Ch­¬ng ii

Thuèc gi¶m ®au opioid

(thuèc gi¶m ®au g©y ngñ)

1. Tªn gäi

Thuèc gi¶m ®au g©y ngñ cã nhiÒu tªn gäi kh¸c nhau. Do ®ã, cÇn ph¶i biÕt ®Ó khi nghe nãi hoÆc khi ®äc c¸c tªn nµy kh«ng bì ngì, thËm chÝ l¹i cho ®ã lµ mét lo¹i thuèc kh¸c. C¸c tªn th­êng gÆp nhÊt lµ thuèc gi¶m ®au g©y ngñ, thuèc gi¶m ®au t¸c ®éng trung ­¬ng, thuèc gi¶m ®au trung ­¬ng, thuèc gi¶m ®au g©y nghiÖn, opioid hoÆc thuèc gi¶m ®au opioid, opiat hoÆc thuèc gi¶m ®au opiat.

**1.1. Thuèc gi¶m ®au g©y ngñ**

Nhãm thuèc nµy cã t¸c dông gi¶m ®au vµ g©y ngñ, nªn gäi lµ *thuèc gi¶m ®au g©y ngñ* (narcotic analgesic). Chóng g©y ra t¸c dông gi¶m ®au lµ do t¸c ®éng lªn thÇn kinh trung ­¬ng, nªn cßn gäi lµ *thuèc gi¶m ®au t¸c ®éng trung ­¬ng* (centrally acting analgesic) hoÆc gäi t¾t lµ *thuèc gi¶m ®au trung ­¬ng* (central analgesic).

Thuèc gi¶m ®au g©y ngñ bao gåm mét sè nhãm thuèc chñ yÕu sau:

* C¸c alcaloid tõ nhùa qu¶ cña c©y thuèc phiÖn cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ
* C¸c chÊt b¸n tæng hîp tõ c¸c alcaloid thuèc phiÖn cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ
* C¸c chÊt tæng hîp cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ
* C¸c peptid cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ (opioid peptides) nh­ endorphin, enkephalin

**1.2. Thuèc gi¶m ®au g©y nghiÖn**

Khi dïng c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ, ®Æc biÖt lµ nÕu dïng l©u sÏ g©y nghiÖn, nªn cßn ®­îc gäi lµ *thuèc gi¶m ®au g©y nghiÖn*.

**1.3. Opioid**

Thuèc gi¶m ®au g©y ngñ cßn ®­îc gäi lµ “*C¸c opioid*” hoÆc “*Thuèc gi¶m ®au opioid*”. ThuËt ng÷ “*Opioid*” lµ tõ ch÷ latin “opium” lµ thuèc phiÖn vµ hËu tè “oid” cã nghÜa lµ kiÓu nh­, gièng nh­, chØ c¸c chÊt cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ kiÓu nh­ thuèc phiÖn.

Cã ng­êi cho r»ng opioid lµ nhãm c¸c thuèc tõ thuèc phiÖn lµ kh«ng ®óng h¼n, v× cã nhiÒu thuèc kh«ng ph¶i tõ thuèc phiÖn, thËm chÝ cã nhiÒu thuèc hoµn toµn tæng hîp, nh­ng nÕu cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ kiÓu thuèc phiÖn ®Òu thuéc nhãm nµy.

Cã ng­êi chuyÓn ng÷ dÞch opioid lµ “*d¹ng opi*” lµ kh«ng ®óng. D¹ng opi lµ thÕ nµo? Opi lµ thuèc phiÖn th× d¹ng opi lµ d¹ng thuèc phiÖn. C¸c d¹ng nh­ nhùa thuèc phiÖn, cao thuèc phiÖn, bét thuèc phiÖn, cån thuèc phiÖn… lµ c¸c d¹ng cña thuèc phiÖn. Cßn opioid (nh­ trªn ®· nªu) cã ý nghÜa chung h¬n, chØ c¸c chÊt cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ kiÓu nh­ thuèc phiÖn.

Tõ chuyÓn ng÷ opioid lµ “d¹ng opi” dÉn ®Õn “opioid analgesic” ®­îc chuyÓn ng÷ thµnh “thuèc gi¶m ®au d¹ng opi”, hoÆc “non-opioid analgesic” ®­îc chuyÓn ng÷ thµnh “thuèc gi¶m ®au kh«ng thuéc d¹ng opi” (D­îc th­ quèc gia ViÖt Nam, lÇn xuÊt b¶n thø hai, NXB Khoa häc vµ kü thuËt Hµ Néi, 2015, trang 49 cét 1). C¸ch chuyÓn ng÷ nh­ vËy lµ kh«ng chÝnh x¸c.

HiÖn nay, thuËt ng÷ “Opioid” ®­îc dïng nhiÒu h¬n thuËt ng÷ “Opiat” (xem môc 1.4). S¸ch “The pharmacological basis of therapeutics” cña Goodman & Gilman xuÊt b¶n lÇn thø 10 n¨m 2001, NXB McGraw-Hill, NewYork-London-New Delhi-Tokyo, mét s¸ch gèi ®Çu gi­êng cña c¸c nhµ D­îc lý vµ §iÒu trÞ häc ®Òu dïng thuËt ng÷ opioid. Cßn s¸ch “Opioid receptor”, NXB Springer Science & Business, NewYork, 2015 do Santi M Spampinato chñ biªn còng chØ dïng thuËt ng÷ “opioid”.

C¸c tµi liÖu trªn thÕ giíi hiÖn cã ®Õn trªn 80% dïng thuËt ng÷ opioid. V× vËy, trong tµi liÖu nµy còng chñ yÕu dïng thuËt ng÷ opioid.

**1.4. Opiat**

Trong y v¨n, ta cßn gÆp thuËt ng÷ *opiat*. VËy opiat kh¸c opioid nh­ thÕ nµo? Cã ng­êi cho r»ng opiat vµ opioid lµ mét, muèn dïng thuËt ng÷ nµo còng ®­îc. Mét sè s¸ch vµ tµi liÖu y häc xuÊt b¶n hiÖn nay còng kh«ng ph©n biÖt gi÷a opiat víi opioid, kÓ c¶ ë trong n­íc vµ ngoµi n­íc.

S¸ch “The opiate receptors”, xuÊt b¶n lÇn thø 2 n¨m 2011 cña Gavril Pastenak, NXB Humana Press chØ dïng thuËt ng÷ “opiate”. §Æc biÖt s¸ch “Drug information” do C¬ quan biªn so¹n D­îc th­ cho bÖnh viÖn Hoa Kú (AHFS: American Hospital Formulary Service) thuéc Héi c¸c D­îc sÜ hÖ thèng Y tÕ Hoa Kú (American Society of Health-System Pharmacists) lµ s¸ch gèi ®Çu gi­êng cña c¸c D­îc sÜ BÖnh viÖn vµ b¸c sÜ l©m sµng, còng chØ dïng thuËt ng÷ “Opiate” chung cho tÊt c¶ c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ.

Thùc ra, opiat tiÕng Anh lµ “opiate” tõ ch÷ latin “opium” lµ thuèc phiÖn vµ hËu tè “ate” tõ hËu tè “atus” cña tiÕng latin cã nghÜa lµ “cã”, lµ “tõ”. Do ®ã, “opiat” lµ “chÕ phÈm cã thuèc phiÖn” hoÆc “chÕ phÈm tõ thuèc phiÖn”, tøc lµ “opiat” kh«ng bao hµm c¸c thuèc cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ nh­ng kh«ng ph¶i tõ thuèc phiÖn, kÓ c¶ c¸c thuèc tæng hîp. VÝ dô coi morphin, codein lµ c¸c opiat th× ®óng, nh­ng gäi fentanyl, tramadol lµ opiat th× sai. Fentanyl, tramadol lµ c¸c opioid, nh­ng kh«ng ph¶i lµ opiat.

VÒ sau, tõ alcaloid cña thuèc phiÖn, ng­êi ta l¹i b¸n tæng hîp ra nhiÒu chÊt kh¸c còng cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ. VÝ dô tõ morphin, cã thÓ b¸n tæng hîp ra hydromorphon (dilaudid), heroin (diacetylmorphin), desomorphin (dihydrodesoxymorphin), nicomorphin (morphin nicotinat), dipropanoylmorphin, diacetyldihydromorphin…. Tõ codein, cã thÓ b¸n tæng hîp dihydrocodein, hydrocodon (dihydrocodeinon), oxycodon (17-oxy-7,8-dihydrocodeinon).

HiÖn nay, hÇu hÕt c¸c nhµ khoa häc ®Òu cho r»ng, c¸c dÉn chÊt b¸n tæng hîp trªn còng cã thÓ gäi lµ c¸c opiat v× còng cã xuÊt xø tõ thuèc phiÖn. Heroin lµ chÊt cã trong nhùa thuèc phiÖn, nh­ng víi sè l­îng rÊt Ýt. Thùc tÕ heroin l­u hµnh trªn thÞ tr­êng lµ do b¸n tæng hîp tõ morphin. NÕu c¸c chÊt b¸n tæng hîp kh«ng ®­îc gäi lµ opiat th× ch¼ng lÏ heroin chiÕt tõ nhùa thuèc phiÖn ®­îc gäi lµ opiat; cßn heroin b¸n tæng hîp l¹i kh«ng ®­îc gäi lµ opiat hay sao?

2. C¸c thuèc gi¶m ®au opioid chÝnh

PhÇn tr×nh bµy mçi thuèc ë ®©y chØ nªu ng¾n gän, gåm t¸c dông d­îc lý, c¬ chÕ t¸c dông, chØ ®Þnh chÝnh vµ cã thÓ so s¸nh víi c¸c thuèc cïng lo¹i ®Ó gióp lùa chän thuèc cho mét tr­êng hîp bÖnh cô thÓ nµo ®ã. Nh÷ng phÇn kh¸c nh­ d¹ng thuèc, d­îc ®éng häc, chèng chØ ®Þnh, tai biÕn vµ c¸ch xö trÝ, thËn träng, liÒu l­îng, c¸ch dïng, t­¬ng t¸c thuèc, t­¬ng kþ, qu¸ liÒu vµ xö trÝ, xin ®äc tµi liÖu h­íng dÉn dïng thuèc cña mçi thuèc, v× nªu ë ®©y sÏ qu¸ dµi.

**2.1. C¸c alcaloid thuèc phiÖn**

Trong nhùa thuèc phiÖn, cã kho¶ng 25 alcaloid víi 7 alcaloid chÝnh cã thÓ chia lµm 3 nhãm chÝnh víi 3 khung cÊu tróc c¬ b¶n (xem b¶ng 1.2).

***B¶ng 1.2. C¸c alcaloid chÝnh tõ nhùa thuèc phiÖn***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Khung* | *C«ng thøc cÊu t¹o* | | | | *Tªn alcaloid* | *Hµm l­îng % trong nhùa* |
| Morphin | https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/1c/Morphine_structure.svg/512px-Morphine_structure.svg.png  Morphin | [Codein - Codeine.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Codein_-_Codeine.svg)  Codein | | [Thebaine skeletal.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Thebaine_skeletal.svg)  Thebain | Morphin  Codein  Thebain | 10-14  0,2-0,8  0,2-0,5 |
| Apomorphin | [Papaverine2DCSDS.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Papaverine2DCSDS.svg)  Papaverin | | [Laudanosine.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Laudanosine.svg)  Laudanosin | | Papaverin  Laudanosin | 0,5-1,0  0,0008 |
| Berberin | [Narkotin - Narcotine.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Narkotin_-_Narcotine.svg)  Noscapin (Narcotin) | | [Narceine.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Narceine.svg)  Narcein | | Noscapin  Narcein | 4-8  0,1-0,4 |

NÐt g¹ch ― trong c«ng thøc cã mét ®Çu tù do lµ nhãm -CH3

VÒ mÆt *d­îc lùc*, c¸c alcaloid trªn cã thÓ chia lµm 3 nhãm:

* Nhãm 1 gåm cã morphin, codein, narcein, t¸c ®éng vµo hÖ thÇn kinh trung ­¬ng lµm gi¶m ®au vµ cã t¸c dông g©y ngñ m¹nh, nh­ng møc ®é cã kh¸c nhau tïy theo alcaloid. Morphin g©y gi¶m ®au vµ g©y ngñ m¹nh, cßn codein vµ narcein th× t¸c dông gi¶m ®au vµ g©y ngñ yÕu h¬n, nh­ng l¹i cã t¸c dông gi¶m ho tèt.
* Nhãm 2 gåm cã thebain, laudanosin vµ narcotin, kh«ng nh÷ng kh«ng cã t¸c dông gi¶m ®au mµ cßn g©y co giËt. Thebain vµ laudanosin lµ nh÷ng chÊt rÊt ®éc vµ g©y co giËt m¹nh nªn kh«ng dïng lµm thuèc. Cßn noscapin (narcotin) g©y co giËt nhÑ, kh«ng g©y ngñ, nh­ng l¹i lµm dÞu ho, nªn cã ®­îc dïng lµm thuèc ho.
* Nhãm 3 cã papaverin cã t¸c dông chèng co th¾t c¬ tr¬n. Tr­íc ®©y ®· tõng ®­îc dïng ®Ó chèng co th¾t m¹ch vµnh, chèng co th¾t m¹ch n·o vµ chèng co th¾t phÕ qu¶n, nh­ng nay kh«ng cßn ®­îc dïng v× ®· cã c¸c thuèc kh¸c tèt h¬n thay thÕ. HiÖn chØ dïng trong ®au bông do t¨ng nhu ®éng ruét, d¹ dµy; hoÆc c¸c c¬n ®au quÆn thËn, ®au quÆn mËt.

*Morphin*

T¸c déng chñ yÕu lªn thô thÓ muy (µ) vµ g¾n yÕu h¬n vµo c¸c thô thÓ ®elta (δ) vµ kappa (ĸ) ë sõng sau tñy sèng. Morphin ®­îc coi lµ thuèc ®èi chiÕu chuÈn ®Ó so s¸nh víi c¸c thuèc gi¶m ®au kh¸c. T¸c dông ®èi víi ®au do viªm vµ do tæn th­¬ng m¹nh h¬n ®au do thÇn kinh vµ cßn phô thuéc vµo tõng c¸ thÓ. Ngoµi t¸c dông trung ­¬ng, morphin cßn lµm t¨ng ng­ìng c¶m gi¸c ®au ngo¹i biªn.

Morphin hÊp thu ®­îc khi uèng, nh­ng bÞ chuyÓn hãa nhiÒu khi qua gan lÇn ®Çu (first pass metabolism), nªn sinh kh¶ dông chØ lµ 25%. Do ®ã, liÒu uèng ph¶i gÊp 4-6 lÇn liÒu tiªm d­íi da míi cã t¸c dông t­¬ng ®­¬ng. Tiªm d­íi da, tiªm b¾p hoÆc tiªm tÜnh m¹ch, ph¶i sau 30-45 phót thuèc míi cã t¸c dông gi¶m ®au. Thêi gian t¸c dông kho¶ng 4 giê.

*Codein*

T¸c dông gi¶m ®au vµ øc chÕ h« hÊp cña codein theo ®­êng uèng b»ng kho¶ng 60% ®­êng tiªm do Ýt bÞ chuyÓn hãa qua gan lÇn ®Çu. Kho¶ng 10% liÒu dïng cña codein bÞ khö methyl ë gan ®Ó chuyÓn thµnh morphin cã t¸c dông gi¶m ®au, v× vËy, liÒu ph¶i gÊp 10-12 lÇn míi cã t¸c dông gi¶m ®au t­¬ng ®­¬ng víi morphin. Thêi gian t¸c dông kÐo dµi 4-6 giê.

Codein cã t¸c dông gi¶m ®au yÕu, nh­ng t¸c dông gi¶m ho rÊt m¹nh nªn th­êng ®­îc dïng lµm thuèc trÞ ho. §Ó gi¶m ®au, thuèc ®­îc dïng uèng cho c¸c tr­êng hîp ®au nhÑ vµ võa, th­êng phèi hîp víi thuèc gi¶m ®au phi steroid nh­ paracetamol. Viªn phèi hîp paracetamol 300mg vµ codein 30mg cã t¸c dông hiÖp ®ång gi¶m ®au t­¬ng tù 600mg paracetamol.

**2.2. C¸c opioid b¸n tæng hîp**

Morphin cã t¸c dông tèt, nh­ng t­¬ng ®èi ®éc vµ ®Æc biÖt lµ dÔ g©y nghiÖn, cho nªn ng­êi ta ®· nghiªn cøu söa ®æi c«ng thøc cña morphin ®Ó b¸n tæng hîp ra c¸c thuèc míi.

***2.2.1. Opioid b¸n tæng hîp cña morphin***

§Çu tiªn, ng­êi ta thay ®æi c¸c nhãm thÕ, thay hydro ë 2 nhãm –OH cña morphin b»ng c¸c nhãm thÕ kh¸c (h×nh 1.3):

*Dionin (ethylmorphin, codethylin)*

Thay H cña -OH ë C3 b»ng nhãm ethyl ®­îc ethylmorphin. Dionin cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ m¹nh h¬n codein, gi¶m ho h¬n codein, nh­ng còng ®éc h¬n codein. Tr­íc ®©y ®­îc dïng nhá m¾t ®Ó g©y tª, gi¶m ®au khi bÞ viªm gi¸c m¹c, viªm mèng m¾t, nh­ng nay Ýt dïng. Uèng ®Ó trÞ ho, nh­ng chØ ®­îc dïng vµi ngµy v× ®éc. HiÖn Ýt dïng v× ®· cã thuèc kh¸c thay thÕ tèt h¬n.

*Heroin (diacetylmorphin, diamorphin, acetomorphin)*

Thay thÕ mçi “-H” cña c¶ 2 “-OH” ë C3 vµ C6 b»ng gèc acetyl sÏ ®­îc diacetylmorphin cã t¸c dông gi¶m ®au g©y s¶ng kho¸i m¹nh, g©y nghiÖn m¹nh h¬n, mµ l¹i ®éc h¬n, nªn kh«ng ®­îc dïng lµm thuèc. Heroin lµ lo¹i ma tóy rÊt th­êng gÆp trªn thÞ tr­êng bÊt hîp ph¸p, lµ chÊt hµng ®Çu trong danh môc c¸c chÊt ma tóy ph¶i ®­îc kiÓm so¸t chÆt chÏ.

*Thebacon (acedicon)*

NÕu thay “-H” cña “-OH” ë C6 b»ng gèc acetyl; cßn “-H” cña “-OH” ë C3 b»ng gèc methyl sÏ ®­îc thebacon, cã t¸c dông gi¶m ®au t­¬ng ®­¬ng morphin, nh­ng còng g©y nghiÖn.

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

Lµ ester 3,6-dinicotinat cña morphin, cã t¸c dông gi¶m ®au nh­ morphin, nh­ng Ýt ®éc h¬n.

***Khung morphin***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tªn thuèc* | *R1 (C3)* | *R2 (C6)* |
| Morphin | -OH | -OH |
| Dionin | -OC2H5 | -OH |
| Heroin | -OCOCH3 | -OCOCH3 |
| Thebacon | -OCH3 | -OCOCH3 |
| Nicomorphin | Nicotinyl- | Nicotinyl- |

***H×nh 1.3. C¸c opioid b¸n tæng hîp cña morphin***

***2.2.2. Opioid b¸n tæng hîp cña hydromorphin***

Morphin cã d©y nèi ®«i ë C7-C8. Khi hydrogen hãa nèi ®«i nµy sÏ ®­îc hydromorphin (h×nh 1.4).

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

Dihydrocodein cã thÓ ®­îc coi nh­ morphin bÞ hydrogen hãa ë C7-C8 (khung hydromorphin) vµ R1 lµ nhãm methoxy, R2 lµ nhãm hydroxy. Nh­ng còng cã thÓ coi nh­ codein bÞ hydrogen hãa ë C7-C8 nªn ®­îc gäi lµ dihydrocodein. Cã t¸c dông gi¶m ho m¹nh h¬n vµ Ýt ®éc h¬n codein.

*Desomorphin (desoxyhydromorphin)*

Hydromorphin bÞ khö oxy cña nhãm hydroxy ë C6 sÏ ®­îc desoxyhydromorphin, gäi t¾t lµ desomorphin. Desomorphin cã t¸c dông gi¶m ®au m¹nh h¬n, t¸c dông gi¶m ®au xuÊt hiÖn nhanh h¬n vµ Ýt ®éc h¬n morphin.

*Etorphin*

Etorphin cÊu tróc t­¬ng tù dihydrocodein, nh­ng cã cÇu etheno (-CH=CH-) nèi C6 víi C14. Cßn vÞ trÝ C7 nèi víi C2 cña 2-hydroxypentyl. Etorphin cã t¸c dông gi¶m ®au gÊp 1000-3000 lÇn so víi morphin (liÒu g©y gi¶m ®au chØ b»ng 1/1000-1/3000 liÒu morphin), nh­ng còng kh¸ ®éc.

***Khung hydromorphin***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Tªn thuèc* | *R1 (C3)* | *R2 (C6)* | *Thay ®æi kh¸c* |
| Dihydrocodein | -OCH3 | -OH | - |
| Desomorphin | -OH | -H | - |
| Etorphin | -OCH3 | -OH | (1), (2) |

1. Cã cÇu etheno gi÷a C6 vµ C14
2. VÞ trÝ 7 nèi víi C2 cña 2-hydroxypentyl

***H×nh 1.4. C¸c opioid b¸n tæng hîp cña hydromorphin***

***2.2.3. Opioid b¸n tæng hîp dÉn chÊt dihydroceton morphin***

Khi b¸n tæng hîp c¸c opioid nµy, vÉn gi÷ khung c¬ b¶n cña morphin, nh­ng nèi ®«i ë C7-C8 ®­îc hydrogen hãa vµ alcol nh× ë vÞ trÝ C6 chuyÓn thµnh chøc ceton, sÏ ®­îc khung dihydroceton morphin gäi t¾t lµ hydromorphon (nhãm alcol ë C6 chuyÓn thµnh nhãm ceton nªn morphin gäi lµ morphon) (h×nh 1.5).

*Hydromorphon (dihydromorphinon, dilaudid, sophidone)*

ChÝnh hydromorphon lµ mét opioid cã t¸c dông gi¶m ®au m¹nh h¬n morphin 5-7 lÇn, nh­ng còng ®éc h¬n morphin. Thêi gian t¸c dông ng¾n h¬n vµ xuÊt hiÖn t¸c dông nhanh h¬n morphin, rÊt thÝch hîp víi tr­êng hîp ®au cÊp nh­ ®au sau phÉu thuËt. Th­êng dïng khi ®au do ung th­ ®· kh¸ng hoÆc kh«ng dung n¹p víi morphin hoÆc opioid kh¸c. Tuy nhiªn dÔ quen thuèc vµ nghiÖn thuèc h¬n, bÖnh nh©n xuÊt hiÖn héi chøng cai nghiÖn sím h¬n gi÷a c¸c lÇn dïng vµ sau khi ngõng thuèc, ng­ìng ®au gi¶m.

*Hydrocodon (dihydrocodeinon, hycodan, dicodid)*

Hydrocodon lµ codein bÞ hydrogen hãa nèi ®«i ë C7-C8 vµ chuyÓn alcol nh× ë C6 thµnh ceton nªn gäi lµ dihydrocodeinon. Hydrocodon cã t¸c dông gi¶m ®au kÐm morphin, t¸c dông ch÷a ho h¬n codein, nh­ng còng ®éc h¬n codein.

*Oxymorphon (dihydrohydroxymorphinon, dihydrohydroxymorphon, numorphan)*

Oxymorphon lµ hydromorphon cã H ë C14 chuyÓn thµnh OH (oxy hãa ë C14 cña hydromorphon) sÏ ®­îc 14-hydroxy-hydromorphon. Oxymorphon lµ thuèc gi¶m ®au tèt, m¹nh gÊp 10 lÇn morphin, nh­ng còng g©y nghiÖn. LiÒu dïng khi tiªm b¾p hoÆc tiªm d­íi da chØ 1 mg, ®Æt trùc trµng chØ 5 mg.

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

Oxycodon cã cÊu tróc t­¬ng tù nh­ oxymorphon, chØ kh¸c lµ nhãm -OH ë vÞ trÝ C3 chuyÓn thµnh nhãm methoxy. Oxycodon cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ m¹nh, cã phÇn m¹nh h¬n morphin ®«i chót, th­êng dïng trong ®au cÊp nh­ ®au sau phÉu thuËt, nh­ng còng dÔ g©y nghiÖn.

*Metopon (methyldihydromorphinon, methylhydromorphon)*

Methyl hãa hydromorphon ë C5 (thªm nhãm -CH3 nèi víi C5) sÏ ®­îc metopon, cã t¸c dông gi¶m ®au nh­ morphin, nh­ng khã g©y nghiÖn h¬n morphin.

***Khung dihydroceton-morphin***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Tªn thuèc* | *R1 (C3)* | *R2 (C5)* | *R3 (C14)* |
| Hydromorphon | -OH | -H | -H |
| Hydrocodon | -OCH3 | -H | -H |
| Oxymorphon | -OH | -H | -OH |
| Oxycodon | -OCH3 | -H | -OH |
| Metopon | -OH | -CH3 | -H |

***H×nh 1.5. C¸c opioid b¸n tæng hîp dÉn chÊt dihydroceton-morphin***

**2.3. C¸c opioid tæng hîp**

ViÖc b¸n tæng hîp tõ morphin vµ codein ®· t¹o ra ®­îc nhiÒu opioid ­u viÖt h¬n morphin. Tuy nhiªn, viÖc b¸n tæng hîp ph¶i phô thuéc vµo nguån nguyªn liÖu vµ còng cßn muèn t×m ra c¸c chÊt cã t¸c dông tèt h¬n, Ýt ®éc h¬n vµ kh«ng hoÆc Ýt g©y nghiÖn so víi c¸c chÊt b¸n tæng hîp, ng­êi ta ®· t×m c¸ch t¹o ra c¸c opioid míi theo con ®­êng tæng hîp.

NÕu tæng hîp mµ l¹i dùa vµo c«ng thøc ®Çy ®ñ cña morphin (xem môc 2.1 vµ 2.2) th× rÊt khã vµ tèn kÐm. Tõ c«ng thøc cÊu t¹o phøc t¹p cña morphin, ng­êi ta ®· nghiªn cøu lo¹i bá dÇn nh÷ng phÇn mµ kh«ng cã nã, t¸c dông vÉn cßn.

Sau mét thêi gian dµi víi sù nghiªn cøu cña nhiÒu thÕ hÖ c¸c nhµ b¸c häc, ng­êi ta ®· rót ra ®­îc nh÷ng phÇn trong cÊu tróc cña morphin quyÕt ®Þnh t¸c dông d­îc lý cña nã lµ:

* Nh©n th¬m;
* Amin bËc ba, trong ®ã, “N” th­êng n»m trong nh©n piperidin
* Nh©n th¬m nèi víi amin bËc ba b»ng m¹ch carbon, th­êng cã 3C.

CÊu tróc nµy phï hîp víi m« h×nh cÊu tróc thô thÓ opioid cña Crossland sÏ ®­îc tr×nh bµy ë môc 5.3.1. Nh×n vµo c«ng thøc cña morphin ë b¶ng 1.2, th× nh©n th¬m chÝnh lµ vßng A; “N” amin 3 n»m trong nh©n piperidin (vßng D); cßn m¹ch carbon cã 3C lµ C13, C15 vµ C16.

Dùa vµo c¬ së trªn, ng­êi ta ®· tæng hîp ®­îc nhiÒu lo¹i opioid cã cÊu tróc ®¬n gi¶n h¬n mµ t¸c dông l¹i tréi h¬n morphin. Sau ®©y lµ mét vµi vÝ dô.

***2.3.1. Opioid tæng hîp dÉn chÊt morphinan***

Nhãm opioid tæng hîp cã cÊu tróc gÇn víi morphin lµ nhãm cã khung morphinan. C¸c thuèc thuéc nhãm nµy cã thÓ kÓ levorphanol, butorphanol, nalbuphin vµ buprenorphin (h×nh 1.6). Khung morphinan cã khung nh­ morphin, nh­ng kh«ng cã c¸c nhãm thÕ. Kh«ng cã c¸c nhãm -OH nªn còng kh«ng cã cÇu oxy gi÷a C4 vµ C5; kh«ng cã nhãm -CH3 ®Ýnh vµo N (h×nh 1.6).

*Levorphanol (levo-dromoran, lemoran, levorphan, lävorphan)*

Levorphanol cã nhãm -OH phenol ë vÞ trÝ C3 vµ nhãm -CH3 ®Ýnh vµo N cña khung morphinan, cã thÓ gäi lµ 3-hydroxy-N-methylmorphinan. Levorphanol cã t¸c dông gi¶m ®au m¹nh h¬n morphin. LiÒu th­êng dïng chØ 2 mg (tiªm b¾p vµ d­íi da) vµ 4 mg (uèng). Thêi gian t¸c dông kÐo dµi 4-6 giê.

*Butorphanol (stadol)*

Butorphanol cã khung morphinan víi nhãm -OH phenol ë vÞ trÝ C3, mét nhãm -OH alcol bËc 3 ë vÞ trÝ C14; cßn N nèi víi nhãm methyl-cyclobutan. Butorphanol lµ mét chÊt ®ång vËn-kh¸ng vËn (agonist-antagonist). B×nh th­êng lµ mét chÊt ®ång vËn cã t¸c dông gi¶m ®au víi liÒu tiªm b¾p chØ 2 mg vµ kÐo dµi 4-6 giê. Nh­ng khi bÞ ngé ®éc opioid nµo ®ã, th× l¹i t¸c ®éng nh­ mét chÊt kh¸ng vËn, lµm gi¶m t¸c dông ®éc do opioid ®ã. §ã lµ do butorphanol cã ¸i lùc cao víi thô thÓ, liªn kÕt víi thô thÓ vµ ®Èy opioid g©y ngé ®éc ra khái thô thÓ.

*Nalbuphin (nubain)*

Nalbuphin cã cÊu tróc kh¸c butorphanol ë 2 ®iÓm lµ cã thªm nhãm -OH alcol nh× ë C6 vµ cã cÇu oxy gi÷a C4 vµ C5. Còng gièng nh­ butorphanol, nalbuphin lµ mét chÊt ®ång vËn-kh¸ng vËn.

*Buprenorphin (temgesic, subutex)*

Buprenorphin cã cÊu tróc kh¸c nalbuphin ë 4 ®iÓm: nèi víi C6 lµ nhãm metoxy (-OCH3) thay cho nhãm -OH; cã cÇu endoetheno (-CH=CH-) gi÷a C6 vµ C14; nèi víi N lµ methylcyclopropan thay cho methylcyclobutan, vµ nèi víi C7 cã thªm nhãm 1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl.

Cã tµi liÖu coi buprenorphin lµ dÉn chÊt b¸n tæng hîp cña thebain; cßn s¸ch chØ sè ph©n lo¹i ATC (ATC index) cña Tæ chøc Y tÕ thÕ giíi xÕp vµo nhãm dÉn chÊt oripavin.

Buprenorphin cã c¶ 2 t¸c dông ®ång vËn-kh¸ng vËn. T¸c dông ®ång vËn m¹nh h¬n morphin 30-50 lÇn, thêi gian t¸c dông còng dµi h¬n do liªn kÕt víi thô thÓ µ chÆt chÏ h¬n. Nång ®é ®Ønh ®¹t ®­îc 5 phót sau khi tiªm b¾p vµ 1-2 giê sau khi uèng hoÆc ®Æt d­íi l­ìi; g©y co ®ång tö m¹nh nhÊt vµo 6 giê sau tiªm b¾p vµ øc chÕ h« hÊp m¹nh nhÊt sau 3 giê. LiÒu dïng ®Ó gi¶m ®au 0,3mg, c¸ch 6 giê mét lÇn (tèi ®a ngµy 1,2mg). Cã thÓ dïng ®Ó cai nghiÖn nh­ methadon. LiÒu cai nghiÖn 6-8 mg t­¬ng ®­¬ng 25-50 mg methadon.

***Khung morphinan***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Tªn thuèc* | *R1 (C3)* | *R2 (C6)* | *R3  (C14)* | *R4 (N17)* | *Thay ®æi kh¸c* |
| Levorphanol | -OH | -H | -H | -CH3 | - |
| Butorphanol | -OH | -H | -OH | -methylcyclobutan | - |
| Nalbuphin | -OH | -OH | -OH | -methylcyclobutan | (1) |
| Buprenorphin | -OH | -OCH3 | -OH | -methylcyclopropan | (1) (2) (3) |

1. Cã cÇu oxy gi÷a C4 vµ C5
2. cã cÇu endoetheno (-CH=CH-) gi÷a C6 vµ C14
3. nèi víi C7 cã thªm nhãm 1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl

***H×nh 1.6. C¸c opioid tæng hîp dÉn chÊt morphinan***

***2.3.2. Opioid tæng hîp dÉn chÊt benzomorphan***

Khung benzomorphan ®¬n gi¶n h¬n khung morphinan ë chç kh«ng cßn vßng C mµ chØ cã 3 vßng A, B vµ D (h×nh 1.7).

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

Pentazocin cã cÊu tróc c¬ b¶n lµ khung benzomorphan, thªm 2 nhãm -CH3, mét nhãm nèi víi C13, mét nhãm nèi víi C14 (tr×nh bµy theo c¸ch ®¸nh sè cña morphin). Cã thÓ coi 2 nhãm -CH3 nµy nh­ lµ dÊu vÕt cßn l¹i cña vßng C bÞ më ra. Ngoµi ra, cã thªm nhãm -OH phenol ë vÞ trÝ C3, cßn N nèi víi nhãm dimethylallyl hoÆc 1(3-methyl)-butylen-2. Nhãm nµy cã 5C víi mét nèi ®«i (pentylen) nªn gäi lµ pentazocin (h×nh 1.7).

Pentazocin lµ mét chÊt ®ång vËn-kh¸ng vËn vµ tån t¹i 2 d¹ng ®ång ph©n quang häc (enantiomer) lµ (+)-pentazocin hoÆc (R)-pentazocin vµ (-)-pentazocin hoÆc (S)-pentazocin. (-)-pentazocin lµ chÊt ®ång vËn thô thÓ kappa (ĸ-opioid); cßn (+)-pentazocin th× kh«ng, nh­ng l¹i thÓ hiÖn ¸i lùc gÊp 10 lÇn lín h¬n (-)-pentazocin trªn thô thÓ sigma ().

Pentazocin ®­îc ®­a vµo l©m sµng n¨m 1967-1968, cã t¸c dông gi¶m ®au kiÓu morphin, nh­ng kÐm h¬n (liÒu dïng ph¶i gÊp 3 lÇn), lµm dÞu thÇn kinh tèt h¬n, øc chÕ h« hÊp vµ g©y n«n Ýt h¬n morphin [Bellville et Forest, 1968]. Thuèc kh«ng g©y ra co ®ång tö [Morrison et al., 1971].

Khi dïng l©u cho ng­êi, pentazocin kh«ng g©y quen thuèc, nh­ng còng g©y nghiÖn, chØ cã ­u ®iÓm h¬n lµ khi tõ bá thuèc, nh÷ng triÖu chøng cai thuèc xuÊt hiÖn yÕu h¬n [Mungavin, 1969].

Khi h« hÊp bÞ øc chÕ do pentazocin, dïng naloxon cã t¸c dông phôc håi tèt, trong khi nalorphin hoÆc levorphanol l¹i kh«ng cã t¸c dông [Kosterlitz, 1971]. Trªn hÖ tim m¹ch ë nh÷ng ng­êi b×nh th­êng, pentazocin cã thÓ lµm t¨ng huyÕt ¸p lªn mét chót, nhÞp tim nhanh vµ co m¹ch ngo¹i vi [Potter et Pague, 1970]. C¸c t¸c dông trªn th­êng gÆp h¬n nÕu dïng liÒu lín cho bÖnh nh©n sau nhåi m¸u c¬ tim [Scott et Orr, 1969].

