốt qua niêm mạc mũi khi xịt.

10.2. Phân bố

Morphin được phân bố ở khắp các mô trong cơ thể, nhưng nhiều hơn là ở thận, gan, phổi, lách, một ít ở não và cơ. Morphine có thể thâm nhập tốt vào tủy sống sau khi tiêm ngoài màng cứng hoặc tiêm vào khoang dưới màng nhện. Khi tiêm vào khoang dưới màng nhện, thuốc vào máu chậm nên tác dụng kéo dài.

Dạng morphin liposom giải phóng chậm có sinh khả dụng (AUC) không thay đổi, nhưng thời gian đạt tác dụng tối đa chậm hơn, nồng độ đỉnh thấp hơn, nhưng thời gian tác dụng kéo dài tới 12-20 giờ sau tiêm ngoài màng cứng hoặc 8-12 giờ sau uống. Bảng 1.7 ghi thời gian tác dụng giảm đau đạt tối đa và thời gian kéo dài tác dụng của một số dạng thuốc và đường dùng của morphin.

Bảng 1.7. Thời gian xuất hiện tác dụng tối đa và thời gian giảm đau của morphin

Dạng thuốc/Đường dùng	Tác dụng tối đa xuất hiện sau	Tác dụng kéo dài trong
Viên nén	1 giờ	3-5 giờ
Dung dịch uống	1 giờ	3-5 giờ
Viên đạn đặt trực tràng	20-60 phút	3-7 giờ
Tiêm dưới da	50-90 phút	3-5 giờ
Tiêm bắp	30-60 phút	3-5 giờ
Tiêm tĩnh mạch	20 phút	3-5 giờ
Viên nén giải phóng chậm	3-4 giờ	8-12 giờ
Tiêm ngoài màng cứng dạng liposom	1 giờ	12-20 giờ

Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch là 1-4,7 L/kg, tỷ lệ gắn vào protein là 36%, tỷ lệ gắn vào mô cơ là 54%. Sau khi tiêm ngoài màng cứng morphin thông thường, thời gian qua màng cứng khoảng 22 phút. Sau khi tiêm vào khoang dưới màng nhện, pha phân bố ban đầu khoảng 15-30 phút. Thời gian thuốc có trong dịch não tủy sau 12 phút và kéo dài tới 6 giờ. Khoảng 4% liều morphin thông thường tiêm ngoài màng cứng được phân bố vào dịch não tủy.

Pethidin gắn vào protein huyết tương khoảng 60-80%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 1-2 giờ. Ở bệnh nhân suy thận, sự gắn của pethidin với protein huyết tương giảm và bằng 31,8%. Cả pethidin và nor-pethidin (chất chuyển hóa còn tác dụng của pethidin) đều xuất hiện trong dịch não tủy. Pethidin qua được rau thai và phân bố được vào sữa mẹ.

Fentanyl sau khi được tiêm tĩnh mạch, thuốc từ máu nhanh chóng tới phổi và cơ vân, rồi tới các phần mỡ ở sâu hơn. Sau đó, thuốc lại từ các nơi này chuyển dần vào đại tuần hoàn. Khoảng 80-85% thuốc gắn vào protein huyết tương (gồm glycoprotein, albumin, lipoprotein). Phần fentanyl tự do trong huyết tương tăng khi cơ thể bị nhiễm acid. Thể tích phân bố trung bình khi ổn định là 4-6 L/kg. Fentanyl được phân bố một phần trong dịch não tủy, một phần trong rau thai và một lượng rất nhỏ trong sữa.

Sử dụng miếng dán có mục đích làm giải phóng fentanyl ở mức tương đối ổn định là 25 òg/giờ đối với miếng dán có diện tích 10 cm² hoặc 6,25 cm². Trước hết thuốc ngấm và bão hòa vào da ngay dưới chỗ dán, sau đó vào trong các lớp trên của da. Nồng độ của thuốc trong huyết thanh tăng chậm đạt mức ổn định sau 12-24 giờ và được duy trì tương đối hằng định trong thời gian dán thuốc còn lại (đến tổng thời gian là 72 giờ). Nồng độ đỉnh trong huyết thanh xuất hiện 24-72 giờ sau khi dán. Thân nhiệt tăng làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh. Nồng độ tăng thêm 1/3 khi thân nhiệt là 40 °C.

10.3. Chuyển hóa

Nói chung, các opioid bị chuyển hóa ở gan (một phần ở ruột) theo các cách sau:

- N-dealkyl hóa (mất nhóm alkyl liên kết qua N)
- O-dealkyl hóa (mất nhóm alkyl liên kết qua O ở C3 hoặc C6)
- Liên hợp với acid glucuronic hoặc acid sulfuric
- Thủy phân
- Oxy hóa

Morphin trong cơ thể được liên hợp với acid glucuronic tại gan và ruột non tạo thành morphin-3-glucuronid và morphin-6-glucuronid. Morphin-6-glucuronid là chất có tác dụng giảm đau còn mạnh hơn morphin. Morphin-3-glucuronid có thể đối kháng tác dụng giảm đau và là nguyên nhân gây đau nghịch thường ở một số ít bệnh nhân dùng morphin. Một số chất chuyển hóa khác là codein, normorphin, morphin-ether-sulfat.

Pethidin được chuyển hóa trong gan do bị thủy phân thành acid pethidinic (acid meperidinic) hoặc bị loại bỏ methyl thành norpethidin (normeperidin), rồi bị thủy phân thành acid nor-pethidinic (acid nor-meperidinic). Tiếp theo đó, một phần các chất chuyển hóa trên lại liên hợp với acid glucuronic. Nor-pethidin là chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý và sự tích lũy chất này có thể dẫn đến ngộ độc.

Fentanyl được chuyển hóa mạnh ở gan nhờ isoenzym CYP3A4 cytochrom P₄₅₀ và ở niêm mạc ruột.

10.4. Thải trừ

Morphin được thải trừ chủ yếu (khoảng 90%) qua nước tiểu dưới dạng các chất liên hợp, 10% được thải trừ qua mật rồi qua phân, tạo thành chu trình gan-ruột. *Morphin* được thải trừ rất ít dưới dạng không đổi. Khoảng 90% liều *morphin* dùng được thải trừ sau 24 giờ. Trong nước tiểu vẫn còn vết *morphin* sau 48 giờ hoặc lâu hơn là do chu trình gan-ruột.

Nửa đời thải trừ khỏi huyết tương của *morphin* khoảng 2 giờ, của *morphin-3-glucuronid* là 2,4-6,7 giờ. Ở thanh niên, nửa đời của *morphin* là 2-3 giờ, nửa đời của *morphin-6-glucuronid* dài hơn một chút. Ở người cao tuổi, nên dùng liều *morphin* nhỏ hơn, do thể tích phân bố nhỏ hơn và chức năng thận giảm. Nửa đời trong huyết tương và trong dịch não tủy sau khi tiêm ngoài màng cứng là 2-4 giờ. Ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non, *morphin* thải trừ chậm hơn nhiều. Nửa đời thải trừ ở trẻ đẻ non là 6-30 giờ, ở trẻ dưới 1 tháng tuổi là 7 giờ. Người bị bệnh gan thải trừ *morphin* chậm hơn và cần thận trọng về liều dùng để tránh ức chế hô hấp do tích lũy thuốc.

Pethidin có nửa đời thải trừ trong huyết tương 3-6 giờ ở người khỏe mạnh; chất chuyển hóa *nor-pethidin* được thải trừ chậm hơn với nửa đời thải trừ là 20 giờ. Ở pH bình thường của nước tiểu hoặc nước tiểu hơi kiềm, chỉ một lượng nhỏ *pethidin* thải trừ dưới dạng không đổi. Sự thải trừ *pethidin* và *nor-pethidin* trong nước tiểu tăng lên khi độ acid trong nước tiểu tăng.

Nửa đời thải trừ của *pethidin* kéo dài và sự thải trừ khỏi huyết tương giảm khi dùng gần lúc phẫu thuật so với sau khi phẫu thuật. Ở người cao tuổi, tốc độ thải trừ *pethidin* chậm hơn so với ở người trẻ tuổi. Đối với bệnh nhân xơ gan, nửa đời thải trừ của *pethidin* kéo dài đến 7 giờ so với người khỏe mạnh là 3 giờ. Ở bệnh nhân xơ gan hoặc bị viêm gan siêu vi cấp tính, sự thải trừ *pethidin* giảm 50%. Ở bệnh nhân suy thận, sự liên kết *pethidin* với protein huyết tương giảm chỉ còn 31,8% so với 58,2% ở người khỏe mạnh và sự thải trừ *pethidin* kéo dài; *nor-pethidin* bị tích lũy có thể gây ra triệu chứng quá liều.

Fentanyl được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, với khoảng 10% ở dạng không đổi.

XI. THUỐC ĐỐI KHÁNG OPIOID

11.1. Định nghĩa

Thuốc đối kháng opioid là các chất có tác dụng đối kháng, làm mất hoặc làm giảm tác dụng của opioid do cạnh tranh trên thụ thể opioid. Như vậy, dù là chất chủ vận (agonist) hoặc là chất đối kháng (antagonist) opioid thì đều phải liên kết được với thụ thể opioid, nên các chất đối kháng opioid đều có cấu trúc cơ bản của opioid. Nhưng do chúng có các nhóm thế khác nhau, nên “hoạt động nội tại” (intrinsic activity) khác nhau dẫn đến hiệu lực khác nhau.

Trong những điều kiện thông thường, thuốc đối kháng opioid gây ra rất ít tác dụng, trừ khi trước đó, đã dùng opioid có tác dụng chủ vận. Tuy nhiên, khi hệ opioid nội sinh được hoạt hóa như trong sốc hoặc trong một số dạng stress, việc dùng một thuốc kháng opioid

đơn độc sẽ thấy hiệu quả rất rõ ràng. Các thuốc đối kháng opioid có ứng dụng điều trị hiện nhiên khi dùng quá liều opioid.

11.2. Quá trình nghiên cứu thuốc đối kháng opioid

Trong quá trình tìm kiếm các opioid mới, khi thay thế nhóm methyl đính vào nguyên tử N trong phân tử morphin bằng nhóm allyl hoặc một gốc khác sẽ được một chế phẩm có nhiều đặc tính của morphin, nhưng đồng thời lại có khả năng phong bế hoặc tác động ngược lại một số tác dụng của morphin.

Chế phẩm đầu tiên được dùng để điều trị nhiễm độc morphin ở người là N-allyl-nor-morphin được gọi tắt là nalorphin đã được Eckendorf et al. dùng từ năm 1952.

Năm 1953, Wickler et al. thấy rằng, nalorphin gây ra các triệu chứng như kiểu cai thuốc khi dùng cho người nghiện morphin. Về sau, Lasagna và Beecher (1954) thấy rằng, nalorphin có tác dụng giảm đau tốt trong hội chứng đau ở giai đoạn sau khi mổ, mặc dù rằng chính nalorphin lại có tác dụng đối kháng với tác dụng giảm đau của morphin.

Dựa vào cấu trúc của morphin, người ta đã phát minh ra rất nhiều chất đối kháng với morphin. Một số chế phẩm không có tác dụng giảm đau, nhưng được dùng rất rộng rãi trong thực tế lâm sàng cũng như trong dược lý thực nghiệm.

Cơ chế tác dụng của các chất đối kháng với các opioid còn chưa hoàn toàn sáng tỏ, nhưng hầu hết đều chấp nhận là chúng tương tác với các thụ thể đặc hiệu. Sự tương tác này theo kiểu động học, giống như một cơ chất (substrate) gây nên những thay đổi về cấu trúc trong phân tử enzym.

Một cách giải thích khác về cơ chế tác dụng của các chất đối kháng opioid là trong cơ thể tồn tại một số loại thụ thể opioid (α , κ , ρ , σ , ξ), mà mỗi chất đối kháng opioid chỉ có thể tương tác với loại thụ thể nào nhạy cảm với chất đó thôi. Như vậy, thụ thể nào bị chất đối kháng tương tác sẽ bị ức chế; còn các thụ thể khác vẫn hưng phấn.

