

Bài 7: THUỐC TÊ

MỤC TIÊU HỢC TẬP: Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày đượ cơ chế tác dụng và tác dụng của thuốc tê
2. Phân tích đượ những tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc tê
3. Phân biệt đượ đặc điểm tác dụng của cocain, procain, lidocain, bupivacain và ethylchlorid.

1. TÍNH CHẤT CHUNG CỦA THUỐC TÊ

1.1. Định nghĩa

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

Carl Koller (1884) dùng dung dịch cocain để gây tê giác mạc, mở đầu thời kỳ của các thuốc tê. Ngày nay, vì tính chất độc và gây nghiện của thuốc, cocain đã dần dần bị bỏ. Với việc tìm ra procain (novocaine), Einhorn (1904) đã mở đầu thời kỳ thứ hai, rất quan trọng vì dùng tiêm để gây tê.

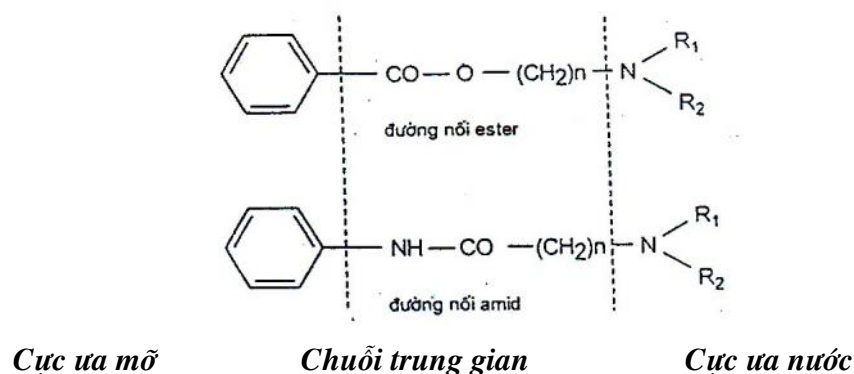
1.2. Đặc điểm của thuốc tê tốt

Nhiều thuốc có tác dụng gây tê, nhưng một thuốc tê tốt cần đạt đượ các tiêu chuẩn sau:

- Ngăn cản hoàn toàn và đặc hiệu sự dẫn truyền cảm giác.
- Sau tác dụng của thuốc, chức phận thần kinh đượ hồi phục hoàn toàn.
- Thời gian khởi tê ngắn, thời gian tác dụng thích hợp (thường là khoảng 60 phút).
- Không độc, không kích thích mô và không gây dị ứng.
- Tan trong nước, vững bền dưới dạng dung dịch, khử khuẩn xong vẫn còn hoạt tính.

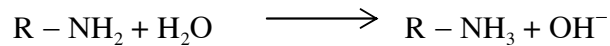
1.3. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Các thuốc tê đều có cấu trúc gần giống nhau, tương tự lidocain, gồm ba phần chính: cực ưa mỡ, cực ưa nước và chuỗi trung gian:



- Cục ưa mỡ là nhân thơm, có ảnh hưởng đến sự khuếch tán và hiệu lực của tác dụng gây tê. Tính ưa mỡ làm tăng ái lực của thuốc với receptor nên làm tăng cường độ tê; đồng thời làm chậm thủy phân của các esterase nên làm kéo dài thời gian tê. Tuy nhiên, độc tính của thuốc lại tăng.

- Cục ưa nước là nhóm amin bậc 3 ($-N^+$) hoặc bậc 2 ($-NH-$) quy định tính tan trong nước và sự ion hóa của thuốc. Nhóm amin là chất nhận H^+ theo phản ứng:



- Chuỗi trung gian: có 4-6 nguyên tử (dài 6-9nm) ảnh hưởng đến độc tính của thuốc, chuyển hóa và thời gian tác dụng của thuốc. Ngoài giới hạn đó, tác dụng sẽ kém dần. Trong chuỗi này có thể có:

. Nhóm mang đường nối ester ($-COO-$, như procain) bị thủy phân nhanh ở gan và máu do các esterase, nên có thời gian tác dụng ngắn.

. Nhóm mang đường nối amid ($-NH-CO-$, như lidocain), khó bị thủy phân, tác dụng dài.