Khi dïng ë liÒu ®iÒu trÞ, thuèc cã ¶nh h­ëng trªn tö cung. Cô thÓ lµ thuèc lµm t¨ng ho¹t tÝnh co bãp cña tö cung vµ nÕu ®­îc dïng vµo giai ®o¹n thø hai cña thêi kú chuyÓn d¹ th× trong nhiÒu tr­êng hîp cã t¸c dông thóc ®Î.

ë phô n÷ mang thai, pentazocin ®i qua ®­îc hµng rµo rau thai, nh­ng chØ qua ®­îc mét phÇn nhá, vµ víi nång ®é ®ã, kh«ng g©y tæn h¹i cho ho¹t ®éng tim cña thai nhi.

*Phenazocin*

VÒ cÊu tróc, phenazocin kh¸c pentazocin ë chç, N ë ®©y ®­îc nèi víi nhãm phenylethyl- (nªn gäi lµ phenazocin) thay cho nhãm methylallyl-. Phenazocin cã t¸c dông gi¶m ®au rÊt m¹nh. Th­êng dïng tiªm, liÒu tiªm chØ cÇn dïng 3 mg trong khi liÒu tiªm pentazocin lµ 30 mg vµ cã thÓ lín h¬n.

***Khung benzomorphan***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Tªn thuèc* | *R1 (C3)* | *R2 (C13)* | *R3 (C14)* | *R4 (N17)* |
| Pentazocin | -OH | -CH3 | -CH3 | Dimethylallyl- |
| Phenazocin | -OH | -CH3 | -CH3 | Phenylethyl- |

***H×nh 1.7. C¸c opioid tæng hîp dÉn chÊt benzomorphan***

***2.3.3. Opioid tæng hîp dÉn chÊt phenylpiperidin***

Khung phenylpiperidin ®¬n gi¶n h¬n khung benzomorphan ë chç chØ cã 2 vßng A vµ D cña morphin. Khung phenylpiperidin gåm mét nh©n phenyl (vßng A cña morphin) nèi víi nh©n piperidin (vßng D cña morphin). Khung nµy cã thÓ ®­îc gäi lµ paraphenylpiperidin hoÆc 4-phenylpiperidin (h×nh 1.8). Nhãm nµy cã ph©n phenyl nèi trùc tiÕp víi nh©n piperidin.

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

Pethidin cã khung phenylpiperidin, nh­ng ë vÞ trÝ C4 cña vßng piperidin cã thªm nhãm ethylcarboxylat (C2H5-O-CO-) vµ N nèi víi nhãm -CH3 (nhãm -CH3 ë vÞ trÝ 1) (h×nh 1.8).

Pethidin ®­îc Eisleb vµ Schaumann tång hîp n¨m 1939, cã t¸c dông gi¶m ®au nhanh, thêi gian t¸c dông ng¾n (2-4 giê), møc ®é yÕu h¬n morphin nh­ng Ýt ®éc h¬n 3 lÇn, rÊt thÝch hîp ®Ó gi¶m ®au cÊp tÝnh trong tr­êng hîp ®au trong khi ®Î, ®au sau phÉu thuËt vµ dïng trong tiÒn mª. Pethidin cã t¸c dông trªn c¬ tr¬n yÕu h¬n morphin, nªn thÝch hîp ®èi víi c¬n ®au do sái mËt vµ viªm tôy. Vµo thêi míi ph¸t minh, pethidin ®­îc sö dông nhiÒu, cã nhiÒu h·ng s¶n xuÊt, nªn cã nhiÒu tªn gäi kh¸c nhau.

T¸c dông gi¶m ®au do t¸c ®éng trªn thô thÓ µ. LiÒu dïng tiªm 75-100 mg cã t¸c dông t­¬ng ®­¬ng 10 mg morphin. LiÒu uèng gÊp ®«i liÒu tiªm, t¸c dông xuÊt hiÖn sau uèng 15 phót, ®¹t ®Ønh sau 2 giê vµ duy tr× ®­îc 3-5 giê.

Víi liÒu gi¶m ®au t­¬ng ®­¬ng, pethidin cã t¸c dông an thÇn, øc chÕ h« hÊp vµ g©y s¶ng kho¸i m¹nh h¬n morphin. LiÒu ®éc g©y rung giËt c¬ do chÊt chuyÓn hãa normeperidin. Normeperidin cã nöa ®êi dµi (15-20 giê) l¹i g©y ®éc; do ®ã, kh«ng nªn dïng thuèc qu¸ dµi (qu¸ 48 giê) vµ liÒu cao. Thuèc qua ®­îc hµng rµo rau thai g©y øc chÕ h« hÊp cña thai, tuy t¸c dông yÕu h¬n morphin vµ methadon. Naloxon ®èi kh¸ng ®­îc t¸c dông ®éc cña pethidin.

*Prodin (alphaprodin, betaprodin, prisilidin, nisentil)*

Prodin cã cÊu tróc t­¬ng tù pethidin, nh­ng kh¸c ë 2 ®iÓm: cã thªm nhãm methyl ë vÞ trÝ 3 cña nh©n piperidin, vµ ë vÞ trÝ 4, thay cho nhãm ethylcarboxylat lµ nhãm propionyl (C2H5-CO-O-). Cã 2 d¹ng prodin lµ -prodin vµ β-prodin.

Prodin cã t¸c dông t­¬ng tù nh­ pethidin. β-Prodin m¹nh h¬n -prodin 5 lÇn, 5-10 mg β-prodin t¸c dông t­¬ng ®­¬ng 25-40 mg -prodin. β-Prodin t¸c dông xuÊt hiÖn nhanh h¬n vµ thêi gian t¸c dông ng¾n h¬n. -Prodin cã thêi gian t¸c dông 1-2 giê vµ 40-60 mg t¸c dông t­¬ng ®­¬ng 10 mg morphin khi tiªm d­íi da; th­êng dïng cho trÎ em, trong nha khoa vµ tiÓu phÉu thuËt.

*Promedol (trimeperidin)*

Promedol lµ methyl-prodin. Tªn trimeperidin v× cÊu tróc t­¬ng tù nh­ meperidin (pethidin) vµ cã 3 nhãm methyl (tri-). Promedol cã t¸c dông gi¶m ®au m¹nh h¬n pethidin 5-6 lÇn vµ ®éc tÝnh kh«ng h¬n, lµm gi¶m xung ®éng nhËn c¶m ®au trªn hÖ thÇn kinh trung ­¬ng, øc chÕ ph¶n x¹ cã ®iÒu kiÖn, lµm t¨ng t¸c dông g©y tª cña procain vµ c¸c thuèc g©y tª kh¸c. Promedol g©y øc chÕ trung t©m h« hÊp kÐm h¬n vµ kÝch thÝch trung t©m n«n kÐm h¬n morphin nªn sö dông tèt h¬n.

*Phenoperidin (operidin, lealgin)*

Phenoperidin cã cÊu tróc t­¬ng tù pethidin, nh­ng nhãm methyl ë vÞ trÝ 1 ®· ®­îc thay b»ng nhãm 3-hydroxy-3-phenylpropyl. Phenoperidin cã t¸c dông gi¶m ®au kiÓu morphin, nh­ng møc ®é t¸c dông gi¶m ®au trong phÉu thuËt ®èi víi ng­êi m¹nh gÊp 25-50 lÇn morphin. Th­êng dïng gi¶m ®au trong g©y mª. Còng g©y suy h« hÊp, nhÞp tim chËm, buån n«n, n«n.

*Piminodin (piminodine, alvodin)*

Piminodin cã cÊu tróc t­¬ng tù pethidin, nh­ng nhãm methyl ë vÞ trÝ 1 cña nh©n piperidin ®­îc thay b»ng nhãm phenylaminpropyl-. Piminodin cã t¸c dông t­¬ng tù pethidin.

*Anileridin (anilerdin, anilerdine, leritin)*

Anileridin cã cÊu tróc t­¬ng tù piminodin, nh­ng nhãm phenylaminpropyl ë vÞ trÝ 1 nèi víi N cña nh©n piperidin ®­îc thay b»ng nhãm paraaminophenylethyl-. Anileridin còng cã t¸c dông t­¬ng tù pethidin.

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

CÊu tróc t­¬ng tù nh­ pethidin nh­ng kh¸c ë 2 ®iÓm: ë vÞ trÝ 4 lµ nhãm propanon-1 thay cho nhãm carboxylat ethyl vµ ë vÞ trÝ 3 cña nh©n phenyl cã nhãm -OH.

Ketobenidon lµ mét opioid m¹nh h¬n morphin. Khi uèng, 25 mg ketobemidon hydrobromid t¸c dông gi¶m ®au t­¬ng ®­¬ng 60 mg morphin hydrochlorid hoÆc sulfat; khi tiªm, 8 mg t­¬ng ®­¬ng 10 mg morphin hydrochlorid.

Th­êng dïng trong ®au nÆng nh­ ®au sau mæ, ung th­, sái thËn, gÉy x­¬ng. Cã t¸c dông tèt trong nhiÒu tr­êng hîp ®au kh«ng ®¸p øng víi c¸c opioid kh¸c. ChÊt chuyÓn hãa norketobemidon cã tÝnh chÊt kh¸ng vËn (opioid antagonist).

Thuèc g©y s¶ng kho¸i m¹nh nªn dÔ g©y nghiÖn. Kh«ng phèi hîp víi c¸c opioid kh¸c, ®Æc biÖt lµ víi dextromoramid.

*Diphenoxylat (diocalm)*

CÊu tróc t­¬ng tù pethidin, chØ kh¸c ë mét ®iÓm lµ thay cho nhãm methyl ë vÞ trÝ 1 cña nh©n piperidin lµ nhãm 3-cyano-3,3-diphenylpropyl. Còng cã thÓ coi diphenoxylat thuéc dÉn chÊt diphenylpropylamin.

Còng nh­ loperamid, diphenoxylat lµ mét opioid, nh­ng rÊt Ýt hÊp thu qua ®­êng tiªu hãa khi uèng, l¹i còng khã qua ®­îc hµng rµo m¸u n·o, nªn kh«ng cã t¸c dông gi¶m ®au trung ­¬ng vµ kh«ng g©y nghiÖn, cã thÓ do nhãm 3-cyano-3,3-diphenylpropyl kh¸ lín g¾n víi N cña nh©n piperidin. Diphenoxylat t¸c ®éng trªn thô thÓ opioid µ ë ruét lµm gi¶m co bãp ruét vµ gi¶m nhu ®éng ruét, g©y tÝch tr÷ c¸c chÊt trong ruét l©u, t¹o ®iÒu kiÖn t¨ng hÊp thu n­íc, lµm ph©n c« ®Æc, nªn cã t¸c dông ch÷a Øa ch¶y.

Khi phèi hîp víi atropin (®­îc d¹ng thuèc lµ lomotil) cã t¸c dông hiÖp ®ång chèng Øa ch¶y, nªn cã thÓ gi¶m liÒu dïng cña mçi thuèc.

*Loperamid (imodium)*

CÊu tróc c¬ b¶n còng cã nh©n phenylpiperidin. Nh­ng ë vÞ trÝ 4 cña nh©n piperidin lµ nhãm hydroxy vµ ë nh©n phenyl cã nhãm parachloro (phenyl); cßn vÞ trÝ 1 (nèi víi N) lµ nhãm 2,2-diphenyl-butanamid. Loperamid còng cã thÓ ®­îc coi nh­ thuéc dÉn chÊt diphenylpropylamin.

Loperamid còng lµ opioid, nh­ng rÊt Ýt hÊp thu qua ®­êng tiªu hãa (cã thÓ do nhãm g¾n vµo N qu¸ lín), l¹i còng khã qua ®­îc hµng rµo m¸u n·o khi dïng liÒu b×nh th­êng, nªn kh«ng cã t¸c dông gi¶m ®au trung ­¬ng vµ kh«ng g©y nghiÖn.

Khi uèng, loperamid t¸c ®éng trªn thô thÓ opioid µ ë ruét lµm gi¶m co bãp ruét, gi¶m nhu ®éng ruét, gi¶m tiÕt dÞch ruét nªn gi¶m sè lÇn ®i ngoµi, dïng ch÷a Øa ch¶y. Kh«ng uèng thuèc khi ph©n cã m¸u. LiÒu dïng 4-8 mg, kh«ng dïng qu¸ 16 mg/ngµy.

T¸c dông phô gåm ®au bông, t¸o bãn, n«n, kh« miÖng. Ph©n bÞ c« ®Æc vµ tÝch tr÷ ë ®¹i trµng nªn cã thÓ g©y ®éc cho ®¹i trµng.

***Khung phenylpiperidin***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Tªn thuèc* | *R1 (N1)* | *R2 (C4)* | *Thay ®æi kh¸c* |
| Pethidin | -CH3 | C2H5-O-CO- | - |
| Prodin | -CH3 | C2H5-CO-O- | 3-methyl- (nh©n piperidin) |
| Promedol | -CH3 | C2H5-CO-O- | 2,5-dimethyl- (nh©n piperidin) |
| Phenoperidin | 3-hydroxy-3-phenylpropyl- | C2H5-O-CO- | - |
| Piminodin | phenylaminpropyl- | C2H5-O-CO- | - |
| Anileridin | paraaminophenylethyl- | C2H5-O-CO- | - |
| Ketobenidol | -CH3 | C2H5-CO- | 3’-hydroxy (nh©n phenyl) |
| Diphenoxylat | 3-cyan-3,3-diphenylpropyl- | C2H5-O-CO- | - |
| Loperamid | 2,2-diphenylbutanamid | -OH | 4’-chloro (nh©n phenyl) |

***H×nh 1.8. C¸c opioid tæng hîp dÉn chÊt phenylpiperidin***

***2.3.4. Opioid tæng hîp dÉn chÊt piperidin***

C¸c dÉn chÊt nµy chØ cßn vßng D cña morphin (nh©n piperidin). §Ó cã thÓ g¾n ®­îc vµo thô thÓ theo m« h×nh cña Crossland (xem môc 5.3.1), c¸c dÉn chÊt lo¹i nµy ®· cã N ë nh©n piperidin, còng cÇn ph¶i cã mét nh©n th¬m ®Ó g¾n víi mÆt ph¼ng kþ n­íc vµ mét m¹ch carbon ®Ó nèi nh©n th¬m víi N (xem h×nh 1.9). Còng cã ng­êi xÕp nhãm nµy thuéc dÉn chÊt phenylpiperidin, v× còng cã c¶ nh©n piperidin vµ nh©n phenyl, nh­ng nh©n phenyl ë ®©y kh«ng liªn kÕt trùc tiÕp víi nh©n piperidin nh­ môc 2.3.3.

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

Fentanyl cã c¬ së lµ nh©n piperidin. ë vÞ trÝ 1 (liªn kÕt víi N cña nh©n piperidin) lµ nhãm 2-phenylethyl. B×nh th­êng, ë morphin vµ c¸c dÉn chÊt, nh©n phenyl c¸ch nh©n piperidin 3C, nh­ng trong tr­êng hîp nµy, chØ cã 2C. Ngoµi ra, ë vÞ trÝ 4 cßn cã nhãm N-propionylphenyl-amino-.

Fentanyl cã t¸c dông gi¶m ®au m¹nh gÊp 80-100 lÇn morphin (0,1 mg fentanyl cã t¸c dông t­¬ng ®­¬ng 10 mg morphin hoÆc 75 mg pethidin). T¸c dông gi¶m ®au nhanh nh­ng thêi gian t¸c dông ng¾n, nªn kh«ng dïng ®Ó gi¶m ®au sau mæ. Th­êng dïng ®Ó gi¶m ®au trong khi mæ, phèi hîp trong g©y mª vµ ®Ó an thÇn. Dïng cho tiÒn mª víi liÒu tiªm tÜnh m¹ch chØ 0,05-0,1 mg, t¸c dông xuÊt hiÖn sau 1-3 phót vµ kÐo dµi 15-30 phót. Tiªm b¾p, t¸c dông sau 3-10 phót.

Tuy nhiªn, do cã t¸c dông g©y cøng c¬, nªn ®«i khi lµm c¶n trë viÖc ®Æt èng néi khÝ qu¶n. Kh«ng thÓ t¨ng liÒu ®Ó kÐo dµi thêi gian gi¶m ®au, v× thuèc øc chÕ trung t©m h« hÊp. T¸c dông øc chÕ h« hÊp dµi h¬n t¸c dông gi¶m ®au.

*Sufentanyl (sufentanil, sufenta)*

Sufentanyl còng cã nh©n piperidin, nh­ng kh¸c fentanyl ë chç, ë vÞ trÝ 1, kh«ng ph¶i lµ nhãm 2-phenylethyl- mµ thay cho gèc phenyl lµ -thiophen. Ngoµi ra, ë vÞ trÝ 4, cßn cã thªm gèc aceton.

Sufentanyl lµ mét chÊt ®ång vËn opioid m¹nh. T¸c dông gi¶m ®au cßn m¹nh h¬n fentanyl 8-10 lÇn. LiÒu tiªm tÜnh m¹ch chØ 0,005-0,01 mg vµ kÐo dµi kho¶ng 15 phót. Sufentanyl còng g©y cøng c¬, nh­ng cã thÓ kh¾c phôc b»ng cura.

*Alfentanyl (alfentanil, alfenta)*

Alfentanyl cã cÊu tróc t­¬ng tù sufentanyl, nh­ng thay cho nh©n thiophen lµ mét nh©n 5 c¹nh cã 4N (tetrazol) vµ mét chøc ceton, nªn cã thÓ gäi lµ tetrazolon. Alfentanyl cã t¸c dông kÐm fentanyl 3 lÇn, nh­ng khëi ph¸t nhanh h¬n (1-2 phót) vµ thêi gian t¸c dông gi¶m ®au ng¾n h¬n. LiÒu tiªm tÜnh m¹ch 0,15-0,3 mg, t¸c dông kÐo dµi 20 phót. Th­êng dïng ®Ó khëi mª vµ duy tr× thêi gian mª víi thuèc mª lo¹i barbituric hoÆc nit¬ oxyd.

*Remifentanyl (remifentanil)*

Remifentanyl cã cÊu tróc kh¸c fentanyl ë 2 ®iÓm: ë vÞ trÝ 1 nèi víi N cña nh©n piperidin lµ nhãm methyl-propionyl thay cho nhãm phenylethyl; ë vÞ trÝ 4 cña nh©n piperidin cã thªm nhãm carboxylat methyl.

Remifentanyl cã c­êng ®é gi¶m ®au t­¬ng ®­¬ng fentanyl, m¹nh h¬n alfentanyl 20-30 lÇn. Thuèc cã 2 d©y nèi ester nªn dÔ bÞ enzym esterase trong huyÕt t­¬ng thñy ph©n; do ®ã, nöa ®êi trong huyÕt t­¬ng ng¾n chØ 8-12 phót vµ thêi gian t¸c dông gi¶m ®au ng¾n, chØ kho¶ng 15 phót sau khi truyÒn.

*NhËn xÐt vÒ c¸c fentanyl*

* Fentanyl vµ sufentanyl hiÖn ®­îc dïng nhiÒu h¬n alfentanyl vµ remifentanyl. Fentanyl vµ sufentanyl tan ®­îc nhiÒu trong lipid, nªn vµo thÇn kinh trung ­¬ng nhanh, ®¹t møc nång ®é t­¬ng ®­¬ng víi huyÕt t­¬ng chØ sau 5 phót, nh­ng sau ®ã còng gi¶m nhanh do ph©n bè vµo c¸c m« kh¸c.
* C¸c lo¹i fentanyl ®­îc dïng phæ biÕn trong khi mæ, trong g©y mª vµ trong chuyÓn d¹ theo ®­êng tiªm ngoµi mµng cøng hoÆc tiªm trong khoang d­íi nhÖn. KÕt hîp víi mét thuèc tª (nh­ lidocain) ®Ó tiªm ngoµi mµng cøng cho phÐp gi¶m ®­îc liÒu cña c¶ 2 thuèc nªn gi¶m t¸c dông phô.
* Dïng fentanyl vµ sufentanyl riªng hoÆc phèi hîp víi thuèc tª trong ®iÒu trÞ ®au m¹n tÝnh do ung th­ còng ®ang ®­îc dïng réng r·i. Dïng liÒu gi¶m ®au t­¬ng ®­¬ng, nÕu t¸c dông gi¶m ®au cña morphin ®­îc 2 giê th× fentanyl ®­îc 1 giê, cßn sufentanyl ®­îc 20 phót.
* S¾p xÕp thø tù theo c­êng ®é t¸c dông gi¶m ®au, nÕu coi morphin lµ 1 th× sufentanyl gÊp 1000 lÇn, remifentanyl 300 lÇn, fentanyl 100 lÇn, alfentanyl 15 lÇn, cßn pethidin chØ lµ 0,1 lÇn (theo Glass et al., 1993).

*Propiram*

Propiram còng cã nh©n piperidin, nh­ng ë vÞ trÝ 1 (nèi víi N) cã mét nhãm propionylamin. Nhãm amin cña propionylamin nèi víi nh©n piperidin ë vÞ trÝ 2’-propyl vµ nèi víi nh©n pyridin ë vÞ trÝ alpha. Propiram fumarat lµ mét thuèc gi¶m ®au thuéc lo¹i 2-acyl-amino-piperidin. Thuèc võa cã t¸c dông ®ång vËn, võa kh¸ng vËn.

Hoffmeister et al. ®· nghiªn cøu d­îc lý tõ n¨m 1974 thÊy, c­êng ®é t¸c dông gi¶m ®au cña thuèc nµy yÕu, n»m gi÷a c¸c thuèc gi¶m ®au kh«ng g©y ngñ vµ c¸c opioid cã t¸c dông m¹nh, nh­ng l¹i Ýt ®éc. T¸c dông gi¶m ®au gièng pethidin vµ dextropropoxiphen. T¸c dông øc chÕ trung ­¬ng rÊt yÕu. Thuèc Ýt ¶nh h­ëng ®Õn hÖ tim m¹ch vµ cã t¸c dông chèng co th¾t gièng atropin, kh«ng lµm t¨ng glucose huyÕt.

Forrest et al. (1972) ®· ®¸nh gi¸ t¸c dông gi¶m ®au cña propiram fumarat trªn l©m sµng vµ thÊy, 90-100 mg propiram cã t¸c dông t­¬ng ®­¬ng 10 mg morphin.

Thuèc dung n¹p tèt, ch­a thÊy cã hiÖn t­îng tÝch lòy. Nh÷ng nghiªn cøu ®éc tÝnh cho biÕt, thuèc kh«ng g©y ung th­, kh«ng g©y ®éc cho bµo thai, kh«ng øc chÕ sù sinh s¶n.

Potter et Kroneberg (1974) ®· nghiªn cøu d­îc lý thùc nghiÖm thÊy r»ng, thuèc hÊp thu tèt khi uèng. Sau kho¶ng 10 giê, thuèc th¶i trõ gÇn hÕt qua n­íc tiÓu vµ mét phÇn qua ph©n. Còng nh­ c¸c thuèc gi¶m ®au m¹nh kh¸c, propiram lµm gi¶m tÇn sè h« hÊp vµ thÓ tÝch h« hÊp.

Trªn l©m sµng, thuèc ®­îc dïng lµm thuèc gi¶m ®au trong nh÷ng tr­êng hîp ®au nÆng vµ kÐo dµi nh­ ung th­, ung th­ di c¨n, tr¹ng th¸i ®au do thÇn kinh [Forrest et al., 1972; Hullman et al., 1974].

Propiram kh«ng cã chèng chØ ®Þnh tuyÕt ®èi. T¸c dông phô cã h¹i cã thÓ thÊy lµ ng­êi mÖt l¶, kh« miÖng, ï tai, ®æ må h«i, kh«ng thÊy g©y t¸o bãn, kh«ng cã h¹n chÕ dïng trong khoa s¶n khi ®Î.

***Nh©n piperidin***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Tªn thuèc* | *R1 (N1)* | *R2 (C4)* | *R3 (C4)* |
| Fentanyl | Phenylethyl- | -H | N-propionylphenyl-amino- |
| Sufentanyl | thiophen-2’-ethyl- | CH3-O-CH2- | N-propionylphenyl-amino- |
| Alfentanyl | 2’-ethyltetrazolon-4’-ethyl- | CH3-O-CH2- | N-propionylphenyl-amino- |
| Remifentanyl | CH3-O-CO-C2H4- | CH3-O-CO- | N-propionylphenyl-amino- |
| Propiram | Pyridyl-propionyl-amino-2’-propyl- | -H | -H |

***H×nh 1.9. C¸c opioid tæng hîp dÉn chÊt piperidin***

***2.3.5. Opioid tæng hîp dÉn chÊt diphenylpropylamin***

§©y lµ c¸c opioid tæng hîp cã N ë m¹ch hë, nh­ng cã cÊu tróc thÝch hîp víi m« h×nh thô thÓ cña Crossland (xem môc 5.3.1) tøc lµ cã nh©n th¬m nèi víi N amin 3 b»ng mét m¹ch cã 3C.

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

Methadon cã cÊu tróc gåm 2 nh©n phenyl nèi víi N qua 3C nªn gäi lµ dÉn chÊt diphenylpropylamin. NÕu ®¸nh sè dùa vµo m¹ch th¼ng cã 7C (heptan) th× nhãm dimethylamin nèi vµo vÞ trÝ 6, 2 gèc phenyl nèi vµo vÞ trÝ 4, cßn ceton ë vÞ trÝ 3. Cã thÓ gäi lµ 4,4-diphenyl-6-dimethylamino-heptanon-3.

Methadon t¸c ®éng lªn thô thÓ µ nªn cã tÝnh chÊt d­îc lý t­¬ng tù morphin, nh­ng cã nhiÒu ®iÓm h¬n morphin nh­ t¸c dông gi¶m ®au m¹nh h¬n 5 lÇn vµ kÐo dµi h¬n, t¸c dông gi¶m ho tèt h¬n, dïng ®­îc theo ®­êng uèng (liÒu uèng b»ng nöa liÒu tiªm). Sù quen thuèc vµ nghiÖn thuèc ph¸t triÓn rÊt chËm so víi morphin.

T¸c dông gi¶m ®au sau tiªm lµ 10-20 phót vµ sau uèng lµ 30-60 phót. LiÒu uèng th­êng lµ 2,5-15 mg vµ tiªm lµ 2,5-10 mg. Nöa ®êi trong huyÕt t­¬ng dµi 15-40 giê nªn cã t¸c dông gi¶m ®au kÐo dµi. Th­êng dïng khi ®au do ung th­, ®au sau phÉu thuËt, chÊn th­¬ng hoÆc nhåi m¸u c¬ tim, ®au do sái mËt hoÆc sái thËn.

Thuèc c¾t ®­îc c¬n nghiÖn, nh­ng g©y s¶ng kho¸i kÐm morphin vµ khi ngõng thuèc, héi chøng cai thuèc nhÑ h¬n morphin. Do ®ã, ®­îc dïng ®Ó cai nghiÖn thuèc phiÖn.

*LAAM (L--acetylmethadon, levacetylmethadol, levomethadyl acetat)*

CÊu t¹o gièng nh­ methadon, nh­ng ë vÞ trÝ 3 cña m¹ch heptan, kh«ng ph¶i lµ ceton mµ lµ gèc acetyl.

N¨m 1993 ®­îc FDA th«ng qua cho phÐp dïng ®Ó cai nghiÖn opioid ë Hoa Kú. N¨m 2001, ch©u ¢u kh«ng cho phÐp sö dông v× cã b¸o c¸o thuèc g©y rèi lo¹n nhÞp thÊt ®e däa tÝnh m¹ng. Ch­a ®­îc dïng ë Australia vµ Canada. HiÖn ë Hoa Kú, ®­îc coi lµ thuèc hµng 2 (sau methadon) ®Ó cai nghiÖn opioid.

§ång ph©n dextro t¸c dông m¹nh h¬n, nh­ng thêi gian t¸c dông ng¾n vµ ®éc h¬n, ®ång ph©n β ®éc h¬n vµ t¸c dông kÐm h¬n nªn kh«ng ®­îc dïng. ChØ dïng lo¹i levo vµ  (levoalpha-acetylmethadon).

LAAM t¸c ®éng trªn thô thÓ µ. Vµo c¬ thÓ, ®­îc khö methyl thµnh chÊt chuyÓn hãa nor-LAAM råi l¹i khö methyl tiÕp thµnh dinor-LAAM lµ nh÷ng chÊt chuyÓn hãa cßn ho¹t tÝnh vµ t¸c dông cßn m¹nh h¬n chÊt mÑ. Thuèc t¸c dông kÐo dµi, nªn trong khi methadon ph¶i dïng hµng ngµy th× LAAM 2-3 ngµy míi ph¶i dïng mét lÇn.

*Dextromoramid (palfium, palphium, jetrium, dimorlin)*

Dextromoramid thuéc dÉn chÊt diphenylpropylamin (2 nh©n phenyl liªn kÕt víi N qua 3C) nh­ methadon, nh­ng m¹ch th¼ng ë ®©y lµ butan (cã 4C). Nèi víi C1 lµ mét oxy ceton vµ mét nh©n pyrrolidin, nèi víi C2 lµ 2 gèc phenyl, víi C3 lµ nhãm methyl, cßn víi C4 lµ vßng morpholin-4.

Lµ mét opioid cã t¸c dông gi¶m ®au m¹nh, gÊp xÊp xØ 3 lÇn morphin, g©y s¶ng kho¸i gÊp 3 lÇn heroin, thêi gian t¸c dông ng¾n h¬n. DÔ g©y nghiÖn nh­ morphin, nh­ng héi chøng cai (c¸c triÖu chøng x¶y ra khi ngõng thuèc) nhÑ h¬n morphin.

Dextromoramid cã t¸c dông nhanh khi uèng, sinh kh¶ dông cao, nªn liÒu uèng xÊp xØ liÒu tiªm. Thuèc cã thÓ uèng ®­îc l¹i Ýt g©y t¸o bãn nªn th­êng ®­îc dïng trong ®au do ung th­ ®Ó thay c¸c opioid kh¸c g©y t¸o bãn.

*Piritramid (dipidolor, piridolan, pirium)*

Piritramid còng lµ dÉn chÊt diphenylpropylamin (2 nh©n phenyl liªn kÕt víi N qua 3C). M¹ch propyl (3C) nµy cã C3 nèi víi nhãm cyano vµ 2 gèc phenyl; cßn C1 nèi víi N cña vßng piperidin, ë vÞ trÝ 4 cña vßng nµy, l¹i nèi víi N cña vßng piperidin thø 2 vµ nhãm carboxamid. Piritramid còng cã nh©n piperidin, nªn cã thÓ xÕp vµo nhãm opioid tæng hîp dÉn chÊt piperidin.

Piritramid cã t¸c dông gi¶m ®au b»ng 0,75 lÇn morphin, liÒu tiªm b¾p lµ 20-25 mg, ngµy 1-2 lÇn cho nh÷ng tr­êng hîp ®au nÆng. T¸c dông xuÊt hiÖn sau 20-30 phót vµ kÐo dµi 6 giê, Ýt dïng uèng. NÕu tiªm tÜnh m¹ch, t¸c dông xuÊt hiÖn sau vµi phót do tÝnh ­a lipid cao. T¸c dông buån n«n, n«n, øc chÕ h« hÊp, g©y t¸o bãn vµ g©y nghiÖn kÐm morphin. T¸c dông gi¶m ®au vµ an thÇn ®­îc t¨ng c­êng khi phèi hîp víi c¸c thuèc nhãm phenothiazin.

*Bezitramid (burgodin)*

Bezitramid cã cÊu tróc t­¬ng tù piritramid, nh­ng ë vÞ trÝ 4 cña vßng piperidin nèi víi N vÞ trÝ 1 cña nh©n benzimidazol. Nh©n benzimidazol ë vÞ trÝ 2 vµ 3 lµ d©y nèi ®¬n thay cho nèi ®«i (2-3-dihydro) vµ C ë vÞ trÝ 2 lµ nhãm oxo; cßn nèi víi N ë vÞ trÝ 3 lµ nhãm propionyl. Bezitramid còng cã nh©n piperidin, nªn còng cã thÓ xÕp vµo nhãm opioid tæng hîp dÉn chÊt piperidin.

Bezitramid lµ tiÒn chÊt gi¶m ®au, bÞ thñy ph©n nhanh ngay tõ ®­êng tiªu hãa thµnh chÊt chuyÓn hãa cã t¸c dông gi¶m ®au lµ despropionyl-bezitramid. Thuèc cã t¸c dông gi¶m ®au m¹nh h¬n morphin, liÒu uèng 1 ngµy 15 mg. §· cã b¸o c¸o g©y chÕt do dïng liÒu cao.

*Dextropropoxyphen (darvon)*

Dextropropoxyphen cã cÊu tróc c¬ b¶n lµ phenylbenzylpropylamin chø kh«ng ph¶i lµ diphenylpropylamin (mét phenyl ®· ®­îc thay b»ng benzyl). M¹ch propyl (3C) nµy cã C1 nèi víi 3 nhãm lµ phenyl, benzyl vµ propionyl, C2 nèi víi gèc methyl, cßn C3 lµ dimethylamino.

Propoxyphen cã nhiÒu ®ång ph©n, nh­ng chØ cã ®ång ph©n d-propoxyphen (dextropropoxyphen) lµ cã t¸c dông gi¶m ®au do liªn kÕt ®­îc víi thô thÓ µ. Thuèc cã t¸c dông gi¶m ®au võa vµ t¸c dông gi¶m ho t­¬ng tù nh­ codein. Nh÷ng tr­êng hîp codein kh«ng thÓ hiÖn ®­îc t¸c dông gi¶m ®au do thiÕu CYP2D6 thñy ph©n codein thµnh morphin, ph¶i dïng dextropropoxyphen. LiÒu uèng b»ng 1/2 - 2/3 codein.

LiÒu uèng 90-120 mg/lÇn (d¹ng chlorid) cã t¸c dông t­¬ng ®­¬ng 60 mg codein hoÆc 600 mg aspirin. T¸c dông gi¶m ®au t¨ng khi phèi hîp víi paracetamol hoÆc aspirin. Sau khi uèng, t¸c dông gi¶m ®au xuÊt hiÖn sau 20-30 phót, ®¹t t¸c dông ®Ønh sau 1,5-2 giê.

Thuèc cã thÓ g©y run c¬, co giËt, h¹ glucose huyÕt vµ ®éc víi tim khi dïng liÒu cao hoÆc kÐo dµi. Do ®ã, th­êng dïng phèi hîp víi paracetamol hoÆc aspirin ®Ó gi¶m liÒu cña mçi thø.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| [Methadone.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Methadone.svg) | [Levacetylmethadol Formula V.1.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Levacetylmethadol_Formula_V.1.svg) | [Dextromoramide2DACS.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Dextromoramide2DACS.svg) |
| Methadon | L-alpha-acetylmethadon | Dextromoramid |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| [Piritramide2DACS.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Piritramide2DACS.svg) | [Bezitramide.svg](https://hu.wikipedia.org/wiki/F%C3%A1jl:Bezitramide.svg) | [Dextropropoxyphene structure.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Dextropropoxyphene_structure.svg) |
| piritramid | Bezitramid | Dextropropoxyphen |

***H×nh 1.10. C¸c opioid tæng hîp dÉn chÊt diphenylpropylamin***

***2.3.6. Opioid tæng hîp thuéc dÉn chÊt kh¸c***

C¸c dÉn chÊt nµy cã N ë m¹ch hë, nh­ng cã cÊu tróc thÝch hîp víi m« h×nh thô thÓ cña Crossland (xem môc 5.3.1) tøc lµ cã nh©n th¬m nèi víi N b»ng mét m¹ch cã 3C, nh­ng còng cã tr­êng hîp chØ cã 2C.

*Tapentadol (nucynta, palexia, tapal)*

CÊu tróc c¬ b¶n còng cã nh©n phenyl nèi víi N bËc 3 qua 3C. M¹ch propyl (3C) nµy cã C1 nèi víi nhãm ethyl vµ gèc phenol ë vÞ trÝ 2 cña phenol; C2 lµ mét nhãm methyl; cßn C3 lµ nhãm dimethylamin.