Từ dẫn chất 11-hydroxy-ceto-morphin đã bán tổng hợp được naloxon, naltrexon. Naloxon ngăn ngừa hoặc làm giảm các tác dụng ức chế của morphin như tác dụng giảm đau, ức chế trung tâm hô hấp, táo bón, co đồng tử, hạ huyết áp và giảm nhịp tim (Maiski et al., 1982).

Trong đa số trường hợp, tác dụng đối kháng của naloxon là đặc hiệu. Thuốc không thể hiện tác dụng đối kháng khi ức chế hô hấp là do barbiturat hoặc thuốc ngủ khác. Naloxon có khả năng đối kháng cả với các chất trung gian và các thụ thể khác như thụ thể dopamin, thụ thể serotonin và thụ thể adrenalin (dopaminergic receptor, serotoninergic receptor, adrenergic receptor). Paalzow (1974) trong những thí nghiệm với morphin thấy rằng, tác dụng đối kháng của pentazocin là do những thay đổi kho dự trữ noradrenalin ở trong não.

Xét về mặt dược lý và áp dụng lâm sàng, các thuốc đối kháng opioid có loại chỉ có hoạt tính đối kháng opioid mà không có hoặc chỉ có hoạt tính opioid không đáng kể; có loại có hoạt tính opioid, nhưng hoạt tính đối kháng opioid vẫn chiếm chủ đạo; có loại hoạt tính opioid lại mạnh hơn hoạt tính đối kháng opioid.

Trong số 5 thuốc đối kháng opioid ở bảng 1.8, chỉ có naloxon là không có hoạt tính kiểu opioid, còn các loại khác tuy có hoạt tính đối kháng opioid, nhưng lại có hoạt tính kiểu opioid ở các mức độ khác nhau.

Bảng 1.8. Hoạt tính kiểu opioid của một số thuốc đối kháng opioid

<i>Thuốc đối kháng opioid</i>	<i>Hoạt tính kiểu opioid</i>	<i>Hoạt tính đối kháng opioid</i>
Nalorphin	≤ 1	1
Naloxon	0	10-30
Levallorphan	0.8	3
Cyprenorphin	10	35
Cyclazocin	40	4,5

11.3. Các thuốc đối kháng opioid chính

11.3.1. Thuốc đối kháng opioid không hoặc có ít hoạt tính opioid

Các thuốc này có hoạt tính đối kháng opioid mà không có hoặc có hoạt tính opioid không đáng kể. Các thuốc thuộc nhóm này có khung cơ bản là morphinan như naloxon, naltrexon, nalmefen.

Naloxon (nalone, narcan, narcon, narcanti, nafxone, kemal)

Naloxon là chất bán tổng hợp có thể coi như cấu trúc là khung morphinan với cầu epoxy ở C4-C5, 2 nhóm hydroxy ở vị trí 3 và 14, có chức ceton ở C6 và nối với N ở vị trí 17 là nhóm 2-propenyl hoặc còn gọi là nhóm allyl. Danh pháp hóa học có thể gọi là 4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(2-propenyl)-morphinan-6-on (hình 1.16).

Naloxon là chất có hoạt tính đối kháng opioid đặc hiệu, cạnh tranh với các thụ thể opioid trong hệ thần kinh trung ương. Có ái lực cao nhất với thụ thể μ và cả với các thụ thể κ và σ (xem bảng 1.3). Khác với nhiều chất đối kháng opioid như levallorphan, nalorphin, naloxon ít hoặc không có hoạt tính chủ vận opioid.

Khi dùng với liều bình thường (0,4-2 mg, i.v) cho những người gần đây không dùng opioid, naloxon ít hoặc không có tác dụng dược lý. Ngay cả liều rất cao gấp 10 lần cũng không có tác dụng giảm đau đáng kể, chỉ gây ngủ lơ mơ, mà không gây các tác dụng ức chế hô hấp, rối loạn tâm thần, thay đổi về tuần hoàn hoặc co đồng tử.

Ở người bệnh nhiễm độc opioid, naloxon đối kháng với phần lớn tác dụng của opioid như tăng tần số thở và tăng thể tích thở ra trong 1 phút, phân áp CO_2 động mạch giảm xuống mức bình thường, giảm tác dụng an thần gây ngủ, huyết áp nếu đã bị giảm sẽ trở về bình thường.

Vì thời gian tác dụng của naloxon ngắn hơn nhiều opioid, nên tác dụng của opioid có thể trở lại khi tác dụng của naloxon hết. Do đó cần theo dõi để có thể phải dùng các liều naloxon lặp lại. Naloxon không gây quen thuốc và nghiện thuốc.

Mặc dù liều 0,4 mg naloxon HCl (s.c) có thể gây ra triệu chứng cai thuốc ở người nghiện, nhưng uống naloxon thường ít gây ra các triệu chứng cai thuốc, thậm chí uống đến liều 30 mg cũng chỉ gây ra các triệu chứng cai nhẹ.

Naloxon được dùng khi bị nhiễm độc cấp opioid trừ levopropoxyphen (opioid tổng hợp dẫn chất diphenylpropylamin). Naloxon đã từng được dùng để chẩn đoán nghiện opioid vì khi dùng cho người nghiện, triệu chứng cai nghiện sẽ xuất hiện.

Naloxon hấp thu được khi uống, nhưng bị chuyển hóa lần đầu qua gan rất mạnh, nên ít vào được đại tuần hoàn. Phải uống đến 3g mới đối kháng có hiệu quả với 50 mg heroin trong 24 giờ.

Naloxon bắt đầu có tác dụng đối kháng opioid sau khi tiêm i.v được 1-2 phút và sau khi tiêm s.c hoặc i.m được 2-5 phút. Thời gian tác dụng kéo dài 45 phút sau khi tiêm tĩnh mạch 0,4 mg cho người nặng 70 kg. Tiêm bắp tác dụng kéo dài hơn.

Sau khi tiêm, naloxon phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể, nồng độ cao hơn thấy trong não, thận, lách, phổi, tim, cơ.

Naloxon bị chuyển hóa nhanh khi qua gan bằng cách liên hợp với acid glucuronic tạo thành naloxon-3-glucuronid. Naloxon cũng bị khử N-alkyl và khử nhóm 6-ceto, sau đó liên hợp với acid glucuronic.

Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 30-81 phút ở người lớn và 3 giờ ở trẻ sơ sinh. Khoảng 25-40% liều uống hoặc tiêm được thải trừ qua nước tiểu trong 6 giờ, 50% sau 24 giờ và 60-70% sau 72 giờ.

Naltrexon (antaxone, celupan, nalorex, depade, notexon, nodict,

Naltrexon có cấu trúc tương tự naloxon, chỉ khác là thay cho nhóm allyl của naloxon nối với N ở vị trí 17 là nhóm cyclopropylmethyl (hình 1.16).

Naltrexon là thuốc đối kháng đặc hiệu trên thụ thể opioid tương tự naloxon, nhưng tác dụng mạnh hơn 2-9 lần và thời gian tác dụng dài hơn, naltrexon mạnh hơn nalorphin 17 lần về hoạt tính đối kháng opioid.

Khác nalorphin và levallorphan, naltrexon có ít hoặc không có hoạt tính chủ vận opioid. Trên người gần đây không dùng opioid, naltrexon ở liều bình thường không hoặc có rất ít tác dụng dược lý. Uống liều 30-50 mg/ngày, naltrexon có tác dụng giảm đau không đáng kể, chỉ gây ngủ nhẹ, không ức chế hô hấp, không gây loạn thần, không làm thay đổi huyết áp.

Trên người trước đó đã bị nhiễm độc opioid, naltrexon làm giảm hoặc phong bế hoàn toàn (nhưng phục hồi được) các tác dụng dược lý của opioid như ức chế hô hấp, co đồng tử, sáng khoái, giảm đau và nghiện thuốc, nhưng làm mất tác dụng chủ quan như gây sáng khoái, giảm đau, an thần nhiều hơn là tác dụng khách quan như ức chế hô hấp, co đồng tử của opioid. Naltrexon không gây quen thuốc và nghiện thuốc.

Ở người nghiện opioid (kể cả nghiện pentazocin), naltrexon thúc đẩy xuất hiện hội chứng cai nghiện. Vì thời gian tác dụng của naltrexon có thể ngắn hơn so với nhiều opioid, nên tác dụng của opioid có thể trở lại khi hết tác dụng của naltrexon.

Hoạt tính đối kháng opioid của naltrexon mạnh hơn naloxon. Cần phải uống naloxon tới 3 g/ngày mới có hoạt tính đối kháng opioid bằng uống naltrexon 30-50 mg/ngày.

Cũng như naloxon, naltrexon đối kháng cạnh tranh trên các thụ thể μ và κ và cả các thụ thể δ và σ (xem bảng 1.3), nhưng có ái lực đối kháng mạnh nhất trên thụ thể μ .

Cơ chế điều trị nghiện rượu của naltrexon một phần là do rượu kích thích sự giải phóng các peptid opioid nội sinh gây ra sảng khoái. Naltrexon ức chế tác dụng của opioid nội sinh, làm giảm hứng thú với rượu, nên được dùng để điều trị nghiện rượu. Naltrexon không gây phản ứng kiểu disulfiram khi uống rượu.

Ngoài tác dụng giải độc opioid khi dùng quá liều, naltrexon còn được dùng để điều trị củng cố sau cai nghiện opioid thành công với mục đích ngăn ngừa tái nghiện. Điều trị nghiện rượu cùng với liệu pháp tâm lý cũng có mục đích chống tái nghiện sau khi đã cai nghiện rượu thành công.

Naltrexon hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa (96%), nhưng chuyển hóa lần đầu qua gan rất mạnh nên sinh khả dụng của thuốc chỉ đạt 14-40%. Nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống viên nén là 1 giờ, sau khi uống dung dịch là 30-40 phút. Tác dụng kháng opioid thấy rõ trong vòng 6 giờ, tối đa 12 giờ và kéo dài 24 giờ.

Nửa đời thải trừ của naltrexon khoảng 4 giờ, của 6-beta-naltrexon, một chất chuyển hóa còn tác dụng đối kháng opioid là 13 giờ nên naltrexon có tác dụng kéo dài.

Nalmefen (selincro, nalmetrene, incystene)

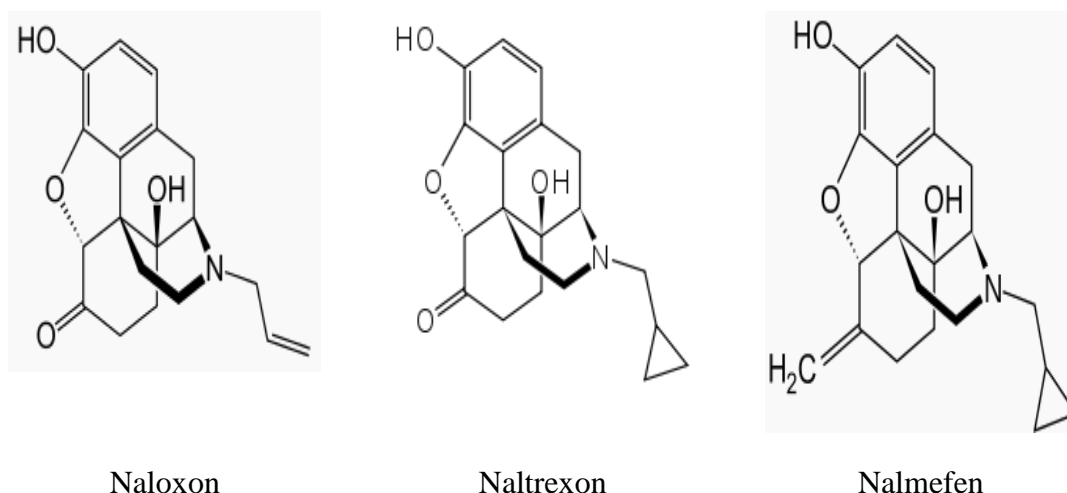
Nalmefen có khung cơ bản morphinan, cấu trúc tương tự naltrexon, chỉ khác ở vị trí 6 thì naltrexon là nhóm ceton, còn nalmefen là nhóm methylen. Danh pháp hóa học là 17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-methylen-morphinan-3,14-diol (hình 1.16).