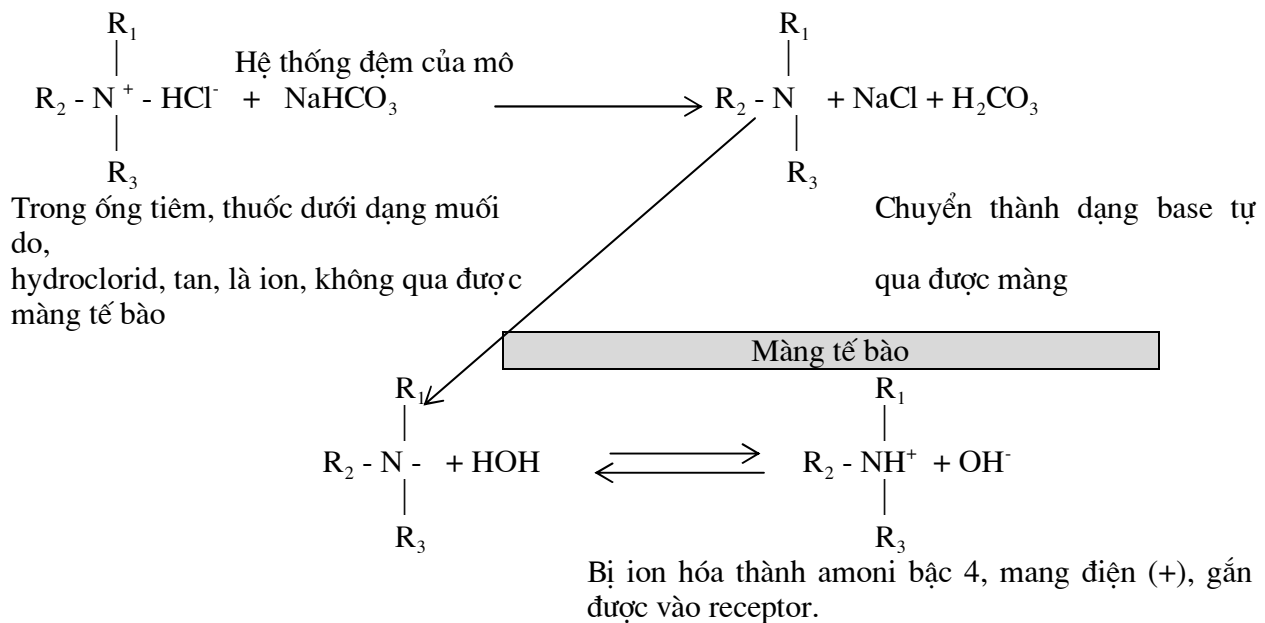
1.4. Cơ chế tác dụng

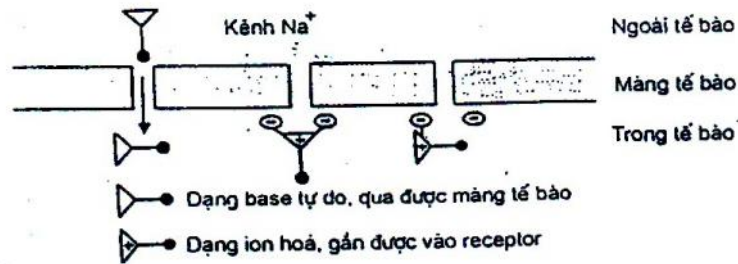
Các thuốc tê tổng hợp làm giảm tính thấm của màng tế bào với Na^+ do gắn vào receptor của kênh Na^+ ở mặt trong của màng, khác với các độc tố thiên nhiên như tetrodotoxin gắn ở mặt ngoài của kênh. Như vậy, thuốc tê có tác dụng làm "ổn định màng", ngăn cản Na^+ đi vào tế bào, làm tế bào không khử cực được.

Ngoài ra, thuốc tê còn làm giảm tần số phóng xung tác của các sợi cảm giác.

Hầu hết các thuốc tê đều có pKa là 8,0 - 9,0, vì vậy, ở pH của dịch cơ thể đều phân lớn ở dạng cation, là dạng có hoạt tính gắn vào được receptor, nhưng lại không qua được màng tế bào nên không có tác dụng, vì receptor của thuốc tê nằm ở mặt trong màng tế bào.