C¬ chÕ t¸c dông lµ t¸c ®éng trªn thô thÓ µ vµ øc chÕ t¸i thu håi norepinephrin gièng nh­ tramadol (xem d­íi), nh­ng kh¸c tramadol lµ t¸c dông opioid m¹nh h¬n vµ t¸c dông t¸i thu håi norepinephrin yÕu h¬n.

Tapentadol sau khi chuyÓn hãa th× kh«ng cßn t¸c dông, cßn chÊt chuyÓn hãa cña tramadol míi cã t¸c dông. Nh÷ng ng­êi thiÕu CYP3A4 vµ CYP2D6 th× tramadol kh«ng chuyÓn hãa ®­îc nªn kh«ng cã t¸c dông gi¶m ®au, dïng tapentadol vÉn cã t¸c dông.

C­êng ®é t¸c dông gi¶m ®au ë møc võa, kÐm morphin vµ h¬n tramadol, t­¬ng ®­¬ng oxycodon, nh­ng Ýt t¸c dông phô h¬n.

Míi ®­îc dïng ë Hoa Kú n¨m 2008, Australia n¨m 2010 vµ Anh n¨m 2011.

*Dezocin (dalgan)*

CÊu tróc còng cã nh©n phenol nh­ tapentadol, nh­ng m¹ch 3C n»m trong vßng 6 c¹nh dÝnh liÒn víi nh©n phenol, cßn amin lµ bËc nhÊt (xem h×nh 1.11).

Dezocin võa lµ ®ång vËn võa lµ kh¸ng vËn cña thô thÓ opioid, t¸c ®éng trªn c¶ c¸c thô thÓ µ, δ vµ ĸ. C­êng ®é t¸c dông gi¶m ®au t­¬ng tù morphin. T¨ng liÒu lªn trªn 30 mg kh«ng g©y øc chÕ h« hÊp nÆng h¬n. Kh«ng g©y t¸c dông phô nh­ khã chÞu vµ ¶o gi¸c.

*Tramadol (tramal, ultram)*

Còng cã cÊu tróc c¬ b¶n lµ nh©n phenyl nèi víi N bËc ba qua 3C, trong ®ã cã 2C lµ mét c¹nh cña vßng no 6 c¹nh. NÕu lÊy vßng no 6 c¹nh víi nhãm alcol ë vÞ trÝ 1 (cyclohexanol-1) lµm trung t©m th× vÞ trÝ 1 cã thªm nhãm 3-methoxyphenyl vµ vÞ trÝ 2 cã nhãm dimethylaminomethyl.

Tramadol cã ®ång ph©n R vµ S. Trªn thÞ tr­êng th­êng dïng lo¹i racemic. Khi bÞ thñy ph©n, chuyÓn hãa thµnh O-demethyltramadol lµ mét opioid m¹nh. C¬ chÕ t¸c dông cña tramadol lµ t¸c ®éng trªn thô thÓ µ vµ øc chÕ t¸i thu håi norepinephrin.

Tramadol ®­îc dïng khi ®au võa ®Õn nÆng. Trªn ®au võa, hiÖu qu¶ t­¬ng tù morphin hoÆc pethidin. T¸c dông tèt víi ®au thÇn kinh. Dïng uèng cã t¸c dông gi¶m ®au sau 1 giê, m¹nh nhÊt sau 2-3 giê vµ kÐo dµi ®­îc 6 giê. Khi phèi hîp víi paracetamol lµm t¨ng t¸c dông gi¶m ®au, nªn cã thÓ gi¶m liÒu cña c¶ 2 thuèc.

Tramadol cã thÓ g©y nghiÖn, g©y co giËt, lµm gi¶m nhËn thøc, t¸o bãn, buån n«n, n«n. Ph¶i gi¶m liÒu cho ng­êi suy gan, suy thËn.

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

CÊu tróc còng cã nh©n phenyl nèi víi N amin 3, nh­ng kh«ng ph¶i qua 3C mµ chØ 2C lµ mét c¹nh cña vßng 6 c¹nh cyclohexen. NÕu coi vßng cyclohexen-3 lµ trung t©m th× ë vÞ trÝ 1 cã nh©n phenyl vµ nhãm carboxylat ethyl; cßn vÞ trÝ 2 lµ nhãm dimethylamino. Cã 2 ®ång ph©n, trong ®ã ®ång ph©n dextrotilidin cã t¸c dông gi¶m ®au.

Tilidin cã t¸c dông gi¶m ®au kh¸, nh­ng møc ®é kÐm morphin. T¸c dông øc chÕ trung t©m h« hÊp vµ g©y nghiÖn còng kÐm morphin, th­êng dïng khi ®au cÊp vµ m¹n tÝnh, møc ®é ®au nhÑ vµ võa. Khi uèng, t¸c dông xuÊt hiÖn sau 10-15 phót, ®¹t ®Ønh sau 25-30 phót.

LiÒu uèng 100 mg cã t¸c dông gi¶m ®au t­¬ng ®­¬ng uèng 20 mg morphin. Tiªm b¾p, d­íi da hoÆc tÜnh m¹ch dïng 50-100 mg. Tiªm tÜnh m¹ch, t¸c dông øc chÕ h« hÊp nh­ morphin.

*Meptazinol (meptid)*

CÊu tróc cã nh©n phenyl nèi víi N amin 3, nh­ng còng kh«ng ph¶i qua 3C mµ chØ 2C lµ mét c¹nh cña vßng 7 c¹nh. NÕu coi vßng 7 c¹nh (1-methylazepan) lµ trung t©m th× ë vÞ trÝ 3 cã nhãm 3-phenol vµ nhãm ethyl.

Cã t¸c dông c¶ ®ång vËn vµ kh¸ng vËn nªn Ýt g©y nghiÖn h¬n morphin. T¸c dông gi¶m ®au do t¸c ®éng lªn thô thÓ µ g©y ra gi¶m ®au møc ®é võa ®Õn nÆng, th­êng dïng trong s¶n khoa.

T¸c dông gi¶m ®au xuÊt hiÖn nhanh, ®¹t ®Ønh sau 30-60 phót. Thêi gian t¸c dông 3-4 giê, ng¾n h¬n so víi morphin, pentazocin vµ buprenorphin.

*Dimenoxadol (estocin, aesthocin, lokarin, propalgyl)*

CÊu tróc cã 2 gèc phenyl, nªn còng cã thÓ xÕp vµo nhãm diphenylpropylamin, nh­ng ë ®©y 2 gèc phenyl kh«ng nèi víi m¹ch 3C mµ nèi víi vÞ trÝ  (hoÆc vÞ trÝ 2) cña acid acetic. NÕu coi acid acetic lµ trung t©m th× ë vÞ trÝ  nèi víi 2 nh©n phenyl vµ nhãm ethoxy; cßn hãa chøc acid (-OH cña nhãm –COOH) nèi víi nhãm dimethylaminoethyl.

Cã t¸c dông gi¶m ®au, an thÇn, chèng ho; cã c¶ t¸c dông chèng viªm nhÑ. VÒ t¸c dông gi¶m ®au, estocin kÐm morphin vµ promedol, nh­ng t¸c dông øc chÕ h« hÊp còng Ýt h¬n. Thuèc Ýt ¶nh h­ëng ®Õn co th¾t ruét vµ phÕ qu¶n, kh«ng g©y n«n. T¸c dông gi¶m ®au xuÊt hiÖn sau khi tiªm 10-15 phót, sau khi uèng 20-30 phót vµ kÐo dµi 1-2 giê.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| [Tapentadol.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Tapentadol.svg) | [Dezocine structure.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Dezocine_structure.svg) | [Tramadol as a racemic mixture.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Tramadol_as_a_racemic_mixture.svg) |
| Tapentadol | Dezocin | Tramadol |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| [Tilidine2DCSDS2.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Tilidine2DCSDS2.svg) | [Meptazinol racemate2DCSD.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Meptazinol_racemate2DCSD.svg) | [Dimenoxadol.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Dimenoxadol.svg) |
| Tilidin | Meptazinol | Dimenoxadol |

***H×nh 1.11. C¸c opioid tæng hîp thuéc dÉn chÊt kh¸c***

**2.4. C¸c peptid opioid**

***2.4.1. Ph¸t hiÖn ra peptid opioid***

Tõ n¨m 1960, Murroy & Miller ®· x¸c ®Þnh ®­îc r»ng, dÞch chiÕt cña thïy sau tuyÕn yªn cã t¸c dông gi¶m ®au nh­­ c¸c opioid. Trong dÞch chiÕt cña n·o ®· t¸ch ra ®­îc c¸c pentapeptid lµ methionin-enkephalin vµ leucin-enkephalin (Hughes et al., 1975). §ång thêi cÊu tróc cña chóng còng ®· ®­îc x¸c ®Þnh.

Cox et al. (1975) vµ Teschemacher et al. (1975) ®· chiÕt t¸ch ®­îc c¸c peptid cã t¸c dông gi¶m ®au t­­¬ng tù morphin tõ tuyÕn yªn cña bß vµ lîn.

Lîi Ých lín lao cña c¸c peptid cã t¸c dông gi¶m ®au t­­¬ng tù morphin ®· ®­îc ph¶n ¸nh trong rÊt nhiÒu nh÷ng nghiªn cøu thùc nghiÖm ®Ó gi¶i thÝch vai trß sinh lý cña chóng. Khi tiªm t¹i chç c¸c peptid nµy vµo c¸c cÊu tróc cña n·o ®· x¸c ®Þnh ®­îc t¸c dông chèng nhËn c¶m tæn th­­¬ng (gi¶m ®au) trong mét thêi gian (Beluzzi et al., 1976).

Tiªm methionin-enkephalin vµo n·o thÊt bªn cña mÌo thÊy th©n nhiÖt t¨ng lªn (Clark, 1979). Sù cã mÆt cña c¸c peptid opioid ë tuyÕn yªn nãi lªn sù dÝnh lÝu cña chóng trong viÖc ®iÒu hßa hÖ thÇn kinh thÓ dÞch. C¸c opioid néi sinh còng gièng nh­­ morphin lµm t¨ng tiÕt prolactin, cßn naloxon th× l¹i phong bÕ (Grandison et al., 1977).

Theo Ferland et al. (1977), t¸c dông lµm t¨ng tiÕt prolactin cña c¸c opioid dïng tõ ngoµi vµo vµ cña opioid néi sinh lµ do chóng øc chÕ sù gi¶i phãng dopamin tõ tËn cïng thÇn kinh tr­­íc sinap ë vïng låi gi÷a (eminentia mediana).

C¸c chÊt dopamin lµm gi¶m t¸c dông cña opioid trªn sù tiÕt prolactin, trong khi haloperidol l¹i lµm t¨ng t¸c dông ®ã. C¸c enkephalin lµm t¨ng tiÕt hormon ph¸t triÓn c¬ thÓ (somatotropin hormone), nh­­ng l¹i lµm gi¶m tiÕt hormon kÝch nang (follicle stimulating hormone) vµ hormon kÝch hoµng thÓ (luteinizing hormone).

ý nghÜa cña c¸c endorphin trong viÖc ®iÒu hßa träng l­­îng c¬ thÓ ®· ®­îc bµn luËn (Margules et al., 1978) vµ ý nghÜa cña enkephalin trong nh÷ng tr¹ng th¸i bÖnh lý kh¸c nhau nh­­ trÇm c¶m (depression), tinh thÇn ph©n lËp (schizophrenia) vµ stress ®· ®­îc nghiªn cøu kh¸ nhiÒu.

Theo quan ®iÓm tiÕn hãa, mét sè hÖ néi sinh ®­îc ph¸t triÓn do nhu cÇu cña qu¸ tr×nh thÝch øng (adaptation). VÒ mÆt nµy, c¸c hÖ hormon peptid (hormon cã cÊu tróc peptid) vµ c¸c chÊt ®iÒu hßa (modulator) cã cÊu tróc peptid, trong ®ã cã endorphin cã ý nghÜa rÊt ®Æc biÖt (Amir et al., 1981).

Khi cã stress, ë tuyÕn yªn, ACTH vµ beta-endorphin ®­îc gi¶i phãng; ®iÒu ®ã chøng tá chóng tham gia vµo qu¸ tr×nh thÝch øng. Enkephalin ®­îc gi¶i phãng ra ë n·o khi cã stress còng cã ý nghÜa nh­­ vËy.

Trong nh÷ng tr¹ng th¸i bÖnh lý nh­­ vËy, beta-endorphin t­­¬ng t¸c víi c¸c cÊu tö giao c¶m cña hÖ thÇn kinh thùc vËt, nh­­ tham gia vµo viÖc ®iÒu hßa sù tæng hîp vµ gi¶i phãng adrenalin cña th­îng thËn.

Theo Amir et al. (1981), sù rèi lo¹n hÖ endorphin cã thÓ lµm gi¶m kh¶ n¨ng thÝch øng khi bÞ stress vµ do ®ã cã thÓ g©y nªn c¸c bÖnh t©m thÇn. B»ng chøng cho luËn ®iÓm trªn lµ ng­­êi ta ®· dïng gama-endorphin ®Ó ®iÒu trÞ mét sè d¹ng rèi lo¹n t©m thÇn.

Còng nh­­ vËy, ®· cã th«ng b¸o vÒ viÖc sö dông trong l©m sµng chÊt ®èi kh¸ng (antagonist) cña c¸c opioid lµ naloxon (narcan) trong ®iÒu trÞ lo¹n t©m thÇn (psychosis) cã kÌm theo ¶o gi¸c. Nh÷ng tµi liÖu trªn chøng tá r»ng endorphin vµ enkephalin cã tham dù vµo qu¸ tr×nh ph¸t sinh ra c¸c bÖnh t©m thÇn. Ng­­êi ta thÊy r»ng, hµm l­­îng endorphin vµ enkephalin t¨ng trong bÖnh t©m thÇn ph©n liÖt (schizophrenia) (Terenius et al., 1976).

Ngoµi ra, cã nh÷ng hiÖn t­­îng ®Æc biÖt trong hµnh vi cña ®éng vËt thÝ nghiÖm nh­­ hiÖn t­­îng gi¶m tr­­¬ng lùc (catatonia), hiÖn t­­îng l¾p l¹i ®éng t¸c (stereotypia) do c¸c peptid opioid g©y ra gièng nh­­ bÖnh c¶nh l©m sµng cña bÖnh t©m thÇn. HiÖu qu¶ cña viÖc ®iÒu trÞ b»ng c¸c peptid opioid phô thuéc vµo kh¶ n¨ng ®iÒu hßa sù sinh tæng hîp cña chóng.

Cïng víi viÖc tæng hîp ra c¸c peptid opioid ë tuyÕn yªn, c¶ ACTH còng ®­îc gi¶i phãng. Ng­­êi ta thÊy r»ng, c¶ c¸c peptid opioid c¶ ACTH ®Òu cã chung mét tiÒn chÊt lµ proopiomelanocortin (POMC). Tõ POMC sÏ sinh ra ACTH vµ beta-lipotropin, råi tõ beta-lipotropin sÏ t¹o thµnh beta-endorphin (Enjalbert et al., 1982).

Nh÷ng nghiªn cøu vÒ hãa m« miÔn dÞch häc (immunohistochimia) cã thÓ rót ra lµ methionin-enkephalin ®­îc h×nh thµnh tõ beta-endorphin v× ë cïng mét lo¹i tÕ bµo thÇn kinh, thÊy cã c¶ beta-endorphin vµ methionin-enkephalin (Watson et al., 1978).

Sù gi¶i phãng c¸c enkephalin rÊt khã theo dâi v× chóng bÞ ph¸ hñy rÊt nhanh do peptidase vµ ®Æc biÖt lµ do enkephalinase. C¸c enkephalinase tån t¹i d­­íi nhiÒu cÊu tróc kh¸c nhau, vµ th­­êng thÊy ë tiÓu n·o vµ thÓ v©n (corpus striatum) (Malfroy et al., 1978), lµ nh÷ng n¬i cã ph©n bè nhiÒu thô thÓ opioid. C¸c thô thÓ opioid th­­êng ph©n bè ë mµng sau sinap cña tÕ bµo thÇn kinh.

Cã thÓ lµm t¨ng vµ kÐo dµi t¸c dông cña enkephalin b»ng c¸ch phong bÕ enkephalinase nhê mét sè chÊt. Trong sè nhiÒu hîp chÊt ®· ®­îc nghiªn cøu, ng­­êi ta ®· x¸c ®Þnh ®­îc chÊt thiorphan lµ (DL-3-mercapto-2-benzyl-propanoyl)-glycin cã kh¶ n¨ng phong bÕ chän läc enkephalinase vµ yÕu h¬n víi amino-peptidase.

Còng ®· x¸c ®Þnh ®­îc c¶ c¸c chÊt øc chÕ peptidase kh¸c nh­­ bacitracin, puromycin, captopril. Chóng cã thÓ ®­îc dïng ®Ó lµm mÊt ho¹t tÝnh cña enkephalinase (Casselin et al., 1982) vµ cã ho¹t tÝnh chèng nhËn c¶m ®au dïng ph­­¬ng ph¸p “kÝch thÝch ®au b»ng nhiÖt”. BiÓu hiÖn t¸c dông m¹nh nhÊt khi tiªm tÜnh m¹ch hoÆc tiªm vµo n·o thÊt (Casselin et al., 1982).

***2.4.2. Enkephalin, endorphin vµ dynorphin***

Endorphin lµ thuËt ng÷ tõ ch÷ “endogenous morphine” tøc lµ “morphin néi sinh” lµ c¸c polypeptid cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ gièng nh­­ morphin, nh­­ng do c¬ thÓ t¹o nªn. Endorphin cßn ®­îc gäi lµ “opioid néi sinh” v× cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ nh­­ kiÓu opioid vµ do c¬ thÓ sinh ra.

ë ng­­êi, tuyÕn yªn tæng hîp ra chÊt proopiomelanocortin (POMC) lµ tiÒn chÊt chung cña ACTH (adrenocorticotropic hormone), MSH (melanocyte-stimulating hormone) vµ β-lipotropin (βLPH). βLPH cã 91 acid amin, khi thñy ph©n sÏ cho β-endorphin cã 31 acid amin tõ acid amin 61 ®Õn 91 (LPH61-91), γ-endorphin cã 17 acid amin tõ acid amin 61 ®Õn 77 (LPH61-77) vµ -endorphin cã 16 acid amin tõ acid amin 61 ®Õn 76 (LPH61-76). Khi thñy ph©n tiÕp sÏ cho met-enkephalin cã 5 acid amin tõ acid amin 61 ®Õn 65 (LPH61-65).

ë tuyÕn yªn cña lîn, ta ®­îc lo¹i morphin néi sinh (endorphin), mµ khi thñy ph©n sÏ cho chñ yÕu lµ Leu-enkephalin, chø kh«ng ph¶i Met-enkephalin, nªn gäi lµ neo-endorphin hoÆc dynorphin. Lo¹i dynorphin ph©n tö lín nhÊt cã 17 acid amin (dynorphin1-17). Ngoµi ra, cßn dynorphin cã 9 acid amin (dynorphin1-9), dynorphin cã 10 acid amin (dynorphin1-10), dynorphin cã 13 acid amin (dynorphin1-13). Leu-enkephalin chÝnh lµ dynorphin1-5.

Nh­ vËy, enkephalin cã 2 lo¹i lµ Met-enkephalin vµ Leu-enkephalin. Mçi lo¹i ®Òu cã 5 acid amin, trong ®ã cã 4 acid amin gièng nhau lµ Tyr-Gly-Gly-Phe, cßn acid amin thø 5 cña Met-enkephalin lµ methionin, cña Leu-enkephalin lµ leucin. C¸c endorphin trong thµnh phÇn ®Òu cã Met-enkephalin; c¸c dynorphin trong thµnh phÇn ®Òu cã Leu-enkephalin.

***2.4.3. C¬ chÕ t¸c dông cña peptid opioid***

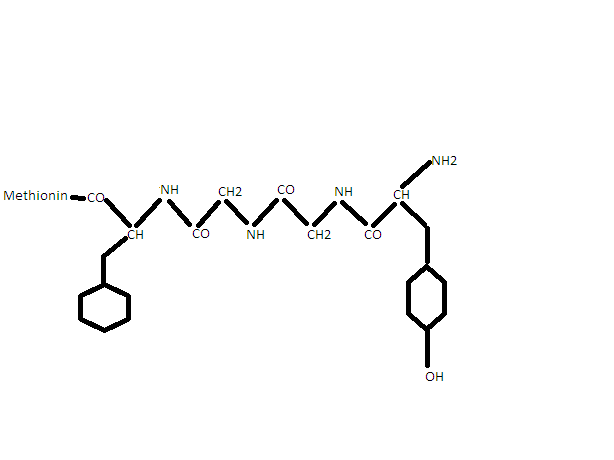
C¸c thô thÓ opioid cã ¸i lùc rÊt m¹nh víi peptid opioid vµ g©y ra t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ cßn h¬n c¶ morphin.

Tr­­íc ®©y, ta vÉn lÊy morphin lµm c¬ së vµ gäi peptid opioid lµ morphin néi sinh (endorphin), gäi c¸c thô thÓ nµy lµ thô thÓ morphin. Thùc ra, chÝnh peptid opioid míi lµ c¬ së, thô thÓ morphin còng vËy, ®óng ra, ®ã lµ thô thÓ cña peptid opioid, cßn morphin vµ c¸c opioid kh¸c chØ lµ “b¾t ch­íc” peptid opioid, t¸c ®éng lªn c¸c thô thÓ ®ã mµ g©y nªn t¸c dông.

Muèn liªn kÕt ®­îc víi thô thÓ opioid th× enkephalin (vµ c¸c peptid opioid nãi chung) ph¶i cã cÊu tróc thÝch hîp víi c¸c t©m ho¹t ®éng cña thô thÓ opioid (xem môc 5.3.1. M« h×nh thô thÓ opioid theo Crossland). Ng­­êi ta cho r»ng, nh©n th¬m ®Ó liªn kÕt víi mÆt ph¼ng kþ n­­íc trong thô thÓ opioid, chÝnh lµ nh©n th¬m cña phenylalanin; hãa chøc N-amin ®Ó liªn kÕt víi t©m anion, chÝnh lµ nhãm -NH2 cña tyrosin; cßn kho¶ng hæng lµ ®Ó g¾n 2 m¹ch glycin (h×nh 1.12).

§èi víi Leu-enkephalin, cÊu t¹o còng gièng hÖt nh­ Met-enkephalin, chØ thay acid amin methionin b»ng leucin. Cßn c¸ch liªn kÕt víi thô thÓ opioid còng gièng nh­ Met-enkephalin.

C¸c endorphin vµ dynorphin trong cÊu tróc còng ®Òu cã enkephalin nªn khi liªn kÕt víi thô thÓ opioid còng th«ng qua enkephalin.



Methionin Phenylalanin Glycin Glycin Tyrosin

***H×nh 1.12. C«ng thøc cÊu t¹o cña Met-enkephalin***

***2.4.4. Tho¸i hãa cña peptid opioid***

Sau khi t¸c ®éng lªn thô thÓ opioid ®Ó g©y ra ho¹t tÝnh sinh häc, peptid opioid bÞ gi¸ng hãa rÊt nhanh nhê xóc t¸c cña c¸c enzym ®Æc hiÖu, ®Æc biÖt lµ enkephalinase. C¸c enkephalinase tån t¹i d­­íi nhiÒu d¹ng cÊu tróc kh¸c nhau vµ th­­êng thÊy ë tiÓu n·o vµ thÓ v©n lµ nh÷ng n¬i cã nhiÒu thô thÓ opioid.

Cã thÓ lµm t¨ng vµ kÐo dµi t¸c dông cña enkephalin b»ng c¸ch phong bÕ enkephalinase. §©y lµ mét h­­íng rÊt quan träng ®Ó t×m kiÕm c¸c thuèc míi cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ.

***2.4.5. C¸c lo¹i peptid opioid***

*Peptid opioid néi sinh*

HiÖn nay, c¸c peptid néi sinh cã t¸c dông t­¬ng tù morphin ®­îc xÕp vµo 3 hä lµ hä enkephalin, hä dynorphin vµ hä endorphin vµ ®­îc gäi chung lµ peptid opioid néi sinh (endogenous opioid peptides) thay cho thuËt ng÷ morphin néi sinh (endorphin). ThuËt ng÷ endorphin hiÖn chØ dïng ®Ó chØ β-endorphin vµ c¸c peptid opioid cã chung mét chÊt tiÒn th©n lµ POMC.

Peptid opioid cã b¶n chÊt lµ peptid, tøc lµ ph©n tö cña chóng gåm cã c¸c acid amin liªn kÕt víi nhau. Nhãm -amin cña mét acid amin, liªn kÕt víi nhãm -carboxyl cña mét acid amin kh¸c t¹o thµnh d©y nèi peptid. Sù kÕt hîp cña nhiÒu acid amin t¹o thµnh chuçi dµi acid amin. Mçi acid amin ®­îc viÕt t¾t theo mét ký hiÖu quèc tÕ, vÝ dô tyrosin, glycin, phenylalanin, methionin, leucin… ®­îc viÕt t¾t theo thø tù lµ Tyr, Gly, Phe, Met, Leu…

Enkephalin lµ chÊt cã 5 acid amin Tyr-Gly-Gly-Phe-Met. Nh­ng mét chÊt kh¸c còng cã 5 acid amin, nh­ng thø tù lµ Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu. Hai chÊt nµy cã rÊt nhiÒu t¸c dông gièng nhau, chØ cã mét sè khÝa c¹nh kh¸c nhau. §Ó ph©n biÖt, ng­êi ta gäi mét chÊt lµ Met-enkephalin tøc lµ enkephalin cã acid amin thø 5 lµ methionin (Met) vµ mét chÊt lµ Leu-enkephalin tøc lµ enkephalin cã acid amin thø 5 lµ leucin (Leu).

C¶ 2 chÊt ®Òu cã 4 acid amin (tõ acid amin 1 ®Õn acid amin 4) gièng nhau, chØ kh¸c nhau ë acid amin thø 5. §Ó chØ râ vÞ trÝ cña methionin trong ph©n tö Met-enkephalin, ng­êi ta dïng ký hiÖu [Met5]-enkephalin, cßn Leu-enkephalin dïng ký hiÖu [Leu5]-enkephalin. Sè mò cña ch÷ viÕt t¾t acid amin chØ vÞ trÝ cña acid amin trong enkephalin.

Ba hä chÝnh cña c¸c peptid opioid néi sinh (endogenous opioid peptides) lµ:

* *Hä enkephalin* gåm Met-enkephalin vµ Leu-enkephalin.

[Met5]-enkephalin: **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**

[Leu5]-enkephalin: **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**

* *Hä dynorphin* gåm c¸c chÊt ®Òu chøa Leu-enkephalin:

Dynorphin1-17 cßn gäi dynorphin A:

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

Dynorphin1-13 cßn gäi dynorphin B:

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

Dynorphin1-10 cßn gäi -Neoendorphin:

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

Dynorphin1-9 cßn gäi β-Neoendorphin:

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

* *Hä endorphin* gåm c¸c chÊt ®Òu chøa Met-enkephalin. C¸c chÊt nµy ®Òu ®­îc “c¾t” ra tõ mét chÊt tiÒn th©n lµ pro-opiomelanocortin (POMC). POMC cßn lµ chÊt tiÒn th©n cña mét sè hormon kh¸c nh­ ACTH, -MSH (melanocyte-stimulating hormone), β-LPH (beta-lipotropin). β-LPH gåm cã 91 acid amin (β-LPH1-91), khi “c¾t” ®i 60 acid amin ®Çu sÏ ®­îc β-LPH61-91 lµ 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

VÒ mÆt cÊu tróc, c¸c endorphin lµ c¸c chuçi acid amin “n»m” trong nhau vµ ®Òu tõ β-LPH. β-LPH gåm cã 91 acid amin tõ acid amin 1 ®Õn acid amin 91. β-Endorphin gåm cã 31 acid amin tõ acid amin 61 ®Õn 91; δ-endorphin gåm 27 acid amin tõ 61 ®Õn 87; γ-endorphin cã 17 acid amin tõ 61 ®Õn 77; -endorphin cã 16 acid amin tõ 61 ®Õn 76; enkephalin cã 5 acid amin tõ 61 ®Õn 65 vµ lµ Met-enkephalin nh­ sau:

1……………………..61………………………………91 β-LPH (91 acid amin)

61………………………………91 β-endorphin (31 acid amin)

61………………………….87 δ-endorphin (27 acid amin)

61………………………77 γ-endorphin (17 acid amin)

61……………………..76 -endorphin (16 acid amin)

61………...65 Met-enkephalin (5 acid amin)

*Peptid opioid tæng hîp*

Còng theo nguyªn t¾c gäi tªn cña c¸c peptid opioid néi sinh, ng­êi ta gäi tªn c¸c peptid opioid tæng hîp. VÝ dô [D-Ala2,D-Leu5]enkephalin cã nghÜa, ®©y lµ enkephalin cã vÞ trÝ acid amin thø 2 lµ D-alanin, vÞ trÝ thø 5 lµ D-leucin vµ ®­îc viÕt t¾t lµ DADL. C«ng thøc ®Çy ®ñ lµ [Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu].

Mét vÝ dô kh¸c [D-Ala2,Leu5,Cys6]enkephalin. C«ng thøc nµy cã nghÜa, ®©y lµ enkephalin cã vÞ trÝ acid amin thø 2 lµ D-alanin, vÞ trÝ thø 5 lµ leucin; cßn thªm mét acid amin ë vÞ trÝ 6 lµ cystein vµ ®­îc viÕt t¾t lµ DALCE.

“Peptid opioid” cã nghÜa ®©y lµ c¸c chÊt cã cÊu tróc peptid mµ cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ. Còng cã thÓ viÕt lµ “Opioid peptid” víi ý nghÜa lµ c¸c opioid cã cÊu tróc peptid. Trong tiÕng Anh, thuËt ng÷ nµy ®­îc viÕt lµ “Opioid peptides”; do ®ã, khi chuyÓn ng÷ sang tiÕng ViÖt, vÒ nguyªn t¾c, nªn dïng “Peptid opioid”, v× trong tiÕng Anh, mét danh tõ ghÐp th× ch÷ chÝnh ®­îc ®Ó ë vÞ trÝ sau; cßn trong tiÕng ViÖt th× ng­îc l¹i.

Sau ®©y lµ mét sè peptid opioid tæng hîp chÝnh:

- 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]Deltorphin I: Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH2

- [D-Ala2,Glu4]Deltorphin 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. Ph©n lo¹i c¸c opioid theo WHO

Tõ n¨m 1981, Tæ chøc Y tÕ thÕ giíi (WHO: World Health Organisation), ®· x©y dùng m· ph©n lo¹i thuèc theo hÖ thèng Gi¶i phÉu - §iÒu trÞ - Hãa häc (Anatomical - Therapeutic - Chemical Code) gäi t¾t lµ m· ATC (ATC code); cßn ®­îc gäi lµ chØ sè ph©n lo¹i theo ATC (ATC Classification Index) cho nh÷ng thuèc ®· ®­îc Tæ chøc Y tÕ thÕ giíi c«ng nhËn vµ khuyÕn khÝch c¸c n­íc trªn thÕ giíi sö dông. C¸c thuèc nµy th­êng ®· ®­îc C¬ quan Qu¶n lý Thùc D­îc phÈm (FDA: Food and Drug Administration) cña Hoa Kú chÊp nhËn.

Tõ 1981 ®Õn nay, danh môc ph©n lo¹i nµy ®· ®­îc thay ®æi nhiÒu lÇn, ®­îc biªn so¹n do Trung t©m hîp t¸c cña WHO vÒ Ph­¬ng ph¸p häc Thèng kª Thuèc (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology), cã trô së t¹i Oslo, Na uy (Norway).

Theo c¸ch ph©n lo¹i nµy, mçi thuèc cã mét m· ATC. VÝ dô, trong danh môc ph©n lo¹i ban hµnh th¸ng 1 n¨m 2011, morphin cã m· ATC lµ N02AA01. Ký hiÖu N (ph©n lo¹i vÒ gi¶i phÉu) chØ r»ng morphin lµ thuèc t¸c dông trªn hÖ thÇn kinh (nervous system). Ký hiÖu 02A (ph©n lo¹i vÒ ®iÒu trÞ) th× 02 chØ morphin lµ lo¹i thuèc gi¶m ®au (analgesics); cßn A chØ morphin thuéc nhãm thuèc gi¶m ®au g©y ngñ (Opioids), kh¸c víi thuèc gi¶m ®au kh«ng g©y ngñ. Ký hiÖu A01 (ph©n lo¹i vÒ hãa häc) th× A chØ morphin lµ mét alcaloid tù nhiªn cña thuèc phiÖn (Natural opium alkaloids); cßn 01 lµ morphin.

Theo c¸ch ph©n lo¹i nµy, nhãm c¸c opioid cã c¸c m· ATC nh­ sau:

**N02A C¸c opioid (Opioids)**

*N02AA C¸c alcaloid tù nhiªn cña thuèc phiÖn (Natural opium alkaloids)*

01 Morphin

02 Opium (thuèc phiÖn chuÈn hãa, bét cã 10% morphin, cao 20%, cån 1%)

03 Hydromorphon

04 Nicomorphin

05 Oxycodon

08 Dihydrocodein

09 Diamorphin

*N02AB DÉn chÊt phenylpiperidin (Phenylpiperidine derivatives)*

01 Ketobenidon

02 Pethidin

03 Fentanyl

*N02AC DÉn chÊt diphenylpropylamin (Diphenylpropylamine derivatives)*

01 Dextromoramid

03 Piritramid

04 Dextropropoxyphen

05 Bezitramid

*N02AD DÉn chÊt benzomorphan (Benzomorphan derivatives)*

01 Pentazocin

02 Phenazocin

*N02AE DÉn chÊt oripavin (Oripavine derivatives)*

01 Buprenorphin

*N02AF DÉn chÊt morphinan (Morphinan derivatives)*

01 Butorphanol

02 Nalbuphin

*N02AX C¸c opioid kh¸c (Other opioids)*

01 Tilidin

02 Tramadol

03 Dezocin

05 Meptazinol

06 Tapentadol

C¸c peptid opioid ch­a thÊy cã trong danh môc chØ sè ph©n lo¹i ATC (ATC index) cña WHO ban hµnh th¸ng 01 n¨m 2011.

4. LÞch sö nghiªn cøu thuèc phiÖn vµ alcaloid thuèc phiÖn

§¹i diÖn cæ x­a nhÊt cña nhãm thuèc nµy lµ thuèc phiÖn (nhùa qu¶ cña c©y thuèc phiÖn *Papaver somniferum* L.) vµ c¸c alcaloid cña thuèc phiÖn. LÞch sö dïng thuèc phiÖn còng l©u ®êi nh­ lÞch sö cña nh©n lo¹i.

Tµi liÖu viÕt sím nhÊt cßn l­u l¹i vÒ viÖc dïng thuèc phiÖn lµ n¨m 4000 tr­íc c«ng nguyªn. Trong tµi liÖu nµy, ng­êi cæ x­a dïng ch÷ MAK cã nghÜa lµ “hoa cña sù s¶ng kho¸i”. Tµi liÖu cña ng­êi Assyria cæ vµo thÕ kû thø 7 tr­íc c«ng nguyªn ®· vÏ h×nh c©y thuèc phiÖn vµ ghi râ c¸ch thu nhùa thuèc phiÖn nh­ thÕ nµo.

ChÝnh thuËt ng÷ “opium” cña Hy L¹p chØ cã nghÜa lµ “nhùa hoÆc dÞch” ®· ®­îc dïng tõ thêi Hippocrat, Dioscorid, Galen. C¸c thµy thuèc A RËp biÕt rÊt râ thuèc phiÖn. C¸c nhµ bu«n ®· mang sang phÝa §«ng vµo Trung Quèc. Thµy thuèc Abuali Ibn Sina (980-1037 sau c«ng nguyªn) ®· cã ghi dïng thuèc phiÖn ®Ó ch÷a Øa ch¶y.