Nalmefen là chất đối kháng opioid mới tìm ra vào những năm đầu của thập niên 1970. Nalmefen có cấu trúc và hoạt tính giống chất đối kháng opioid là naltrexon, thường được dùng để cai nghiện rượu. Cũng đang nghiên cứu để điều trị các loại nghiện khác như nghiện cờ bạc, cá cược.

Ưu điểm của nalmefen so với naltrexon là nửa đời trong huyết tương dài hơn, sinh khả dụng khi uống lớn hơn và chưa thấy độc tính trên gan phụ thuộc liều.

Nalmefen còn được dùng để làm mất tác dụng của các opioid mạnh đã được dùng trong phẫu thuật với liều cao.

Cũng như các thuốc khác thuộc loại này, nalmefen có thể gây hội chứng cai nghiện cấp ở bệnh nhân nghiện opioid.



Hình 1.16. Công thức cấu tạo của naloxon, naltrexon và nalmefen

11.3.2. Thuốc đối kháng opioid hoạt tính kháng opioid mạnh hơn hoạt tính opioid

Các thuốc thuộc nhóm này có hoạt tính đối kháng opioid mạnh hơn hoạt tính opioid, nên cũng được dùng ưu tiên để giải độc cấp opioid khi bị quá liều opioid. Chúng có khung cấu trúc cơ bản cũng là khung morphinan. Có thể nêu một số chất như nalorphin, levallorphan, cuprenorphin, diprenorphin, buprenorphin, norcodein.

Nalorphin (lethidrone, norphin, nalline)

Nalorphin có khung cấu trúc cơ bản là morphinan, có dây nối đôi ở C7-C8, cầu epoxy ở C4-C5, 2 hydroxy ở C3 và C6, nối với N ở vị trí 17 là nhóm 2-propenyl. Danh pháp hóa học là 7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(2-propenyl)-morphinan-3,6-diol (hình 1.17). Nalorphin có cấu trúc tương tự morphin, chỉ thay nhóm methyl nối với N ở vị trí 17 bằng nhóm allyl, nên còn gọi là N-allyl-nor-morphin.

Nalorphin vừa có hoạt tính đối kháng opioid, vừa có hoạt tính opioid. Hoạt tính đối kháng opioid là do tác động mạnh trên thụ thể μ ; còn hoạt tính opioid là do tác động trên thụ thể κ_1 và κ_3 , đặc biệt tác động mạnh trên thụ thể κ_3 .

Tác dụng đối kháng opioid tức là làm mất hoặc làm giảm tác dụng do opioid gây ra, như ức chế hô hấp, an thần, co đồng tử, giảm cương kiện ruột, gây nôn, chậm nhịp tim, gây sáng khoái; nhưng lại hoạt hóa các thụ thể kappa (κ), gây ra hoạt tính opioid như sáng khoái, lo âu, lú lẫn, ảo giác; vì thế, hiện nay còn ít dùng. Tuy nhiên, nếu bị nhiễm độc cấp opioid, thì nalorphin vẫn có tác dụng, đặc biệt là suy hô hấp, hôn mê do opioid. Nalorphin không có tác dụng khi suy hô hấp, hôn mê do nhiễm độc barbiturat hoặc ête, mà còn làm cho trầm trọng thêm.

Nalorphin là chất đối kháng opioid thứ 2 được sử dụng trong y học lần đầu tiên vào năm 1954. Trước đó, đã phát hiện ra chất N-allyl-nor-codein năm 1945. Chất này có hoạt tính đối kháng opioid kém hơn nalorphin, nhưng lại có hoạt tính opioid mạnh hơn, nên hiện nay không còn được dùng nữa. Sau nalorphin thì đến naloxon (1960) và naltrexon (1963).

Khi bị nhiễm độc cấp opioid, tiêm i.v nalorphin được mấy giây, các hiện tượng ức chế hô hấp, giảm huyết áp, loạn nhịp tim, mất phản xạ, phục hồi dần và bệnh nhân tỉnh lại. Khác

với morphin, nalorphin kích thích hô hấp, làm tăng nhịp thở, tăng thể tích thở. Nalorphin cũng được dùng để phòng và điều trị trẻ sơ sinh bị suy hô hấp do mẹ dùng opioid.

Nalorphin được dùng để giải độc cấp opioid, để chẩn đoán nghiện opioid. Cũng được dùng để cai nghiện opioid bằng tâm lý liệu pháp kết hợp với nalorphin.

Levallorphan (lorfan, naloxifan, naloxiphan)

Levallorphan có khung cơ bản morphinan (không có cầu epoxy giữa C4-C5 như nalorphin) với nhóm nối với N ở vị trí 17 là allyl và ở vị trí 3 có nhóm hydroxy, nên danh pháp hóa học là 17-allyl-morphinan-3-ol. Cấu trúc của levallorphan rất giống levorphanol, chỉ khác là nhóm thế gắn vào N ở vị trí 17 của levorphanol là methyl, còn levallorphan là allyl, nên có thể gọi levallorphan là N-allyl-nor-morphinan.

Sự thay đổi về cấu trúc tuy rất nhỏ, nhưng hoạt tính lại thay đổi lớn. Levorphanol chủ yếu có hoạt tính opioid, nhưng levallorphan vừa có hoạt tính giảm đau như các opioid khác, lại có hoạt tính đối kháng opioid.

Tác dụng đối kháng opioid khi levallorphan tác động lên thụ thể μ (à), cạnh tranh với các opioid khác nhưng lại không gây hoạt tính opioid; do đó, làm mất hoặc giảm hoạt tính của các opioid khác. Còn khi levallorphan tác động lên thụ thể κ (κ) lại gây ra hoạt tính opioid.

Levallorphan trước đây thường được dùng để giải độc các opioid có hoạt động nội tại (intrinsic activity) lớn, vì cạnh tranh với thụ thể μ (à) gây đối kháng opioid, như khi dùng quá liều opioid trong phẫu thuật. Cũng dùng khi trẻ sơ sinh bị ức chế hô hấp do mẹ dùng opioid.

Levallorphan cũng được dùng với liều nhỏ phối hợp với opioid để làm cho hoạt tính opioid tăng lên do vừa có opioid tác động lên thụ thể μ (à), lại vừa có levallorphan tác động lên thụ thể κ . Đồng thời, levallorphan làm giảm tác dụng ức chế hô hấp của opioid. Ví dụ, trước đây, rất hay phối hợp levallorphan với pethidin được một chế phẩm gọi là pethilorphan. Nhưng nay ít dùng vì đã có những thuốc thay thế tốt hơn.

Cyprenorphin

Về cấu trúc, nếu coi cyprenorphin là dẫn chất từ khung morphinan thì phải có thêm những thay đổi sau: a/ Có cầu epoxy giữa C4-C5; b/ Có nhóm hydroxy nối với C3; c/ Có nhóm methoxy ở vị trí C6; d/ Có cầu endoetheno giữa C6 và C14; e/ Có nhóm cyclopropylmethyl nối với N ở vị trí 17; f/ Có nhóm 1-hydroxy-1-methylethyl nối với C7 (xem hình 1.17).

Cyprenorphin có công thức cấu tạo rất giống buprenorphin. Chỉ có 2 điểm khác nhau: a/ Buprenorphin có nhóm hydroxy ở vị trí C14, còn cyprenorphin thì không; b/

Buprenorphin có nhóm 1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl nối với C7, còn cyprenorphin là nhóm 1-hydroxy-1-methylethyl. Cũng có thể coi cyprenorphin thuộc dẫn chất oripavin.

Cyprenorphin có hoạt tính cả chủ vận cả đối kháng ở thụ thể opioid (agonist/antagonist) trong đó hoạt tính kháng opioid mạnh hơn hoạt tính opioid. Khi bị nhiễm độc các opioid mạnh, cyprenorphin là thuốc giải độc, làm đảo ngược tác dụng của opioid. Cyprenorphin cũng có thể được dùng với tác dụng giảm đau như một opioid hoặc để điều trị nghiện opioid, nhất là nghiện diprenorphin, nhưng thuốc thường gây ra khó chịu và ảo giác nên hạn chế sử dụng.

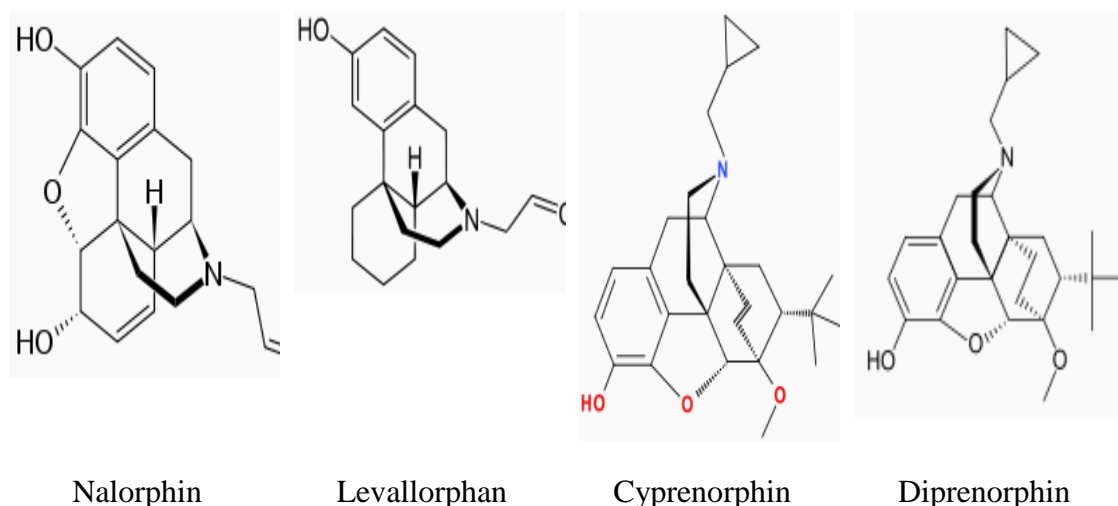
Diprenorphin

Diprenorphin có công thức cấu tạo tương tự cyprenorphin, chỉ khác nhau ở cầu nội (endo) giữa C6 và C14. Cầu nội ở cyprenorphin là endoetheno, còn ở diprenorphin là endoethano.

Nếu coi diprenorphin là dẫn chất từ khung cơ bản là morphinan thì phải có thêm những thay đổi sau: a/ Có cầu epoxy giữa C4-C5; b/ Có nhóm hydroxy nối với C3; c/ Có nhóm methoxy ở vị trí C6; d/ Có cầu endoethano giữa C6 và C14; e/ Có nhóm cyclopropylmethyl nối với N ở vị trí 17; f/ Có nhóm 1-hydroxy-1-methylethyl nối với C7. Nhóm 1-hydroxy-1-methylethyl có thể gọi là \square, \square -dimethyl-methanol (xem hình 1.17).

Diprenorphin có hoạt tính chủ vận một phần (partial agonist) yếu, còn chủ yếu là một đối kháng opioid mạnh ở tất cả các thụ thể μ (à), kappa (κ) và delta (δ) (xem bảng 1.3). Thường dùng trong thú y để giải độc các opioid siêu mạnh (super-potent-opioid) như etorphin, carfentanyl là những thuốc được dùng để an thần cho những động vật lớn như voi, tê giác, vì dùng các opioid thông thường không thể gây an thần cho những động vật lớn này. Đối với các con vật nhỏ, thường vẫn dùng các opioid thông thường và khi dùng quá liều để giải độc cũng chỉ cần dùng naloxon hoặc naltrexon.

Diprenorphin là thuốc đối kháng mạnh nhất hiện có trên thị trường, mạnh gấp hàng 100 lần hoạt tính đối kháng của nalorphin và được dùng để giải độc các opioid siêu mạnh mà naloxon không có hiệu quả. Vì vậy, không được dùng cho người các opioid siêu mạnh và tất nhiên cũng không được dùng diprenorphin cho người, vì liều dùng cho người quá nhỏ, rất khó để có thể sử dụng đúng, dễ xảy ra nguy cơ dùng quá liều dẫn đến chết do ức chế hô hấp.