Quá trình thâm nhập qua màng tế bào để tới được receptor diễn biến như sơ đồ:





Hình 7.1. Quá trình thâm nhập của thuốc tê qua màng tế bào để gắn vào receptor

Thuốc tê ít có hiệu quả ở mô nhiễm khuẩn vì ở đó pH thấp nên chỉ có tỷ lệ rất thấp thuốc tê qua được màng.

Muốn làm tê nhanh thì cần tăng nồng độ của thuốc. Nhưng khi đó sẽ có hại cho mô và dễ dẫn tới nhiễm độc toàn thân, cho nên trong thực hành, cần chọn nồng độ tối ưu.

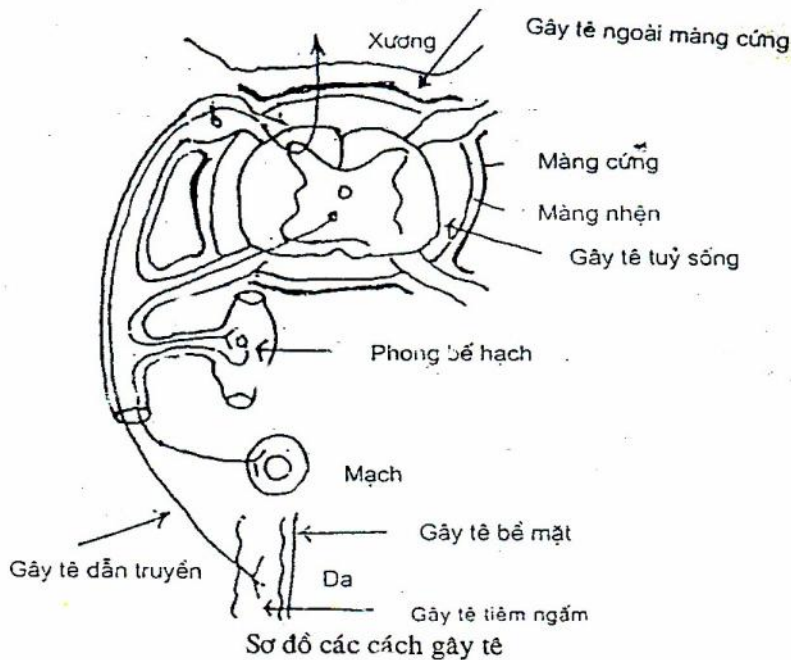
1.5. Tác dụng dược lý

1.5.1. Tác dụng tại chỗ:

Thuốc tê tác dụng trên tất cả các sợi thần kinh trung ương (cảm giác, vận động) và thần kinh thực vật, lần lượt từ sợi bé đến sợi to tùy theo nồng độ của thuốc. Thứ tự mất cảm giác là đau, lạnh, nóng, xúc giác nông, rồi đến xúc giác sâu. Khi hết thuốc, tác dụng hồi phục theo chiều ngược lại.

Tùy theo mục đích lâm sàng mà sử dụng các đường đưa thuốc khác nhau:

- Gây tê bề mặt: bôi hoặc thấm thuốc tại chỗ (0,4 -4%).
- Gây tê thâm nhiễm = tiêm dưới da để thuốc ngấm được vào tận cùng thần kinh (dung dịch 0,1 - 1%).
- Gây tê dẫn truyền: tiêm thuốc vào cạnh đường dẫn truyền của thần kinh (gây tê thân thần kinh, phong tỏa hạch, gây tê ngoài màng cứng, gây tê tuỷ sống (xem sơ đồ)).



1.5.2. Tác dụng toàn thân

Chỉ xuất hiện khi thuốc tê thấm được vào vòng tuần hoàn với nồng độ hiệu dụng:

- Tác dụng ức chế thần kinh trung ương xuất hiện sớm nhất với trung tâm ức chế nên gây các dấu hiệu kích thích: bồn chồn, lo âu, run cơ, cơn co gật (điều trị bằng diazepam), mất định hướng.
- Ức chế dẫn truyền thần kinh- cơ gây nhược cơ, liệt hô hấp.
- Làm giãn cơ trơn do tác dụng liệt hạch và tác dụng trực tiếp trên cơ trơn.
- Trên tim - mạch: do tác dụng làm “ổn định màng”, thuốc tê làm giảm tính kích thích, giảm dẫn truyền và giảm lực co bóp của cơ tim. Có thể gây loạn nhịp, thậm chí rung tâm thất.
- Trên mạch, hầu hết gây giãn mạch, hạ huyết áp (trừ cocain).
- Trên máu: liều cao (trên 10 mg/ kg) prilocain tích tụ chất chuyển hóa O - toluidin gây oxy hóa, biến Hb thành metHb.