ë ch©u ¢u, thµy thuèc Paracelz (1423-1541) coi thuèc phiÖn nh­ mét “b¶o bèi” lu«n mang theo ë bªn m×nh. LÇn ®Çu tiªn, «ng ®· dïng thuËt ng÷ Laudanum (cã nghÜa lµ “tuyÖt vêi”). Tªn nµy cho ®Õn nay vÉn ®­îc dïng ®Ó chØ mét d¹ng cån thuèc phiÖn tiªu chuÈn hãa gäi lµ “Laudanum Sydenham”. Khi ®ã, viÖc dïng thuèc phiÖn réng r·i ®Õn møc mµ Sydenham nãi r»ng “Kh«ng cã mét thuèc nµo dïng cã hiÖu qu¶ b»ng thuèc phiÖn, còng nh­ kh«ng cã mét thuèc nµo dïng réng r·i nh­ thuèc phiÖn”.

C¸c chÕ phÈm cña thuèc phiÖn lóc ®Çu chØ dïng uèng. §Õn n¨m 1656 Christopher Wren míi b¾t ®Çu nghiªn cøu d¹ng tiªm d­íi da. Nh­ng nãi chung ®Õn nöa ®Çu thÕ kû 19, c¸ch tiªm vÉn ch­a ®­îc dïng phæ biÕn.

ViÖc x¸c ®Þnh ho¹t chÊt cña thuèc phiÖn ph¶i tr¶i qua mét thêi gian kh¸ dµi. Ngay tõ thÕ kû 17, nhµ hãa häc Boyle (1626-1691) ng­êi Ireland, trong khi chÕ hãa nhùa thuèc phiÖn víi kali carbonat vµ r­îu, ®· lÊy riªng ra ®­îc mét lo¹i chÊt th« mµ «ng ta ®Æt tªn lµ “thuèc phiÖn m¹nh”.

N¨m 1803, Droxner ë Paris ®· lµm l¹i thÝ nghiÖm cña Boyle, «ng ®· lÊy riªng ra ®­îc tõ thuèc phiÖn mét chÊt kÕt tinh cã tÝnh chÊt kiÒm, cã thÓ cho t¸c dông víi acid ®Ó t¹o thµnh muèi.

N¨m 1804, d­îc sÜ Seguin ®­a tr×nh lªn ViÖn hµn l©m Paris mét chÊt kÕt tinh mµ «ng ta ®· lÊy ra ®­îc tõ thuèc phiÖn. ¤ng b¸o c¸o r»ng, ®©y lµ mét chÊt míi cña thùc vËt. Nh­ng khi ®ã, ViÖn hµn l©m Paris kh«ng chó ý ®Õn chÊt cña Seguin vµ m·i 10 n¨m sau míi ®­îc c«ng bè c«ng tr×nh nµy.

N¨m 1805, d­îc sÜ Sertuner ë §øc còng lÊy riªng ®­îc trong thuèc phiÖn mét chÊt kÕt tinh cã kiÒm tÝnh mµ «ng gäi lµ “Principium somniferum” cã nghÜa lµ “ho¹t chÊt g©y ngñ”.

Nh­ng c¸c ph¸t minh cña Droxner, Seguin vµ Sertuner ®Òu kh«ng cã tiÕng vang trong thêi ®ã, v× lóc bÊy giê, ng­êi ta quan niÖm r»ng, trong thùc vËt chØ chøa c¸c chÊt trung tÝnh mµ th«i nh­ ®­êng, bét, nhùa, keo… chø kh«ng thÓ chøa mét chÊt cã tÝnh chÊt kiÒm ®­îc.

Sau khi d­îc sÜ Scheele ng­êi Thôy §iÓn lÊy riªng ®­îc trong thùc vËt mét lo¹t c¸c acid h÷u c¬ cã thÓ kÕt tinh ®­îc nh­ acid oxalic, acid malic, acid tartric, acid succinic…, ng­êi ta vÉn cho r»ng, thùc vËt chØ cã thÓ chøa c¸c chÊt trung tÝnh vµ c¸c chÊt acid, chø kh«ng thÓ chøa c¸c chÊt cã kiÒm tÝnh. Ng­êi ta cho r»ng, së dÜ c¸c chÊt mµ Droxner, Seguin vµ Sertuner ®· chiÕt xuÊt ®­îc tõ thuèc phiÖn cã kiÒm tÝnh lµ do cã lÉn t¹p chÊt, cã vÊy bÈn c¸c thuèc thö kiÒm trong qu¸ tr×nh chiÕt xuÊt thuèc phiÖn.

M·i cho tíi n¨m 1817, sau 12 n¨m nghiªn cøu thªm, Sertuner l¹i giíi thiÖu mét chÊt mµ «ng gäi lµ “Morphium” cã tÝnh chÊt kiÒm t­¬ng tù nh­ ammoniac ph©n lËp ra ®­îc tõ thuèc phiÖn. Khi dïng thuËt ng÷ “Morphium”, Sertuner ®· nghÜ ®Õn Morpheus lµ tªn cña thÇn ngñ vµ giÊc m¬ trong thÇn tho¹i Hy L¹p.

LÇn nµy, c«ng bè cña Sertuner cã mét tiÕng vang lín trong giíi khoa häc ®Çu thÕ kû thø 19. Nhµ b¸c häc Gay-Lussac, lóc ®ã lµ chñ bót tê T¹p chÝ Hãa häc cã viÕt “ViÖc ph¸t minh ra mét chÊt kiÒm gåm cã carbon, hydro, oxy vµ nit¬ cã tÝnh trung hßa m¹nh c¸c acid lµ rÊt quan träng, cho nªn chóng t«i véi vµng th«ng tin ngay cho ®éc gi¶. Chóng t«i kh«ng do dù cã thÓ nãi r»ng: VÊn ®Ò ph¸t minh ra chÊt morphin (Gay-Lussac ®æi thuËt ng÷ Morphium thµnh ra Morphinum) sÏ më ra mét con ®­êng míi vµ kh«ng bao l©u n÷a, chóng ta sÏ hiÓu biÕt s©u s¾c c¸c chÊt ®éc chøa trong thùc vËt”.

D­îc sÜ Robiquet (1817) cßn chøng minh r»ng, trong thuèc phiÖn kh«ng chØ cã chÊt morphin lµ alcaloid mµ cßn cã thÓ cã nhiÒu alcaloid kh¸c. Alcaloid lµ tõ ch÷ “alkaline” lµ “kiÒm” vµ “oid” lµ “kiÓu nh­, gièng nh­”. Robiquet cho r»ng, chÊt kÕt tinh cña Droxner (1803) kh«ng ph¶i lµ morphin mµ lµ chÊt narcotin, hoÆc lµ hçn hîp gåm cã narcotin vµ morphin. §Õn n¨m 1832, chÝnh Robiquet ®· t×m ra chÊt codein trong thuèc phiÖn.

Cã thÓ nãi r»ng morphin lµ alcaloid ®Çu tiªn ®­îc t×m ra mét c¸ch ch¾c ch¾n vµ ng­êi cã c«ng nhiÒu nhÊt trong ph¸t minh nµy lµ Sertuner. ChÝnh «ng lµ ng­êi sau ®ã ®· t×m ra chÊt acid meconic vµ chøng minh ®­îc r»ng trong thuèc phiÖn th× morphin tån t¹i d­íi d¹ng muèi morphin meconat.

N¨m 1848, Merck ®· chiÕt ®­îc papaverin. N¨m 1898 Dresser ®· chÕ ra diacetylmorphin (heroin) tõ aspirin vµ morphin.

Trong thuèc phiÖn, cã kho¶ng 25 alcaloid víi 7 alcaloid chÝnh, cã thÓ chia lµm 3 nhãm víi 3 khung cÊu tróc c¬ b¶n lµ khung kiÓu morphin (gåm cã morphin, codein, thebain), khung kiÓu apomorphin (gåm papaverin, laudanosin), vµ khung kiÓu berberin (cã narcotin, narcein).

C«ng thøc hãa häc cña morphin nh­ ngµy nay mäi ng­êi thõa nhËn ®­îc Gulland vµ Robinson t×m ra vµo n¨m 1925.

Sau khi chÕ ®­îc morphin ra d¹ng tinh khiÕt, ng­êi ta ®· chÕ ra d¹ng morphin tiªm vµ morphin lµ thuèc ®­îc bµo chÕ ra d¹ng thuèc tiªm ®Çu tiªn trªn thÕ giíi. Nh÷ng ng­êi bÞ th­¬ng trong cuéc néi chiÕn ë Hoa Kú lµ nh÷ng ng­êi l¹m dông morphin ®Çu tiªn theo ®óng ý nghÜa cña tõ nµy, dÉn ®Õn cã rÊt nhiÒu ng­êi bÞ nghiÖn morphin.

GÇn mét thÕ kû tr­íc ®©y, trong lÜnh vùc thuèc an thÇn, trÊn tÜnh, ng­êi ta míi chØ biÕt cã c¸c bromid vµ chloral hydrat, th× morphin lµ lo¹i th­êng dïng nhÊt trong thùc tÕ c¸c bÖnh t©m thÇn vµ thÇn kinh. Nh­ng hiÖn nay, morphin kh«ng cßn ®­îc dïng ®Ó lµm thuèc an thÇn n÷a v× ®· cã nhiÒu thuèc kh¸c t¸c dông tèt h¬n l¹i kh«ng g©y nghiÖn nh­ morphin ®Ó thay thÕ.

5. Thô thÓ opioid

Tõ ®Çu nh÷ng n¨m 1970, nh÷ng nghiªn cøu cña nhiÒu t¸c gi¶ chØ r»ng, morphin vµ c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ kh¸c, liªn kÕt víi c¸c thô thÓ (receptor) ®Æc hiÖu ë hÖ thÇn kinh trung ­­¬ng gäi lµ thô thÓ opioid (Opioid receptor), qua ®ã, g©y ra c¸c t¸c dông d­îc lý cña morphin vµ c¸c opioid kh¸c.

Tõ ®ã ®Õn nay, thô thÓ opioid ®· tr¶i qua nhiÒu tªn gäi kh¸c nhau.

**5.1. Tªn gäi**

***5.1.1. Thô thÓ morphin***

Morphin lµ chÊt ®Çu tiªn ®­îc dïng ®Ó nghiªn cøu vµ ph¸t hiÖn ra lo¹i thô thÓ nµy. V× thÕ sau khi ph¸t hiÖn ra, ng­­êi ta gäi lµ “Thô thÓ morphin” (morphine receptor hoÆc morphinic receptor hoÆc receptor for morphine). Ngay sau ®ã, ng­­êi ta ®· x¸c ®Þnh vµ thÊy, c¸c thô thÓ nµy kh«ng ph¶i chØ ®Æc hiÖu cho morphin mµ cßn ®Æc hiÖu cho c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ (opioid) nãi chung. Tuy nhiªn, thuËt ng÷ “Thô thÓ morphin” vÉn cßn ®­îc mét sè t¸c gi¶ dïng cho tíi nay, nhÊt lµ trong tr­êng hîp dïng morphin ®Ó nghiªn cøu thô thÓ.

***5.1.2. Thô thÓ thuèc gi¶m ®au g©y ngñ***

Thô thÓ morphin còng lµ thô thÓ cña c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ. Tuy nhiªn do thô thÓ nµy cã rÊt nhiÒu lo¹i nh­­ thô thÓ “muy” (µ), thô thÓ “kappa” (ĸ), thô thÓ “delta” (δ), thô thÓ “sigma” (). Trong mçi lo¹i l¹i cßn chia ra c¸c d­­íi lo¹i nh­­ µ1, µ2; ĸ1, ĸ2, ĸ3; δ1, δ2… MÆt kh¸c, c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ kh¸c nhau còng cã cÊu tróc kh¸c nhau, nªn khi liªn kÕt víi thô thÓ còng theo c¸c c¸ch kh¸c nhau. Tõ ®ã dÉn ®Õn cã chÊt t¸c ®éng theo c¸ch “chñ vËn” (agonist), cã chÊt theo c¸ch “®èi kh¸ng” (antagonist) vµ cã chÊt t¸c ®éng theo c¸ch hçn hîp võa chñ vËn võa ®èi kh¸ng (mixed agonist/antagonist). ThuËt ng÷ “*Thô thÓ thuèc gi¶m ®au g©y ngñ*” (narcotic analgesic receptor hoÆc receptor for narcotic analgesics) kh¸ dµi, nªn hiÖn Ýt dïng.

***5.1.3. Thô thÓ opioid***

Nh­­ ë môc 1.3 ®· nªu, c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ cßn ®­îc gäi lµ opioid; do ®ã, thô thÓ cña thuèc gi¶m ®au g©y ngñ ®­îc gäi lµ “*thô thÓ opioid*” (opioid receptor hoÆc receptor for opioids). ThuËt ng÷ nµy ng¾n gän h¬n mµ vÉn gi÷ ®­îc ®Çy ®ñ ý nghÜa lµ thô thÓ cña thuèc gi¶m ®au g©y ngñ. Do ®ã, hiÖn th­­êng ®­îc dïng vµ trong c¸c tµi liÖu y häc míi xuÊt b¶n gÇn ®©y trªn thÕ giíi, kho¶ng trªn 60% dïng thuËt ng÷ thô thÓ opioid. V× vËy, trong s¸ch nµy, chñ yÕu xin sö dông thuËt ng÷ “Thô thÓ opioid”

***5.1.4. Thô thÓ opiat***

Trong c¸c tµi liÖu y d­îc míi xuÊt b¶n gÇn ®©y trªn thÕ giíi , kho¶ng 30% dïng thuËt ng÷ “*Thô thÓ opiat*” (opiate receptor). Cuèn s¸ch cña Gavril Pasternak, NXB Humana Press, 2011 víi tªn s¸ch lµ “*The opiate receptors*”. Trong cuèn s¸ch nµy chØ dïng thuËt ng÷ “Opiate receptor”. Mét cuèn s¸ch kh¸c rÊt th«ng dông lµ cuèn “Drug information” ®· ®Ò cËp ®Õn ë môc 1.4 còng chØ dïng thuËt ng÷ “Opiate receptor”, kÓ c¶ khi nªu c¸c thô thÓ cña c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ tæng hîp nh­­ fentanyl, pentazocin ,tramadol.

B¶n th©n chóng t«i thÊy nh­­ vËy lµ kh«ng hîp lý, nªn ®· biªn th­­ hái Ban Th­­ ký cña AHFS, th× ®­îc tr¶ lêi nh­­ sau (xin nªu ë ®©y ®Ó b¹n ®äc tham kh¶o):

Ban Th­­ ký thay mÆt cho Ban Biªn so¹n cña AHFS cho r»ng, c¸c alcaloid thuèc phiÖn (morphin, codein), c¸c thuèc b¸n tæng hîp (hydromophon, desomorphin, oxycodon) vµ c¸c thuèc tæng hîp (fentanyl, pentazocin) ®Òu ph¶i t¸c ®éng lªn thô thÓ (receptor) th× míi g©y ra ®­îc ®¸p øng. C¸c thô thÓ nµy lµ thô thÓ cho c¸c *chÊt tõ thuèc phiÖn* nªn ph¶i gäi lµ “Opiate receptor”.

Ban Biªn so¹n kh«ng chÊp nhËn gäi lµ “Opioid receptor” v× cho r»ng chØ cã thÓ cã thô thÓ cña *chÊt nhÊt ®Þnh nµo ®ã*, chø kh«ng thÓ cã thô thÓ cña c¸i gäi lµ *gièng nh­­* hoÆc *kiÒu nh­­* (ë ®©y chØ ®Ò cËp ®Õn ý nghÜa vÒ ng«n ng÷, v× opioid lµ *gièng nh­­ thuèc phiÖn* hoÆc *kiÓu nh­­ thuèc phiÖn*). Cac opioid tæng hîp (pentazocin, tramadol) muèn g©y ra t¸c dông, ph¶i t¸c ®éng ®­îc lªn c¸c “Opiate receptor” nhê cÊu tróc kh«ng gian cña chóng. Do ®ã, ph¶i gäi lµ “Opiate receptor”. Vµ l¹i còng chÝnh v× ®iÓm nµy, c¸c chÊt tæng hîp (pentazocin, tramadol) t¸c déng lªn “Opiate receptor” g©y ra ®­îc t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ, nªn chóng còng ph¶i ®­îc gäi lµ “Opiate”. Tõ ®ã, tÊt c¶ c¸c chÊt cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ ®Òu gäi lµ “Opiate”.

Theo chóng t«i, c¸ch gi¶i thÝch nh­­ vËy lµ ch­­a tháa ®¸ng. Thô thÓ ë ®©y lµ thô thÓ cho tÊt c¶ nh÷ng chÊt cã t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ (morphin, codein, desomorphin, oxycodon, pentazocin, tramadol), cho nªn ph¶i gäi lµ “Opioid receptor” nh­­ s¸ch “*The Pharmacological basis of Therapeutics*” cña Goodman & Gilman. NÕu Ban Biªn so¹n cña AHFS quan niÖm, tÊt c¶ nh÷ng chÊt t¸c ®éng lªn “Opiate receptor” g©y ra ®­îc t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ ®Òu gäi lµ “Opiates”. ThÕ th×, c¸c peptid opioid (Opioid peptides) nh­­ enkephalin, endorphin t¸c ®éng lªn thô thÓ mµ c¸c t¸c gi¶ gäi lµ “Opiate receptor” còng g©y ra t¸c dông gi¶m ®au g©y ngñ th× enkephalin, endorphin còng ®­îc gäi lµ “Opiat” hay sao? Ch¾c ch¾n enkephalin kh«ng thÓ gäi lµ opiat ®­îc.

Còng xin tr×nh bµy thªm ë ®©y, trong thêi gian ®Çu, khi nghiªn cøu vÒ c¸c thô thÓ cã kh¶ n¨ng g©y ra ®¸p øng gi¶m ®au g©y ngñ, c¸c nhµ khoa häc ®· dïng morphin ®Ó nghiªn cøu. Do ®ã, ®· gäi thô thÓ nµy lµ “Thô thÓ morphin” (receptor for morphine, morphine receptor hoÆc morphinic receptor).

VÒ sau, ®· dïng c¸c opiat kh¸c nh­­ desomorphin, oxycodon ®Ó nghiªn cøu thô thÓ, nªn gäi chung lµ “Thô thÓ opiat” (Opiate receptor). ThuËt ng÷ “Opiate receptor” ®· tõng ®­îc ­­u tiªn l­­u hµnh trong mét thêi gian dµi. VÒ sau thÊy r»ng, c¸c thô thÓ nµy ®Æc hiÖu cho c¶ c¸c opioid tæng hîp (pentazocin, tramadol) vµ c¶ c¸c peptid opioid (opioid peptides) nh­­ enkephalin, endorphin. V× thÕ khuynh h­­íng chung hiÖn nay, c¸c thô thÓ nµy ®­îc chuyÓn sang gäi lµ “Thô thÓ opioid” (Opioid receptors) ngµy cµng nhiÒu. S¸ch “*The pharmacological basis of therapeutics*” tr­­íc ®©y còng ®· tõng dïng thuËt ng÷ “opiate receptor”, nh­­ng tõ lÇn xuÊt b¶n thø 10 (2001) ®· chuyÓn sang dïng “opioid receptor”.

**5.2. Ph©n bè thô thÓ opioid**

Tõ cuèi n¨m 1973, thô thÓ opioid ®· ®­îc t×m thÊy ë n·o vµ tæ chøc thÓ keo Rolando ë tñy sèng cña ®éng vËt cã x­­¬ng sèng. Thô thÓ opioid n»m chñ yÕu ë hÖ viÒn (limbic) lµ vïng n·o c¶m xóc, vïng d­­íi ®åi (hypothalamus), ®åi thÞ (thalamus), n·o gi÷a (mesencephalon). §Æc biÖt thô thÓ opioid tËp trung nhiÒu ë trôc thÇn kinh, vïng dÉn truyÒn vµ tËp hîp c¶m gi¸c ®au.

Thô thÓ opioid cã nhiÒu ë sõng sau tñy sèng, nªn khi tiªm opioid vµo tñy sèng sÏ cã t¸c dông gi¶m ®au, g©y tª vïng víi liÒu rÊt thÊp vµ tr¸nh ®­îc t¸c dông phô nh­ buån n«n, n«n, an thÇn, øc chÕ h« hÊp so víi khi dïng ®­êng toµn th©n.

C¸c thô thÓ opioid cßn ®­îc t×m thÊy ë vïng chi phèi hµnh vi (h¹nh nh©n, håi h¶i m·, nh©n lôc, vá n·o), vïng ®iÒu hßa hÖ thÇn kinh thùc vËt (hµnh n·o), ®iÒu hßa chøc phËn néi tiÕt (låi gi÷a).

Ngoµi ra, thô thÓ opioid cßn ph©n bè ë tñy th­îng thËn, tæ chøc thÇn kinh chi phèi ruét nh­­ ®¸m rèi Auerbach (Auerbach’s plexus), ë håi trµng, tuyÕn ngo¹i tiÕt d¹ dµy-ruét, nªn c¸c opioid g©y ra nhiÒu t¸c dông ë èng tiªu hãa.

**5.3. M« h×nh cÊu tróc thô thÓ opioid**

C¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ cã ¸i lùc lín víi c¸c thô thÓ opioid, nh­­ng møc ®é biÓu hiÖn cã kh¸c nhau tïy theo tõng chÊt. Morphin lµ chÊt cã ¸i lùc rÊt lín, trong khi codein liªn kÕt yÕu h¬n nhiÒu. §iÒu ®ã chøng tá cã mét mèi quan hÖ gi÷a t¸c dông gi¶m ®au vµ kh¶ n¨ng liªn kÕt cña chÊt ®ã víi thô thÓ opioid.

***5.3.1. M« h×nh thô thÓ opioid theo Crossland (1970)***

Ng­­êi ta ®· ®Ò xuÊt rÊt nhiÒu m« h×nh cña thô thÓ opioid. Ngay sau khi Gulland vµ Robinson x©y dùng ®­îc c«ng thøc ph©n tö cña morphin n¨m 1952, Berket vµ Casy (1954) ®· ph¸t hiÖn vai trß cã ý nghÜa quan träng trong m« h×nh cÊu t¹o cña thô thÓ opioid lµ ph¶i cã mét t©m ®Ó liªn kÕt víi nguyªn tö N cña nh©n piperidin trong ph©n tö morphin hoÆc alcaloid thuèc phiÖn kh¸c cã t¸c dông gi¶m ®au. C¸c «ng gäi lµ “t©m anion”, còng lµ mét “t©m ho¹t ®éng” cña thô thÓ opioid.

Portoghese (1965) b»ng thùc nghiÖm ®· kh¼ng ®Þnh r»ng, nguyªn tö N cã vai trß quan träng trong viÖc t¹o thµnh phøc hîp thuèc gi¶m ®au g©y ngñ vµ t©m ho¹t ®éng cña thô thÓ opioid.

Crossland (1970) ®· x©y dùng m« h×nh cÊu tróc cña thô thÓ opioid. ¤ng cho r»ng, trong cÊu tróc cña thô thÓ opioid ph¶i cã nh÷ng yÕu tè sau (h×nh 1.13):

* Mét mÆt ph¼ng kþ n­­íc ®Ó g¾n víi nh©n th¬m b»ng liªn kÕt Vander-Waals;
* Mét t©m anion ®Ó liªn kÕt víi N amin ba (th­­êng lµ ë nh©n piperidin);
* Mét khoang hæng dµnh cho m¹ch carbon (th­­êng cã 3C) nèi nh©n th¬m víi amin ba.

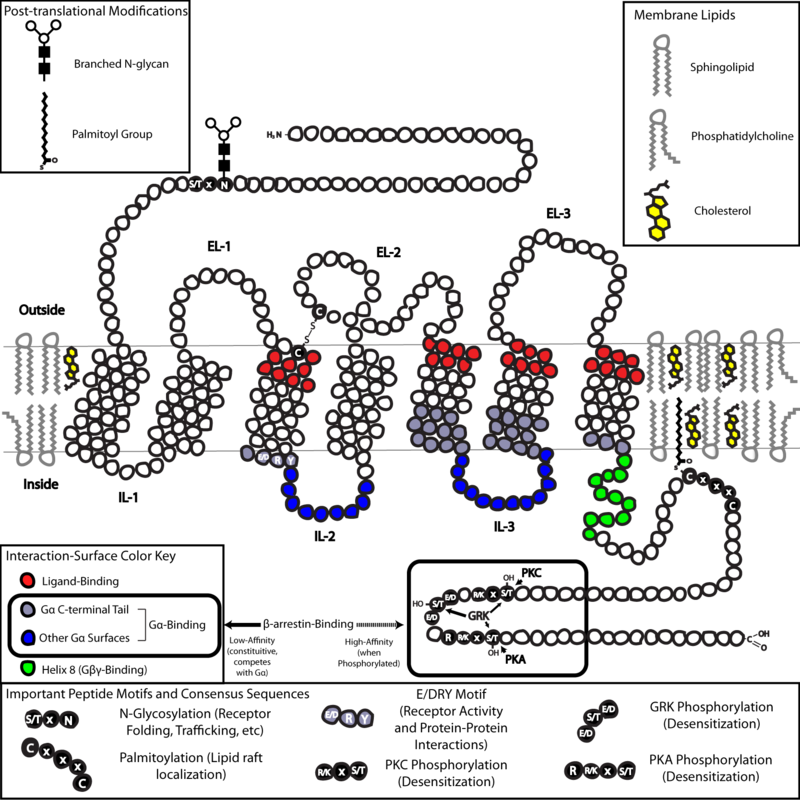
***H×nh 1.13. CÊu tróc t©m ho¹t ®éng cña thô thÓ opioid theo Crossland***

CÊu tróc t©m ho¹t ®éng cña thô thÓ opioid theo Crossland cßn rÊt s¬ ®¼ng, nh­­ng ®· gióp hiÓu ®­îc nhiÒu vÊn ®Ò vÒ lý luËn vµ thùc tÕ, vµ còng ®· gióp nhiÒu cho ph­­¬ng h­­íng ®Ó tæng hîp ra c¸c opioid míi. HiÖn nay, hÇu hÕt c¸c nhµ b¸c häc cho r»ng, thô thÓ opioid lµ “thô thÓ cã 7 lÇn xuyªn mµng” thuéc lo¹i “thô thÓ cÆp protein G” (G-protein-coupled receptor viÕt t¾t lµ GPCR), nh­­ng trong nh÷ng tr­êng hîp nhÊt ®Þnh, ®Ó ®¬n gi¶n vÊn ®Ò, ng­­êi ta vÉn sö dông m« h×nh cña Crossland.

***5.3.2. M« h×nh thô thÓ cÆp protein G***

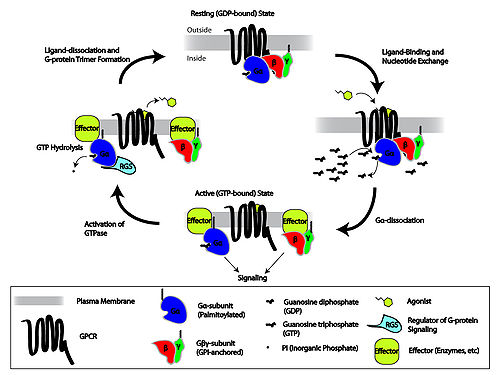
Thô thÓ cÆp protein G (GPCR) vÒ cÊu tróc ®­îc ®Æc tr­­ng bëi mét N tËn cïng ë ngoµi mµng (extracellular N-terminus), tiÕp ®Õn 7 -helix tøc lµ 7 vïng xuyªn mµng (transmembrane domains) ®­îc viÕt t¾t lµ tõ TM-1 ®Õn TM-7 (TM lµ tõ ch÷ transmembrane), nèi víi 3 vßng cung trong tÕ bµo (intracellular loop ®­îc viÕt t¾t IL-1 ®Õn IL-3) vµ 3 vßng cung ngoµi tÕ bµo (extracellular loop ®­îc viÕt t¾t EL-1 ®Õn EL-3), vµ cuèi cïng lµ C tËn cïng ë trong tÕ bµo (intracellular C-terminus).

Bè trÝ cña GPCR cã cÊu tróc kh«ng gian nh­­ mét c¸i thïng h×nh trô víi 7 helix xuyªn mµng t¹o thµnh mét khoang víi mµng t­­¬ng (plasma membrane). Ligand (cã ng­­êi chuyÓn ng÷ lµ “phèi tö” lµ chÊt liªn kÕt víi thô thÓ ®Ó t¹o ra hiÖu øng sinh häc) nh­­ hormon, chÊt dÉn truyÒn thÇn kinh, thuèc. Trong tr­êng hîp thô thÓ opioid th× ligand lµ mét chÊt chñ vËn opioid (opioid agonist). Ligand th­­êng g¾n vµo EL-2, nh­­ng còng cã thÓ g¾n vµo EL kh¸c hoÆc chuçi N tËn cïng ë ngoµi tÕ bµo hoÆc c¸c ®iÓm g¾n ë c¸c TM-3, TM-5, TM-6, TM-7 (c¸c vßng trßn mµu ®á), tïy theo cÊu tróc cña ligand ®Ó g©y ra c¸c ®¸p øng sinh häc (h×nh 1.14).



***H×nh 1.14. CÊu tróc cña thô thÓ cÆp protein G (GPCR)***

Protein G cã 3 tiÓu ®¬n vÞ (subunit) lµ G, G vµ G. B×nh th­­êng 3 tiÓu ®¬n vÞ nµy liªn kÕt víi nhau vµ g¾n víi thô thÓ ë phÝa trong mµng (h×nh 1.15). VÞ trÝ g¾n lµ c¸c h×nh trßn mµu x¸m, c¸c h×nh trßn mµu tÝm vµ c¸c h×nh trßn mµu xanh; trong ®ã ë h×nh 1.15, tiÓu ®¬n vÞ Gë phÝa bªn tr¸i, cßn c¸c tiÓu ®¬n vÞ G vµ G liªn kÕt víi nhau chÆt chÏ h¬n, nªn cã thÓ viÕt gän lµ G g¾n vµo phÝa bªn ph¶i cña tiÓu ®¬n vÞ GToµn bé protein G g¾n vµo thô thÓ lÖch vÒ phia c¸c vßng trßn mµu xanh (h×nh 1.14). Chuçi C-tËn cïng cã mét chç ®ãng khung h×nh ch÷ nhËt (h×nh 1.14) lµ vïng cã ¸i lùc cao khi ®­îc phosphoryl hãa.



***H×nh 1.15. C¬ chÕ ho¹t ®éng cña thô thÓ cÆp protein G***

ë tr¹ng th¸i nghØ cña thô thÓ cÆp protein G (GPCR), 3 tiÓu ®¬n vÞ cña protein G liªn kÕt víi nhau vµ g¾n víi thô thÓ ë phÝa trong mµng t­­¬ng (h×nh vÏ phÝa trªn cña h×nh 1.15). Khi ligand (agonist) g¾n vµo t©m g¾n cña thô thÓ ë phÝa ngoµi mµng t­­¬ng sÏ t¹o nªn sù trao ®æi nucleosid, c¸c ph©n tö GDP cã trong tiÓu ®¬n vÞ G(to mµu tÝm) ®­îc phosphoryl hãa thµnh GTP (h×nh vÏ bªn ph¶i cña h×nh 1.15) lµm ph©n ly protein G.

TiÓu ®¬n vÞ G t¸ch ra vµ chuyÓn dÞch vÒ bªn tr¸i, t¸c ®éng lªn c¬ quan hiÖu qu¶ (effector) nh­­ kªnh ion Na+, Ca++, K+, enzym… ®Ó g©y ra ®¸p øng (h×nh vÏ phÝa d­­íi cña h×nh 1.15). TiÓu ®¬n vÞ G (2 tiÓu ®¬n vÞ vÉn liªn kÕt víi nhau G mµu ®á vµ G mµu xanh) còng ®­îc ho¹t hãa nªn còng t¸c ®éng víi c¬ quan hiÖu qu¶ ®Ó g©y ra ®¸p øng.

Ngay sau khi t¹o ra ®­îc ®¸p øng, GTPase ®­îc ho¹t hãa, thñy ph©n GTP thµnh GDP vµ phosphat v« c¬ (h×nh vÏ bªn tr¸i cña h×nh 1.15). Ligand ®­îc t¸ch ra khái thô thÓ vµ chÊt ®iÒu hßa tÝn hiÖu protein G (regulator of G-protein signaling: RGS) kÐo G liªn kÕt víi G ®Ó protein G víi 3 tiÓu ®¬n vÞ trë l¹i tr¹ng th¸i nghØ ban ®Çu.

***5.4. C¸c nhãm thô thÓ opioid***

HÖ thèng thÇn kinh trung ­­¬ng cã nhiÒu nhãm thô thÓ opioid. C¸c nhãm thô thÓ opioid chÝnh lµ “muy” (µ), delta (δ) vµ kappa (ĸ). Mçi nhãm l¹i chia ra c¸c ph©n nhãm (tÝp) dùa vµo kh¶ n¨ng liªn kÕt cña c¸c opioid vµo thô thÓ opioid t­­¬ng øng, nh­­ thô thÓ muy l¹i cã µ1, µ2, µ3; thô thÓ delta l¹i cã δ1, δ2, thô thÓ kappa l¹i cã ĸ1, ĸ2, ĸ3. Ngoµi ra, cßn cã thô thÓ sigma (), thô thÓ epsilon (). Nh­ng chØ míi cã mét sè tÝp ®­îc nghiªn cøu nhiÒu h¬n. B¶ng 1.3 tr×nh bµy t¸c ®éng vµ tÝnh chän läc cña c¸c opioid ë c¸c thô thÓ opioid kh¸c nhau.

***B¶ng 1.3. T¸c ®éng vµ tÝnh chän läc cña c¸c opioid ë c¸c thô thÓ opioid kh¸c nhau***

*(Goodman & Gilman’s The pharmacological basis of Therapeutics, trang 524)*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *C¸c opioid* | *C¸c tÝp thô thÓ opioid* | | | |
| *µ* | *δ* | *ĸ1* | *ĸ3* |
| *Thuèc (kÓ c¶ peptid tæng hîp)* | | | | |
| 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-Ala2,Glu4]deltorphin |  | ++ |  |  |
| DSLET | + | ++ |  |  |
| *C¸c peptid opioid néi sinh* | | | | |
| Met-enkephalin | ++ | +++ |  |  |
| Leu-enkephalin | ++ | +++ |  |  |
| β -endorphin | +++ | +++ |  |  |
| Dynorphin A | ++ |  | +++ | NA |
| Dynorphin B | + | + | +++ | NA |
| -Neoendorphin | + | + | +++ | NA |

*Ghi chó:*

T¸c dông cña thuèc trªn c¸c tÝp thô thÓ t­­¬ng øng dïng ký hiÖu: +: chñ vËn; -: ®èi kh¸ng (sè l­îng ký hiÖu chØ c­êng ®é); P: chñ vËn mét phÇn; NA: x¸c ®Þnh ch­­a ®ñ; « tr¾ng: ch­­a x¸c ®Þnh ®­îc; DAMGO, CTOP, DPDPE, DSLET: xem môc 2.4.5. KÕt qu¶ trong b¶ng chñ yÕu nghiªn cøu trªn ®éng vËt, nh­­ng cã thÓ ngo¹i suy cho ng­­êi víi sù thËn träng. β-Funaltrexamin vµ Naloxonazin lµ c¸c chÊt ®èi kh¸ng *µ* kh«ng håi phôc; cßn β-Funaltrexamin lµ chÊt chñ vËn *ĸ* håi phôc ®­îc.

***5.5. Ph©n lo¹i vÒ gi¶i phÉu vµ chøc n¨ng t¸c dông cña thô thÓ opioid***

*Thô thÓ muy (µ)*

Thô thÓ nµy, lóc ®Çu thÊy cã ¸i lùc g¾n m¹nh víi morphin nªn ®Æt tªn lµ muy (µ) (tõ ch÷ c¸i ®Çu cña morphin theo ch÷ Hy L¹p cæ). C¸c opioid cã t¸c dông gi¶m ®au t­¬ng tù morphin dïng trong l©m sµng ®Òu cã t¸c dông chän läc t­¬ng ®èi trªn thô thÕ µ. NhiÒu peptid opioid néi sinh cã ¸i lùc cao víi thô thÓ µ nh­ β-endorphin, dynorphin A, enkephalin.