Nalorphin

Levallorphan

Cyprenorphin

Diprenorphin

Hình 1.17. Công thức cấu tạo của nalorphin, levallorphan, cyprenorphin, diprenorphin

11.3.3. Thuốc đối kháng opioid hoạt tính opioid mạnh hơn hoạt tính kháng opioid

Các thuốc thuộc nhóm này có hoạt tính đối kháng opioid, nhưng hoạt tính kháng opioid yếu hơn hoạt tính opioid. Các thuốc này thường không được dùng để giải độc cấp khi dùng quá liều opioid mà chủ yếu được dùng với hoạt tính opioid để giảm đau, vì chúng có một số ưu điểm hơn các opioid đơn thuần, không có hoạt tính đối kháng opioid. Chúng có khung cấu trúc cơ bản là khung benzazocin, nhưng cũng có thể coi như thuộc khung benzomorphan. Có thể nêu một số chất như cyclazocin, pentazocin, phenazocin.

Pentazocin (fortral, sosegan, talwin)

Công thức cấu tạo của pentazocin đã được trình bày ở hình 1.7 mục 2.3.2 coi khung cơ bản của pentazocin là benzomorphan, nhưng các nhóm thế được trình bày theo cách đánh số của morphin. Nếu đánh số theo khung benzomorphan thì danh pháp hóa học quốc tế là 2-dimethylallyl-5,9-dimethyl-2'-hydroxybenzomorphan. Pentazocin cũng có thể coi như thuộc khung cơ bản là benzazocin và khi đó danh pháp hóa học quốc tế cũng khác.

Pentazocin có 2 đồng phân quang học (enantiomer). Dạng vòng 6 cạnh có N ở phía trước trang giấy gọi là (R)-pentazocin; ở phía sau trang giấy gọi là (S)-pentazocin (xem hình 1.18).

Pentazocin có cả 2 hoạt tính chủ vận và đối kháng opioid; trong đó, hoạt tính chủ vận rất mạnh, còn hoạt tính đối kháng rất yếu. Dạng (R) có hoạt tính chủ vận opioid do tác động trên thụ thể kappa 1 (κ_1) gây ra hoạt tính opioid như giảm đau, an thần, ức chế hô hấp; dạng (S) có ái lực rất kém với thụ thể opioid.

Pentazocin liều tiêm 30 mg hoặc uống liều 90-100 mg có tác dụng tương đương 10 mg morphin tiêm bắp hoặc 75-100 mg pethidin. Liều cao 60-90 mg (tiêm) gây khó chịu và loạn tâm thần tương tự nalorphin, có lẽ do hoạt hóa thụ thể kappa (κ) và khắc phục được bằng cách tiêm naloxon.

Pentazocin được dùng để giảm đau ở người bị đau kéo dài, đau dữ dội, đau sau phẫu thuật, nhồi máu cơ tim, cơn sỏi thận, sỏi mật và sợ nghiện khi dùng opioid khác. Mặc dù pentazocin cũng gây nghiện, nhưng nguy cơ nghiện thấp hơn trong những hoàn cảnh tương tự. Dùng uống, nguy cơ nghiện còn thấp hơn nữa.

Để giải độc khi quá liều pentazocin, dùng naloxon có hiệu quả tốt. Chế phẩm Talwin NX gồm pentazocin và naloxon giúp giảm tác dụng phụ ức chế hô hấp của pentazocin. Chế phẩm Talacen là pentazocin phối hợp với paracetamol.

Pentazocin là chất đối kháng opioid yếu. Liều tiêm thấp (20 mg) ức chế hô hấp bằng 10 mg morphin, nhưng tăng liều lên 30 mg hoặc hơn, không gây ức chế hô hấp tăng theo tỷ lệ tăng liều. Pentazocin không có tác dụng đối kháng tác dụng ức chế hô hấp của morphin. Nhưng khi dùng cho bệnh nhân nghiện opioid sẽ gây các triệu chứng cai nghiện. Pentazocin làm giảm tác dụng giảm đau của các opioid. Đó là những bằng chứng về hoạt tính đối kháng opioid của pentazocin.

Phenazocin (prinadol, narphen)

Công thức cấu tạo của phenazocin đã được trình bày ở hình 1.7 mục 2.3.2. Nhìn vào hình 1.18, thấy β , phenazocin chỉ khác pentazocin ở chỗ, nhóm thế gắn vào N của pentazocin là dimethylallyl, còn phenazocin là phenylethyl. Phenazocin có thể xếp vào họ benzomorphan hoặc họ benzazocin.

Phenazocin có tác dụng tương tự pentazocin, nhưng hoạt tính opioid mạnh hơn 30-40 lần, còn hoạt tính đối kháng opioid lại yếu hơn nhiều so với pentazocin. Tác dụng giảm đau của phenazocin mạnh gấp 7-8 lần morphin và mạnh hơn nhiều so với các thuốc khác trong họ benzomorphan, có lẽ do sự có mặt của nhóm thế N-ethylphenyl làm cho tỷ số liên kết trên các thụ thể μ/κ thuận lợi hơn.

Phenazocin không gây co thắt cơ vòng Oddi nên thích hợp hơn morphin trong điều trị đau mật và đau tụy.

Cyclazocin (ciclazocin)

Cyclazocin thuộc dẫn chất benzomorphan, họ hàng với pentazocin, chỉ khác pentazocin ở nhóm thế liên kết với N là cyclopropylmethyl; còn pentazocin là dimethylallyl. Cũng có thể coi pentazocin thuộc dẫn chất benzazocin.

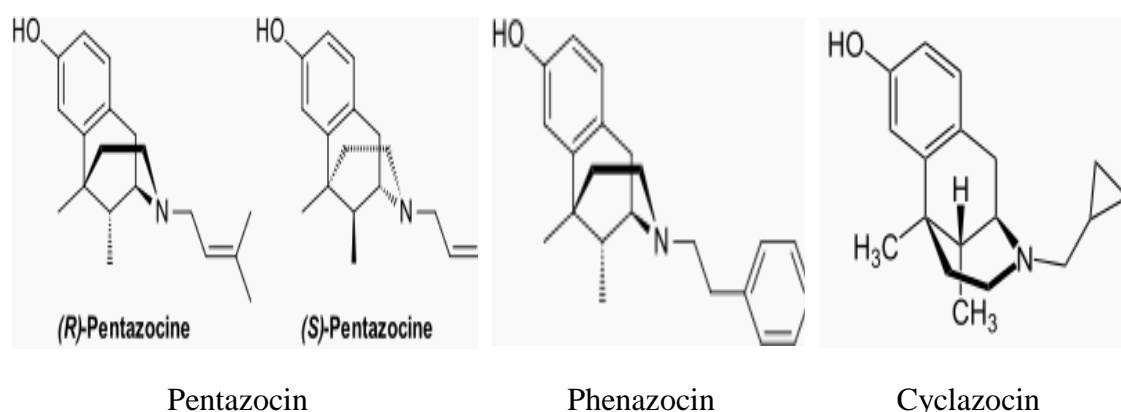
Cyclazocin là opioid hỗn hợp vừa chủ vận, vừa đối kháng, có liên quan với dezocin, pentazocin và phenazocin, nhưng hoạt tính đối kháng mạnh hơn.

Cyclazocin là chất chủ vận của thụ thể kappa (κ) opioid và chủ vận một phần (partial agonist) của thụ thể mu (μ) và cũng có ái lực cao với thụ thể delta (δ) opioid.

Trong những năm 1960 và 1970, đã nghiên cứu dùng cyclazocin để điều trị đau, nhưng có trở ngại là thuốc gây loạn tâm thần, khó chịu và ảo giác ngay ở liều gây tác dụng giảm đau.

Cyclazocin có tác dụng kéo dài và dùng được theo đường uống, nên cũng đã nghiên cứu dùng cai nghiện opioid. Tuy nhiên, dùng liều lớn và kéo dài cũng có thể gây ra nghiện. Khi đó, ngừng thuốc cũng gây ra hội chứng cai nghiện đặc trưng.

Cyclazocin cũng từng được dùng làm thuốc đối kháng cạnh tranh trên thụ thể mu (μ) để điều trị ngộ độc do quá liều opioid cho đến khi phát minh ra thuốc đối kháng đặc hiệu là naloxon.



Hình 1.18. Công thức cấu tạo của pentazocin, phenazocin và cyclazocin,

11.3.4. Các thuốc khác đối kháng opioid

Còn một số thuốc đối kháng opioid khác vừa có hoạt tính opioid vừa có hoạt tính đối kháng opioid (mixed agonist/antagonist); trong đó, loại tác dụng chủ vận opioid mạnh hơn loại đối kháng opioid có thể kể như nalbuphin, dezocin và buprenorphin.

Các thuốc trên hiện thường được dùng với hoạt tính chủ vận opioid (quan trọng nhất là các tác dụng giảm đau, an thần, sảng khoái, ức chế hô hấp). Liều tiêm có tác dụng giảm đau với cường độ và thời gian tương đương 10 mg morphin của nalbuphin là 10-20 mg; của dezocin là 10 mg, của buprenorphin là 0,4 mg. Như vậy, buprenorphin có tác dụng mạnh gấp 25-50 lần morphin.

Trước đây, các chất trên vẫn được dùng với tác dụng đối kháng opioid, để giải độc khi bị nhiễm độc do liều cao opioid. Nhưng nay ít dùng do đã có thuốc điều trị đặc hiệu là naloxon, naltrexon. Cũng được dùng để kiểm tra người nghiện, vì khi dùng thuốc cho những người nghiện sẽ xuất hiện các triệu chứng cai nghiện.

CHƯƠNG III THUỐC GIẢM ĐAU PHI OPIOID (THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG GÂY NGỦ)

I. TẤN GỌI

Có rất nhiều thuốc có biểu hiện tác dụng giảm đau. Nhiều thuốc có tác dụng chữa bệnh, khi có bệnh thì bị đau, nhưng khi hết bệnh thì đau cũng không nữa. Nhiều thuốc có biểu hiện giảm đau, nhưng không xếp vào loại thuốc giảm đau như:

- Thuốc mờ là thuốc ức chế hoạt động chức phận của hệ thần kinh trung ương nên làm giảm đau, mất hết cảm giác và nhận thức;
- Thuốc tê là thuốc phong bế các thụ thể thần kinh ngoại biên, ngăn cản sự truyền cảm giác đau nên không cảm nhận được đau;
- Thuốc ức chế thần kinh như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn tâm thần, thuốc chống động kinh, thuốc giải lo, thuốc an thần, thuốc ngủ làm giảm cảm giác chung, thay đổi cảm giác đau nên cũng làm giảm đau;

- Thuốc chống co thắt mạch như thuốc chống co thắt mạch não, mạch ngoại vi, thuốc chống đau nhức nửa đầu, thuốc chống co thắt mạch vành;
- Thuốc chống co thắt cơ trơn, co thắt dạ dày, co thắt ruột, co thắt mật, tụy.

Cộc thuốc tròn, trong những tõnh hướng nhất định, rừ ràng cú biểu hiện tác dụng giảm đau và sẽ được đề cập đến trong phần 5 “Thuốc giảm đau hỗ trợ” hoặc “Thuốc giảm đau bổ trợ” hoặc có tác giả gọi là “Thuốc có biểu hiện giảm đau”.

Tuy nhiên, gọi là thuốc giảm đau chính danh, người ta chỉ đề cập đến thuốc giảm đau opioid (thuốc giảm đau gây ngủ) và thuốc giảm đau phi opioid (thuốc giảm đau không gây ngủ). Thuốc giảm đau opioid đó được đề cập ở chương 2 phần 1. Trong chương 3 này, xin đề cập đến thuốc giảm đau phi opioid.

Thuốc giảm đau phi opioid hiện có nhiều tên gọi khác nhau:

1.1. Thuốc giảm đau không gây ngủ

Thuốc giảm đau không gây ngủ (Nonnarcotic analgesic) là thuốc có tác dụng giảm đau, nhưng không gây sáng khoái, không gây ngủ, không ức chế trung tâm hô hấp và không gây nghiện như các thuốc giảm đau gây ngủ (Narcotic analgesic).