1.6. Tác dụng không mong muốn và độc tính

1.6.1. Loại tác dụng do thuốc ngấm vào vòng tuần hoàn với nồng độ cao, gây những biểu hiện thần kinh (buồn nôn, nôn, mất định hướng, động tác gật rung, liệt hô hấp), hoặc tim mạch (rối loạn dẫn truyền, bloc nhĩ thất...).

1.6.2. Loại tác dụng đặc hiệu, liên quan đến kỹ thuật gây tê: hạ huyết áp, ngừng hô hấp do gây tê tuỷ sống, tổn thương thần kinh do kim tiêm đâm phải hoặc do thuốc chèn ép.

1.6.3. Loại phản ứng quá mẫn hay dị ứng phụ thuộc vào từng cá thể. Thường gặp với các dẫn xuất có thay thế ở vị trí para của nhân thơm (ester của acid para aminobenzoic), loại đường nối ester (procain). Rất ít gặp với loại có đường nối amid (lidocain).

1.7. Dược động học

Các thuốc tê đều là base yếu, ít tan trong nước, nhưng khi kết hợp với acid (như HCl) sẽ cho các muối rất tan và hoàn toàn ổn định (dung dịch có pH acid).

Không thấm qua da lành. Các thuốc tê tổng hợp khó thấm qua niêm mạc. Giải hóa và thải trừ phụ thuộc chủ yếu vào cấu trúc. Các thuốc tê có chức amid (như lidocain) hoặc chức ether (—O—), (như quinisocain) chỉ bị chuyển hoá rất ít ở gan bởi cyt P₄₅₀, phần lớn thải trừ nguyên chất qua thận. Tốc độ chuyển hoá từ nhanh đến chậm là prilocain >etidocain>lidocain>mepivacain>bupivacain. Ở người bình thường, t/2 của lidocain là 1,8 giờ; ở người suy gan nặng có thể tới >6giờ. Các thuốc tê có chức ester (procain) bị thủy phân bởi các esterase của cả gan và huyết tương, nên giải hóa và mất tác dụng nhanh, t/2 với procain chỉ khoảng 1 phút.

Loại ester bị chuyển hoá thành para amino benzoic acid (PABA) nên dễ gây dị ứng. Còn loại amid không bị chuyển thành PABA nên rất hiếm gây dị ứng.

1.8. Tương tác thuốc

- Để khắc phục tác dụng gây giãn mạch của thuốc tê (trừ cocain gây co mạch), thường phối hợp với adrenalin, nhất là khi gây tê thâm nhiễm. Adrenalin làm co mạch, có tác dụng ngăn cản sự ngấm thuốc tê vào tuần hoàn chung và kéo dài được thời gian gây tê.
- Các thuốc làm tăng tác dụng của thuốc tê: các thuốc giảm đau loại morphin, các thuốc an thần kinh (clopromazin).
- Các thuốc dễ làm tăng độc tính của thuốc tê: quinidin, thuốc phong toả β adrenergic (làm rối loạn dẫn truyền cơ tim).
- Thuốc tê hiệp đồng với tác dụng của cura. Sulfamid đối kháng 2 chiều với các thuốc tê dẫn xuất từ acid para amino benzoic (như procain).

1.9. Áp dụng lâm sàng

1.9.1. Chỉ định

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

1.9.2. Chống chỉ định

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

1.9.3. Thận trọng khi dùng thuốc

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

2. CÁC LOẠI THUỐC TÊ THƯỜNG DÙNG

2.1. Cocain

Bảng A-nghiện. Vì vậy ngày càng ít dùng.

Là thuốc tê duy nhất có nguồn gốc thực vật (lá cây Erythroxylon coca) có nhiều ở Nam Mỹ.

2.1.1. Tác dụng

- Gây tê: thấm qua được niêm mạc, dùng trong tai mũi họng (dung dịch 10 -20%) hoặc khoa mắt (dung dịch 1-2%).
- Trên thần kinh trung ương: gây kích thích, sáng khoái, ảo giác, giảm mệt mỏi (dễ gây nghiện). Liều cao gây run chi và co giật.
- Trên thần kinh thực vật: cường giao cảm gián tiếp do ngăn cản tái thu hồi noradrenalin ở ngọn dây giao cảm, làm tim đập nhanh, co mạch, tăng huyết áp.