T¸c dông: Thô thÓ µ g©y t¸c dông gi¶m ®au (ë tñy sèng lµ µ2, trªn tñy sèng lµ µ1),g©y øc chÕ h« hÊp (µ2), g©y t¸o bãn do lµm gi¶m nhu ®éng ruét (µ2), g©y s¶ng kho¸i vµ co ®ång tö.

*Thô thÓ kappa (ĸ)*

Dynorphin A lµ opioid néi sinh cña thô thÓ ĸ1

T¸c dông: Thô thÓ ĸ g©y t¸c dông gi¶m ®au (ë tñy sèng lµ ĸ1, trªn tñy sèng lµ ĸ3. Vai trß cña ĸ2 cßn ch­a râ. VÒ t©m lý, kh«ng g©y s¶ng kho¸i nh­ thô thÓ µ mµ g©y hiÖu qu¶ bån chån gièng lo¹n t©m thÇn, mÊt ®Þnh h­íng, mÊt nh©n c¸ch.

*Thô thÓ delta δ*

Endorphin lµ opioid néi sinh cña thô thÓ δ.

T¸c dông: Thô thÓ δ g©y t¸c dông gi¶m ®au (ë tñy sèng lµ δ2, m¹nh h¬n δ1 ë trªn tñy sèng). C¸c t¸c dông kh¸c cßn ch­a râ.

C¸c thuèc cã t¸c dông ­u tiªn trªn mét lo¹i thô thÓ opioid, nh­ng khi dïng liÒu cao ®Òu cã t¸c dông trªn c¶ c¸c thô thÓ opioid kh¸c.

Sau ®©y lµ ph©n lo¹i c¸c tÝp cña thô thÓ opioid vµ t¸c dông trªn m« h×nh ®éng vËt (B¶ng 1.4).

***B¶ng 1.4. Ph©n lo¹i c¸c tÝp thô thÓ opioid vµ t¸c dông trªn m« h×nh ®éng vËt***

*(Pasternak, 1993. Theo s¸ch ®· dÉn, trang 525)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *T¸c ®éng* | *C¸c tÝp thô thÓ* | *ChÊt chñ vËn* | *ChÊt ®èi kh¸ng* |
| Gi¶m ®au  Trªn tñy sèng  ë tñy sèng  H« hÊp  Tiªu hãa  Lo¹n t©m thÇn  An thÇn  Lîi tiÓu  §iÒu hßa hormon  Prolactin  Hormon t¨ng tr­ëng  ChÊt dÉn truyÒn thÇn kinh  Acetylcholin  Dopamin | µ1, ĸ3, δ1, δ2  µ2, ĸ1, δ2  µ2  µ2, ĸ  ĸ  µ, ĸ  ĸ1  µ1  µ2 vµ/hoÆc δ  µ1  µ2, δ | Gi¶m ®au  Gi¶m ®au  Gi¶m  Gi¶m nhu ®éng  T¨ng  T¨ng  T¨ng  T¨ng gi¶i phãng  T¨ng gi¶i phãng  øc chÕ gi¶i phãng  øc chÕ gi¶i phãng | Kh«ng t¸c dông  Kh«ng t¸c dông  Kh«ng t¸c dông  Kh«ng t¸c dông  Kh«ng t¸c dông  Kh«ng t¸c dông  -  Gi¶m gi¶i phãng  Gi¶m gi¶i phãng  -  - |

***5.6. Nh©n dßng ph©n tö c¸c lo¹i thô thÓ opioid***

§Ó hiÓu râ b¶n chÊt cña c¸c lo¹i thô thÓ opioid, nhiÒu t¸c gi¶ ®· tiÕn hµnh nh©n dßng ph©n tö (molecular cloning) cña c¸c thô thÓ opioid. N¨m 1993, Yasuda et al. ®· x¸c ®Þnh tr×nh tù acid amin cña thô thÓ δ vµ thô thÓ ĸ nh©n dßng cña chuét nh¾t tr¾ng; cßn Chen et al. x¸c ®Þnh tr×nh tù acid amin cña thô thÓ µ nh©n dßng cña chuét cèng tr¾ng. So s¸nh c¸c thô thÓ nµy thÊy cã tíi 65% tr×nh tù c¸c gèc acid amin gièng hÖt nhau hoÆc t­­¬ng tù.

Theo Wang et al. (1994), Knapp et al. (1994) vµ Mansson et al. (1994), tr×nh tù c¸c acid amin t­¬ng tù nhau chñ yÕu lµ ë c¸c vßng cung trong mµng t­­¬ng vµ c¸c vïng xuyªn mµng I, II, III, V vµ VII. Tr×nh tù c¸c acid amin kh¸c nhau nhiÒu lµ ë ®o¹n N tËn cïng ngoµi mµng, c¸c vßng cung ngoµi mµng, vïng xuyªn mµng IV vµ c¶ ë ®o¹n C tËn cïng ë trong mµng.

VI. T¸c dông d­îc lý cña c¸c opioid

**6.1. T¸c dông trung ­­¬ng cña c¸c opioid**

§¹i diÖn tiªu biÓu vµ còng lµ chÊt ®­îc nghiªn cøu nhiÒu nhÊt cña thuèc gi¶m ®au g©y ngñ lµ morphin. T¸c dông cña morphin trªn hÖ thÇn kinh trung ­­¬ng cã ®Æc ®iÓm lµ g©y øc chÕ mét sè cÊu tróc n·o, nh­­ng l¹i kÝch thÝch mét sè cÊu tróc kh¸c. VÝ dô nh­­ ë ng­­êi, c¸c trung t©m bÞ øc chÕ lµ trung t©m ®au, trung t©m ho, trung t©m h« hÊp; cßn trung t©m bÞ kÝch thÝch lµ trung t©m n«n, kÝch thÝch d©y thÇn kinh phÕ vÞ (vagus nerve) g©y co ®ång tö, chËm nhÞp tim.

§èi víi trÎ em, morphin lµm mÊt ngñ, g©y h­­ng phÊn n·o, t¨ng ph¶n x¹ tñy do kÝch thÝch tÕ bµo Renshaw, g©y n«n, lµm t¨ng t¸c dông cña thuèc g©y co giËt. TrÎ míi ®Î hoÆc cßn bó rÊt nh¹y c¶m víi morphin, nªn tuyÖt ®èi cÊm dïng. ChØ dïng liÒu rÊt nhá ®· cã thÓ g©y ngõng h« hÊp vµ tö vong.

*6.1.1. T¸c dông gi¶m ®au*

Morphin vµ c¸c opioid cïng lo¹i cã t¸c dông gi¶m ®au m¹nh. Khi dïng morphin, c¸c trung t©m ë n·o vÉn ho¹t ®éng, nh­­ng c¶m gi¸c ®au ®· mÊt, chøng tá t¸c dông gi¶m ®au cã tÝnh chÊt chän läc, kh¸c víi thuèc ngñ lµ chØ hÕt ®au, khi c¸c trung t©m ë vá n·o ®· bÞ øc chÕ.

Morphin vµ c¸c opioid øc chÕ tÊt c¶ c¸c “®iÓm then chèt” trªn ®­êng dÉn truyÒn c¶m gi¸c ®au cña hÖ thÇn kinh trung ­¬ng nh­ tñy sèng, hµnh tñy, ®åi thÞ vµ vá n·o, v× ë ®ã cã nhiÒu thô thÓ opioid. Nh­ vËy, vÞ trÝ t¸c déng cña c¸c opioid chñ yÕu n»m ë hÖ thÇn kinh trung ­¬ng. Tuy vËy, ®· cã nh÷ng c«ng tr×nh nghiªn cøu cho thÊy cã c¸c thô thÓ cña morphin ë c¶ m« ngo¹i biªn, ë æ khíp, b¹ch cÇu vµ ®¹i thùc bµo. MËt ®é c¸c thô thÓ opioid ë ngo¹i biªn tuy Ýt, nh­ng t¨ng lªn nhiÒu khi m« bÞ viªm hoÆc bÞ chÊn th­¬ng.

T¸c dông gi¶m ®au t¨ng theo liÒu. Khi dïng liÒu cao qu¸ dÉn ®Õn mÊt linh c¶m vµ h«n mª, nh­ng nhiÒu khi h« hÊp bÞ øc chÕ dÉn ®Õn tö vong tr­íc khi mÊt linh c¶m.

T¸c dông gi¶m ®au cña morphin ®­îc t¨ng c­­êng khi phèi hîp víi c¸c thuèc an thÇn kinh. Morphin lµm t¨ng t¸c dông cña thuèc tª.

VÒ c¬ chÕ, t¸c dông gi¶m ®au cña morphin vµ c¸c opioid cïng lo¹i lµ do:

* Lµm t¨ng ng­­ìng ®au. §èi víi nh÷ng kÝch thÝch b×nh th­­êng ®· cã thÓ g©y c¶m gi¸c ®au th× nay do ng­­ìng ®au t¨ng, nªn cã thÓ kh«ng c¶m nhËn ®­îc ®au.
* Lµm gi¶m c¸c ®¸p øng ph¶n x¹ víi ®au, nªn gi¶m c¶m nhËn ®au.
* Cã c¶ t¸c dông øc chÕ c¶ kÝch thÝch thÇn kinh trung ­­¬ng, nh­­ng t¸c dông gi¶m ®au lµ do t¸c dông øc chÕ.
* øc chÕ hÖ thÇn kinh trung ­­¬ng vµ c¬ tr¬n qua thô thÓ muy (µ) ë sõng sau tñy sèng. LiÒu cao, t¸c ®éng c¶ trªn thô thÓ delta δ vµ kappa (ĸ).
* Còng ®· chøng minh opioid cã t¸c dông øc chÕ si n¸p thÇn kinh. ë tr­­íc si n¸p, t¸c dông øc chÕ lµm ®ãng kªnh calci, nªn gi¶m dÉn truyÒn thÇn kinh. ë sau si n¸p, t¸c dông øc chÕ lµm më kªnh kali g©y ­­u cùc hãa, lµm thay ®æi c¸c hÖ dÉn truyÒn thÇn kinh acetylcholin, adrenalin, serotonin, dopamin, lµm mÊt t¸c dông g©y ®au cña chÊt P.

Sau ®©y lµ so s¸nh t¸c dông gi¶m ®au cña mét sè opioid (b¶ng 1.5).

***B¶ng 1.5. So s¸nh t¸c dông gi¶m ®au cña mét sè opioid***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Tªn opioid* | *§­­êng dïng* | *LiÒu (mg)* | *Thêi gian t¸c dông (h)* | *Nöa ®êi trong huyÕt t­¬ng (h)* | *Ghi chó kh¸c* |
| 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 chó:*

LiÒu vµ thêi gian t¸c dông, theo Foley, 1985

§­­êng dïng: tb: tiªm b¾p; dd: tiªm d­­íi da; u: uèng; tt: ®Æt trùc trµng; dl: ®Æt d­­íi l­­ìi

LiÒu: \* liÒu uèng chèng ho; \*\*liÒu ®Ó gi¶m ®au møc ®é võa (kh«ng so víi 10 mg morphin)

*Ghi chó kh¸c:*

1: CÊm s¶n xuÊt vµ nhËp ë Hoa Kú

2: Cã thÓ cã t¸c dông tÝch lòy khi dïng lÆp l¹i

3: Dïng thËn träng v× tæn th­­¬ng thËn do tÝch lòy c¸c chÊt chuyÓn hãa ®éc

4: HiÖn cã chÕ phÈm dïng qua da ®Ó gi¶m ®au

5: Th­­êng dïng uèng ®Ó trÞ ®au møc ®é võa

6: ë Hoa Kú th­­êng dïng phèi hîp víi thµnh phÇn kh¸c

7: Cã thÓ g©y triÖu chøng cai nghiÖn ë nh÷ng ng­­êi nghiÖn c¸c chÊt chñ vËn µ

8. Cã thÓ g©y kÝch øng m¹nh ë chç tiªm

9: Cã thÓ g©y lo¹n t©m thÇn ë liÒu cao.

*6.1.2. T¸c dông g©y s¶ng kho¸i*

Morphin vµ c¸c opioid cïng lo¹i cã t¸c dông lµm cho tr¹ng th¸i tinh thÇn ®­îc thanh th¶n, th­ gi·n, tho¶i m¸i, g©y s¶ng kho¸i, mÊt buån rÇu, mÊt lo l¾ng, mÊt bån chån c¨ng th¼ng, mÊt sî h·i, mÊt c¶m gi¸c ®ãi. Opioid lµm t¨ng trÝ t­ëng t­îng, g©y tr¹ng th¸i l¹c quan, nh×n mµu s¾c thÊy ®Ñp, nghe tiÕng ®éng thÊy dÔ chÞu, thËm chÝ cã nh÷ng giÊc m¬ ®Ñp. V× vËy, opioid dÔ g©y nghiÖn. C¶ nh÷ng ng­­êi nghiÖn còng c¶m nhËn ®­îc c¸c t¸c dông trªn. Tuy nhiªn, ë ng­­êi dïng morphin lÇn ®Çu tiªn, cã thÓ thÊy c¶m gi¸c khã chÞu, c¨ng th¼ng vµ kh«ng tho¶i m¸i.

*6.1.3. T¸c dông an thÇn g©y ngñ*

Morphin lµm gi¶m ho¹t ®éng tinh thÇn nªn cã t¸c dông an thÇn vµ g©y ngñ. Víi liÒu cao, cã thÓ g©y mª vµ lµm mÊt tri gi¸c. Ng­îc l¹i, ë liÒu thÊp (1-3 mg) cã thÓ g©y h­ng phÊn, lµm cho mÊt ngñ, n«n, ph¶n x¹ tñy t¨ng.

Sù xuÊt hiÖn t¸c dông an thÇn g©y ngñ sau khi dïng morphin lµ ®Æc tr­­ng cho nhiÒu lo¹i ®éng vËt nh­­ chã, thá, chuét lang, chuét cèng tr¾ng, ng­­êi; nh­­ng ë mÌo, chuét nh¾t tr¾ng, loµi nhai l¹i, c¸ vµ ngùa th× l¹i thÊy tr¹ng th¸i kÝch thÝch, ho¹t ®éng vËn ®éng t¨ng. Morphin g©y “*c¬n ®iªn morphin*” ë mÌo, biÓu hiÖn b»ng mÌo nh¶y vät, nh¶y dùng ®øng ng­­êi lªn vµ bÞ kÝch ®éng rÊt m¹nh khi tiªm s.c. 20 mg/kg morphin hydrochlorid.

*6.1.4. T¸c dông trªn th©n nhiÖt*

Morphin vµ c¸c opioid kh¸c cã t¸c dông trªn vïng d­íi ®åi lµm mÊt th¨ng b»ng c¬ chÕ ®iÒu nhiÖt lµm th©n nhiÖt gi¶m nhÑ. Tuy nhiªn, nÕu dïng liÒu cao vµ kÐo dµi sÏ g©y t¨ng th©n nhiÖt. Nh­ vËy lµ tïy theo liÒu, morphin cã thÓ lµm t¨ng th©n nhiÖt hoÆc lµm gi¶m th©n nhiÖt, cã lÏ do tû lÖ c¸c chÊt néi sinh lµ endorphin, serotonin vµ dopamin ®­îc gi¶i phãng ra quyÕt ®Þnh.

*6.1.5. Nh÷ng thay ®æi ®iÖn sinh lý häc*

Khi nghiªn cøu thùc nghiÖm trªn ®éng vËt, ®· x¸c ®Þnh ®­îc nh÷ng kh¸c nhau vÒ t¸c dông cña morphin vµ c¸c opioid cïng lo¹i trªn ho¹t ®éng sinh ®iÖn cña n·o ë c¸c cÊu tróc n·o kh¸c nhau cña c¸c loµi ®éng vËt kh¸c nhau.

Dafny vµ Burks (1977) thÊy nh÷ng thay ®æi vÒ biªn ®é cña ®iÖn thÕ ë liÒm ®en (substantia nigra) vµ nh©n ®u«i (nucleus caudatus), còng nh­­ thÊy c¸c nhãm sãng biªn ®é cao (nh­­ biªn ®é khi ngñ) trong ho¹t ®éng ®iÖn sinh häc tù nhiªn sau khi dïng morphin.

Ovcharov et al. (1980) ®· nghiªn cøu trªn mÌo vµ thÊy nh÷ng thay ®æi ho¹t ®éng ®iÖn sinh häc cña n·o vµ nh©n h¹nh nh©n (nucleus amygdalae) lµ nh©n ®¸p øng khi cã nh÷ng kÝch thÝch ph¶n ®ång nhÞp (desynchronisation), kÐo dµi chu kú kÝch thÝch vµ rót ng¾n thêi gian phôc håi biªn ®é ®Ó tiÕp ®Õn chu kú kÝch thÝch thø hai. §ã lµ do ë mÌo, c¸c thuèc opioid l¹i g©y nªn tr¹ng th¸i kÝch thÝch vµ ho¹t ®éng vËn ®éng t¨ng lªn.

*6.1.6. T¸c dông trªn ®ång tö*

TriÖu chøng ®Æc tr­­ng khi bÞ ngé ®éc morphin lµ co ®ång tö (myosis). Khi dïng morphin ë liÒu ®iÒu trÞ, ®ång tö rÊt nh¹y víi ¸nh s¸ng vµ thËm chÝ ë n¬i rÊt tèi vÉn thÊy ®ång tö h¬i co. ë nh÷ng con chã ®· c¾t bá n·o råi th× sÏ kh«ng thÊy co ®ång tö sau khi dïng morphin, tøc lµ kh«ng xuÊt hiÖn t¸c dông nµy n÷a. §iÒu ®ã chøng tá co ®ång tö lµ do t¸c dông trung ­­¬ng.

Opioid g©y co ®ång tö lµ ®o kÝch thÝch c¸c thô thÓ muy (µ) vµ kappa (ĸ) trªn trung t©m d©y thÇn kinh III. LiÒu ®éc g©y co rÊt m¹nh, ®ång tö chØ cßn nhá nh­ ®Çu ®inh ghim. §©y lµ dÊu hiÖu quan träng ®Ó chÈn ®o¸n ph©n biÖt víi nhiÔm ®éc do c¸c thuèc øc chÕ thÇn kinh kh¸c.

Cïng víi co ®ång tö, nh·n ¸p th­­êng gi¶m ®i. Nh÷ng chÊt ®èi kh¸ng víi t¸c dông nµy cña morphin lµ atropin vµ diethylamid cña acid lyserginic. Khi morphin øc chÐ trung t©m h« hÊp ®Õn møc bÞ ng¹t thë (asphyxia) th× ®ång tö gi·n ra. Trong c¬n nghiÖn, ®ång tö gi·n lµ dÊu hiÖu “®ãi morphin”.

*6.1.7. T¸c dông øc chÕ h« hÊp*

Mét ®Æc tr­­ng cña c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ lµ øc chÕ trung t©m h« hÊp. D­­íi ¶nh h­ëng cña morphin, nhÞp thë gi¶m ®i nhiÒu h¬n so víi ®é s©u cña thë. ThÓ tÝch mét lÇn thë th­­êng gi¶m, nh­­ng ë nh÷ng liÒu nhÊt ®Þnh cã thÓ t¨ng lªn. ThÓ tÝch hÝt thë trong mét phót bao giê còng gi¶m, mÆc dï thÓ tÝch mét lÇn thë cã thÓ t¨ng lµ do sè nhÞp thë trong mét phót gi¶m.

Sau khi dïng opioid, h« hÊp cã thÓ ®Òu hoÆc kh«ng ®Òu, nh­­ng thêi gian thë ra cña mét lÇn thë còng nh­­ tæng thêi gian thë ra trong mét phót bao giê còng t¨ng. C¸c hiÖn t­­îng trªn x¶y ra khi dïng liÒu cao vµ ®«i khi c¶ ë liÒu ®iÒu trÞ.

§èi víi c¸c opioid, liÒu gi¶m ®au t­­¬ng ®­­¬ng nhau th× møc ®é øc chÕ h« hÊp th­­êng còng t­­¬ng ®­­¬ng nhau. ë liÒu morphin cao h¬n, l¹i xuÊt hiÖn thªm c¶ t¸c dông trÇm c¶m, ñ rò do giÊc ngñ kÐo ®Õn.

ë trÎ míi ®Î vµ trÎ cßn bó, trung t©m h« hÊp rÊt nh¹y c¶m víi morphin vµ c¸c opioid kh¸c. Morphin qua ®­îc hµng rµo rau thai, hµng rµo m¸u n·o. V× vËy, cÊm dïng morphin vµ c¸c opioid cho ng­êi cã thai hoÆc trÎ em. Khi dïng cho ng­êi cã thai, opioid ¶nh h­ëng ®Õn søc lín, sù tr­ëng thµnh, sù thÝch nghi cña thai. Do ®ã, trÎ th­êng bÞ ®Î non, bÞ suy dinh d­ìng. MÆt kh¸c, trÎ cã thÓ bÞ rèi lo¹n vÒ hµnh vi, mÊt ngñ, n«n, Øa ch¶y, do thuèc t¸c ®éng vµo trôc d­íi ®åi-tuyÕn yªn.

Sau khi dïng morphin, ph©n ¸p CO2 ë tuÇn hoµn phÕ nang t¨ng lªn. §iÒu nµy x¶y ra tr­­íc khi tèc ®é cña sù ho¹t ®éng h« hÊp hoÆc dung tÝch sèng gi¶m.

C¬ chÕ t¸c dông cña c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ trªn h« hÊp vÉn cßn ch­­a thËt s¸ng tá. Trong lÜnh vùc nµy ®· cã c¸c b¸o c¸o cña Ma Chuan Chen vµ Waldman (1963) vµ Waldman (1969). C¸c t¸c gi¶ nµy ®· x¸c ®Þnh r»ng, morphin øc chÕ c¶ c¸c n¬ron thë ra, c¶ c¸c n¬ron hÝt vµo, nh­­ng c¸c n¬ron thë ra bÞ øc chÕ m¹nh h¬n. §iÒu nµy cho c¬ së ®Ó gi¶ thiÕt r»ng, ë vïng trung t©m h« hÊp trong cÊu t¹o l­­íi cña th©n n·o cã 2 hÖ kh¸c nhau, mét hÖ ph¶n øng víi nh÷ng thay ®æi vÒ nång ®é CO2 trong tÕ bµo; vµ mét hÖ kh¸c ph¶n øng víi c¸c xung ®éng ph¶n x¹ tíi trung ­­¬ng. Theo c¸c t¸c gi¶ trªn, c¸c thuèc gi¶m ®au g©y ngñ t¸c ®éng theo c¶ hai c¬ chÕ. Tæng hîp c¸c t¸c dông trªn h« hÊp lµ lµm gi¶m ho¹t tÝnh cña c¸c tÕ bµo thÇn kinh (n¬ron) hÝt vµo.

HiÖn nay ®· x¸c ®Þnh ®­îc, c¸c opioid t¸c dông trªn thô thÓ µ2 ë hµnh tñy, lµm trung t©m nµy gi¶m nh¹y c¶m víi t¸c dông kÝch thÝch cña CO2 nªn c¶ tÇn sè vµ biªn ®é h« hÊp ®Òu gi¶m. Khi h« hÊp bÞ øc chÕ, nÕu chØ cho thë oxy ë nång ®é cao cã thÓ g©y ngõng thë.

*6.1.8. T¸c dông trªn trung t©m ho*

Morphin vµ c¸c opioid g©y øc chÕ trung t©m ho. T¸c dông nµy ®­îc cho lµ do t¸c dông trùc tiÕp cña thuèc trªn trung t©m ho ë hµnh n·o (medulla oblongata). Snyder (1977) cho r»ng, t¸c dông gi¶m ho cña morphin lµ do thuèc t­­¬ng t¸c víi c¸c thô thÓ opioid ph©n bè ë vïng trung t©m ho.

*6.1.9. T¸c dông trªn trung t©m n«n*

Sau khi dïng morphin hoÆc c¸c opioid víi liÒu t­­¬ng ®­­¬ng 15 mg morphin tiªm d­­íi da, kho¶ng 40% bÖnh nh©n buån n«n vµ 15% bÞ n«n. §©y lµ mét trong nh÷ng t¸c dông phô kh«ng mong muèn khi dïng c¸c thuèc nµy.

T¸c dông g©y n«n lµ do thuèc kÝch thÝch trùc tiÕp lªn thô thÓ hãa häc (chemoreceptor) ë vïng postrema cña hµnh n·o (medulla oblongata). Khi dïng liÒu cao, thuèc øc chÕ trung t©m nµy, nªn còng kh«ng cßn n«n n÷a.

Buån n«n vµ n«n kh«ng ph¶i lµ dÊu hiÖu kh«ng mong muèn cña tÊt c¶ c¸c bÖnh nh©n, mµ nh÷ng ng­­êi nghiÖn coi hiÖn t­­îng buån n«n lµ mét ®iÒm b¸o, tr­­íc khi ®Õn giai ®o¹n s¶ng kho¸i vµ dÔ thë.

T¸c dông g©y n«n cßn thÊy ë c¶ mét sè loµi ®éng vËt nh­­ mÌo vµ chã. Nh÷ng ng­êi dïng morphin hoÆc opioid mµ kh«ng thÊy n«n hoÆc buån n«n, th­êng dÔ bÞ nghiÖn h¬n.

*6.1.10. Sù c­­¬ng cøng cña hÖ c¬*

Khi dïng morphin, mét sè opioid hoÆc c¸c peptid opioid sÏ thÊy tr­­¬ng lùc cña c¸c c¬ lín cña c¬ thÓ t¨ng lªn, g©y ra tr¹ng th¸i cøng ®ê (catalepsy), lµm t¨ng c­­¬ng cøng d­­¬ng vËt. T¸c dông nµy cã thÓ lµ do ¶nh h­­ëng cña chóng trªn tñy sèng, còng nh­­ do t­­¬ng t¸c cña chóng víi c¸c thô thÓ opioid ë thÓ v©n (corpus striatum) (Havemann vµ Kuschynsky, 1982). Cã t¸c gi¶ cho ®ã lµ do t¸c dông giao thoa víi c¸c thô thÓ ë nh©n x¸m trung ­¬ng cña hÖ dopamin vµ hÖ GABA (gamma amino-butyric acid) vµ do kÝch thÝch thô thÓ kappa (ĸ) lµm gi¶i phãng dopamin.

* 1. **T¸c dông ngo¹i vi cña c¸c opioid**

Khi dïng morphin, tõ c¸c nang chøa (depo) histamin trong d­­ìng bµo (mastocyte) vµ trong b¹ch cÇu ­­a base (basophilus), histamin sÏ ®­îc gi¶i phãng g©y ra c¸c biÓu hiÖn t¸c dông cña nã trªn hÖ tim m¹ch, hÖ tiªu hãa vµ c¸c tuyÕn néi tiÕt.

*6.2.1. T¸c dông trªn hÖ tim m¹ch*

Morphin Ýt ¶nh h­­ëng trªn c¬ tim, nh­­ng do lµm cho catecholamin néi sinh ®­îc gi¶i phãng t¨ng lªn (Vasco et al., 1966) nªn thùc tÕ morphin lµm thay ®æi sù chuyÓn hãa c¬ tim, dÉn ®Õn trong mét sè tr­êng hîp cã t¸c dông tèt khi suy thÊt tr¸i. Morphin kh«ng g©y nh÷ng thay ®æi trªn ®iÖn tim ®å, nh­­ng ®«i khi cã thÓ thÊy chËm nhÞp xoang (sinus bradycardia) lµ do kÝch thÝch ®èi giao c¶m trung ­­¬ng.

Morphin vµ c¸c opioid kh¸c lµm gi¶m kh¶ n¨ng ®iÒu hßa hÖ tim m¹ch khi c¬ thÓ cã nh÷ng thay ®æi tr¹ng th¸i, do ®ã, cã thÓ x¶y ra trôy tim m¹ch thÕ ®øng (collapsus orthostaticus), ®Æc biÖt lµ khi tiªm thuèc vµo tÜnh m¹ch. Trong c¸c tr­êng hîp nµy, sÏ thÊy m¹ch c¸c chi gi·n në ra (m¸u ë ®ã t¨ng lªn ®Õn 30-40%), huyÕt ¸p ë ®ã thùc tÕ kh«ng thay ®æi.

C¸c opioid g©y gi·n m¹ch da, nªn lµm cho da mÆt, da cæ vµ da nöa th©n phÝa trªn ®á vµ ngøa. C¬ chÕ cña t¸c dông nµy kh«ng thÓ ®­îc gi¶i thÝch chØ b»ng sù gi¶i phãng histamin, v× c¸c thuèc kh¸ng histamin H1 chØ phong bÕ ®­îc mét phÇn (Eckendorf & Oech, 1960), trong khi naloxon øc chÕ ®­îc hoµn toµn. C¬ chÕ thùc lµ v× tr­¬ng lùc thÇn kinh gi¶m do t¸c dông trung ­­¬ng cña morphin.

Theo Snyder (1977), trôy tim m¹ch thÕ ®øng sau khi tiªm tÜnh m¹ch morphin phô thuéc vµo t­¬ng t¸c cña morphin víi c¸c thô thÓ opioid ë nh©n ®¬n ®éc (nucleus solitarius). B×nh th­­êng, c¸c opioid kh«ng g©y nªn nh÷ng thay ®æi thùc chÊt vÒ tÇn sè tim.

*6.2.2. T¸c dông trªn ®­­êng tiªu hãa*

Morphin lµm gi¶m tr­­¬ng lùc vµ nhu ®éng cña c¬ tr¬n ruét, nh­­ng l¹i lµm t¨ng sù co cña c¬ th¾t (sphincter). Do ®ã, ph©n trong ruét bÞ gi÷ l¹i vµ g©y ra t¸o bãn. Sù t¸i hÊp thu n­­íc vµ ®iÖn gi¶i qua thµnh ruét t¨ng do ph©n bÞ gi÷ l¹i trong ruét l©u, còng ®ãng mét vai trß quan träng g©y t¸o bãn.

Morphin vµ c¸c opioid kh¸c lµm gi¶m tiÕt acid hydrochloric cña dÞch d¹ dµy, lµm gi¶m tr­­¬ng lùc cña d¹ dµy vµ tr­­¬ng lùc cña phÇn ®Çu t¸ trµng. Tr­­¬ng lùc ruét giµ còng gi¶m, nhu ®éng ruét gi¶m. T¸c dông nµy cña morphin ®­îc dïng ®Ó ®iÒu trÞ Øa ch¶y nÆng. Morphin vµ c¸c opioid gièng morphin lµm gi¶m tiÕt dÞch ruét, gi¶m tiÕt c¶ dÞch mËt, dÞch tôy vµ lµm chËm sù tiªu hãa thøc ¨n nªn ¨n kÐm.

Tr­­¬ng lùc cña c¬ trßn hËu m«n vµ c¬ Oddi t¨ng. C¬ Oddi co th¾t m¹nh nªn cã thÓ g©y ra c¬n ®au mËt. Tuy nhiªn, t¸c dông trªn ®­­êng mËt th× thÊt th­­êng vµ kh«ng ph¶i tÊt c¶ c¸c bÖnh nh©n ®Òu cã biÓu hiÖn. ë ®©y, atropin chØ ®èi kh¸ng mét phÇn t¸c dông g©y co th¾t cña morphin. Nalorphin lµ mét chÊt ®èi kh¸ng cña morphin lµm mÊt co th¾t hoµn toµn.

C¬ chÕ t¸c dông cña morphin vµ c¸c dÉn chÊt cña morphin trªn ®­­êng tiªu hãa cßn ch­­a thËt râ. Tuy nhiªn, c¬ chÕ mµ gÇn nh­­ mäi ng­­êi ®Òu thõa nhËn lµ t¸c dông cña thuèc trªn ®¸m rèi thÇn kinh Auerbach (Auerbach’s plexus) ë håi trµng.

*6.2.3. T¸c dông trªn c¬ tr¬n phÕ qu¶n*

Trªn c¸c c¬ trßn vµ c¬ tr¬n kh¸c, morphin vµ c¸c opioid kiÓu morphin lµm t¨ng tr­¬ng lùc, t¨ng co bãp c¬ khÝ phÕ qu¶n nªn cã thÓ lµm xuÊt hiÖn c¬n hen trªn ng­êi cã hen. T¸c dông nµy cña thuèc biÓu hiÖn m¹nh h¬n ë ng­­êi bÞ hen phÕ qu¶n hoÆc viªm phÕ qu¶n co th¾t (bronchitis spasticus). T¸c dông co th¾t phÕ qu¶n cña morphin lµ do tr­­¬ng lùc d©y thÇn kinh phÕ vÞ (nervus vagus) t¨ng, ®ång thêi do thuèc gi¶i phãng ra histamin.

*6.2.4. T¸c dông trªn tö cung*

Morphin lµm chËm qu¸ tr×nh chuyÓn d¹ vµ g©y rèi lo¹n qu¸ tr×nh h« hÊp cña thai nhi. Nh÷ng nghiªn cøu t¸c dông ë liÒu ®iÒu trÞ còng chøng tá, thuèc lµm kÐo dµi thêi gian chuyÓn d¹, nh­­ng kh«ng thÊy cã rèi lo¹n trong sù co bãp tö cung. Trong khi oxytoxin g©y t¨ng co bãp tö cung, th× morphin l¹i lµm cho sù t¨ng co bãp tö cung do oxytoxin trë l¹i b×nh th­­êng.

*6.2.5. T¸c dông trªn hÖ tiÕt niÖu*

Morphin lµm t¨ng tr­­¬ng lùc cña niÖu qu¶n (ureter) vµ c¬ bµng quang, lµm t¨ng co th¾t c¬ trßn bµng quang, nªn g©y ra khã ®¸i.

Morphin cã t¸c dông chèng bµi niÖu, cã thÓ lµ do sù tho¸i biÕn cña hormon chèng bµi niÖu gi¶m d­­íi t¸c dông cña morphin (Grawford & Pinkham, 1955). T¸c dông chèng bµi niÖu x¶y ra c¶ khi tiªm mét l­­îng morphin rÊt nhá vµo nh©n trªn thÞ (nucleus supraopticus) ë vïng d­­íi ®åi. §iÒu ®ã chøng tá cã sù tham gia cña vïng d­­íi ®åi (hypothalamus) vµo t¸c dông nµy.

*6.2.6. T¸c dông trªn chuyÓn hãa*

Morphin vµ c¸c opioid kh¸c lµm gi¶m oxy hãa, gi¶m dù tr÷ base, g©y tÝch lòy acid trong m¸u. V× vËy, mÆt ng­êi nghiÖn th­êng bÞ phï, mãng tay vµ m«i th©m tÝm.

*6.2.7. T¸c dông trªn hÖ néi tiÕt*

Morphin vµ c¸c opioid kh¸c t¸c ®éng ngay t¹i vïng d­íi ®åi, øc chÕ hormon gi¶i phãng hormon h­íng sinh dôc (GnRH: gonadotropin-releasing hormone) vµ yÕu tè gi¶i phãng hormon h­íng vá th­îng thËn (CRF: corticotropin-releasing factor), do ®ã, lµm gi¶m hormon kÝch hoµng thÓ (LH: luteinizing hormone), hormon kÝch nang (FSH; follicle stimulating hormone), hormon h­íng vá th­îng thËn (ACTH: adrenocorticotropic hormone), hormon kÝch gi¸p tr¹ng (TSH: thyreo-stimulating hormone) vµ beta-endorphin. Nh­­ng thuèc l¹i lµm t¨ng tiÕt adrenalin, kÌm theo hµm l­­îng glucose huyÕt còng t¨ng t­­¬ng øng. T¸c dông nµy lµ do morphin kÝch thÝch giao c¶m vµ cã thÓ bÞ phong bÕ khi dïng c¸c thuèc tiªu hñy adrenalin (adrenolytic) hoÆc c¾t bá tuyÕn th­­îng thËn (adrenalectomia) (Vassaile, 1966).