1.2. Thuốc giảm đau phi opioid

Tên “Thuốc giảm đau khụng gỷ ngủ” thực ra khụng thật chính xác, vớ cú thuốc cú tác dụng giảm đau mà cũng không gây ngủ như nhiều thuốc trong “Thuốc giảm đau hỗ trợ” đó nờu ở trên. Vớ vậy, xu thế chung hiện nay, thuật ngữ “Thuốc giảm đau phi opioid” (Nonopioid analgesic) ngày càng được dùng nhiều, cũng như thuật ngữ “Thuốc giảm đau opioid” (Opioid analgesic) ngày càng được dùng nhiều để thay cho thuật ngữ “Thuốc giảm đau gây ngủ”. Trong sách này, cũng ưu tiên dùng thuật ngữ “Thuốc giảm đau phi opioid”.

Ở đây xin đề cập đến cách dịch chữ “non” trong “nonopioid” cũng như trong “nonsteroid” hoặc “nonnucleoside” hoặc nhiều chữ khác có tiếp đầu “non”. Hiện nay, hầu hết sách và tài liệu thường dùng chữ “không” và “Nonsteroidal antiinflammatory drug” được dịch là “Thuốc chống viêm không steroid” hoặc “Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor” được dịch là “Thuốc ức chế enzym sao chép ngược không nucleosid” cũng như “Nonopioid analgesic” được dịch là “Thuốc giảm đau không opioid”. Theo chúng tôi, nên dịch là “Thuốc chống viêm phi steroid”, “Thuốc ức chế enzym sao chép ngược phi nucleosid” và “Thuốc giảm đau phi opioid”. Như thế hợp lý hơn. Tại sao vậy? Vớ dụng chữ “phi” sẽ dễ dàng hiểu là “*khụng phải*”, đúng với nội dung của thuật ngữ. Nếu dùng chữ “không” dễ hiểu là “*khụng cú*”, không đúng với nội dung của thuật ngữ. Cũng như “Non-Euclidean geometry” phải dịch là “Hình học phi Euclide” tức là mụn Hình học này *khụng phải* là Hình học Euclide, chứ nếu dịch là “Hình học khụng Euclide” dễ hiểu là mụn Hình học *khụng cú* Euclide thỡ sai với nội dung.

Có người gọi nhóm thuốc này là “Thuốc giảm đau không phải morphin” là sai. Thuật ngữ “Thuốc giảm đau không phải morphin” phải hiểu là tất cả các thuốc giảm đau cả opioid cả không opioid trừ morphin và như thế là sai với nội dung của nhóm thuốc này.

Có người gọi nhóm thuốc này là “Thuốc giảm đau không thuộc dạng opi” cũng sai. Opi là thuốc phiện, dạng opi là dạng thuốc phiện, mà dạng thuốc phiện gồm

có nhựa thuốc phiện, cao thuốc phiện, cồn thuốc phiện. Như vậy, “Thuốc giảm đau không thuộc dạng opi” phải hiểu là tất cả các thuốc giảm đau chỉ trừ có mấy dạng của thuốc phiện, cũng là sai với nội dung của nhóm thuốc này.

Thuốc giảm đau phi opioid là loại thuốc rất khác nhau về cấu trúc hóa học. Có thể kể một số dẫn chất sau:

1. Dẫn chất của acid salicylic như: acid acetylsalicylic, aloxiprin, natri salicylat, salicylamid, ethenzamid, dipyrocytyl, benorilat, diflunisal, guacetisal.
2. Dẫn chất pyrazolon như: phenazon, natri metamizol (analgin), aminophenazon, propyphenazon, nifenazon.
3. Dẫn chất anilid như: paracetamol, phenacetin, buctin, propacetamol.
4. Dẫn chất pyrazolidin như: phenylbutazon, mofebutazon, oxyphenbutazon, clofezon, kebuzon.
5. Dẫn chất indolacetic như: indometacin, acemetacin, oxametacin, proglumetacin, clometacin.
6. Dẫn chất arylacetic khỏc (gồm phenylacetic, heterocycloacetic) như: diclofenac, alclofenac, ibufenac, etodolac, fentiazac, tolmetin, ketorolac.
7. Dẫn chất arylpropanoic (gồm phenylpropanoic, heterocyclopropanoic) như: ibuprofen, naproxen, ketoprofen, piroprofen, flurbiprofen, acid tiaprofenic, oxaprozin, flunoxaprofen.
8. Các oxicam như: piroxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam.
9. Các fenamat như: acid mefenamic, acid tolfenamic, acid flufenamic, acid meclofenamic.
10. Các coxib như: celecocib, rofecocib, valdecocib, parecocib, etoricocib, lumiracocib.

1.3. Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm

Rất nhiều thuốc giảm đau phi opioid có tác dụng giảm đau, hạ sốt và chống viêm như các thuốc thuộc mục 1.2 các điểm 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 và 10 được gọi cụ thể hơn là “Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm” (Antiinflammatory antipyretic analgesic drug).

Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm cũng thuộc loại thuốc giảm đau phi opioid. Nhưng có nhiều thuốc giảm đau phi opioid lại không có tác dụng chống viêm như các thuốc thuộc điểm 3 thuộc dẫn chất anilid như: paracetamol, phenacetin, buctin, propacetamol không có tác dụng chống viêm. Nếu gọi chúng là “Thuốc giảm đau phi opioid” thờ đúng; cũn nếu gọi chýng là “Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm” thờ sai. Cần chú ý để tránh nhầm lẫn.

1.4. Thuốc chống viêm phi steroid

Vỡ vờm sinh ra sốt và đau nên các “Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm” có thể được gọi là “Thuốc chống viêm” vỡ nếu chống được viêm rồi thờ sốt và đau cũng mất. Nhưng thuốc chống viêm có loại có nguồn gốc từ vỡ thượng thận và có cấu trúc steroid được gọi là “Thuốc chống viêm steroid” (Steroidal antiinflammatory drug). Do đó, “Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm” được gọi là “Thuốc chống viêm phi steroid” (Non-steroidal antiinflammatory drug) để phân biệt với “Thuốc chống viêm steroid”.

Như vậy, thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm đó trởnh bày ở mục 1.3 được gọi là “Thuốc chống viêm phi steroid”. Dĩ nhiên, “Thuốc chống viêm phi steroid” cũng thuộc “Thuốc giảm đau phi opioid”, nhưng có nhiều thuốc giảm đau phi opioid lại không phải là thuốc chống viêm phi steroid, ví dụ như các thuốc thuộc điểm 3. Cần chỳ ý phbñ biệt.

1.5. Thuốc chống vờm trị thấp khớp phi steroid

Thuốc chống viêm phi steroid đó trởnh bày ở mục 1.4 cú nhóm thuốc thuộc mục 1.2 điểm 1 (dẫn chất của acid salicylic) và điểm 2 (dẫn chất pyrazolon) cũng có tác dụng chống viêm nhưng yếu hơn nên ít khi được dùng để trị thấp khớp hơn, vỡ nếu muốn cú tốc dụng chữa thấp khớp phải dụng liều cao và dễ gby tai biến. Do đó trong lâm sàng, thuốc chống viêm phi steroid trừ 2 nhóm thuốc thuộc điểm 1 và 2 mới được gọi là “Thuốc chống viêm trị thấp khớp phi steroid” (Antiinflammatory and antirheumatic drugs, non-steroids).

Như vậy, thuốc chống viêm trị thấp khớp phi steroid bao gồm tất cả các thuốc chống viêm phi steroid trừ các thuốc thuộc điểm 1 và 2.

1.6. Thuốc giảm đau hạ sốt

Như trên đó trởnh bày, cú loại thuốc giảm đau phi opioid không có tác dụng chống viêm gọi là thuốc giảm đau hạ sốt (Antipyretic analgesic drug). Các thuốc mục 1.2 điểm 3 thuộc dẫn chất anilid như paracetamol, phenacetin, buletin và propacetamol là những thuốc giảm đau hạ sốt chính danh. Chúng không có hoặc có tác dụng chống viêm không đáng kể.

Tuy nhiên có những thuốc tuy có cả tác dụng chống viêm, nhưng tác dụng chống viêm yếu và trên lâm sàng thực tế ít sử dụng để làm thuốc chống viêm trị thấp khớp, mà thường chỉ dùng với tác dụng giảm đau hạ sốt. Sách phân loại các thuốc theo ATC của WHO xếp các thuốc này thuộc nhóm các thuốc chống viêm hạ sốt. Đó là các thuốc thuộc dẫn chất của acid salicylic (điểm 1) và các thuốc thuộc dẫn chất pyrazolon (điểm 2).

Ghi chỳ:

Vỡ Tên gọi của củc nhóm thuốc thuộc chương 3 này khá phức tạp và dễ nhầm lẫn, đặc biệt là hiện nay, củc bộ y tế cũn dụng chưa thống nhất do quan niệm khác nhau. Do đó, chúng tôi xin mạnh dạn đề xuất một cách gọi, mong các chuyên gia trong ngành góp ý bổ khuyết, hy vọng có thể dần dần thống nhất được, tránh hiểu lầm khi trởnh bày trong y văn.

a/ Thuốc giảm đau phi opioid (Nonopioid analgesic)

Tên gọi này bao gồm tất cả các thuốc đó liệt kê thuộc mục 1.2 ở tròn từ điểm 1 đến điểm 10 để thay thế cho các tên gọi sau:

- Thuốc giảm đau không gây ngủ (có thể dùng trong một số trường hợp)
- Thuốc giảm đau không phải opioid
- Thuốc giảm đau không opioid
- Thuốc giảm đau không phải morphin
- Thuốc giảm đau không phải dạng opi
- Thuốc giảm đau không thuộc dạng opi

b/ Thuốc chống viêm phi steroid (Nonsteroidal antiinflammatory drug)

Tên gọi này bao gồm tất cả các “Thuốc giảm đau phi opioid” của mục a/ trừ các thuốc ở điểm 3 của mục 1.2, để thay thế cho các tên gọi sau:

- Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm (có thể dùng trong một số trường hợp)
- Thuốc chống viêm không steroid

c/ Thuốc chống viêm trị thấp khớp phi steroid (Antiinflammatory and antirheumatic drug, non-steroid)

Tên gọi này bao gồm tất cả các “Thuốc chống viêm phi steroid” của mục b/ trừ các thuốc ở điểm 1 và 2 của mục 1.2. Núi cỏch khôc, “Thuốc chống viêm trị thấp khớp phi steroid” bao gồm tất cả các thuốc ở mục 1.2 trừ các thuốc ở 3 điểm 1, 2 và 3. Khụng dụng Tên gọi “Thuốc chống viêm trị thấp khớp không steroid”.

d/ Thuốc giảm đau hạ sốt (Antipyretic analgesic)

Tên gọi này bao gồm các thuốc thuộc mục 1.2 điểm 3, nhưng có thể mở rộng sang cả các thuốc thuộc điểm 1 và 2.

e/ Cỏc salicylat

Tên gọi “Các salicylat” hoặc “Salicylat” (nói chung) để chỉ tất cả các thuốc thuộc mục 1.2 điểm 1 “Dẫn chất của acid salicylic”.

II. LỊCH SỬ RA ĐỜI CỦA THUỐC GIẢM ĐAU PHI OPIOID

Cách đây 2400 năm, Hypocrat đó dựng vỏ và lỏ của cβy *Salix alba* L. để làm thuốc chữa đau nhức. Cây *Salix alba* L. là một loại cβy “Liều” (willow) cứng chi và giống cβy “Liều” *Salix babylonica* L. có ở ta, được dùng làm thuốc hạ sốt, đau nhức, tê thấp, răng lợi sưng đau. Đến thế kỷ thứ 2 trước công nguyên, Galen cũng dùng vỏ cây *Salix alba* L. để chữa sốt.

Vào đầu thế kỷ 18, Reverend Edmund Stone đó viết trong một bức thư gửi Chủ tịch Hội đồng Hoàng gia Anh về kết quả tốt khi dùng vỏ cây liễu để điều trị bệnh sốt rỏt. Stone lý luận rằng, cβy liễu thường mọc ở vùng đầm, gần bờ hồ, các vùng ẩm ướt, cũng là nơi bệnh sốt rét lưu hành (vào thời đó) là hợp lý.