2.1.2. Độc tính

- Cấp: co mạch mạnh (tím tái, hồi hộp, lo sợ, dễ bị ngất), kích thích thần kinh trung ương (ảo giác, co giật).
- Mạn: dễ gây quen thuốc và nghiện, mặt nhợt nhạt, đồng tử giãn, hoại tử vách mũi.

2.2. Procain (novocaine)

Bảng B. Tổng hợp (1905)

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

2.3. Lidocain (xylocain): Tổng hợp (1948). Hiện dùng rất rộng rãi.

- Là thuốc tê mang đường nối amid, tan trong nước.
- Là thuốc gây tê bề mặt và gây tê dẫn truyền tốt. Tác dụng mạnh hơn procain 3 lần, nhưng độc hơn hai lần.
- Tác dụng nhanh và kéo dài do bị chuyển hóa chậm. Hai chất chuyển hóa trung gian là monoethylglycin xylidid và glycin xylidid vẫn còn tác dụng gây tê. Vì không gây co mạch nên nếu dùng cùng với adrenalin, thời gian tác dụng sẽ lâu mà độc tính lại giảm.
- Độc tính:
 - + Trên thần kinh trung ương: lo âu, vật vã, buồn nôn, nhức đầu, run, co giật và trầm cảm, ức chế thần kinh trung ương.
 - + Trên hô hấp: thở nhanh, rồi khó thở, ngừng hô hấp.

+ Trên tim mạch: tim đập nhanh, tăng huyết áp, tiếp theo là các dấu hiệu ức chế: tim đập chậm, hạ huyết áp, do tác dụng ức chế trung ương.

2.4. Bupivacain (Marcain)

Là nhóm thuốc tê có đường nối amid như lidocain. Dùng từ 1963.

- Đặc điểm gây tê: thời gian khởi tê chậm, tác dụng gây tê lâu, cường độ mạnh gấp 16 lần procain, nồng độ cao phong tỏa con động kinh vận động.
- Dùng để gây tê từng vùng, gây tê thần kinh, đám rối thần kinh và gây tê tuỷ sống. Dung dịch gây tê tuỷ sống có tỷ trọng 1,020 ở 37⁰ (ống 4ml = 20mg bupivacain clohydrat): tiêm tuỷ sống 3ml ở tư thế ngồi, tác dụng tê và mềm cơ (cơ bụng, cơ chi dưới kéo dài 2-2,5 giờ).
- Dễ tan trong mỡ, gắn vào protein huyết tương 95%, hoàn toàn chuyển hóa ở gan do Cyt.P₄₅₀ và thải trừ qua thận.
- Độc tính: độc tính trên tim mạnh hơn lidocain: gây loạn nhịp thất nặng và ức chế cơ tim, do bupivacain gắn mạnh vào kênh Na⁺ của cơ tim và ức chế cả trên trung tâm vận mạch.
- Gây tê từng vùng, tùy thuộc mục đích, tùy thuộc tuổi của người bệnh, dùng dung dịch 0,25 - 0,50% (có thể kèm theo adrenalin để gây co mạch), tiêm từ vài ml tới 20 ml. Tổng liều cho 1 lần gây tê không vượt quá 150mg.

2.5. Ethyl clorid (Kélène) C₂H₅Cl

Là dung dịch không màu, sôi ở nhiệt độ 12⁰C. Có tác dụng gây mê nhưng ức chế mạnh hô hấp, tuần hoàn nên không dùng. Do bốc hơi ở nhiệt độ thấp, nên có tác dụng làm lạnh rất nhanh vùng da được phun thuốc, gây tác dụng tê mạnh, nhưng rất ngắn.

- Chỉ định: trích áp xe, mụn nhọt, chấn thương thể thao.
- Thuốc đựng trong lọ thủy tinh, có van kim loại, để tiện sử dụng khi phun vào nơi cần gây tê.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế tác dụng và tác dụng dược lý của thuốc tê.
2. Trình bày dược động học và tác dụng không mong muốn của thuốc tê.
Phân biệt đặc điểm tác dụng và áp dụng lâm sàng của cocain, procain, lidocain, bupivacain và ethyl clorid.