Khi tiªm d­­íi da cho chuét cèng tr¾ng c¸i, morphin lµm t¨ng hµm l­­îng prolactin trong m¸u. T¸c dông nµy cã thÓ lµ do morphin cã kh¶ n¨ng lµm t¨ng ho¹t tÝnh cña c¸c n¬ron serotonin hoÆc lµm gi¶m ho¹t tÝnh c¸c n¬ron dopamin. C¸c thô thÓ opioid cã tham gia vµo c¬ chÕ ®iÒu hßa sù tiÕt prolactin. Morphin vµ c¸c opioid néi sinh lµ nh÷ng chÊt kÝch thÝch quan träng sù gi¶i phãng prolactin (Grandison et al., 1980).

Morphin cã thÓ g©y t¨ng glucose huyÕt víi møc ®é võa ph¶i ë ng­­êi. Nh­­ng ë mét sè loµi ®éng vËt, morphin lµm t¨ng glucose huyÕt kh¸ m¹nh. §a sè c¸c nhµ nghiªn cøu cho r»ng, t¸c dông trªn glucose huyÕt lµ do morphin t¸c ®éng trªn vïng d­­íi ®åi (hypothalamus).

Morphin øc chÕ sù gi¶i phãng hormon gi¸p tr¹ng lµ do thuèc can thiÖp vµo qu¸ tr×nh t¹o thµnh hormon kÝch gi¸p tr¹ng ë tuyÕn yªn.

C¸c opioid kÝch thÝch thô thÓ muy (µ) lµm t¨ng tiÕt hormon chèng bµi niÖu (ADH: antidiuretic hormone), trong khi chÊt chñ vËn cña thô thÓ kappa (ĸ) l¹i lµm gi¶m tiÕt ADH, g©y lîi niÖu.

* 1. **LiÒu g©y ra mét sè t¸c dông d­îc lý cña c¸c dÉn chÊt morphin**

C¸c dÉn chÊt cña morphin cã rÊt nhiÒu t¸c dông d­îc lý. §· x¸c ®Þnh ®­îc liÒu g©y ra t¸c dông g©y co giËt, t¸c dông gi¶m ®au, t¸c dông kÝch thÝch, t¸c dông g©y n«n, t¸c dông g©y trÇm c¶m vµ t¸c dông øc chÕ h« hÊp cña 18 dÉn chÊt cña morphin (b¶ng 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 gây co giật (mg/kg)* | *Td giảm đau (mg/kg)* | *Td kích thích (mg/kg)* | *Td gây nôn (mg/kg)* | *Td gây trầm cảm (mg/kg)* | *Td ức chế hô 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 |
| α-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 | - |
| γ-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 chú*: *Td* là Tác dụng

THDM là Tetrahydrodesoxymorphin

EDMN là Ethyldihydromorphinon

VII. chØ ®Þnh, chèng chØ ®Þnh, thËn träng vµ t­¬ng t¸c

**7.1. ChØ ®Þnh**

Tr­íc khi nªu c¸c chØ ®Þnh cña opioid, cÇn chó ý lµ opioid dÔ g©y quen thuèc vµ nghiÖn thuèc. §Ó tr¸nh quen thuèc vµ nghiÖn thuèc, cÇn tu©n thñ mét sè nguyªn t¾c sau:

* X¸c ®Þnh môc ®Ých ®iÒu trÞ tr­íc khi b¾t ®Çu dïng opioid. ChØ dïng thuèc khi ®· cã chÈn ®o¸n x¸c ®Þnh, v× dïng thuèc sÏ g©y ra gi¶m ®au vµ s¶ng kho¸i lµm gi¶m hoÆc mÊt c¸c triÖu chøng cña bÖnh.
* Ph¶i giíi h¹n dïng liÒu tèi thiÓu.
* Khi ®iÒu trÞ ®au, nhÊt lµ ®au m¹n tÝnh, nªn chän lo¹i thuèc chØ g©y triÖu chøng cai nghiÖn nhÑ khi ngõng thuèc.
* Th­êng xuyªn ®¸nh gi¸ xem cã cÇn thiÕt ph¶i tiÕp tôc dïng thuèc kh«ng. Nªn ngõng thuèc hoÆc chuyÓn thuèc kh¸c cã lîi h¬n.
* Tr­íc khi dïng opioid, cÇn c©n nh¾c c¸c c©u hái: Dïng thuèc cho ai? V× sao ph¶i dïng? Cã thËt cÇn dïng kh«ng? Khi nµo cÇn? Dïng theo ®­êng dïng nµo? LiÒu tèi thiÓu cÇn thiÕt lµ bao nhiªu?

C¸c opioid th­êng dïng nhÊt trong nh÷ng tr­êng hîp sau:

***7.1.1. Gi¶m ®au***

§au cÊp tÝnh cã thÓ nghiªn cøu trªn thùc nghiÖm ®­îc, nh­ng ®au m¹n tÝnh th× chØ cã thÓ nghiªn cøu trªn ng­êi bÖnh v× ch­a cã m« h×nh thùc nghiÖm thÝch hîp ®Ó nghiªn cøu ®au m¹n tÝnh.

§au m¹n tÝnh ®­îc ®Æc tr­ng b»ng rèi lo¹n giÊc ngñ, t¨ng tÝnh kÝch thÝch, mÊt c¶m gi¸c ngon miÖng, ch¸n ¨n, øc chÕ tinh thÇn-vËn ®éng, trÇm uÊt. §au cÊp tÝnh th­êng thÊy t¨ng ho¹t ®éng tim, t¨ng huyÕt ¸p, gi·n ®ång tö, bån chån lo l¾ng, kÝch thÝch vËn ®éng.

Theo Stenbach (1981), hµm l­îng serotonin ë n·o cã thÓ lµ c¬ së cña nh÷ng triÖu chøng ®au cÊp vµ ®au m¹n tÝnh. ChÝnh serotonin còng lµ nguyªn nh©n xuÊt hiÖn rèi lo¹n giÊc ngñ.

Nguy h¹i chÝnh khi ®iÒu trÞ l©u dµi c¸c opioid lµ nghiÖn thuèc. V× vËy, khi ®au l©u th× kh«ng nªn dïng opioid ngay tõ ®Çu. ChØ dïng trong nh÷ng tr­êng hîp ®au sau:

* §au nhiÒu, ®au d÷ déi cÊp tÝnh.
* §au kh«ng ®¸p øng víi c¸c thuèc gi¶m ®au kh¸c.
* §au sau chÊn th­¬ng, ®au sau phÉu thuËt.
* §au ë thêi kú cuèi cña bÖnh.
* §au cho nh÷ng bÖnh kh«ng thÓ ch÷a ®­îc nh­ ung th­ giai ®o¹n cuèi. Trong nh÷ng tr­êng hîp nµy, opioid ®­îc dïng coi nh­ biÖn ph¸p cuèi cïng ®Ó lµm gi¶m ®i tr¹ng th¸i khèn khæ cña bÖnh nh©n.
* C¬n ®au gan, ®au thËn, viªm tôy cÊp. Trong nh÷ng tr­êng hîp nµy, thuèc chØ cã t¸c dông gi¶m triÖu chøng ®au.
* Theo quy ®Þnh, kh«ng ®­îc kª ®¬n cho dïng thuèc qu¸ 7 ngµy. Tuy nhiªn, ®au ë thêi kú cuèi cña bÖnh hoÆc ®au cho nh÷ng bÖnh kh«ng ch÷a khái ®­îc nh­ ung th­ thêi kú cuèi, cã thÓ dïng morphin qu¸ 7 ngµy.

***7.1.2. Trong khoa s¶n***

Opioid ®­îc dïng trong s¶n khoa khi ®Î qu¸ vÊt v¶. Trong chuyÓn d¹ cã thÓ dïng opioid ®Ó gi¶m ®au, nh­ng kh«ng ®­îc dïng trong tr­êng hîp nghi ®Î non. §Ó gi¶m ®au trong s¶n khoa, ph¶i dïng liÒu thÊp võa ph¶i ®Ó tr¸nh øc chÕ h« hÊp cho trÎ s¬ sinh.

***7.1.3. Phèi hîp khi g©y mª vµ tiÒn mª***

Thuèc ®­îc dïng rÊt réng r·i trong phÉu thuËt. Trong nhiÒu tr­êng hîp, opioid ®­îc dïng trong tiÒn mª, tr­íc khi phÉu thuËt. Dïng tr­íc phÉu thuËt sÏ lµm gi¶m sù c¨ng th¼ng thÇn kinh cho bÖnh nh©n vµ t¨ng c­êng t¸c dông cña thuèc mª hoÆc thuèc tª.

Th«ng th­êng, opioid ®­îc dïng phèi hîp víi thuèc hñy hÖ acetylcholin nh­ atropin, buscolysin hoÆc thuèc an thÇn. Dïng phèi hîp nh­ vËy, mét mÆt lµm gi¶m c¸c t¸c dông phô kh«ng mong muèn nh­ øc chÕ h« hÊp, t¨ng ch¶y n­íc bät, buån n«n; mÆt kh¸c, t¨ng c­êng ®­îc t¸c dông gi¶m ®au.

Trong g©y mª hiÖn ®¹i, Laborit et al. (1968) vµ Huguenhard (1966) ®· dïng opioid ®Ó “b¶o vÖ thÇn kinh thùc vËt”, tr¸nh g©y ra stress khi can thiÖp phÉu thuËt. Theo c¸c t¸c gi¶, øc chÕ cÊu t¹o l­íi (formatio reticularis) vµ øc chÕ hÖ ph¶n øng víi adrenalin b»ng opioid, kh«ng chØ t¨ng c­êng t¸c dông gi¶m ®au cña opioid mµ cßn øc chÕ ®­îc ph¶n øng stress. C¸c t¸c gi¶ ®· dïng thªm thuèc an thÇn (neuroleptic) vµ thuèc kh¸ng histamin.

Janssen (1967) ®· dïng phèi hîp thuèc an thÇn víi opioid ®Ó g©y mª vµ gäi lµ ph­¬ng ph¸p “gi¶m ®au an thÇn” (neuroleptanalgesia). Ph­¬ng ph¸p nµy võa ®¹t ®­îc yªu cÇu g©y mª, nh­ng nhËn thøc vÉn cßn gi÷ ®­îc, c¸c ho¹t ®éng vËn ®éng bÞ øc chÕ, ®¹t ®­îc c¸c tr¹ng th¸i l·nh ®¹m vÒ c¶m xóc vµ gi¶m ®au trung ­¬ng.

Phèi hîp th­êng nhÊt lµ dïng droperidol, mét thuèc an thÇn (major tranquiliser) hoÆc cßn gäi lµ thuèc chèng lo¹n thÇn (antipsychotic) thuéc dÉn chÊt butyrophenon (gièng nh­ haloperidol, bromperidol) víi fentanyl, mét opioid thuéc dÉn chÊt piperidin. ChÕ phÈm phèi hîp ®­îc gäi lµ talamonal. Droperidol trong talamonal kh«ng chØ g©y ra t¸c dông an thÇn mµ cßn chèng l¹i mét sè t¸c dông phô kh«ng mong muèn cña fentanyl. ChÕ phÈm phèi hîp nµy cã t¸c dông g©y mª ng¾n.

Tuy nhiªn, droperidol l¹i còng cã thÓ ®­îc xÕp vµo lo¹i thuèc mª. Nh­ vËy, sù phèi hîp fentanyl víi droperidol còng lµ phèi hîp cña mét opioid víi thuèc mª.

***7.1.4. Phï phæi cÊp***

Phï phæi cÊp thÓ nhÑ vµ thÓ võa còng lµ mét chØ ®Þnh cña morphin vµ opioid. §Æc biÖt lµ phï phæi cÊp do suy thÊt tr¸i, do bÖnh van tim hoÆc t¨ng huyÕt ¸p kh«ng cã tæn th­¬ng cò ë phæi. Trong nh÷ng tr­êng hîp nh­ vËy, do morphin g©y co th¾t phÕ qu¶n, nªn cÇn phèi hîp víi mét thuèc gi·n phÕ qu¶n.

***7.1.5. Nhåi m¸u c¬ tim***

Trong nhåi m¸u nÆng, opioid kh«ng chØ lµm gi¶m ®au mµ cßn lµm bÖnh nh©n yªn t©m. MÆc dï chÝnh morphin g©y ra sù gi¶i phãng catecholamin khi hÖ thÇn kinh trung ­¬ng b×nh th­êng, nh­ng l¹i øc chÕ sù tiÕt catecholamin khi bÞ ®au hoÆc sî sÖt, qua ®ã, l¹i lµm gi¶m c«ng n¨ng tim (Murphee, 1971).

***7.1.6. Ho***

Opioid cã t¸c dông gi¶m ho, nh­ng Ýt dïng v× ®· cã nh÷ng thuèc gi¶m ho tèt h¬n vµ dïng an toµn h¬n. Th­êng dïng khi bÞ ho dai d¼ng ë giai ®o¹n cuèi cña ung th­ phæi.

**7.2. Chèng chØ ®Þnh**

* TrÎ em d­íi 5 tuæi
* Phô n÷ trong thêi kú mang thai hoÆc nu«i con bó
* TriÖu chøng ®au bông cÊp ch­a râ nguyªn nh©n
* Suy h« hÊp
* Suy gan nÆng
* ChÊn th­¬ng n·o hoÆc t¨ng ¸p lùc néi sä
* Hen phÕ qu¶n v× opioid g©y co th¾t c¬ tr¬n phÕ qu¶n
* Phï phæi cÊp thÓ nÆng (trôy m¹ch, nhÞp thë Cheyne-Stokes)
* Ngé ®éc c¸c chÊt g©y øc chÕ h« hÊp nh­ ngé ®éc r­îu, barbirurat, carbon oxid
* Tr¹ng th¸i co giËt
* §ang dïng c¸c chÊt øc chÕ MAO (monoaminoxidase)
* DÞ øng víi thuèc

**7.3. ThËn träng**

* CÇn dïng opioid víi liÒu nhá nhÊt cã t¸c dông, kh«ng dïng nhiÒu lÇn, kÐo dµi ®Ó tr¸nh nghiÖn. Ngõng thuèc ®ét ngét sau khi dïng mét ®ît kÐo dµi sÏ xuÊt hiÖn héi chøng cai nghiÖn.
* CÇn thËn träng víi mét sè ®èi t­îng nh­ ng­êi cao tuæi, ng­êi suy gan, suy thËn, thiÓu n¨ng tuyÕn gi¸p, suy th­îng thËn, ng­êi cã bÖnh tiÕt niÖu - tiÒn liÖt (nguy c¬ bÝ ®¸i), bÖnh nh­îc c¬, bÖnh huyÕt ¸p thÊp.
* Thuèc lµm gi¶m sù tØnh t¸o, nªn kh«ng ®­îc l¸i xe hoÆc vËn hµnh m¸y.
* NhiÒu opioid g©y ph¶n øng d­¬ng tÝnh khi xÐt nghiÖm doping trong thÓ thao.
* Buån n«n vµ n«n cã thÓ kh¾c phôc b»ng c¸ch tiªm d­íi da 0,25-0,5 mg atropin. NÕu kh«ng kh¾c phôc ®­îc, ph¶i thay b»ng thuèc kh¸c dung n¹p tèt h¬n.
* Ph¶i chuÈn bÞ c¸c biÖn ph¸p hç trî h« hÊp ®Ó kh¾c phôc v× suy h« hÊp dÔ x¶y ra.
* §au do sái thËn hoÆc sái mËt kh«ng nªn dïng opioid ®¬n thuÇn v× thuèc lµm t¨ng nguy c¬ co th¾t. CÇn phèi hîp víi mét thuèc chèng co th¾t.
* NÕu x¶y ra t¸o bãn trong mét thêi gian dµi lµ do thuèc lµm gi¶m nhu ®éng ruét. CÇn dïng thuèc nhuËn trµng lo¹i kÝch thÝch nhu ®éng ruét nh­ bisacodyl hoÆc natri picosulfat.
* HiÖn t­îng ngøa da x¶y ra ë mét sè ng­êi lµ do sù gi¶i phãng histamin tõ d­ìng bµo do thuèc t¸c ®éng trªn thô thÓ muy (µ), cÇn dïng thuèc kh¸ng histamin ®Ó kh¾c phôc.
* BÝ ®¸i cã thÓ kh¾c phôc b»ng naloxon, nh­ng khi ®ã, t¸c dông gi¶m ®au còng mÊt. Do ®ã, tr­íc hÕt nªn dïng carbacholin, nÕu kh«ng gi¶i quyÕt ®­îc míi dïng naloxon.

**7.4. T­¬ng t¸c thuèc**

* CÊm phèi hîp víi thuèc øc chÕ MAO (monoaminoxidase) v× cã thÓ g©y trôy tim m¹ch, t¨ng th©n nhiÖt, h«n mª vµ tö vong. ChØ ®­îc dïng sau khi ®· ngõng thuèc øc chÕ MAO ®­îc 15 ngµy.
* C¸c thuèc võa chñ vËn, võa ®èi kh¸ng opioid nh­ buprenorphin, nalbuphin, pentazocin lµm gi¶m t¸c dông gi¶m ®au cña morphin v× øc chÕ c¹nh tranh víi thô thÓ opioid.
* C¸c thuèc chèng trÇm c¶m lo¹i ba vßng (amitriptilin, imipramin), kh¸ng histamin H1 dÉn chÊt phenothiazin (promethazin, alimemazin), c¸c barbiturat, benzodiazepin, r­îu, clonidin lµm t¨ng t¸c dông øc chÕ thÇn kinh cña morphin, g©y ra øc chÕ h« hÊp rÊt nguy hiÓm. §Æc biÖt nguy hiÓm lµ phèi hîp morphin víi r­îu, thËm chÝ chØ nh÷ng liÒu morphin rÊt nhá (0,3-0,4 mg) khi phèi hîp víi r­îu còng cã thÓ g©y chÕt ng­êi.
* Dïng morphin phèi hîp víi LSD (lisergic diethylamid) sÏ xuÊt hiÖn triÖu chøng ®éc g©y chÕt ®éng vËt thÝ nghiÖm. §ã lµ do t¸c dông hiÖp ®ång cña c¸c thuèc lµm t¨ng hµm l­îng serotonin ë n·o.

VIII. NhiÔm ®éc cÊp

NhiÔm ®éc cÊp th­êng do tù tö hoÆc dïng qu¸ liÒu. Kh«ng cã liÒu ®éc chung v× møc ®é c¶m thô rÊt kh¸c nhau theo tõng c¸ thÓ. Víi methadon, liÒu uèng 40-60 mg sÏ g©y ra nhiÔm ®éc cÊp; víi morphin, liÒu uèng lµ trªn 120 mg hoÆc tiªm lµ trªn 30 mg sÏ g©y ra buån ngñ, tr¹ng th¸i ®ª mª; liÒu cao h¬n sÏ h«n mª vµ cã thÓ dÉn ®Õn tö vong. Tuy nhiªn, ng­êi nghiÖn, cã thÓ dïng liÒu rÊt cao còng kh«ng bÞ nhiÔm ®éc.

**8.1. BiÓu hiÖn nhiÔm ®éc**

Ba dÊu hiÖu ®Æc hiÖu cña ngé ®éc opioid lµ:

* H«n mª (coma)
* §ång tö co nhá, cßn nh­ ®Çu ®inh ghim
* øc chÕ h« hÊp m¹nh (nhÞp thë rÊt chËm, xen kÏ ngõng thë, tÝm t¸i).

HuyÕt ¸p lóc ®Çu b×nh th­êng, sau gi¶m dÇn, th©n nhiÖt h¹, da l¹nh, c¬ nhÏo (cã thÓ lµm trÔ hµm, tôt l­ìi, l­ìi ®Ëy lªn khÝ qu¶n). TrÎ em cã thÓ bÞ co giËt. ChÕt lµ do suy h« hÊp. Khi suy h« hÊp, ®ång tö sÏ gi·n dÇn.

Nh×n chung ngoµi c¸c dÊu hiÖu cña nhiÔm ®éc cÊp, c¸c opioid cã rÊt nhiÒu t¸c dông phô cã h¹i nh­ buån n«n, n«n, nhËn thøc l¬ m¬, cã c¶m gi¸c khã chÞu, t¸o bãn, ¸p lùc ®­êng mËt t¨ng g©y c¬n ®au mËt.

Cã ngo¹i lÖ lµ ë mét sè bÖnh nh©n l¹i mÊt ngñ chø kh«ng ph¶i buån ngñ.

HiÖn t­îng dÞ øng do opioid lµ hiÖn t­îng th­êng gÆp, ®Æc biÖt lµ nh©n viªn y tÕ khi tiÕp xóc víi opioid. BiÓu hiÖn lµ mµy ®ay hoÆc c¸c thÓ ban da kh¸c.

* 1. **Xö trÝ**
* ThÈm t¸ch läc m¸u kh«ng cã t¸c dông v× thÓ tÝch ph©n bè lín.
* §iÒu trÞ triÖu chøng vµ håi søc t¨ng c­êng ë ®¬n vÞ cÊp cøu chuyªn khoa.
* Hç trî h« hÊp: Dïng thuèc kÝch thÝch h« hÊp, thë carbogen, h« hÊp nh©n t¹o.
* Lo¹i bá thuèc khái ®­êng tiªu hãa nÕu thÊy cßn cã hiÖu qu¶:
  + G©y n«n sím khi cßn cã thÓ n«n ®­îc vµ khi thuèc cßn ë d¹ dµy.
  + Röa d¹ dµy 15 phót mét lÇn ®Õn khi kh«ng cßn ph¶n øng cña thuèc.
  + Thôt b»ng natri sulfat, thôt ®¹i trµng.
  + Uèng tanin, dung dÞch kali permanganat, than ho¹t, s÷a, nÕu thÊy cÇn.
* Dïng thuèc ®èi kh¸ng opioid ®Æc hiÖu lµ naloxon. Cã thÓ tiªm tÜnh m¹ch, tiªm b¾p, tiªm d­íi da, tèt nhÊt lµ truyÒn chËm vµo tÜnh m¹ch. Nªn b¾t ®Çu tõ liÒu thÊp 0,4 mg (ë ng­êi nghiÖn t¨ng thªm 0,2 mg).

Sau 1-2 phót, nhÞp thë t¨ng, nÕu huyÕt ¸p thÊp sÏ dÇn trë vÒ b×nh th­êng, bÖnh nh©n tØnh dÇn. NÕu kh«ng thÊy t¸c dông, dïng liÒu bæ sung nh­ trªn cho ®Õn tæng liÒu kh«ng qu¸ 20 mg. Thêi gian t¸c dông cña naloxon kÐo dµi 1-2 giê. V× morphin cã t¸c dông kÐo dµi h¬n, nªn ph¶i theo dâi bÖnh nh©n Ýt nhÊt 4 giê sau liÒu naloxon cuèi cïng ®Ó ®¶m b¶o kh«ng t¸i ph¸t c¸c triÖu chøng ngé ®éc.

T¸c dông ®èi kh¸ng cña naloxon nhiÒu khi l¹i qu¸ møc, g©y ra h« hÊp nhanh h¬n b×nh th­êng, th­îng thËn gi¶i phãng catecholamin g©y ra t¨ng huyÕt ¸p, t¨ng nhÞp tim, lo¹n nhÞp tim, phï phæi.

NÕu x¶y ra co giËt, th­êng lµ do thiÕu oxy, cÇn cho thë oxy, tiªm tÜnh m¹ch benzodiazepin vµ nÕu cßn co giËt th× cã thÓ dïng barbiturat hoÆc propofol. Theo dâi ®iÖn tim liªn tôc.

* Trong tr­êng hîp chÝnh ng­êi nghiÖn bÞ ngé ®éc, viÖc ®iÒu trÞ b»ng naloxon ph¶i tiÕn hµnh rÊt thËn träng v× sÏ xuÊt hiÖn triÖu chøng cai nghiÖn. Nh÷ng triÖu chøng nµy cã thÓ cßn tai h¹i h¬n vµ khã cã thuèc thuèc nµo cã thÓ kh¾c phôc ®­îc. Trong nh÷ng tr­êng hîp nµy, chØ ®­îc dïng liÒu nhá chÊt ®èi kh¸ng opioid lµm cho trung t©m h« hÊp ®ì bÞ øc chÕ, l¹i còng kh«ng g©y nªn c¸c triÖu chøng cai nghiÖn.

IX. Quen thuèc vµ nghiÖn thuèc

* 1. **Quen thuèc**

ThuËt ng÷ “quen thuèc” (tolerantia; tiÕng Anh: tolerance; tiÕng Ph¸p: tolÐrance) cã ng­­êi gäi lµ “dung n¹p thuèc” ®­îc dïng ®Ó chØ tÝnh nh¹y c¶m cña c¬ thÓ gi¶m ®i ®èi víi t¸c dông cña mét thuèc khi dïng lÆp l¹i thuèc ®ã. KÕt qu¶ lµ, ®Ó thu ®­îc mét t¸c dông cÇn thiÕt nh­­ lÇn tr­­íc th× ph¶i dïng mét liÒu cao h¬n.

Morphin vµ c¸c opioid lµ nh÷ng thuèc dÔ g©y quen thuèc. Khi dïng nhiÒu lÇn víi liÒu ®iÒu trÞ th× hiÖu qu¶ sÏ gi¶m dÇn. §Ó cã thÓ cã hiÖu qu¶ nh­ ban ®Çu th× ph¶i t¨ng liÒu. NÕu dïng liÒu cao víi kho¶ng c¸ch ng¾n, quen thuèc sÏ xuÊt hiÖn nhanh. §Ó gi¶m sù quen thuèc, ph¶i dïng liÒu thÊp vµ kho¶ng c¸ch gi÷a c¸c lÇn dïng thuèc dµi h¬n.

Trong c¸c t¸c dông cña morphin vµ c¸c opioid, cã nh÷ng t¸c dông rÊt dÔ quen thuèc lµ gi¶m ®au, s¶ng kho¸i, an thÇn, øc chÕ h« hÊp, n«n vµ buån n«n; t¸c dông quen thuèc kÐm h¬n lµ chËm nhÞp tim; cßn t¸c dông kh«ng hoÆc khã quen thuèc lµ co ®ång tö, t¸o bãn, co giËt.

Ng­êi quen thuèc cã thÓ dïng morphin víi liÒu gÊp 10-20 lÇn liÒu ban ®Çu vµ cao h¬n nhiÒu so víi ng­êi b×nh th­êng. VÝ dô vÒ t¸c dông øc chÕ h« hÊp, víi ng­êi kh«ng quen thuèc, liÒu 60 mg morphin cã thÓ lµm ngõng h« hÊp; nh­ng víi ng­êi quen thuèc, liÒu 20000 mg dïng trong kho¶ng 2-3 giê vÉn ch­a thÊy dÊu hiÖu øc chÕ h« hÊp cã ý nghÜa. T¸c dông g©y s¶ng kho¸i vµ øc chÕ h« hÊp sÏ trë l¹i vµi ngµy sau khi ngõng thuèc, nh­ng t¸c dông g©y n«n th× ph¶i nhiÒu th¸ng sau.

Trªn ®éng vËt, hiÖn t­îng quen thuèc víi morphin thÊy rÊt râ trªn t¸c dông gi¶m ®au vµ tr¹ng th¸i cøng ®ê (catalepsy) ë chuét cèng tr¾ng hoÆc ho¹t ®éng t¨ng vËn ®éng ë chuét nh¾t tr¾ng.

Møc ®é quen thuèc cña c¸c opioid kh¸c nhau còng kh¸c nhau. Methadon l©u quen thuèc h¬n vµ møc ®é quen thuèc còng thÊp h¬n so víi morphin. Tuy nhiªn, cã hiÖn t­îng quen chÐo gi÷a c¸c thuèc opioid.

***C¬ chÕ g©y quen thuèc cña c¸c opioid***

Mét c¬ chÕ g©y quen thuèc cña c¸c opioid ®­îc nhiÒu ng­êi thõa nhËn lµ nh­ sau: Khi dïng opioid ngo¹i sinh (vÝ dô morphin) tõ ngoµi vµo, morphin cïng víi peptid opioid néi sinh t¸c ®éng trªn thô thÓ opioid, øc chÕ gi¶i phãng mét sè chÊt trung gian hãa häc, øc chÕ adenylat cyclase lµm gi¶m tæng hîp AMP vßng (AMPc) lµ “ng­êi truyÒn tin thø hai” trong tÕ bµo. Nhê ®ã, g©y ra c¸c t¸c dông cña opioid. Khi dïng morphin lÆp ®i lÆp l¹i, c¬ thÓ sÏ ph¶n øng b»ng c¸ch gi¶m s¶n xuÊt peptid opioid néi sinh, v× vËy liÒu morphin sau ®ßi hái ph¶i cao h¬n tr­íc ®Ó cã ®¸p øng nh­ cò. §ã lµ hiÖn t­îng quen thuèc opioid.

**9.2. NghiÖn thuèc**

C¸c thuèc thuéc nhãm nµy cã ®Æc tr­­ng lµ nÕu dïng l©u sÏ g©y nghiÖn; v× vËy, kh«ng ®­îc kª ®¬n cho dïng thuèc qu¸ 7 ngµy. Khi dïng opioid ngo¹i sinh l©u sÏ lµm cho ®¸p øng cña thô thÓ opioid gi¶m vµ c¬ thÓ gi¶m s¶n xuÊt peptid opioid néi sinh. Sù thiÕu hôt peptid opioid néi sinh lµm cho ng­êi dïng ph¶i phô thuéc vµo opioid dïng tõ ngoµi vµo, th­êng lµ lo¹i t¸c ®éng trªn thô thÓ µ. §ã lµ nghiÖn thuèc.

* + 1. ***BiÓu hiÖn ë ng­êi nghiÖn***
* Rèi lo¹n vÒ t©m lý, nãi ®iªu, l­êi biÕng, Ýt chó ý vÖ sinh th©n thÓ.
* TriÖu chøng thùc thÓ: t¸o bãn, co ®ång tö, mÊt ngñ, ch¸n ¨n nªn sót c©n, thiÕu m¸u, run, giµ tr­íc tuæi.
* Kh¶ n¨ng ®Ò kh¸ng kÐm nªn dÔ bÞ chÕt v× c¸c bÖnh truyÒn nhiÔm.
  + 1. ***Héi chøng cai nghiÖn***

Khi bÞ nghiÖn, nÕu ngõng thuèc sÏ xuÊt hiÖn mét sè triÖu chøng ®Æc tr­­ng gäi lµ “héi chøng cai nghiÖn” (triÖu chøng cai nghiÖn) hoÆc “héi chøng thiÕu thuèc” hoÆc “héi chøng ®ãi thuèc” nh­­ sau: ch¶y n­íc m¾t, ch¶y n­íc mòi, v· må h«i, ng¸p, ín l¹nh, næi da gµ, thë nhanh, sèt, gi·n ®ång tö, lo¹n c¶m gi¸c (paresthesia), ®au c¬, ®au x­¬ng (cã c¶m gi¸c dßi bß), ®au bông, Øa ch¶y, n«n, vËt v·, c¨ng th¼ng thÇn kinh, mÊt ngñ, cã lóc l¹i trÇm c¶m, cã thÓ rèi lo¹n tuÇn hoµn, ®au th¾t ngùc. Khi dïng thuèc, mäi triÖu chøng ®Òu hÕt ngay.

Thêi gian khëi ph¸t, c­êng ®é vµ ®é dµi cña héi chøng cai nghiÖn phô thuéc vµo lo¹i opioid dïng, th­êng phô thuéc vµo nöa ®êi cña thuèc trong huyÕt t­¬ng. Víi morphin (t/2 = 2 giê) hoÆc heroin (t/2 = 0,5 giê), triÖu chøng cña héi chøng cai nghiÖn th­êng b¾t ®Çu xuÊt hiÖn vµo 6-10 giê sau khi dïng liÒu thuèc cuèi cïng, m¹nh nhÊt sau 36-72 giê råi gi¶m dÇn. Sau 1-2 tuÇn, phÇn lín c¸c dÊu hiÖu ®Òu mÊt, nh­ng mét sè triÖu chøng cã thÓ cßn tån t¹i tíi hµng th¸ng tïy theo tõng c¸ thÓ (nh­ ng¸p, ®au c¬, mÊt ngñ).

Víi meperidin (pethidin) (t/2 = 3-4 giê), héi chøng cai nghiÖn m¹nh nhÊt trong vßng 24 giê, trong khi víi methadon (t/2 = 27 giê) lµ vµi ngµy vµ kÐo dµi tíi 2 tuÇn, c­êng ®é cña c¸c triÖu chøng cai nghiÖn còng nhÑ h¬n. V× vËy, methadon ®­îc dïng lµm thuèc cai nghiÖn morphin vµ heroin.

* + 1. ***C¬ chÕ cña nghiÖn***

C¬ chÕ cña viÖc nghiÖn opioid cho ®Õn nay vÉn cßn ch­­a biÕt thËt ®Çy ®ñ. Tuy nhiªn còng ®· cã mét sè gi¶ thuyÕt:

* Cã gi¶ thuyÕt cho r»ng, khi dïng l©u dµi opioid tõ ngoµi vµo lµm cho c¬ thÓ gi¶m s¶n xuÊt peptid opioid néi sinh. Sù thiÕu hôt peptid opioid néi sinh lµm cho c¬ thÓ ph¶i lÖ thuéc vµo opioid ngo¹i lai vµ g©y ra nghiÖn thuèc.
* Mét sè chuyªn gia ®· x¸c ®Þnh ®­îc vai trß cña catecholamin trong c¸c qu¸ tr×nh nµy (Freedman et al, 1961; Herz & Blasig, 1974); cßn mét sè kh¸c, l¹i ®Ò cËp ®Õn sù tham gia cña acetylcholin (Merali et al., 1974). Mét sè lín c¸c c«ng tr×nh khoa häc kh¸c l¹i nhÊn m¹nh ®Õn vai trß cña serotonin trong sù ph¸t triÓn cña quen thuèc vµ nghiÖn thuèc (Haubrich & Blacke, 1973; Samanin et al., 1980).

Khi dïng opioid ngo¹i lai, opioid øc chÕ c¸c n¬ron noradrenalin vïng nh©n lôc (locus ceruleus). Khi ngõng opioid, c¸c n¬ron noradrenalin ®­îc tho¸t øc chÕ g©y ra triÖu chøng c­êng giao c¶m nh­ n«n, chuét rót, v· må h«i, nhÞp tim nhanh, t¨ng huyÕt ¸p lµ mét sè biÓu hiÖn cña héi chøng cai nghiÖn. V× thÓ sÏ rÊt hiÖu qu¶ nÕu dïng clonidin, mét thuèc chñ vËn chän läc 2-adrenalin trªn thÇn kinh trung ­¬ng, lµm gi¶m t¸c dông c­êng giao c¶m nªn kh¾c phôc ®­îc mét sè biÓu hiÖn cña héi chøng cai.