Năm 1829, Leroux lần đầu tiên phân lập được một glucosid đấng từ vỏ cây liễu. Ông gọi là salicin vỡ Tên khoa học của cβy này là *Salix alba* và đó chứng minh được tác dụng hạ sốt của chất này. Khi thủy phân, salicin sẽ cho glucose và một dẫn chất của acid salicylic. Dẫn chất này chuyển thành acid salicylic ở trong cơ thể hoặc bằng phản ứng hóa học.

Natri salicylat lần đầu tiên được sử dụng có kết quả để điều trị sốt và sốt do thấp khớp (rheumatic fever) vào năm 1875. Sau đó, lại phát hiện chất này có ích trong

điều trị bệnh gút. Thành công nổi bật là việc Hoffman, một nhà hóa học của Công ty Bayer chế ra được acid acetylsalicylic là chất mà Gerhardt đã chế ra được từ năm 1853, nhưng khi đó, không ai quan tâm đến chất này.

Sau khi chứng minh được tác dụng hạ sốt và chữa được bệnh thấp khớp, acid acetyl-salicylic đã được Wohlgemut và Dreser đưa vào điều trị trong y học vào năm 1899. Các ông gọi là aspirin. Ngay sau đó, Withauer đã phát hiện ra tác dụng giảm đau của aspirin vào năm 1900, nhưng phải đến năm 1953, Beecher mới chứng minh khoa học tác dụng này bằng thí nghiệm 2 lần mù (double blind) trên lâm sàng. Ông đã xác định được rằng liều 600 mg aspirin có tác dụng giảm đau mạnh hơn 60 mg codein hoặc 10 mg morphin.

Khi dùng lâu dài, aspirin dung nạp rất kém, vỡ thể, người ta đã hết sức cố gắng tổng hợp ra các thuốc mới. Các thuốc mới được tổng hợp ra khi đó cũng có những mặt ưu và nhược điểm, nhưng không hơn hẳn aspirin, nên đến nay, aspirin vẫn còn được sử dụng.

Ngay từ thời đó, aspirin và các salicylat đã được chế tạo bằng phương pháp tổng hợp hóa học, khắc phục được tình trạng phải dùng nguyên liệu tự nhiên để chiết ra rất tốn kém. Sau đó, đã tổng hợp ra các chất thuộc các dẫn chất khác.

Acetanilid được Cahn và Hepp đưa vào sử dụng từ 1886 để chữa sốt với tên gọi là antifebrin, nhưng có độc tính rất cao. Người ta thấy rằng, khi vào cơ thể, acetanilid chuyển hóa thành paraaminophenol nên đã cố gắng tổng hợp ra rất nhiều dẫn chất của paraaminophenol. Những cố gắng đó được đền đáp, năm 1887 đã tổng hợp ra được phenacetin (acetophenetidin) có tác dụng giảm đau hạ sốt rất tốt. Từ đầu thế kỷ 20 đến những năm 70, rất hay dùng một công thức phối hợp để giảm đau hạ sốt là APC (gồm aspirin, phenacetin và cafein), nhưng sau đó thấy độc với thận là do phenacetin, nên đã bỏ khung dựng nữa. Đến nay, phenacetin cũng được dùng rất ít. Năm 1892, đã tổng hợp được acetaminophen (paracetamol) và đã được Von Mering lần đầu tiên dùng trong y học năm 1893. Tuy nhiên chỉ được dùng phổ cập từ năm 1949 sau khi đã chứng minh được acetaminophen là chất chuyển hóa có hoạt tính của acetanilid và phenacetin. Một thế kỷ đã qua đi, nhưng paracetamol vẫn được dùng rất rộng rãi cho đến ngày nay.

Analgin (metamizol) được Bockmüll và Windisch tổng hợp ra năm 1912 và được dùng trong lâm sàng với tên là novalgin. Phenylbutazon được Steinzl tổng hợp ra năm 1946 và đã được dùng chữa thấp khớp vào năm 1949. Sau đó là rất nhiều các thuốc mới khác như antipyrin được tổng hợp năm 1958, indomethacin năm 1963, ibuprofen năm 1964, diclofenac năm 1966.

Năm 1971, Vane đã xác định được rằng aspirin ức chế sự tổng hợp prostaglandin (PG) và đã xây dựng nên một thuyết mới giải thích cơ chế tác dụng của các thuốc giảm đau chống viêm tương tự như aspirin.

III. CÁC THUỐC GIẢM ĐAU PHI OPIOID

Thuốc giảm đau phi opioid (non-opioid analgesic) là các thuốc giảm đau, nhưng không thuộc loại opioid. Thuốc giảm đau phi opioid có thể chia làm 3 nhóm chính:

- Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm (phi opioid)
- Thuốc giảm đau hạ sốt phi opioid
- Thuốc giảm đau phi opioid đơn thuần

Thuốc giảm đau phi opioid có 2 loại chính là thuốc giảm đau hạ sốt và thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm. Thuốc giảm đau hạ sốt có tác dụng giảm đau, hạ sốt, nhưng không có hoặc có tác dụng chống viêm không đáng kể; cũn thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm có cả 3 tác dụng là giảm đau hạ sốt chống viêm, ngoài ra, nhiều thuốc cũn cú tác dụng ức chế kết tụ tiểu cầu. Nhóm thuốc này thường gọi là thuốc chống viêm phi steroid.

3.1. Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm (Thuốc chống viêm phi steroid)

Nhóm thuốc này có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm và không thuộc loại opioid, nên có thể gọi là “Thuốc giảm đau phi opioid” (Non-opioid analgesic). Nhưng chúng lại có tác dụng chống viêm và không có cấu trúc steroid nên thường gọi là “Thuốc chống viêm phi steroid” (Non-steroidal antiinflammatory drugs).

Sở dĩ gọi là thuốc chống viêm phi steroid vỡ cỡ thuốc thuộc nhóm này khụng cú cấu trúc steroid, để phân biệt với nhóm thuốc chống viêm có cấu trúc steroid. Cả 2 nhóm thuốc chống viêm steroid và thuốc chống viêm phi steroid đều có tác dụng chống viêm, sẽ được trỡnh bày ở “Phần 2. Thuốc chống viêm”.

Cần chỳ ý là, tuy gọi là “Thuốc chống viêm phi steroid”, nhưng nhóm thuốc này ngoài tác dụng chống viêm, cũn cú cả tác dụng giảm đau và tác dụng hạ sốt (xin xem Phần 2, Chương 1).

3.2. Thuốc giảm đau hạ sốt phi opioid

Nhóm thuốc này có tác dụng giảm đau, hạ sốt và không có cấu trúc steroid, lại cũn không thuộc loại opioid, nên có thể gọi là “Thuốc giảm đau hạ sốt phi opioid” (Non-opioid antipyretic analgesic) hoặc “Thuốc giảm đau hạ sốt phi steroid” (Non-steroidal antipyretic analgesic). Nhưng thường được gọi ngắn gọn hơn là “Thuốc giảm đau phi opioid” (Non-opioid analgesic) hoặc “Thuốc giảm đau hạ sốt” (Antipyretic analgesic) hoặc “Thuốc hạ sốt giảm đau” (Analgesic antipyretic drug), tùy theo muốn nhấn mạnh đến ý nào trong đó.

Thuốc giảm đau hạ sốt phi opioid mà không có tác dụng chống viêm hoặc tác dụng chống viêm không đáng kể là các thuốc thuộc nhóm anilid.

Nhóm anilid có cấu trúc cơ bản là anilin. Chính bản thân anilin là chất có hoạt tính dược lực rất mạnh nhưng rất độc, nên không được dùng trên lâm sàng. Nhưng khi nhóm $-NH_2$ của anilin được amid hóa với nhóm carboxyl của một acid, sẽ cho các chất có tác dụng hạ sốt giảm đau tốt và độc tính lại giảm hơn rất nhiều so với anilin. Nhóm thuốc này có tài liệu ghi thuộc dẫn chất anilin, nhưng không có thuốc nào thuộc nhóm này, mà nhóm $-NH_2$ lại ở dạng tự do, và đều bị amid hóa; do đó theo chúng tôi, nên gọi là “Dẫn chất anilid” thích hợp hơn.

Dưới đây là một số thuốc chính của nhóm “Thuốc giảm đau hạ sốt phi opioid” thuộc dẫn chất anilid.

Phần trỡnh bày cỡ thuốc ở đây, chỉ nêu ngắn gọn, gồm tác dụng dược lý, cơ chế tác dụng, chỉ định chính, dược động học và có thể so sánh với các thuốc cùng loại để giúp lựa chọn thuốc cho một trường hợp bệnh nào đó được đúng. Những phần khác như dạng thuốc, chống chỉ định, tai biến và cách xử trí, thận trọng, liều lượng,

cách dùng, tương tác thuốc, tương kỵ, quá liều và xử trí, xin đọc tài liệu hướng dẫn dùng thuốc của mỗi thuốc, võ nêu ở đây sẽ quá dài.

Acetanilid

Biệt dược: N-acetylanilin, N-phenylacetamid, Antifebrin

Có thể nói, acetanilid là chất mẹ của nhóm chất này. Anilin là chất rất độc, nhưng nếu amid hóa nhóm $-NH_2$ của anilin bằng acid acetic sẽ được acetanilid là chất đỡ độc hơn. Acetanilid được phát minh và đưa vào sử dụng trong y học để làm thuốc hạ sốt và giảm đau từ năm 1886 bởi Cahn và Hepp. Do tác dụng hạ sốt rất mạnh, nên các ông gọi là antifebrin.

Trước đây thường được dùng để trị sốt, nhức đầu, đau dây thần kinh. Nhưng nay không được dùng nữa võ độc tính cao, nhất là độc trên máu (gây thiếu máu, methemoglobin) và độc gan (viêm thận kẽ, hoại tử nhú).

Phenacetin

Biệt dược: Acetophenitidin, Acetophenidin, Acetylphenetidin, Phenedin, Phenetidin, Phenin, p-Ethoxyacetanilid, N-(4-Ethoxyphenyl)-acetamide, Acetoparaphenalide

Phenacetin có cấu trúc gần giống acetanilid. Nó khác với acetanilid ở chỗ, vị trí para của nhân phenyl có nhóm ethoxy, nên được gọi là p-ethoxyacetanilid. Phenacetin được đưa vào sử dụng trong y học năm 1887.

Phenacetin có tác dụng giảm đau và hạ sốt. So với aspirin, phenacetin có tác dụng giảm đau tương đương; tác dụng hạ sốt yếu hơn một chút và không có tác dụng chống viêm. Trong cơ thể, phenacetin bị thủy phân, tách ra nhóm ethyl thành chất chuyển hóa paracetamol vẫn cũn hoạt tónh. Chính nhờ nghiên cứu này, đó phỏt minh ra paracetamol.

Ngay sau khi ra đời, phenacetin được sử dụng rất rộng rói để làm thuốc hạ sốt, giảm đau; dùng riêng hoặc phối hợp với cafein, aminophenazon, analgin, aspirin, codein... để điều trị nhức đầu, đau dây thần kinh, đau khớp, sốt. Thuốc APC là chế phẩm phối hợp của aspirin, phenacetin và cafein được sử dụng rất nhiều trong những năm 60, 70 và 80 của thế kỷ 20.

Tuy nhiên hiện nay, phenacetin ít được sử dụng do thuốc gây nhiều tai biến như thiếu máu, methemoglobin, rối loạn tiêu hóa, viêm thận bể thận, viêm thận kẽ, hoại tử nhú, rối loạn tiết niệu, rối loạn thần kinh-tâm thần.

Phenacetin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, liên kết với protein huyết tương 30%, có tác dụng sau khi uống khoảng 1 giờ và kộo dài 4 giờ. Thể tích phận bố (distribution volume) là $V_d=1-2,1$ L/kg. Chất chuyển hóa chính ban đầu của phenacetin là paracetamol vẫn cũn tộc dụng. Nửa đời trong huyết tương ngắn, chỉ là 0,7-1,25 giờ võ phenacetin rất dễ chuyển hóa thành paracetamol. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất liên hợp với acid glucuronic và acid sulfuric của paracetamol đến trên 90%, chỉ 0,1-2% dưới dạng chất mẹ.

Paracetamol (acetaminophen, N-acetyl-p-aminophenol)

Biệt dược: Acefalgan, Acemol, Acetophen, Agimol, Befadol, Beramol, Biocetamol, Dipalgan, Dolipran, Dopramol, Efferalgan, Eutamol, Farmadol, Gidahan, Hapacol, Medamol, Mediralgan, Napharangan, Novazin, Pacimol, Pancidol, Perfalgan, Pharbacol, Sotragan, Tanafadol, Tylenol, Vinaralgin.

Trên đây là một số tên biệt dược chính của paracetamol. Paracetamol là một thuốc rất thông dụng, có rất nhiều hóng sản xuất, mỗi hóng lại đặt một tên khác; vả vậy, cú đến hàng trăm tên gọi khác nhau. Nếu tính cả các dạng phối hợp với các thuốc khác (như phối hợp với codein, oxycodon, ibuprofen...) thỡ phải cú hàng nghìn Tên biệt dược cú paracetamol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Paracetamol là chất chuyển hóa cũn hoạt tónh của phenacetin, là thuốc giảm đau hạ sốt hữu hiệu, cú thể thay thế aspirin. Nhưng khác với aspirin, paracetamol không cú hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, paracetamol cú tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự như aspirin.

Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bõnh thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giốn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên.

Paracetamol cú tác dụng giảm đau rất tốt và gây nên một cảm giác khoan khoái khi tác dụng giảm đau xuất hiện. Tác dụng giảm đau xuất hiện sau 30 phút đến 1 giờ và kéo dài 3-4 giờ. Tác dụng tốt nếu là đau vừa phải và kéo dài; cũn đau nhiều ở các cơ quan cơ tron trong nội tạng thỡ khụng cú tởc dụng.

Với liều điều trị, paracetamol ít tác động lên hệ tim mạch và hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid-base, không gây kích ứng, không gây loét hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat. Với liều 1 g/ngày, paracetamol chỉ ức chế yếu cyclooxygenase-1.

Paracetamol thường được chọn làm thuốc giảm đau và hạ sốt, đặc biệt cho người cao tuổi và người cú chống chỉ định dùng salicylat hoặc các thuốc CVPS khác, như người bị hen, người cú tiền sử loét dạ dày tá tràng và trẻ em.

Paracetamol không cú tác dụng trên sự kết tụ tiểu cầu hoặc trên thời gian chảy máu như aspirin và các thuốc CVPS khác.

Với liều điều trị, paracetamol chuyển hóa chủ yếu qua phản ứng liên hợp sulfat và glucuronid. Một lượng nhỏ cú thể chuyển thành một chất chuyển hóa độc là N-acetyl-p-benzoquinonimin (NAPQI). NAPQI là một chất trung gian cú phản ứng hóa học mạnh, nó phản ứng với các nhóm sulfhydryl của glutathion, rồi thải trừ qua nước tiểu hoặc qua mật, nên bị khử độc tính.

Paracetamol thường an toàn khi dùng với liều điều trị, vỡ lượng NAPQI được tạo thành tương đối ít và glutathion được tạo thành trong tế bào gan đủ để liên hợp với NAPQI. Tuy nhiên, khi dùng quá liều hoặc đôi khi với liều thường dùng ở một số người nhạy cảm (như suy dinh dưỡng, hoặc tương tác thuốc, nghiện rượu, cơ địa di truyền), nồng độ NAPQI cú thể tích lũy gây độc cho gan, gây viêm gan và hoại tử gan.

Mối tương quan giữa hàm lượng paracetamol và thời gian phơi nhiễm với thuốc để cú thể gây độc gan, gây tổn thương gan được trình bày ở Hình 3.16. Đó xỏc

định được là sau 4 giờ uống paracetamol, nếu trong máu vẫn còn trên 300mg thì có thể gây tổn thương gan không phục hồi được.

Dược động học

Paracetamol được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn có thể làm chậm hấp thu một phần loại paracetamol giải phóng kéo dài. Thức ăn giàu carbohydrat làm giảm tỷ lệ hấp thu của paracetamol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vũng 30-60 phút sau khi uống với liều điều trị.

Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Khoảng 25% paracetamol trong máu liên kết với protein huyết tương.

Trong cơ thể, paracetamol bị chuyển hóa chủ yếu bằng cách liên hợp với acid glucuronic (60%), acid sulfuric (35%), hoặc cystein (3%). Một phần nhỏ bị chuyển hóa bằng cách hydroxyl hóa hoặc khử acetyl. Trẻ nhỏ ít khả năng liên hợp với acid glucuronic hơn so với người lớn. Ngoài ra, paracetamol có thể bị N-hydroxyl hóa bởi cytochrom P₄₅₀ để tạo thành NAPQI như đó được trình bày ở trên.

Sau khi uống 1 ngày, gần 100% paracetamol được thải trừ dưới dạng các chất liên hợp trong nước tiểu; chỉ 0,3-1,2% dưới dạng chất mẹ. Nửa đời trong huyết tương của paracetamol là 1,8-3 giờ. Có thể kéo dài hơn khi dùng liều độc hoặc ở người bệnh có tổn thương gan.

Bucetin

Bucetin có cấu trúc hóa học tương tự phenacetin, chỉ khác là ở vị trí para của phenacetin là acetamid, cũn của bucecin là 3-hydroxybutanamid. Danh pháp hóa học là N-(4-ethoxy-phenyl)-3-hydroxy-butanamid.

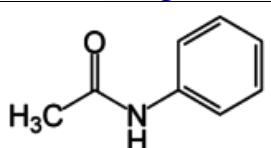
Bucetin có tác dụng giảm đau và hạ sốt tốt. Tuy nhiên, đó bị bỏ khung dựng từ năm 1986 vỡ độc tính trên thận cao.

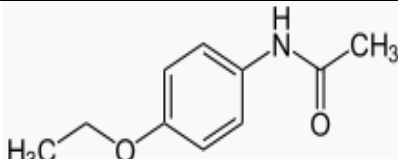
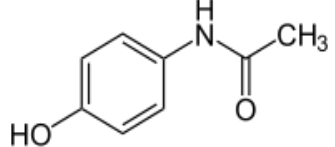
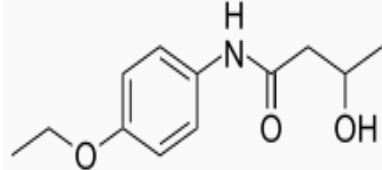
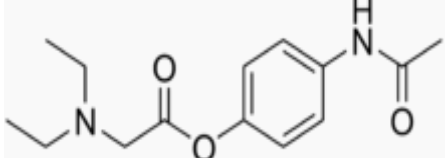
Propacetamol

Propacetamol có cấu trúc tương tự như phenacetin, nhưng ở vị trí para với nhóm acetamid của phenacetin là ethoxy, cũn của propacetamol là N,N-diethylglycinat. Danh pháp hóa học là 4-(acetamido)-phenyl-N,N-diethylglycinat.

Propacetamol là một dạng tiền chất của paracetamol, có tác dụng giảm đau hạ sốt, nhưng thường được dùng với tác dụng giảm đau, đặc biệt là đau sau phẫu thuật. Do có nhóm N,N-diethylglycinat nên propacetamol dễ tan trong nước hơn so với các thuốc GDPO dẫn chất anilid khác.

Tác dụng giảm đau xuất hiện nhanh hơn paracetamol khi uống. Khoảng 1 g propacetamol có tác dụng giảm đau tương đương 0,5g paracetamol. Ở bệnh nhân không dung nạp paracetamol khi uống hoặc đặt trực tràng, hoặc chống chỉ định với các thuốc chống viêm phi steroid, có thể dùng propacetamol.

<i>Tên thuốc</i>	<i>Công thức hóa học</i>
<i>Acetanilid</i>	

<i>Phenacetin</i>	
<i>Paracetamol</i>	
<i>Bucetin</i>	
<i>Propacetamol</i>	

Hình 1.19. Cấu trúc một số thuốc GDPO dẫn chất anilid

3.3. Thuốc giảm đau phi opioid đơn thuần

Nhóm thuốc này có tác dụng giảm đau, không có tác dụng chống viêm, không có tác dụng hạ sốt hoặc có tác dụng hạ sốt không đáng kể. Theo xếp loại của WHO năm 2011, nhóm thuốc này gồm có các thuốc: floctafenin, nefopam, glafenin, flupirtin, rimazolium, viminol, ziconotid, methoxyfloran và nabiximol.

Floctafenin

Biệt dược: Idarac, Idarelux

Floctafenin có cấu trúc cơ bản là acid benzoic, trong đó nhóm acid ester hóa với 1 alcol, cũn ở vị trí 2 nối với gốc quinolinyll qua một nhóm amin. Danh pháp hóa học là 2-[[8-(trifluoromethyl)-4-quinolinyll]amino]-2,3-dihydroxypropyl ester benzoic.

Có người coi floctafenin là một thuốc chống viêm phi steroid, nhưng thực ra floctafenin chỉ có tác dụng giảm đau (mạnh hơn aspirin), không có tác dụng chống viêm, cũn tỏc dụng hạ sốt yếu, thường dùng giảm đau cho người lớn trong các bệnh đau xương khớp, gút.

Thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Chuyển hóa thành acid floctafenic mới gây tác dụng giảm đau. Uống 400 mg thuốc, nồng độ đỉnh của acid floctafenic đạt được 3-4 àg/ml sau 1 giờ. Nửa đời thải trừ khoảng 6 giờ.

Acid floctafenic bị oxy hóa thành acid hydroxyfloctafenic, rồi liờn hợp với acid glucuronic và thải trừ qua mật 60%, qua thận 40%.

Nefopam

Biệt dược: Acupan, Ajan, Nefadol, Nisitanol, Silentan

Nefopam là thuốc giảm đau phi opioid tác dụng trung ương thuộc dẫn chất benzoxazocin do Công ty Riker phát minh ra trong những năm 60. Thuốc được

dùng rộng rãi ở Châu Âu để giảm đau từ nhẹ đến vừa, thay thế hoặc để giảm liều morphin hoặc các thuốc giảm đau opioid khác.

Tác dụng giảm đau mạnh hơn aspirin, nhưng có thể gây ra mô hôi, người khó chịu, buồn nôn. So với morphin hoặc oxycodon, tác dụng giảm đau chỉ bằng 1/3-1/2 nhưng ít tác dụng phụ hơn, không gây ức chế hô hấp. Thường dùng trị đau cấp và mạn, đau sau phẫu thuật, đau răng, đau xương-cơ, đau chấn thương và đau do ung thư. Cũng dùng khi bị nấc nặng.

Nefopam hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 1-3 giờ sau khi uống. Liên kết với protein huyết tương 73%. Nửa đời trong huyết tương 4-6 giờ. Thuốc chuyển hóa mạnh ở gan, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, trong đó có 8% dạng không đổi, khoảng 8% qua phân.

Glafenin

Biệt dược: Glafenine, Glaphenine, Glicafan

Glafenin có cấu trúc tương tự floctafenin. Danh pháp hóa học là 2,3-dihydroxypropyl 2-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]benzoat.

Là thuốc CVPS có tác dụng giảm đau rất tốt, nhưng hiện không còn được dùng là do có thể gây phản ứng phản vệ và suy thận cấp.

Flupirtin

Biệt dược: Efiret, Flupigil, Flupizen, Flyproxy, Ketadolon, Metanor, Trancolong, Zentiva

Flupirtin là thuốc giảm đau phi opioid tác dụng trung ương thuộc dẫn chất triaminopyridin. Danh pháp hóa học là 2-amino-3-ethoxy-carbonylamino-6-4-fluoro-benzylamino-pyridin.