* L¹i còng cã nh÷ng b»ng chøng vÒ ý nghÜa cña c¸c chÊt trung gian lo¹i hai, ®Æc biÖt lµ AMP vßng (AMPv) trong qu¸ tr×nh ph¸t triÓn cña nghiÖn opioid (Takemori, 1974). C¸c opioid ngo¹i lai trªn thùc nghiÖm, øc chÕ adenylat cyclase ë mµng tÕ bµo thÇn kinh nªn lµm gi¶m tæng hîp AMP vßng, nh­ng l¹i kÝch thÝch guanylat cyclase lµm t¨ng tæng hîp GMP vßng (GMPv) lµm ®¶o ng­îc tû lÖ GMPv/AMPv. C¬ thÓ ph¶i ph¶n øng b»ng c¸ch t¨ng tæng hîp AMP vßng, kÓ c¶ gi¶m tæng hîp peptid opioid néi sinh. Khi ngõng thuèc ®ét ngét (mÊt morphin ngo¹i sinh) sÏ g©y ra sù mÊt c©n b»ng míi dÉn ®Õn héi chøng cai nghiÖn (thiÕu morphin). §©y lµ c¬ së cña viÖc cai nghiÖn b»ng ch©m cøu. Ch©m cøu t¸c ®éng vµo c¸c huyÖt ®Ó kÝch thÝch sù tiÕt peptid opioid néi sinh.
* GÇn ®©y, mét gi¶ thuyÕt míi (Auriacombe et al, 1990) cho r»ng, khi dïng opioid ngo¹i lai kÐo dµi sÏ g©y rèi lo¹n tæng hîp opioid néi sinh. C¬ thÓ thÊy kh«ng cÇn thiÕt ph¶i s¶n suÊt ra β-endorphin (peptid cã 31 acid amin) mµ l¹i sinh ra c¸c peptid cã 26 hoÆc 27 acid amin. C¸c peptid nµy vÉn liªn kÕt víi thô thÓ, nh­ng kh«ng g©y ra ®¸p øng, l¹i cßn c¹nh tranh víi c¸c opioid néi sinh hoÆc opioid ngo¹i lai kh¸c.
  + 1. ***Cai nghiÖn opioid***

§Ó cai nghiÖn, ng­êi nghiÖn cÇn ®­îc c¸ch ly, kÕt hîp gi÷a lao ®éng ch©n tay víi t©m lý liÖu ph¸p vµ dïng thuèc. NÕu ng­êi nghiÖn quyÕt t©m th× chØ cÇn quyÕt t©m còng cã thÓ cai ®­îc, nh­ng thùc tÕ th× viÖc cai nghiÖn rÊt khã kh¨n vµ nh÷ng ng­êi ®· cai ®­îc còng dÔ bÞ nghiÖn l¹i. Nh÷ng biÖn ph¸p nªu d­íi ®©y chØ lµ hç trî ®Ó ng­êi nghiÖn cã thÓ v­ît qua ®­îc c¸c ph¶n øng cña héi chøng cai nghiÖn. BiÖn ph¸p nµo th× vÉn ph¶i cã quyÕt t©m cña ng­êi nghiÖn, dïng t©m lý liÖu ph¸p, kÕt hîp c¸ch ly vµ lao ®éng ch©n tay.

*Ph­¬ng ph¸p dïng methadon*

Methadon lµ opioid cã t¸c dông kÐo dµi, nöa ®êi trong huyÕt t­¬ng tíi 8-59 giê. Methadon ®­îc dïng ®Ó cai nghiÖn v× ph¶n øng cña héi chøng cai nghiÖn Ýt m·nh liÖt khiÕn ng­êi nghiÖn dÔ chÞu ®ùng h¬n khi gi¶m hoÆc ngõng thuèc. Tïy theo tõng c¸ thÓ, ngµy ®Çu cã thÓ dïng 10-40 mg, nªn dïng liÒu thÊp nhÊt chÞu ®ùng ®­îc sau khi ®· ngõng dïng thuèc g©y nghiÖn Ýt nhÊt 10 giê. Khi ng­êi nghiÖn ®· æn ®Þnh kh«ng cßn c¸c triÖu chøng cai thuèc trong 2-3 ngµy th× gi¶m liÒu methadon hµng ngµy hoÆc 2 ngµy 1 lÇn. Møc gi¶m mçi lÇn th­êng lµ 20%, cã khi ph¶i tõ tõ h¬n. LiÒu duy tr× cã khi ph¶i kÐo dµi ®Õn 9-12 th¸ng, råi ngõng h¼n.

Ph¶i kÕt hîp dïng c¸c thuèc ch÷a triÖu chøng th«ng th­êng nh­ chèng bån chån vËt v· b»ng benzodiazepin hoÆc thuèc an thÇn kh¸c, chèng ®au b»ng c¸c thuèc gi¶m ®au kh«ng steroid nh­ aspirin, paracetamol, dïng loperamid ®Ó chèng Øa ch¶y.

*Ph­¬ng ph¸p dïng clonidin*

Nh­ trªn ®· tr×nh bµy, clonidin cã t¸c dông øc chÕ ®­îc nhiÒu biÓu hiÖn cña héi chøng cai nghiÖn, nªn cã thÓ dïng trong cai opioid. Clonidin th­êng ®­îc dïng 0,1 mg/lÇn, ngµy 2 lÇn (tèi ®a 0,4 mg/ngµy) trong 3-4 tuÇn.

*Ph­¬ng ph¸p ch©m cøu*

Môc ®Ých cña ch©m cøu lµ ch©m vµo c¸c huyÖt ®Ó kÝch thÝch gi¶i phãng peptid opioid néi sinh, thay thÕ cho viÖc ngõng dïng opioid ngo¹i lai. Nh­ng ph­¬ng ph¸p nµy còng chØ cã t¸c dông ë mét møc ®é nhÊt ®Þnh.

Dïng thuèc h­íng thÇn.

Dïng liÖu ph¸p t©m lý, c¸ch ly, kÕt hîp lao ®éng.

Dïng c¸c bµi thuèc cæ truyÒn.

X. D­îc ®éng häc cña c¸c opioid

D­îc ®éng häc cña c¸c opioid kh¸c nhau th× kh¸c nhau. D­íi ®©y xin nªu d­îc ®éng häc cña mét sè chÊt ®iÓn h×nh. §ã lµ morphin, mét opioid th«ng dông nhÊt; pethidin, mét opioid ®¹i diÖn cho c¸c opioid dïng uèng lµ chñ yÕu vµ fentanyl, ®¹i diÖn cho opioid th­êng dïng tiªm.

**10.1. HÊp thu**

*Morphin* dÔ hÊp thu qua ®­êng tiªu hãa, chñ yÕu ë t¸ trµng, còng hÊp thu dÔ qua niªm m¹c trùc trµng, nh­ng sù chuyÓn hãa lÇn ®Çu (first pass metabolism) ë gan rÊt m¹nh nªn sinh kh¶ dông kÐm, khi uèng chØ b»ng 17-33% khi tiªm. Ngoµi dïng uèng, morphin cßn ®­îc dïng tiªm d­íi da, tiªm b¾p, tiªm tÜnh m¹ch, tiªm ngoµi mµng cøng, tiªm vµo khoang d­íi mµng nhÖn vµ ®Æt trùc trµng.

T¸c dông gi¶m ®au tèi ®a ®¹t d­îc trong vßng 60 phót sau uèng, 20-60 phót sau ®Æt trùc trµng, 50-90 phót sau tiªm d­íi da, 30-60 phót sau tiªm b¾p vµ 20 phót sau tiªm tÜnh m¹ch. T¸c dông gi¶m ®au cã thÓ kÐo dµi ®Õn 7 giê.

*Pethidin* hÊp thu ®­îc qua ®­êng tiªu hãa, còng bÞ chuyÓn hãa lÇn ®Çu qua gan nh­ng kÐm h¬n morphin. Kho¶ng 50% thuèc ®Õn ®­îc ®¹i tuÇn hoµn khi uèng. Thuèc hÊp thu tèt qua trùc trµng. Trong khi ®Î, sù hÊp thu pethidin khi tiªm vµo c¬ m«ng kÐm h¬n so víi khi tiªm vµo c¬ delta.

*Fentanyl* hÊp thu rÊt kÐm qua ruét, nh­ng l¹i hÊp thu tèt qua da, qua niªm m¹c miÖng, mòi, qua ®­êng tiªm. Sau khi tiªm tÜnh m¹ch liÒu 100 µg ®Ó g©y mª, t¸c dông xuÊt hiÖn sau vµi phót vµ kÐo dµi 30-60 phut. NÕu tiªm b¾p, t¸c dông xuÊt hiÖn sau 7-15 phót vµ kÐo dµi 1-2 giê.

Sinh kh¶ dông khi ngËm trong miÖng hoÆc ®Æt d­íi l­ìi cã thÓ ®¹t kho¶ng 50%. C¸c t¸c dông gi¶m ®au, an thÇn, gi¶i lo xuÊt hiÖn sau 5-15 phót, ®¹t tíi ®Ønh sau 20-50 phót vµ kÐo dµi 1-2 giê. Thuèc còng hÊp thu tèt qua niªm m¹c mòi khi xÞt.

**10.2. Ph©n bè**

*Morphin* ®­îc ph©n bè ë kh¾p c¸c m« trong c¬ thÓ, nh­ng nhiÒu h¬n lµ ë thËn, gan, phæi, l¸ch, mét Ýt ë n·o vµ c¬. Morphin cã thÓ th©m nhËp tèt vµo tñy sèng sau khi tiªm ngoµi mµng cøng hoÆc tiªm vµo khoang d­íi mµng nhÖn. Khi tiªm vµo khoang d­íi mµng nhÖn, thuèc vµo m¸u chËm nªn t¸c dông kÐo dµi.

D¹ng morphin liposom gi¶i phãng chËm cã sinh kh¶ dông (AUC) kh«ng thay ®æi, nh­ng thêi gian ®¹t t¸c dông tèi ®a chËm h¬n, nång ®é ®Ønh thÊp h¬n, nh­ng thêi gian t¸c dông kÐo dµi tíi 12-20 giê sau tiªm ngoµi mµng cøng hoÆc 8-12 giê sau uèng. B¶ng 1.7 ghi thêi gian t¸c dông gi¶m ®au ®¹t tèi ®a vµ thêi gian kÐo dµi t¸c dông cña mét sè d¹ng thuèc vµ ®­êng dïng cña morphin.

***B¶ng 1.7. Thêi gian xuÊt hiÖn t¸c dông tèi ®a vµ thêi gian gi¶m ®au cña morphin***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *D¹ng thuèc/§­êng dïng* | *T¸c dông tèi ®a xuÊt hiÖn sau* | *T¸c dông kÐo dµi trong* |
| Viªn nÐn | 1 giê | 3-5 giê |
| Dung dÞch uèng | 1 giê | 3-5 giê |
| Viªn ®¹n ®Æt trùc trµng | 20-60 phót | 3-7 giê |
| Tiªm d­íi da | 50-90 phót | 3-5 giê |
| Tiªm b¾p | 30-60 phót | 3-5 giê |
| Tiªm tÜnh m¹ch | 20 phót | 3-5 giê |
| Viªn nÐn gi¶i phãng chËm | 3-4 giê | 8-12 giê |
| Tiªm ngoµi mµng cøng d¹ng liposom | 1 giê | 12-20 giê |

ThÓ tÝch ph©n bè sau khi tiªm tÜnh m¹ch lµ 1-4,7 L/kg, tû lÖ g¾n vµo protein lµ 36%, tû lÖ g¾n vµo m« c¬ lµ 54%. Sau khi tiªm ngoµi mµng cøng morphin th«ng th­êng, thêi gian qua mµng cøng kho¶ng 22 phót. Sau khi tiªm vµo khoang d­íi mµng nhÖn, pha ph©n bè ban ®Çu kho¶ng 15-30 phót. Thêi gian thuèc cã trong dÞch n·o tñy sau 12 phót vµ kÐo dµi tíi 6 giê. Kho¶ng 4% liÒu morphin th«ng th­êng tiªm ngoµi mµng cøng ®­îc ph©n bè vµo dÞch n·o tñy.

*Pethidin* g¾n vµo protein huyÕt t­¬ng kho¶ng 60-80%. Nång ®é ®Ønh trong huyÕt t­¬ng ®¹t ®­îc sau khi uèng kho¶ng 1-2 giê. ë bÖnh nh©n suy thËn, sù g¾n cña pethidin víi protein huyÕt t­¬ng gi¶m vµ b»ng 31,8%. C¶ pethidin vµ nor-pethidin (chÊt chuyÓn hãa cßn t¸c dông cña pethidin) ®Òu xuÊt hiÖn trong dÞch n·o tñy. Pethidin qua ®­îc rau thai vµ ph©n bè ®­îc vµo s÷a mÑ.

*Fentanyl* sau khi ®­îc tiªm tÜnh m¹ch, thuèc tõ m¸u nhanh chãng tíi phæi vµ c¬ v©n, råi tíi c¸c phÇn mì ë s©u h¬n. Sau ®ã, thuèc l¹i tõ c¸c n¬i nµy chuyÓn dÇn vµo ®¹i tuÇn hoµn. Kho¶ng 80-85% thuèc g¾n vµo protein huyÕt t­¬ng (gåm glycoprotein, albumin, lipoprotein). PhÇn fentanyl tù do trong huyÕt t­¬ng t¨ng khi c¬ thÓ bÞ nhiÔm acid. ThÓ tÝch ph©n bè trung b×nh khi æn ®Þnh lµ 4-6 L/kg. Fentanyl ®­îc ph©n bè mét phÇn trong dÞch n·o tñy, mét phÇn trong rau thai vµ mét l­îng rÊt nhá trong s÷a.

Sö dông miÕng d¸n cã môc ®Ých lµm gi¶i phãng fentanyl ë møc t­¬ng ®èi æn ®Þnh lµ 25 µg/giê ®èi víi miÕng d¸n cã diÖn tÝch 10 cm2 hoÆc 6,25 cm2. Tr­íc hÕt thuèc ngÊm vµ b·o hßa vµo da ngay d­íi chç d¸n, sau ®ã vµo trong c¸c líp trªn cña da. Nång ®é cña thuèc trong huyÕt thanh t¨ng chËm ®¹t møc æn ®Þnh sau 12-24 giê vµ ®­îc duy tr× t­¬ng ®èi h»ng ®Þnh trong thêi gian d¸n thuèc cßn l¹i (®Õn tæng thêi gian lµ 72 giê). Nång ®é ®Ønh trong huyÕt thanh xuÊt hiÖn 24-72 giê sau khi d¸n. Th©n nhiÖt t¨ng lµm t¨ng nång ®é thuèc trong huyÕt thanh. Nång ®é t¨ng thªm 1/3 khi th©n nhiÖt lµ 40 0C.

**10.3. ChuyÓn hãa**

Nãi chung, c¸c opioid bÞ chuyÓn hãa ë gan (mét phÇn ë ruét) theo c¸c c¸ch sau:

* N-dealkyl hãa (mÊt nhãm alkyl liªn kÕt qua N)
* O-dealkyl hãa (mÊt nhãm alkyl liªn kÕt qua O ë C3 hoÆc C6)
* Liªn hîp víi acid glucuronic hoÆc acid sulfuric
* Thñy ph©n
* Oxy hãa

*Morphin* trong c¬ thÓ ®­îc liªn hîp víi acid glucuronic t¹i gan vµ ruét non t¹o thµnh morphin-3-glucuronid vµ morphin-6-glucuronid. Morphin-6-glucuronid lµ chÊt cã t¸c dông gi¶m ®au cßn m¹nh h¬n morphin. Morphin-3-glucuronid cã thÓ ®èi kh¸ng t¸c dông gi¶m ®au vµ lµ nguyªn nh©n g©y ®au nghÞch th­êng ë mét sè Ýt bÖnh nh©n dïng morphin. Mét sè chÊt chuyÓn hãa kh¸c lµ codein, normorphin, morphin-ether-sulfat.

*Pethidin* ®­îc chuyÓn hãa trong gan do bÞ thñy ph©n thµnh acid pethidinic (acid meperidinic) hoÆc bÞ lo¹i bá methyl thµnh norpethidin (normeperidin), råi bÞ thñy ph©n thµnh acid nor-pethidinic (acid nor-meperidinic). TiÕp theo ®ã, mét phÇn c¸c chÊt chuyÓn hãa trªn l¹i liªn hîp víi acid glucuronic. Nor-pethidin lµ chÊt chuyÓn hãa cã ho¹t tÝnh d­îc lý vµ sù tÝch lòy chÊt nµy cã thÓ dÉn ®Õn ngé ®éc.

*Fentanyl* ®­îc chuyÓn hãa m¹nh ë gan nhê isoenzym CYP3A4 cytochrom P450 vµ ë niªm m¹c ruét.

**10.4. Th¶i trõ**

*Morphin* ®­îc th¶i trõ chñ yÕu (kho¶ng 90%) qua n­íc tiÓu d­íi d¹ng c¸c chÊt liªn hîp, 10% ®­îc th¶i trõ qua mËt råi qua ph©n, t¹o thµnh chu tr×nh gan-ruét. Morphin ®­îc th¶i trõ rÊt Ýt d­íi d¹ng kh«ng ®æi. Kho¶ng 90% liÒu morphin dïng ®­îc th¶i trõ sau 24 giê. Trong n­íc tiÓu vÉn cßn vÕt morphin sau 48 giê hoÆc l©u h¬n lµ do chu tr×nh gan-ruét.

Nöa ®êi th¶i trõ khái huyÕt t­¬ng cña morphin kho¶ng 2 giê, cña morphin-3-glucuronid lµ 2,4-6,7 giê. ë thanh niªn, nöa ®êi cña morphin lµ 2-3 giê, nöa ®êi cña morphin-6-glucuronid dµi h¬n mét chót. ë ng­êi cao tuæi, nªn dïng liÒu morphin nhá h¬n, do thÓ tÝch ph©n bè nhá h¬n vµ chøc n¨ng thËn gi¶m. Nöa ®êi trong huyÕt t­¬ng vµ trong dÞch n·o tñy sau khi tiªm ngoµi mµng cøng lµ 2-4 giê. ë trÎ s¬ sinh vµ trÎ ®Î non, morphin th¶i trõ chËm h¬n nhiÒu. Nöa ®êi th¶i trõ ë trÎ ®Î non lµ 6-30 giê, ë trÎ d­íi 1 th¸ng tuæi lµ 7 giê. Ng­êi bÞ bÖnh gan th¶i trõ morphin chËm h¬n vµ cÇn thËn träng vÒ liÒu dïng ®Ó tr¸nh øc chÕ h« hÊp do tÝch lòy thuèc.

*Pethidin* cã nöa ®êi th¶i trõ trong huyÕt t­¬ng 3-6 giê ë ng­êi kháe m¹nh; chÊt chuyÓn hãa nor-pethidin ®­îc th¶i trõ chËm h¬n víi nöa ®êi th¶i trõ lµ 20 giê. ë pH b×nh th­êng cña n­íc tiÓu hoÆc n­íc tiÓu h¬i kiÒm, chØ mét l­îng nhá pethidin th¶i trõ d­íi d¹ng kh«ng ®æi. Sù th¶i trõ pethidin vµ nor-pethidin trong n­íc tiÓu t¨ng lªn khi ®é acid trong n­íc tiÓu t¨ng.

Nöa ®êi th¶i trõ cña pethidin kÐo dµi vµ sù th¶i trõ khái huyÕt t­¬ng gi¶m khi dïng gÇn lóc phÉu thuËt so víi sau khi phÉu thuËt. ë ng­êi cao tuæi, tèc ®é th¶i trõ pethidin chËm h¬n so víi ë ng­êi trÎ tuæi. §èi víi bÖnh nh©n x¬ gan, nöa ®êi th¶i trõ cña pethidin kÐo dµi ®Õn 7 giê so víi ng­êi kháe m¹nh lµ 3 giê. ë bÖnh nh©n x¬ gan hoÆc bÞ viªm gan siªu vi cÊp tÝnh, sù th¶i trõ pethidin gi¶m 50%. ë bÖnh nh©n suy thËn, sù liªn kÕt pethidin víi protein huyÕt t­¬ng gi¶m chØ cßn 31,8% so víi 58,2% ë ng­êi kháe m¹nh vµ sù th¶i trõ pethidin kÐo dµi; nor-pethidin bÞ tÝch lòy cã thÓ g©y ra triÖu chøng qu¸ liÒu.

*Fentanyl* ®­îc th¶i trõ chñ yÕu qua n­íc tiÓu, víi kho¶ng 10% ë d¹ng kh«ng ®æi.

XI. Thuèc ®èi kh¸ng opioid

**11.1. §Þnh nghÜa**

Thuèc ®èi kh¸ng opioid lµ c¸c chÊt cã t¸c dông ®èi kh¸ng, lµm mÊt hoÆc lµm gi¶m t¸c dông cña opioid do c¹nh tranh trªn thô thÓ opioid. Nh­ vËy, dï lµ chÊt chñ vËn (agonist) hoÆc lµ chÊt ®èi kh¸ng (antagonist) opioid th× ®Òu ph¶i liªn kÕt ®­îc víi thô thÓ opioid, nªn c¸c chÊt ®èi kh¸ng opioid ®Òu cã cÊu tróc c¬ b¶n cña opioid. Nh­ng do chóng cã c¸c nhãm thÕ kh¸c nhau, nªn “ho¹t ®éng néi t¹i” (intrinsic activity) kh¸c nhau dÉn ®Õn hiÖu lùc kh¸c nhau.

Trong nh÷ng ®iÒu kiÖn th«ng th­êng, thuèc ®èi kh¸ng opioid g©y ra rÊt Ýt t¸c dông, trõ khi tr­íc ®ã, ®· dïng opioid cã t¸c dông chñ vËn. Tuy nhiªn, khi hÖ opioid néi sinh ®­îc ho¹t hãa nh­ trong sèc hoÆc trong mét sè d¹ng stress, viÖc dïng mét thuèc kh¸ng opioid ®¬n ®éc sÏ thÊy hiÖu qu¶ rÊt râ rµng. C¸c thuèc ®èi kh¸ng opioid cã øng dông ®iÒu trÞ hiÓn nhiªn khi dïng qu¸ liÒu opioid.

**11.2. Qu¸ tr×nh nghiªn cøu thuèc ®èi kh¸ng opioid**

Trong qu¸ tr×nh t×m kiÕm c¸c opioid míi, khi thay thÕ nhãm methyl ®Ýnh vµo nguyªn tö N trong ph©n tö morphin b»ng nhãm allyl hoÆc mét gèc kh¸c sÏ ®­îc mét chÕ phÈm cã nhiÒu ®Æc tÝnh cña morphin, nh­ng ®ång thêi l¹i cã kh¶ n¨ng phong bÕ hoÆc t¸c ®éng ng­îc l¹i mét sè t¸c dông cña morphin.

ChÕ phÈm ®Çu tiªn ®­îc dïng ®Ó ®iÒu trÞ nhiÔm ®éc morphin ë ng­êi lµ N-allyl-nor-morphin ®­îc gäi t¾t lµ nalorphin ®· ®­îc Eckendorf et al. dïng tõ n¨m 1952.

N¨m 1953, Wickler et al. thÊy r»ng, nalorphin g©y ra c¸c triÖu chøng nh­ kiÒu cai thuèc khi dïng cho ng­êi nghiÖn morphin. VÒ sau, Lasagna vµ Beecher (1954) thÊy r»ng, nalorphin cã t¸c dông gi¶m ®au tèt trong héi chøng ®au ë giai ®o¹n sau khi mæ, mÆc dï r»ng chÝnh nalorphin l¹i cã t¸c dông ®èi kh¸ng víi t¸c dông gi¶m ®au cña morphin.

Dùa vµo cÊu tróc cña morphin, ng­êi ta ®· ph¸t minh ra rÊt nhiÒu chÊt ®èi kh¸ng víi morphin. Mét sè chÕ phÈm kh«ng cã t¸c dông gi¶m ®au, nh­ng ®­îc dïng rÊt réng r·i trong thùc tÕ l©m sµng còng nh­ trong d­îc lý thùc nghiÖm.

C¬ chÕ t¸c dông cña c¸c chÊt ®èi kh¸ng víi c¸c opioid cßn ch­a hoµn toµn s¸ng tá, nh­ng hÇu hÕt ®Òu chÊp nhËn lµ chóng t­¬ng t¸c víi c¸c thô thÓ ®Æc hiÖu. Sù t­¬ng t¸c nµy theo kiÓu ®éng häc, gièng nh­ mét c¬ chÊt (substrate) g©y nªn nh÷ng thay ®æi vÒ cÊu tróc trong ph©n tö enzym.

Mét c¸ch gi¶i thÝch kh¸c vÒ c¬ chÕ t¸c dông cña c¸c chÊt ®èi kh¸ng opioid lµ trong c¬ thÓ tån t¹i mét sè lo¹i thô thÓ opioid (µ, ĸ, δ, , ), mµ mçi chÊt ®èi kh¸ng opioid chØ cã thÓ t­¬ng t¸c víi lo¹i thô thÓ nµo nh¹y c¶m víi chÊt ®ã th«i. Nh­ vËy, thô thÓ nµo bÞ chÊt ®èi kh¸ng t­¬ng t¸c sÏ bÞ øc chÕ; cßn c¸c thô thÓ kh¸c vÉn h­ng phÊn.

Tõ dÉn chÊt 11-hydroxy-ceto-morphin ®· b¸n tæng hîp ®­îc naloxon, naltrexon. Naloxon ng¨n ngõa hoÆc lµm gi¶m c¸c t¸c dông øc chÕ cña morphin nh­ t¸c dông gi¶m ®au, øc chÕ trung t©m h« hÊp, t¸o bãn, co ®ång tö, h¹ huyÕt ¸p vµ gi¶m nhÞp tim (Maiski et al., 1982).

Trong ®a sè tr­êng hîp, t¸c dông ®èi kh¸ng cña naloxon lµ ®Æc hiÖu. Thuèc kh«ng thÓ hiÖn t¸c dông ®èi kh¸ng khi øc chÕ h« hÊp lµ do barbiturat hoÆc thuèc ngñ kh¸c. Naloxon cã kh¶ n¨ng ®èi kh¸ng c¶ víi c¸c chÊt trung gian vµ c¸c thô thÓ kh¸c nh­ thô thÓ dopamin, thô thÓ serotonin vµ thô thÓ adrenalin (dopaminergic receptor, serotoninergic receptor, adrenergic receptor). Paalzow (1974) trong nh÷ng thÝ nghiÖm víi morphin thÊy r»ng, t¸c dông ®èi khang cña pentazocin lµ do nh÷ng thay ®æi kho dù tr÷ noradrenalin ë trong n·o.

XÐt vÒ mÆt d­îc lý vµ ¸p dông l©m sµng, c¸c thuèc ®èi kh¸ng opioid cã lo¹i chØ cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid mµ kh«ng cã hoÆc chØ cã ho¹t tÝnh opioid kh«ng ®¸ng kÓ; cã lo¹i cã ho¹t tÝnh opioid, nh­ng ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid vÉn chiÕm chñ ®¹o; cã lo¹i ho¹t tÝnh opioid l¹i m¹nh h¬n ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid.

Trong sè 5 thuèc ®èi kh¸ng opioid ë b¶ng 1.8, chØ cã naloxon lµ kh«ng cã ho¹t tÝnh kiÓu opioid, cßn c¸c lo¹i kh¸c tuy cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid, nh­ng l¹i cã ho¹t tÝnh kiÓu opioid ë c¸c møc ®é kh¸c nhau.

***B¶ng 1.8. Ho¹t tÝnh kiÓu opioid cña mét sè thuèc ®èi kh¸ng opioid***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Thuèc ®èi kh¸ng opioid* | *Ho¹t tÝnh kiÓu opioid* | *Ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid* |
| Nalorphin  Naloxon  Levallorphan  Cyprenorphin  Cyclazocin | ≤1  0  0.8  10  40 | 1  10-30  3  35  4,5 |

**11.3. C¸c thuèc ®èi kh¸ng opioid chÝnh**

***11.3.1. Thuèc ®èi kh¸ng opioid kh«ng hoÆc cã Ýt ho¹t tÝnh opioid***

C¸c thuèc nµy cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid mµ kh«ng cã hoÆc cã ho¹t tÝnh opioid kh«ng ®¸ng kÓ. C¸c thuèc thuéc nhãm nµy cã khung c¬ b¶n lµ morphinan nh­ naloxon, naltrexon, nalmefen.

*Naloxon (nalone, narcan, narcon, narcanti, nafixone, kemal)*

Naloxon lµ chÊt b¸n tæng hîp cã thÓ coi nh­ cÊu tróc lµ khung morphinan víi cÇu epoxy ë C4-C5, 2 nhãm hydroxy ë vÞ trÝ 3 vµ 14, cã chøc ceton ë C6 vµ nèi víi N ë vÞ trÝ 17 lµ nhãm 2-propenyl hoÆc cßn gäi lµ nhãm allyl. Danh ph¸p hãa häc cã thÓ gäi lµ 4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(2-propenyl)-morphinan-6-on (h×nh 1.16).

Naloxon lµ chÊt cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid ®Æc hiÖu, c¹nh tranh víi c¸c thô thÓ opioid trong hÖ thÇn kinh trung ­¬ng. Cã ¸i lùc cao nhÊt víi thô thÓ µ vµ c¶ víi c¸c thô thÓ ĸ vµ δ (xem b¶ng 1.3). Kh¸c víi nhiÒu chÊt ®èi kh¸ng opioid nh­ levallorphan, nalorphin, naloxon Ýt hoÆc kh«ng cã ho¹t tÝnh chñ vËn opioid.

Khi dïng víi liÒu b×nh th­êng (0,4-2 mg, i.v) cho nh÷ng ng­êi gÇn ®©y kh«ng dïng opioid, naloxon Ýt hoÆc kh«ng cã t¸c dông d­îc lý. Ngay c¶ liÒu rÊt cao gÊp 10 lÇn còng kh«ng cã t¸c dông gi¶m ®au ®¸ng kÓ, chØ g©y ngñ l¬ m¬, mµ kh«ng g©y c¸c t¸c dông øc chÕ h« hÊp, rèi lo¹n t©m thÇn, thay ®æi vÒ tuÇn hoµn hoÆc co ®ång tö.

ë ng­êi bÖnh nhiÔm ®éc opioid, naloxon ®èi kh¸ng víi phÇn lín t¸c dông cña opioid nh­ t¨ng tÇn sè thë vµ t¨ng thÓ tÝch thë ra trong 1 phót, ph©n ¸p CO2 ®éng m¹ch gi¶m xuèng møc b×nh th­êng, gi¶m t¸c dông an thÇn g©y ngñ, huyÕt ¸p nÕu ®· bÞ gi¶m sÏ trë vÒ b×nh th­êng.

V× thêi gian t¸c dông cña naloxon ng¾n h¬n nhiÒu opioid, nªn t¸c dông cña opioid cã thÓ trë l¹i khi t¸c dông cña naloxon hÕt. Do ®ã cÇn theo dâi ®Ó cã thÓ ph¶i dïng c¸c liÒu naloxon lÆp l¹i. Naloxon kh«ng g©y quen thuèc vµ nghiÖn thuèc.

MÆc dï liÒu 0,4 mg naloxon HCl (s.c) cã thÓ g©y ra triÖu chøng cai thuèc ë ng­êi nghiÖn, nh­ng uèng naloxon th­êng Ýt g©y ra c¸c triÖu chøng cai thuèc, thËm chÝ uèng ®Õn liÒu 30 mg còng chØ g©y ra c¸c triÖu chøng cai nhÑ.

Naloxon ®­îc dïng khi bÞ nhiÔm ®éc cÊp opioid trõ levopropoxyphen (opioid tæng hîp dÉn chÊt diphenylpropylamin). Naloxon ®· tõng ®­îc dïng ®Ó chÈn ®o¸n nghiÖn opioid v× khi dïng cho ng­êi nghiÖn, triÖu chøng cai nghiÖn sÏ xuÊt hiÖn.

Naloxon hÊp thu ®­îc khi uèng, nh­ng bÞ chuyÓn hãa lÇn ®Çu qua gan rÊt m¹nh, nªn Ýt vµo ®­îc ®¹i tuÇn hoµn. Ph¶i uèng ®Õn 3g míi ®èi kh¸ng cã hiÖu qu¶ víi 50 mg heroin trong 24 giê.

Naloxon b¾t ®Çu cã t¸c dông ®èi kh¸ng opioid sau khi tiªm i.v ®­îc 1-2 phót vµ sau khi tiªm s.c hoÆc i.m ®­îc 2-5 phót. Thêi gian t¸c dông kÐo dµi 45 phót sau khi tiªm tÜnh m¹ch 0,4 mg cho ng­êi nÆng 70 kg. Tiªm b¾p t¸c dông kÐo dµi h¬n.

Sau khi tiªm, naloxon ph©n bè nhanh vµo c¸c m« vµ dÞch c¬ thÓ, nång ®é cao h¬n thÊy trong n·o, thËn, l¸ch, phæi, tim, c¬.

Naloxon bÞ chuyÓn hãa nhanh khi qua gan b»ng c¸ch liªn hîp víi acid glucuronic t¹o thµnh naloxon-3-glucuronid. Naloxon còng bÞ khö N-alkyl vµ khö nhãm 6-ceto, sau ®ã liªn hîp víi acid glucuronic.

Nöa ®êi th¶i trõ trong huyÕt t­¬ng lµ 30-81 phót ë ng­êi lín vµ 3 giê ë trÎ s¬ sinh. Kho¶ng 25-40% liÒu uèng hoÆc tiªm ®­îc th¶i trõ qua n­íc tiÓu trong 6 giê, 50% sau 24 giê vµ 60-70% sau 72 giê.

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

Naltrexon cã cÊu tróc t­¬ng tù naloxon, chØ kh¸c lµ thay cho nhãm allyl cña naloxon nèi víi N ë vÞ trÝ 17 lµ nhãm cyclopropylmethyl (h×nh 1.16).

Naltrexon lµ thuèc ®èi kh¸ng ®Æc hiÖu trªn thô thÓ opioid t­¬ng tù naloxon, nh­ng t¸c dông m¹nh h¬n 2-9 lÇn vµ thêi gian t¸c dông dµi h¬n, naltrexon m¹nh h¬n nalorphin 17 lÇn vÒ ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid.

Kh¸c nalorphin vµ levallorphan, naltrexon cã Ýt hoÆc kh«ng cã ho¹t tÝnh chñ vËn opioid. Trªn ng­êi gÇn ®©y kh«ng dïng opioid, naltrexon ë liÒu b×nh th­êng kh«ng hoÆc cã rÊt Ýt t¸c dông d­îc lý. Uèng liÒu 30-50 mg/ngµy, naltrexon cã t¸c dông gi¶m ®au kh«ng ®¸ng kÓ, chØ g©y ngñ nhÑ, kh«ng øc chÕ h« hÊp, kh«ng g©y lo¹n thÇn, kh«ng lµm thay ®æi huyÕt ¸p.

Trªn ng­êi tr­íc ®ã ®· bÞ nhiÔm ®éc opioid, naltrexon lµm gi¶m hoÆc phong bÕ hoµn toµn (nh­ng phôc håi ®­îc) c¸c t¸c dông d­îc lý cña opioid nh­ øc chÕ h« hÊp, co ®ång tö, s¶ng kho¸i, gi¶m ®au vµ nghiÖn thuèc, nh­ng lµm mÊt t¸c dông chñ quan nh­ g©y s¶ng kho¸i, gi¶m ®au, an thÇn nhiÒu h¬n lµ t¸c dông kh¸ch quan nh­ øc chÕ h« hÊp, co ®ång tö cña opioid. Naltrexon kh«ng g©y quen thuèc vµ nghiÖn thuèc.

ë ng­êi nghiÖn opioid (kÓ c¶ nghiÖn pentazocin), naltrexon thóc ®Èy xuÊt hiÖn héi chøng cai nghiÖn. V× thêi gian t¸c dông cña naltrexon cã thÓ ng¾n h¬n so víi nhiÒu opioid, nªn t¸c dông cña opioid cã thÓ trë l¹i khi hÕt t¸c dông cña naltrexon.

Ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid cña naltrexon m¹nh h¬n naloxon. CÇn ph¶i uèng naloxon tíi 3 g/ngµy míi cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid b»ng uèng naltrexon 30-50 mg/ngµy.

Còng nh­ naloxon, naltrexon ®èi kh¸ng c¹nh tranh trªn c¸c thô thÓ µ vµ c¶ c¸c thô thÓ ĸ vµ δ (xem b¶ng 1.3), nh­ng cã ¸i lùc ®èi kh¸ng m¹nh nhÊt trªn thô thÓ µ.

C¬ chÕ ®iÒu trÞ nghiÖn r­îu cña naltrexon mét phÇn lµ do r­îu kÝch thÝch sù gi¶i phãng c¸c peptid opioid néi sinh g©y ra s¶ng kho¸i. Naltrexon øc chÕ t¸c dông cña opioid néi sinh, lµm gi¶m høng thó víi r­îu, nªn ®­îc dïng ®iÒu trÞ nghiÖn r­îu. Naltrexon kh«ng g©y ph¶n øng kiÓu disulfiram khi uèng r­îu.

Ngoµi t¸c dông gi¶i ®éc opioid khi dïng qu¸ liÒu, naltrexon cßn ®­îc dïng ®Ó ®iÒu trÞ cñng cè sau cai nghiÖn opioid thµnh c«ng víi môc ®Ých ng¨n ngõa t¸i nghiÖn. §iÒu trÞ nghiÖn r­îu cïng víi liÖu ph¸p t©m lý còng cã môc ®Ých chèng t¸i nghiÖn sau khi ®· cai nghiÖn r­îu thµnh c«ng.