Cơ chế tác dụng của flupirtin là mở kênh kali chọn lọc ở hệ thần kinh (selective neuronal potassium channel opener) và đối kháng thụ thể NMDA (N-methyl-D-aspartic acid). Thuốc được dùng để giảm đau ở Châu Âu từ năm 1984. Năm 2013, có báo cáo là thuốc gây độc gan; do đó, chỉ nên dùng khi không còn thuốc giảm đau có hiệu lực và chỉ được dùng trong vòng 2 tuần.

Thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khi uống là 90%, đặt trực tràng là 70%. Flupirtin chuyển hóa mạnh ở gan thành chất 2-amino-3-acetylamino-6-(parafluoro-benzylamino)-pyridin vẫn còn tác dụng giảm đau bằng 20-30% chất mẹ. Các chất chuyển hóa khác như acid parafluorohippuric và các dạng chuyển hóa của acid mercapturic.

Nửa đời thải trừ ở người lớn là 6,5 giờ; người bị tổn thương thận mức vừa là 9,8 (8,7-10,9) giờ; người cao tuổi là 14 (11,2-16,8) giờ. Thải trừ 78% qua nước tiểu và 18% qua phân.

Rimazolium

Biệt dược: Dolcuran, Probon, Probonal, Rimagina

Rimazolium là thuốc giảm đau phi opioid, thường dùng dạng muối methyl sulfat. Danh pháp hóa học là 1,6-dimethyl-3-carbonylethoxy-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydrohomopyrimidazol methyl sulfat.

Thuốc có tác dụng giảm đau khá, nhưng gây nhiều tai biến, nên nhiều nước đã bỏ khung dựng.

Viminol

Biệt dược: Dividol, Diviminol

Viminol có nhβn pyrrol. Danh pháp hóa học là 1-(2-chlorobenzyl)-α-[(di-sec-butylamino)methyl]pyrrol-2-methanol.

Viminol có tác dụng giảm đau và cả tác dụng giảm ho, an thần và gây sáng khoái, tức là cũng có tính chất của một thuốc giảm đau opioid. Viminol có 6 đồng phân khác nhau, 4 đồng phân không hoạt động. Đồng phân 1S-(R,R)-disecbutyl là một chất chủ vận à-opioid, tác dụng giảm đau gấp 5,5 lần morphin. Cũn đồng phân 1S-(S,S)-disecbutyl là một chất đối kháng opioid.

Bõnh thường, viminol là một hỗn hợp racemic của 2 đồng phân trên, nên có tác dụng vừa chủ vận vừa đối kháng, tương tự như pentazocin, nhưng tác dụng phụ ít hơn pentazocin.

Khi thay -Cl ở vị trí 2 của nhβn phenyl bằng -CF₃ sẽ được một chất có tác dụng giảm đau gấp đôi viminol, cũn độc tính lại chỉ cũn một nửa, khi thử nghiệm trên động vật.

Một nghiên cứu thay nhβn pyrrol (vũng 5 cạnh cú N và 2 nối đôi) bằng nhβn pyrrolidon (vũng 5 cạnh bóo hũu cú N và thòm ceton ở vị trí 5) có thể cho một chất có tác dụng giảm đau gấp 318 lần morphin khi thí nghiệm trên động vật. Tác dụng có thể mạnh hơn cả β-hydroxy-fentanyl.

Ziconotid

Ziconotid là một thuốc giảm đau đặc biệt, có bản chất là một peptid với 25 acid amin, trõnh tự acid amin như trong Hình 1.20, được dùng để trị đau nặng và đau mạn tính. Năm 2004, FDA của Hoa Kỳ đã thụng qua cho phõp dựng trong dịch truyền vào dịch não tủy qua một hệ bơm truyền vào ống tủy sống. Thuốc không có tác dụng khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

GS Baldomero Olivera thuộc trường Đại học Utah, thời niên thiếu đã rất quan tβm đến tác dụng gây chết lịm người bởi các chất độc của một loại sên *Conus magus* ở Philippin. Đến đầu những năm 1980, nhà khoa học Michael McIntosh làm việc với B.Olivera đã nghiên cứu chất độc này, rồi Công ty Elan đã chế thành Công ziconotid với Tên biệt dược là Prialt bằng phương pháp tổng hợp. Đến 28-12-2004, FDA của Hoa Kỳ đã thụng qua cho phõp sử dụng và đến 22-2-2005 là Liên minh Châu Âu.

Ziconotid ưa nước nên rất dễ tan trong nước. Thuốc tác động như một chất phong bế chọn lọc một loại kênh calci (a selective N-type voltage-gated calcium channel blocker). Qua đó, ức chế sự giải phóng các “tiền chất thần kinh nhận cảm đau” như glutamat, peptid có liên quan đến gen calcitonin (CGRP: calcitonin gen-related peptide) và chất P ở não và tủy sống, nờn làm mất đau.

Thuốc gây nhiều tác dụng phụ, đặc biệt là trên thần kinh và tâm thần. Do đó, thuốc chỉ được dùng trong những trường hợp nặng và mạn tính ở bệnh nhân dùng các

thuốc giảm đau khác không có tác dụng và bệnh nhân dùng được đường tiêm tủy sống.

Methoxyfluran

Biệt dược: Penthrane, Pentrox

Methoxyfluran thuộc dạng ether có halogen. Danh pháp hóa học là 2,2-dichloro-1,1-difluoro-1-methoxyetan.

Methoxyfluran trước đây được dùng trong lâm sàng làm thuốc mê bay hơi dạng hít, nhưng ở liều gây được mê thường gây độc cho thận và gan. Vỡ thể, hiện khủng cũn được dùng để gây mê; nhưng ở liều thấp hơn liều gây mê, thuốc có tác dụng giảm đau mạnh và an toàn.

Thuốc không được lưu hành ở Hoa Kỳ từ năm 1999 và ở Canada năm 2005. Nhưng ở Australia và nhiều nước khác, vẫn được dùng để giảm đau thời gian ngắn khi bị chấn thương, thay băng vết thương hoặc vận chuyển người bị thương.

Trong các túi cứu thương, đặc biệt là của quân đội Australia và New Zealand, thường có dạng thuốc đóng trong ống thủy tinh màu nâu 3 ml để giảm đau khẩn cấp.

Cỏ nabiximol (Sativex)

Cỏ nabiximol là loại cao tinh chế và chuẩn hóa chiết từ ngọn hoa cỏ cây gai dầu *Cannabis sativa* L., thành phần chủ yếu là cỏ cannabinoid (thuộc loại terpenophenol). Chế phẩm Sativex là dạng thuốc xịt (spray) vào niêm mạc miệng, cũng bao gồm một số cannabinoid, trong đó phải có 2 hoạt chất chính là tetrahydrocannabinol (THC) 2,7 mg và cannabidiol (CBD) 2,5 mg cho một liều thuốc xịt.

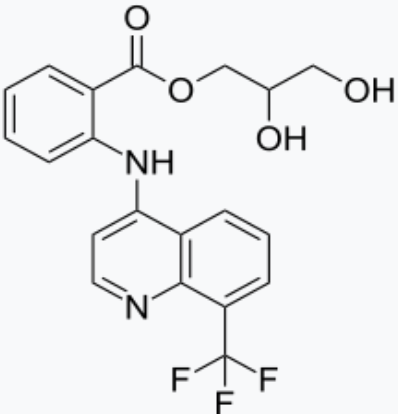
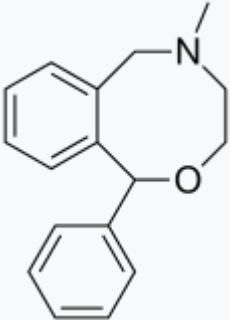
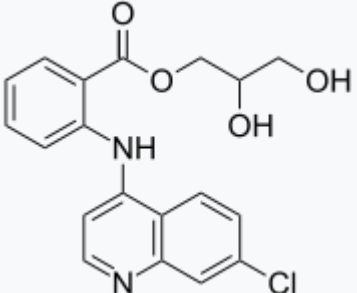
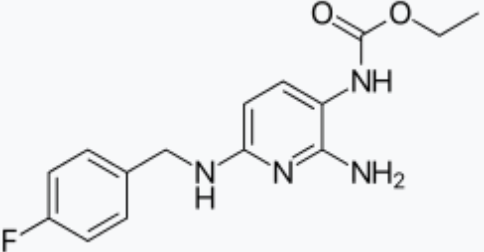
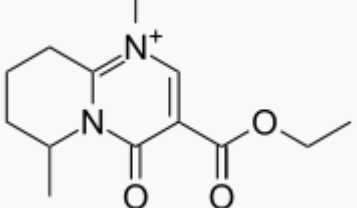
Sativex được chấp nhận là một thuốc thực vật ở Anh từ năm 2010, có tác dụng giảm đau được dùng trong các bệnh thần kinh, tởnh trạng co cứng (spasticity), bệnh xơ cứng rải rác (multiple sclerosis), đau bàng quang kèm rối loạn tiết niệu và đau trong ung thư.

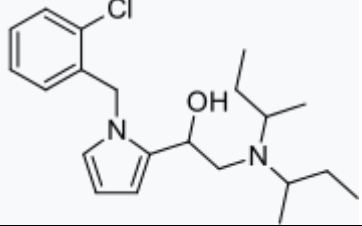
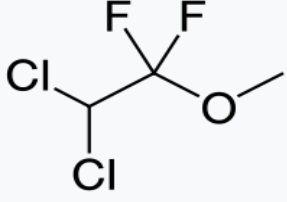
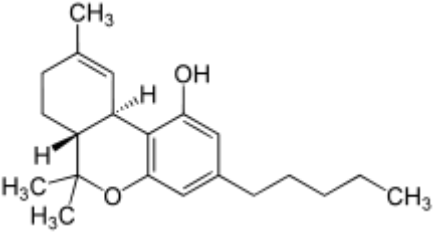
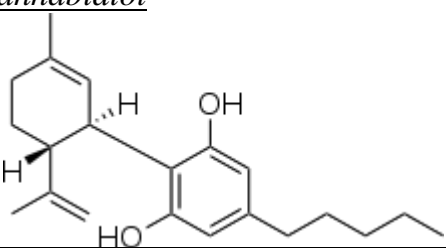
Từ năm 2003, hóng thuốc GW và Bayer đó bắt đầu nghiên cứu thuốc này. Đến 2010 được bản quyền tiếp thị ở Anh, sau đó là Châu Âu và một số nước khác trên thế giới. Tháng 4/2011 GW nhượng quyền cho Novartis tiếp thị ở một số nước Châu Á, Châu Phi và Trung Đông.

Hiện đó được xuất đến 28 nước trên thế giới. Nhưng tháng 3-2010 cũn đang thử lâm sàng giai đoạn III ở Hoa Kỳ. Tháng 12-2012 được thông qua ở Ba Lan. Năm 2013, Pháp cho phép dùng Sativex theo đơn, nhưng đến tháng 6-2016 vẫn chưa thấy thuốc này có trong các nhà thuốc ở Phỏp.

Qua thử lâm sàng, thấy thuốc dung nạp tốt. Các tác dụng phụ có thể thấy như hoa mắt chóng mặt (dizziness) (25%), tởnh trạng buồn ngủ (drowsiness) (8%), mất phương hướng (disorientation) (4%). Số người phải ngừng thuốc do tai biến là 12%.

<i>Tên thuốc</i>	<i>Công thức hóa học</i>
------------------	--------------------------

<p><i>Floctafenin</i></p>	
<p><i>Nefopam</i></p>	
<p><i>Glafenin</i></p>	
<p><i>Flupirtin</i></p>	
<p><i>Rimazolium</i></p>	

<i>Viminol</i>	
<i>Ziconotid</i>	<p>H-Cys-Lys-Gly-Lys-Gly-Ala-Lys-Cys-Ser-Arg-Leu-Met-Tyr-Asp-Cys-Cys-Thr-Gly-Ser-Cys-Arg-Ser-Gly-Lys-Cys-NH₂</p>
<i>Methoxyfluran</i>	
<i>Nabiximols</i>	<p><u><i>Tetrahydrocannabinol</i></u></p>  <p><u><i>Cannabidiol</i></u></p> 

Hình 1.20. Cấu trúc một số thuốc giảm đau phi opioid đơn thuần

(Còn tiếp)