Naltrexon hÊp thu nhanh vµ gÇn nh­ hoµn toµn qua ®­êng tiªu hãa (96%), nh­ng chuyÓn hãa lÇn ®Çu qua gan rÊt m¹nh nªn sinh kh¶ dông cña thuèc chØ ®¹t 14-40%. Nång ®é ®Ønh ®¹t ®­îc sau khi uèng viªn nÐn lµ 1 giê, sau khi uèng dung dÞch lµ 30-40 phót. T¸c dông kh¸ng opioid thÊy râ trong vßng 6 giê, tèi ®a 12 giê vµ kÐo dµi 24 giê.

Nöa ®êi th¶i trõ cña naltrexon kho¶ng 4 giê, cña 6-beta-naltrexon, mét chÊt chuyÓn hãa cßn t¸c dông ®èi kh¸ng opioid lµ 13 giê nªn naltrexon cã t¸c dông kÐo dµi.

*Nalmefen (selincro, nalmetrene, incystene)*

Nalmefen cã khung c¬ b¶n morphinan, cÊu tróc t­¬ng tù naltrexon, chØ kh¸c ë vÞ trÝ 6 th× naltrexon lµ nhãm ceton, cßn nalmefen lµ nhãm methylen. Danh ph¸p hãa häc lµ 17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-methylen-morphinan-3,14-diol (h×nh 1.16).

Nalmefen lµ chÊt ®èi kh¸ng opioid míi t×m ra vµo nh÷ng n¨m ®Çu cña thËp niªn 1970. Nalmefen cã cÊu tróc vµ ho¹t tÝnh gièng chÊt ®èi kh¸ng opioid lµ naltrexon, th­êng ®­îc dïng ®Ó cai nghiÖn r­îu. Còng ®ang nghiªn cøu ®Ó ®iÒu trÞ c¸c lo¹i nghiÖn kh¸c nh­ nghiÖn cê b¹c, c¸ c­îc.

¦u ®iÓm cña nalmefen so víi naltrexon lµ nöa ®êi trong huyÕt t­¬ng dµi h¬n, sinh kh¶ dông khi uèng lín h¬n vµ ch­a thÊy ®éc tÝnh trªn gan phô thuéc liÒu.

Nalmefen cßn ®­îc dïng ®Ó lµm mÊt t¸c dông cña c¸c opioid m¹nh ®· ®­îc dïng trong phÉu thuËt víi liÒu cao.

Còng nh­ c¸c thuèc kh¸c thuéc lo¹i nµy, nalmefen cã thÓ g©y héi chøng cai nghiÖn cÊp ë bÖnh nh©n nghiÖn opioid.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| [Naloxone.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Naloxone.svg) | [Strukturformel von Naltrexon](https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Naltrexone_skeletal.svg) | [Nalmefene sceletal.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Nalmefene_sceletal.svg) |
| Naloxon | Naltrexon | Nalmefen |

***H×nh 1.16. C«ng thøc cÊu t¹o cña naloxon, naltrexon vµ nalmefen***

***11.3.2. Thuèc ®èi kh¸ng opioid ho¹t tÝnh kh¸ng opioid m¹nh h¬n ho¹t tÝnh opioid***

C¸c thuèc thuéc nhãm nµy cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid m¹nh h¬n ho¹t tÝnh opioid, nªn còng ®­îc dïng ­u tiªn ®Ó gi¶i ®éc cÊp opioid khi bÞ qu¸ liÒu opioid. Chóng cã khung cÊu tróc c¬ b¶n còng lµ khung morphinan. Cã thÓ nªu mét sè chÊt nh­ nalorphin, levallorphan, cuprenorphin, diprenorphin, buprenorphin, norcodein.

*Nalorphin (lethidrone, norphin, nalline)*

Nalorphin cã khung cÊu tróc c¬ b¶n lµ morphinan, cã d©y nèi ®«i ë C7-C8, cÇu epoxy ë C4-C5, 2 hydroxy ë C3 vµ C6, nèi víi N ë vÞ trÝ 17 lµ nhãm 2-propenyl. Danh ph¸p hãa häc lµ 7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(2-propenyl)-morphinan-3,6-diol (h×nh 1.17). Nalorphin cã cÊu tróc t­¬ng tù morphin, chØ thay nhãm methyl nèi víi N ë vÞ trÝ 17 b»ng nhãm allyl, nªn cßn gäi lµ N-allyl-nor-morphin.

Nalorphin võa cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid, võa cã ho¹t tÝnh opioid. Ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid lµ do t¸c ®éng m¹nh trªn thô thÓ µ; cßn ho¹t tÝnh opioid lµ do t¸c ®éng trªn thô thÓ ĸ1 vµ ĸ3, ®Æc biÖt t¸c ®éng m¹nh trªn thô thÓ ĸ3.

T¸c dông ®èi kh¸ng opioid tøc lµ lµm mÊt hoÆc lµm gi¶m t¸c dông do opioid g©y ra, nh­ øc chÕ h« hÊp, an thÇn, co ®ång tö, gi¶m c­¬ng kiÖn ruét, g©y n«n, chËm nhÞp tim, g©y s¶ng kho¸i; nh­ng l¹i ho¹t hãa c¸c thô thÓ kappa (ĸ), g©y ra ho¹t tÝnh opioid nh­ s¶ng kho¸i, lo ©u, ló lÉn, ¶o gi¸c; v× thÕ, hiÖn nay cßn Ýt dïng. Tuy nhiªn, nÕu bÞ nhiÔm ®éc cÊp opioid, th× nalorphin vÉn cã t¸c dông, ®Æc biÖt lµ suy h« hÊp, h«n mª do opioid. Nalorphin kh«ng cã t¸c dông khi suy h« hÊp, h«n mª do nhiÔm ®éc barbiturat hoÆc ªte, mµ cßn lµm cho trÇm träng thªm.

Nalorphin lµ chÊt ®èi kh¸ng opioid thø 2 ®­îc sö dông trong y häc lÇn ®Çu tiªn vµo n¨m 1954. Tr­íc ®ã, ®· ph¸t hiÖn ra chÊt N-allyl-nor-codein n¨m 1945. ChÊt nµy cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid kÐm h¬n nalorphin, nh­ng l¹i cã ho¹t tÝnh opioid m¹nh h¬n, nªn hiÖn nay kh«ng cßn ®­îc dïng n÷a. Sau nalorphin th× ®Õn naloxon (1960) vµ naltrexon (1963).

Khi bÞ nhiÔm ®éc cÊp opioid, tiªm i.v nalorphin ®­îc mÊy gi©y, c¸c hiÖn t­îng øc chÕ h« hÊp, gi¶m huyÕt ¸p, lo¹n nhÞp tim, mÊt ph¶n x¹, phôc håi dÇn vµ bÖnh nh©n tØnh l¹i. Kh¸c víi morphin, nalorphin kÝch thÝch h« hÊp, lµm t¨ng nhÞp thë, t¨ng thÓ tÝch thë. Nalorphin còng ®­îc dïng ®Ó phßng vµ ®iÒu trÞ trÎ s¬ sinh bÞ suy h« hÊp do mÑ dïng opioid.

Nalorphin ®­îc dïng ®Ó gi¶i ®éc cÊp opioid, ®Ó chÈn ®o¸n nghiÖn opioid. Còng ®­îc dïng ®Ó cai nghiÖn opioid b»ng t©m lý liÖu ph¸p kÕt hîp víi nalorphin.

*Levallorphan (lorfan, naloxifan, naloxiphan)*

Levallorphan cã khung c¬ b¶n morphinan (kh«ng cã cÇu epoxy gi÷a C4-C5 nh­ nalorphin) víi nhãm nèi víi N ë vÞ trÝ 17 lµ allyl vµ ë vÞ trÝ 3 cã nhãm hydroxy, nªn danh ph¸p hãa häc lµ 17-allyl-morphinan-3-ol. CÊu tróc cña levallorphan rÊt gièng levorphanol, chØ kh¸c lµ nhãm thÕ g¾n vµo N ë vÞ trÝ 17 cña levorphanol lµ methyl, cßn levallorphan lµ allyl, nªn cã thÓ gäi levallorphan lµ N-allyl-nor-morphinan.

Sù thay ®æi vÒ cÊu tróc tuy rÊt nhá, nh­ng ho¹t tÝnh l¹i thay ®æi lín. Levorphanol chñ yÕu cã ho¹t tÝnh opioid, nh­ng levallorphan võa cã ho¹t tÝnh gi¶m ®au nh­ c¸c opioid kh¸c, l¹i cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid.

T¸c dông ®èi kh¸ng opioid khi levallorphan t¸c ®éng lªn thô thÓ muy (µ), c¹nh tranh víi c¸c opioid kh¸c nh­ng l¹i kh«ng g©y ho¹t tÝnh opioid; do ®ã, lµm mÊt hoÆc gi¶m ho¹t tÝnh cña c¸c opioid kh¸c. Cßn khi levallorphan t¸c ®éng lªn thô thÓ kappa (ĸ) l¹i g©y ra ho¹t tÝnh opioid.

Levallorphan tr­íc ®©y th­êng ®­îc dïng ®Ó gi¶i ®éc c¸c opioid cã ho¹t ®éng néi t¹i (intrinsic activity) lín, v× c¹nh tranh víi thô thÓ muy (µ) g©y ®èi kh¸ng opioid, nh­ khi dïng qu¸ liÒu opioid trong phÉu thuËt. Còng dïng khi trÎ s¬ sinh bÞ øc chÕ h« hÊp do mÑ dïng opioid.

Levallorphan còng ®­îc dïng víi liÒu nhá phèi hîp víi opioid ®Ó lµm cho ho¹t tÝnh opioid t¨ng lªn do võa cã opioid t¸c ®éng lªn thô thÓ µ, l¹i võa cã levallorphan t¸c ®éng lªn thô thÓ ĸ. §ång thêi, levallorphan lµm gi¶m t¸c dông øc chÕ h« hÊp cña opioid. VÝ dô, tr­íc ®©y, rÊt hay phèi hîp levallorphan víi pethidin ®­îc mét chÕ phÈm gäi lµ pethilorphan. Nh­ng nay Ýt dïng v× ®· cã nh÷ng thuèc thay thÕ tèt h¬n.

*Cyprenorphin*

VÒ cÊu tróc, nÕu coi cyprenorphin lµ dÉn chÊt tõ khung morphinan th× ph¶i cã thªm nh÷ng thay ®æi sau: a/ Cã cÇu epoxy gi÷a C4-C5; b/ Cã nhãm hydroxy nèi víi C3; c/ Cã nhãm methoxy ë vÞ trÝ C6; d/ Cã cÇu endoetheno gi÷a C6 vµ C14; e/ Cã nhãm cyclopropylmethyl nèi víi N ë vÞ trÝ 17; f/ Cã nhãm 1-hydroxy-1-methylethyl nèi víi C7 (xem h×nh 1.17).

Cyprenorphin cã c«ng thøc cÊu t¹o rÊt gièng buprenorphin. ChØ cã 2 ®iÓm kh¸c nhau: a/ Buprenorphin cã nhãm hydroxy ë vÞ trÝ C14, cßn cyprenorphin th× kh«ng; b/ Buprenorphin cã nhãm 1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl nèi víi C7, cßn cyprenorphin lµ nhãm 1-hydroxy-1-methylethyl. Còng cã thÓ coi cyprenorphin thuéc dÉn chÊt oripavin.

Cyprenorphin cã ho¹t tÝnh c¶ chñ vËn c¶ ®èi kh¸ng ë thô thÓ opioid (agonist/antagonist) trong ®ã ho¹t tÝnh kh¸ng opioid m¹nh h¬n ho¹t tÝnh opioid. Khi bÞ nhiÔm ®éc c¸c opioid m¹nh, cyprenorphin lµ thuèc gi¶i ®éc, lµm ®¶o ng­îc t¸c dông cña opioid. Cyprenorphin còng cã thÓ ®­îc dïng víi t¸c dông gi¶m ®au nh­ mét opioid hoÆc ®Ó ®iÒu trÞ nghiÖn opioid, nhÊt lµ nghiÖn diprenorphin, nh­ng thuèc th­êng g©y ra khã chÞu vµ ¶o gi¸c nªn h¹n chÕ sö dông.

*Diprenorphin*

Diprenorphin cã c«ng thøc cÊu t¹o t­¬ng tù cyprenorphin, chØ kh¸c nhau ë cÇu néi (endo) gi÷a C6 vµ C14. CÇu néi ë cyprenorphin lµ endoetheno, cßn ë diprenorphin lµ endoethano.

NÕu coi diprenorphin lµ dÉn chÊt tõ khung c¬ b¶n lµ morphinan th× ph¶i cã thªm nh÷ng thay ®æi sau: a/ Cã cÇu epoxy gi÷a C4-C5; b/ Cã nhãm hydroxy nèi víi C3; c/ Cã nhãm methoxy ë vÞ trÝ C6; d/ Cã cÇu endoethano gi÷a C6 vµ C14; e/ Cã nhãm cyclopropylmethyl nèi víi N ë vÞ trÝ 17; f/ Cã nhãm 1-hydroxy-1-methylethyl nèi víi C7. Nhãm 1-hydroxy-1-methylethyl cã thÓ gäi lµ ,-dimethyl-methanol (xem h×nh 1.17).

Diprenorphin cã ho¹t tÝnh chñ vËn mét phÇn (partial agonist) yÕu, cßn chñ yÕu lµ mét ®èi kh¸ng opioid m¹nh ë tÊt c¶ c¸c thô thÓ muy (µ), kappa (ĸ) vµ delta (δ) (xem b¶ng 1.3). Th­êng dïng trong thó y ®Ó gi¶i ®éc c¸c opioid siªu m¹nh (super-potent-opioid) nh­ etorphin, carfentanyl lµ nh÷ng thuèc ®­îc dïng ®Ó an thÇn cho nh÷ng ®éng vËt lín nh­ voi, tª gi¸c, v× dïng c¸c opioid th«ng th­êng kh«ng thÓ g©y an thÇn cho nh÷ng ®éng vËt lín nµy. §èi víi c¸c con vËt nhá, th­êng vÉn dïng c¸c opioid th«ng th­êng vµ khi dïng qu¸ liÒu ®Ó gi¶i ®éc còng chØ cÇn dïng naloxon hoÆc naltrexon.

Diprenorphin lµ thuèc ®èi kh¸ng m¹nh nhÊt hiÖn cã trªn thÞ tr­êng, m¹nh gÊp hµng 100 lÇn ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng cña nalorphin vµ ®­îc dïng ®Ó gi¶i ®éc c¸c opioid siªu m¹nh mµ naloxon kh«ng cã hiÖu qu¶. V× vËy, kh«ng ®­îc dïng cho ng­êi c¸c opioid siªu m¹nh vµ tÊt nhiªn còng kh«ng ®­îc dïng diprenorphin cho ng­êi, v× liÒu dïng cho ng­êi qu¸ nhá, rÊt khã ®Ó cã thÓ sö dông ®óng, dÔ x¶y ra nguy c¬ dïng qu¸ liÒu dÉn ®Õn chÕt do øc chÕ h« hÊp.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| [Nalorphine.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Nalorphine.svg) | [Levallorphan.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Levallorphan.svg) | [Cyprenorphine structure.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Cyprenorphine_structure.svg) | [Diprenorphine.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Diprenorphine.svg) |
| Nalorphin | Levallorphan | Cyprenorphin | Diprenorphin |

***H×nh 1.17. C«ng thøc cÊu t¹o cña nalorphin, levallorphan, cyprenorphin, diprenorphin***

***11.3.3. Thuèc ®èi kh¸ng opioid ho¹t tÝnh opioid m¹nh h¬n ho¹t tÝnh kh¸ng opioid***

C¸c thuèc thuéc nhãm nµy cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid, nh­ng ho¹t tÝnh kh¸ng opioid yÕu h¬n ho¹t tÝnh opioid. C¸c thuèc nµy th­êng kh«ng ®­îc dïng ®Ó gi¶i ®éc cÊp khi dïng qu¸ liÒu opioid mµ chñ yÕu ®­îc dïng víi ho¹t tÝnh opioid ®Ó gi¶m ®au, v× chóng cã mét sè ­u ®iÓm h¬n c¸c opioid ®¬n thuÇn, kh«ng cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid. Chóng cã khung cÊu tróc c¬ b¶n lµ khung benzazocin, nh­ng còng cã thÓ coi nh­ thuéc khung benzomorphan. Cã thÓ nªu mét sè chÊt nh­ cyclazocin, pentazocin, phenazocin.

*Pentazocin (fortral, sosegan, talwin)*

C«ng thøc cÊu t¹o cña pentazocin ®· ®­îc tr×nh bµy ë h×nh 1.7 môc 2.3.2 coi khung c¬ b¶n cña pentazocin lµ benzomorphan, nh­ng c¸c nhãm thÕ ®­îc tr×nh bµy theo c¸ch ®¸nh sè cña morphin. NÕu ®¸nh sè theo khung benzomorphan th× danh ph¸p hãa häc quèc tÕ lµ 2-dimethylallyl-5,9-dimethyl-2’-hydroxybenzomorphan. Pentazocin còng cã thÓ coi nh­ thuéc khung c¬ b¶n lµ benzazocin vµ khi ®ã danh ph¸p hãa häc quèc tÕ còng kh¸c.

Pentazocin cã 2 ®ång ph©n quang häc (enantiomer). D¹ng vßng 6 c¹nh cã N ë phÝa tr­íc trang giÊy gäi lµ (R)-pentazocin; ë phÝa sau trang giÊy gäi lµ (S)-pentazocin (xem h×nh 1.18).

Pentazocin cã c¶ 2 ho¹t tÝnh chñ vËn vµ ®èi kh¸ng opioid; trong ®ã, ho¹t tÝnh chñ vËn rÊt m¹nh, cßn ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng rÊt yÕu. D¹ng (R) cã ho¹t tÝnh chñ vËn opioid do t¸c ®éng trªn thô thÓ kappa 1 (ĸ1) g©y ra ho¹t tÝnh opioid nh­ gi¶m ®au, an thÇn, øc chÕ h« hÊp; d¹ng (S) cã ¸i lùc rÊt kÐm víi thô thÓ opioid.

Pentazocin liÒu tiªm 30 mg hoÆc uèng liÒu 90-100 mg cã t¸c dông t­¬ng ®­¬ng 10 mg morphin tiªm b¾p hoÆc 75-100 mg pethidin. LiÒu cao 60-90 mg (tiªm) g©y khã chÞu vµ lo¹n t©m thÇn t­¬ng tù nalorphin, cã lÏ do ho¹t hãa thô thÓ kappa (ĸ) vµ kh¾c phôc ®­îc b»ng c¸ch tiªm naloxon.

Pentazocin ®­îc dïng ®Ó gi¶m ®au ë ng­êi bÞ ®au kÐo dµi, ®au d÷ déi, ®au sau phÉu thuËt, nhåi m¸u c¬ tim, c¬n sái thËn, sái mËt vµ sî nghiÖn khi dïng opioid kh¸c. MÆc dï pentazocin còng g©y nghiÖn, nh­ng nguy c¬ nghiÖn thÊp h¬n trong nh÷ng hoµn c¶nh t­¬ng tù. Dïng uèng, nguy c¬ nghiÖn cßn thÊp h¬n n÷a.

§Ó gi¶i ®éc khi qu¸ liÒu pentazocin, dïng naloxon cã hiÖu qu¶ tèt. ChÕ phÈm Talwin NX gåm pentazocin vµ naloxon gióp gi¶m t¸c dông phô øc chÕ h« hÊp cña pentazocin. ChÕ phÈm Talacen lµ pentazocin phèi hîp víi paracetamol.

Pentazocin lµ chÊt ®èi kh¸ng opioid yÕu. LiÒu tiªm thÊp (20 mg) øc chÕ h« hÊp b»ng 10 mg morphin, nh­ng t¨ng liÒu lªn 30 mg hoÆc h¬n, kh«ng g©y øc chÕ h« hÊp t¨ng theo tû lÖ t¨ng liÒu. Pentazocin kh«ng cã t¸c dông ®èi kh¸ng t¸c dông øc chÕ h« hÊp cña morphin. Nh­ng khi dïng cho bÖnh nh©n nghiÖn opioid sÏ g©y c¸c triÖu chøng cai nghiÖn. Pentazocin lµm gi¶m t¸c dông gi¶m ®au cña c¸c opioid. §ã lµ nh÷ng b»ng chøng vÒ ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid cña pentazocin.

*Phenazocin (prinadol, narphen)*

C«ng thøc cÊu t¹o cña phenazocin ®· ®­îc tr×nh bµy ë h×nh 1.7 môc 2.3.2. Nh×n vµo h×nh 1.18, thÊy râ, phenazocin chØ kh¸c pentazocin ë chç, nhãm thÕ g¾n vµo N cña pentazocin lµ dimethylallyl, cßn phenazocin lµ phenylethyl. Phenazocin cã thÓ xÕp vµo hä benzomorphan hoÆc hä benzazocin.

Phenazocin cã t¸c dông t­¬ng tù pentazocin, nh­ng ho¹t tÝnh opioid m¹nh h¬n 30-40 lÇn, cßn ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid l¹i yÕu h¬n nhiÒu so víi pentazocin. T¸c dông gi¶m ®au cña phenazocin m¹nh gÊp 7-8 lÇn morphin vµ m¹nh h¬n nhiÒu so víi c¸c thuèc kh¸c trong hä benzomorphan, cã lÏ do sù cã mÆt cña nhãm thÕ N-ethylphenyl lµm cho tû sè liªn kÕt trªn c¸c thô thÓ µ/ĸ thuËn lîi h¬n.

Phenazocin kh«ng g©y co th¾t c¬ vßng Oddi nªn thÝch hîp h¬n morphin trong ®iÒu trÞ ®au mËt vµ ®au tôy.

*Cyclazocin (ciclazocin)*

Cyclazocin thuéc dÉn chÊt benzomorphan, hä hµng víi pentazocin, chØ kh¸c pentazocin ë nhãm thÕ liªn kÕt víi N lµ cyclopropylmethyl; cßn pentazocin lµ dimethylallyl. Còng cã thÓ coi pentazocin thuéc dÉn chÊt benzazocin.

Cyclazocin lµ opioid hçn hîp võa chñ vËn, võa ®èi kh¸ng, cã liªn quan víi dezocin, pentazocin vµ phenazocin, nh­ng ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng m¹nh h¬n.

Cyclazocin lµ chÊt chñ vËn cña thô thÓ kappa (ĸ) opioid vµ chñ vËn mét phÇn (partial agonist) cña thô thÓ muy (µ) vµ còng cã ¸i lùc cao víi thô thÓ delta (δ) opioid.

Trong nh÷ng n¨m 1960 vµ 1970, ®· nghiªn cøu dïng cyclazocin ®Ó ®iÒu trÞ ®au, nh­ng cã trë ng¹i lµ thuèc g©y lo¹n t©m thÇn, khã chÞu vµ ¶o gi¸c ngay ë liÒu g©y t¸c dông gi¶m ®au.

Cyclazocin cã t¸c dông kÐo dµi vµ dïng ®­îc theo ®­êng uèng, nªn còng ®· nghiªn cøu dïng cai nghiÖn opioid. Tuy nhiªn, dïng liÒu lín vµ kÐo dµi còng cã thÓ g©y ra nghiÖn. Khi ®ã, ngõng thuèc còng g©y ra héi chøng cai nghiÖn ®Æc tr­ng.

Cyclazocin còng tõng ®­îc dïng lµm thuèc ®èi kh¸ng c¹nh tranh trªn thô thÓ muy (µ) ®Ó ®iÒu trÞ ngé ®éc do qu¸ liÒu opioid cho ®Õn khi ph¸t minh ra thuèc ®èi kh¸ng ®Æc hiÖu lµ naloxon.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| [Pentazocine-racemate2DCSD.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Pentazocine-racemate2DCSD.svg) | [Phenazocine2DCSD.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Phenazocine2DCSD.svg) | [Cyclazocine structure.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Cyclazocine_structure.svg) |
| Pentazocin | Phenazocin | Cyclazocin |

***H×nh 1.18. C«ng thøc cÊu t¹o cña pentazocin, phenazocin vµ cyclazocin,***

***11.3.4. C¸c thuèc kh¸c ®èi kh¸ng opioid***

Cßn mét sè thuèc ®èi kh¸ng opioid kh¸c võa cã ho¹t tÝnh opioid võa cã ho¹t tÝnh ®èi kh¸ng opioid (mixed agonist/antagonist); trong ®ã, lo¹i t¸c dông chñ vËn opioid m¹nh h¬n lo¹i ®èi kh¸ng opioid cã thÓ kÓ nh­ nalbuphin, dezocin vµ buprenorphin.

C¸c thuèc trªn hiÖn th­êng ®­îc dïng víi ho¹t tÝnh chñ vËn opioid (quan träng nhÊt lµ c¸c t¸c dông gi¶m ®au, an thÇn, s¶ng kho¸i, øc chÕ h« hÊp). LiÒu tiªm cã t¸c dông gi¶m ®au víi c­êng ®é vµ thêi gian t­¬ng ®­¬ng 10 mg morphin cña nalbuphin lµ 10-20 mg; cña dezocin lµ 10 mg, cña buprenorphin lµ 0,4 mg. Nh­ vËy, buprenorphin cã t¸c dông m¹nh gÊp 25-50 lÇn morphin.

Tr­íc ®©y, c¸c chÊt trªn vÉn ®­îc dïng víi t¸c dông ®èi kh¸ng opioid, ®Ó gi¶i ®éc khi bÞ nhiÔm ®éc do liÒu cao opioid. Nh­ng nay Ýt dïng do ®· cã thuèc ®iÒu trÞ ®Æc hiÖu lµ naloxon, naltrexon. Còng ®­îc dïng ®Ó kiÓm tra ng­êi nghiÖn, v× khi dïng thuèc cho nh÷ng ng­êi nghiÖn sÏ xuÊt hiÖn c¸c triÖu chøng cai nghiÖn.

CHƯƠNG III

THUỐC GIẢM ĐAU PHI OPIOID

(THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG GÂY NGỦ)

1. TÊN 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 còn. Nhiều thuốc có biểu hiện giảm đau, nhưng không xếp vào loại thuốc giảm đau như:

* Thuốc mê 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.

Các thuốc trên, trong những tình huống nhất định, rõ ràng có 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 đã 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. **Thuốc giảm đau không gây ngủ**

Thuốc giảm đau không gây ngủ (Nonnarcotic analgesic) là thuốc có tác dụng giảm đau, nhưng không gây sảng 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. **Thuốc giảm đau phi opioid**

Tên “Thuốc giảm đau không gây ngủ” thực ra không thật chính xác, vì có thuốc có tác dụng giảm đau mà cũng không gây ngủ như nhiều thuốc trong “Thuốc giảm đau hỗ trợ” đã nêu ở trên. Vì 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? Vì dùng chữ “phi” sẽ dễ dàng hiểu là “*không phải*”, đúng với nội dung của thuật ngữ. Nếu dùng chữ “không” dễ hiểu là “*không có*”, không đúng với nội dung của thuật ngữ. Cũng như “Non-Euclidean geometry” phải dịch là “Hình học phi Euclide” tức là môn hình học này *không phải* là hình học Euclide, chứ nếu dịch là “Hình học không Euclide” dễ hiểu là môn hình học *không có* Euclide thì 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, dipyrocetyl, benorilat, diflunisal, guacetisal.
2. Dẫn chất pyrazolon như: phenazon, natri metamizol (analgin), aminophenazon, propyphenazon, nifenazon.
3. Dẫn chất anilid như: paracetamol, phenacetin, bucetin, 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 khác (gồm phenylacetic, heterocycloacetic) như: diclofenac, alclofenac, ibufenac, etodolac, fentiazac, tolmetin, ketorolac.
7. Dẫn chất arylpropanoic (gồm phenylpropanoic, heterocyclopropanoic) như: ibuprofen, naproxen, ketoprofen, pirprofen, 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. **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, bucetin, propacetamol không có tác dụng chống viêm. Nếu gọi chúng là “Thuốc giảm đau phi opioid” thì đúng; còn nếu gọi chúng là “Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm” thì sai. Cần chú ý để tránh nhầm lẫn.

* 1. **Thuốc chống viêm phi steroid**

Vì viêm sinh ra sốt và đau nên các “Thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm” có thể được gọi là “Thuốc chống viêm” vì nếu chống được viêm rồi thì sốt và đau cũng mất. Nhưng thuốc chống viêm có loại có nguồn gốc từ vỏ 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 đã trình 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 chú ý phân biệt.

* 1. **Thuốc chống viêm trị thấp khớp phi steroid**

Thuốc chống viêm phi steroid đã trình bày ở mục 1.4 có 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, vì nếu muốn có tác dụng chữa thấp khớp phải dùng liều cao và dễ gây 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. **Thuốc giảm đau hạ sốt**

Như trên đã trình bày, có 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, bucetin 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 chú:***

Vì tên gọi của các nhóm thuốc thuộc chương 3 này khá phức tạp và dễ nhầm lẫn, đặc biệt là hiện nay, cán bộ y tế còn dùng 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 trình bày trong y văn.

*a/ Thuốc giảm đau phi opioid (Nonopioid analgesic)*

Tên gọi này bao gồm tất cả các thuốc đã liệt kê thuộc mục 1.2 ở trên 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. Nói cách khác, “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*. Không dùng 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/ Các 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”.

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

Cách đây 2400 năm, Hypocrat đã dùng vỏ và lá của cây *Salix alba* L. để làm thuốc chữa đau nhức. Cây *Salix alba* L. là một loại cây “Liễu” (willow) cùng chi và giống cây “Liễu” *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 đã 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 rét. Stone lý luận rằng, cây 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 đắng từ vỏ cây liễu. Ông gọi là salicin vì tên khoa học của cây này là *Salix alba* và đã 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, vì thế, 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 đã 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 không dùng nữa. Đến nay, phenacetin còn 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 asprin ức chế sự tổng hợp prostaglandin (PG) và đã xây dựng nên một thuyết mới giải thích cơ chế tác dụng của của các thuốc giảm đau chống viêm tương tự như aspirin.

1. 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; còn thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm có cả 3 tác dụng là giảm đau hạ sốt chống viêm, ngoài ra, nhiều thuốc còn có tác dụng ức chế kết tụ tiểu cầu. Nhóm thuốc này thường gọi là thuốc chống viêm phi steroid.

* 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 vì các thuốc thuộc nhóm này không có 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 trình bày ở “Phần 2. Thuốc chống viêm”.

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

* 1. **Thuốc giảm đau hạ sốt phi opioid**

Nhóm thuốc này có tác dụng giảm đau, hạ sốt và không có cấu trúc steroid, lại cũng 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 –NH2 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 –NH2 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 trình bày các 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, vì 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 –NH2 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 vì 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 còn hoạt tính. Chính nhờ nghiên cứu này, đã phát minh ra paracetamol.

Ngay sau khi ra đời, phenacetin được sử dụng rất rộng rãi 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 kéo dài 4 giờ. Thể tích phân bố (distribution volume) là Vd=1-2,1 L/kg Chất chuyển hóa chính ban đầu của phenacetin là paracetamol vẫn còn tác dụng. Nửa đời trong huyết tương ngắn, chỉ là 0,7-1,25 giờ vì 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 hãng sản xuất, mỗi hãng lại đặt một tên khác; vì vậy, có 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…) thì phải có hàng nghìn tên biệt dược có paracetamol.

*Dược lý và cơ chế tác dụng*

Paracetamol là chất chuyển hóa còn hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau-hạ sốt hữu hiệu, có thể thay thế aspirin. Nhưng khác với aspirin, paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, paracetamol có 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 bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giãn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên.

Paracetamol có 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; còn đau nhiều ở các cơ quan cơ trơn trong nội tạng thì không có tác 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 có chống chỉ định dùng salicylat hoặc các thuốc CVPS khác, như người bị hen, người có tiền sử loét dạ dày tá tràng và trẻ em.

Paracetamol không có 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 có thể chuyển thành một chất chuyển hóa độc là N-acetyl-p-benzoquinonimin (NAPQI). NAPQI là một chất trung gian có 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, vì 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 có 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 có thể gây độc gan, gây tổn thương gan được trình bày ở hình 3.16. Đã xác 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 vòng 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 đã 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, còn của bucetin 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, đã bị bỏ không dùng từ năm 1986 vì 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, còn 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 GĐPO 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.

|  |  |
| --- | --- |
| ***Tên thuốc*** | ***Công thức hóa học*** |
| *Acetanilid* | [Description: Acetanilide](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Acetanilide.png) |
| *Phenacetin* | [Description: Phenacetin.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Phenacetin.svg) |
| *Paracetamol* | [Description: N-Acetyl-p-aminophenol.svg](https://vi.wikipedia.org/wiki/T%E1%BA%ADp_tin:N-Acetyl-p-aminophenol.svg) |
| *Bucetin* | [Description: Bucetin.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Bucetin.svg) |
| *Propacetamol* | [Description: Propacetamol-2d-skeletal.png](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Propacetamol-2d-skeletal.png) |

***Hình 1.19. Cấu trúc một số thuốc GĐPO dẫn chất anilid***

* 1. **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, Idarelax

Floctafenin có cấu truc cơ bản là acid benzoic, trong đó nhóm acid ester hóa với 1 alcol, còn ở vị trí 2 nối với gốc quinolinyl qua một nhóm amin. Danh pháp hóa học là 2-[[8-(trifluoromethyl)-4-quinolinyl]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, còn tác 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 µg/ml sau 1 giờ. Nửa đời thải trừ khoảng 6 giờ.

Acid floctafenic bị oxy hóa thành acid hydroxyfloctafenic, rồi liên 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 mồ 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 huyêt 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 không dùng.

***Viminol***

*Biệt dược*: Dividol, Diviminol

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

Viminol có tác dụng giảm đau và cả tác dụng giảm ho, an thần và gây sảng 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 µ-opioid, tác dụng giảm đau gấp 5,5 lần morphin. Còn đồng phân 1S-(S,S)-disecbutyl là một chất đối kháng opioid.

Bình 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 nhân phenyl bằng –CF3 sẽ được một chất có tác dụng giảm đau gấp đôi viminol, còn độc tính lại chỉ còn một nửa, khi thí nghiệm trên động vật.

Một nghiên cứu thay nhân pyrrol (vòng 5 cạnh có N và 2 nối đôi) bằng nhân pyrrolidon (vòng 5 cạnh bão hòa có N và thêm 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, trình 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 thông qua cho phép dùng 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 tâm 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 thông qua cho phép 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, nên 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, Penthrox

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. Vì thế, hiện không còn 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.

***Các nabiximol (Sativex)***

Các nabiximol là loại cao tinh chế và chuẩn hóa chiết từ ngọn hoa cái cây gai dầu *Cannabis sativa* L., thành phần chủ yếu là các 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, tình 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, hãng thuốc GW và Bayer đã 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 đã được xuất đến 28 nước trên thế giới. Nhưng tháng 3-2010 còn 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 Pháp.

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

|  |  |
| --- | --- |
| ***Tên thuốc*** | ***Công thức hóa học*** |
| *Floctafenin* | [Floctafenine.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Floctafenine.svg) |
| *Nefopam* | [Nefopam2DACS.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Nefopam2DACS.svg) |
| *Glafenin* | [Glafenine.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Glafenine.svg) |
| *Flupirtin* | [Flupirtine.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Flupirtine.svg) |
| *Rimazolium* | [Rimazolium.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Rimazolium.svg) |
| *Viminol* | [Viminol2DACS.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Viminol2DACS.svg) |
| *Ziconotid* | 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 |
| *Methoxyfluran* | [Methoxyflurane.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Methoxyflurane.svg) |
| *Nabiximols* | *Tetrahydrocannabinol*[Tetrahydrocannabinol.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Tetrahydrocannabinol.svg)  *Cannabidiol*  [Cannabidiol.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Cannabidiol.svg) |

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