

## Bài 8: THUỐC NGỦ VÀ RƯỢU

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

1. *Nêu được mối liên quan giữa cấu trúc hóa học và tác dụng của barbiturat.*
2. *Trình bày được các tác dụng dược lý của barbiturat.*
3. *Nêu được triệu chứng ngộ độc cấp và cách xử lý ngộ độc của thuốc ngủ barbiturat (phenobarbital).*
4. *Trình bày được tác dụng, ngộ độc cấp và mạn, điều trị ngộ độc rượu ethylic.*

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Giấc ngủ là nhu cầu rất cần thiết cho cơ thể. Ở những động vật bậc cao, để cho quá trình sống có thể diễn ra bình thường phải có sự luân phiên của hai trạng thái thức và ngủ.

Do ức chế thần kinh trung ương, thuốc ngủ tạo một giấc ngủ gần giấc ngủ sinh lý. Khi dùng liều thấp, thuốc gây tác dụng an thần, với liều cao có thể gây mê. Thuốc có thể gây ngộ độc và chết t khi dùng ở liều rất cao.

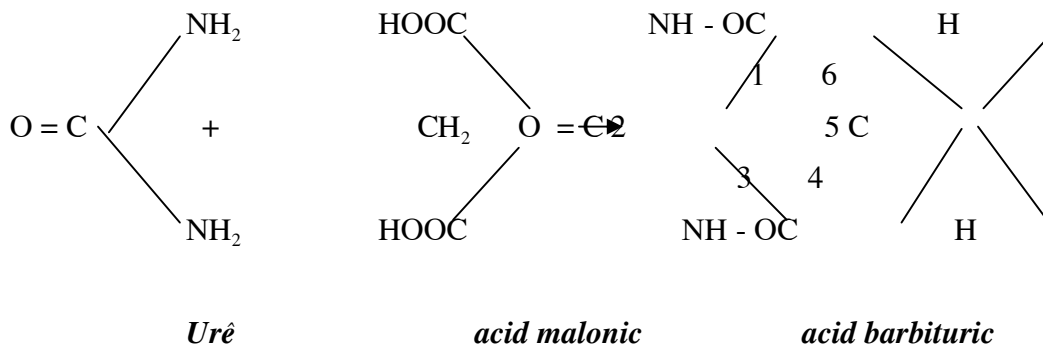
Để chống mất ngủ, làm giảm trạng thái căng thẳng thần kinh... trước đây thường dùng barbiturat và một số thuốc ngủ khác như dẫn xuất piperidindion, carbamat, rượu, paraldehyd, dẫn xuất benzodiazepin. Ngày nay, hay dùng thuốc an thần- gây ngủ loại benzodiazepin vì ít gây quen thuốc và ít tác dụng không mong muốn.

### 2. BARBITURAT

Các barbiturat đều là thuốc độc bảng B, hiện nay ít dùng.

#### 2.1. Cấu trúc

Acid barbituric (2, 4, 6- trioxohexahydropyrimidin) được tạo thành từ acid malonic và ure.



Vì là acid mạnh, dễ bị phân ly nên acid barbituric chưa khuếch tán được qua màng sinh học và chưa có tác dụng. Khi thay H ở C<sub>5</sub> bằng các gốc R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub>, được các barbiturat (là acid yếu, ít phân ly) có tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

#### 2.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Khi thay đổi cấu trúc, sẽ ảnh hưởng đến độ ion hóa và khả năng tan trong lipid của thuốc, do đó mức độ khuếch tán của thuốc vào não và ái lực của thuốc đối với lipid của cơ thể cũng bị thay đổi, nên cường độ tác dụng cũng thay đổi.

Tác dụng sẽ rất yếu khi chỉ thay thế một H ở C<sub>5</sub>.

Nếu thay hai H ở C<sub>5</sub> bằng các chuỗi R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> sẽ tăng tác dụng gây ngủ.

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương sẽ mạnh hơn khi R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> là chuỗi nhánh hoặc gốc carbua hydro vòng hoặc chưa no.

Khi một H ở C<sub>5</sub> được thay bằng một gốc phenyl, sẽ được phenobarbital có tác dụng chống co giật.

Thay O ở C<sub>2</sub> bằng S, được thiobarbiturat (thiopental) gây mê nhanh và ngắn.

Khi thay H ở N<sub>1</sub> hoặc N<sub>3</sub> bằng gốc methyl ta có barbiturat ức chế thần kinh trung ương mạnh và ngắn (hexobarbital).

## 2.3. Tác dụng dược lý

### 2.3.1. Trên thần kinh

Barbiturat ức chế thần kinh trung ương. Tùy vào liều dùng, cách dùng, tùy trạng thái người bệnh và tùy loại barbiturat mà được tác dụng an thần, gây ngủ hoặc gây mê.

Barbiturat tạo ra giấc ngủ gần giống giấc ngủ sinh lý, làm cho giấc ngủ đến nhanh, giảm lượng toàn thể của giấc ngủ nghịch thường (pha ngủ nhanh, điện não đồ có sóng nhanh, ngủ rất say nhưng có hiện tượng vận động nhãn cầu nhanh nên pha này còn được gọi là pha ngủ có vận động nhãn cầu nhanh), giảm tỷ lệ của giấc ngủ nghịch thường so với giấc ngủ sinh lý.

Với liều gây mê, barbiturat ức chế tủy sống, làm giảm phản xạ đa synap và có thể làm giảm áp lực dịch não tủy khi dùng ở liều cao.

Barbiturat (ví dụ phenobarbital) còn chống được co giật, chống động kinh, do làm giảm tính bị kích thích của vỏ não. Barbiturat đối lập với cơn co giật do strychnin, picrotoxin, cardiazol, độc tố uốn ván...

Cơ chế tác dụng:

Giữa hành não và củ não sinh tư có hệ lưới của não giữa gồm phần trước (phần đi lên) hoạt hóa và phần sau (phần đi xuống) có tính ức chế. Barbiturat tác động bằng cách ức chế chức phận của hệ lưới mà vai trò là dẫn dắt, chọn lọc những thông tin từ ngoại biên vào vỏ não. Thuốc có thể ngăn cản xung tác thần kinh qua các trục hệ lưới - vỏ não, ngoại biên- đồi não- vỏ não, hệ lưới- cá ngựa, vỏ não- đồi não...

Barbiturat tác dụng gián tiếp thông qua GABA, làm tăng thời lượng mở kênh Cl<sup>-</sup>. Với liều cao, barbiturat tác dụng trực tiếp trên kênh Cl<sup>-</sup>, giúp mở kênh, Cl<sup>-</sup> tiến ào ạt vào trong tế bào thần kinh, gây ưu cực hóa. Picrotoxin đối lập với barbiturat ở kênh Cl<sup>-</sup>, ức chế vận chuyển Cl<sup>-</sup>, gây co giật.

Barbiturat có khả năng tăng cường hoặc bất chức tác dụng ức chế synap của GABA, tuy nhiên tính chọn lọc kém các benzodiazepin.

### 2.3.2. Trên hệ thống hô hấp

Do ức chế trực tiếp trung tâm hô hấp ở hành não nên barbiturat làm giảm biên độ và tần số các nhịp thở. Liều cao, thuốc huỷ hoại trung tâm hô hấp, làm giảm đáp ứng với CO<sub>2</sub>, có thể gây nhịp thở Cheyne- Stockes.

Ho, hắt hơi, nấc và co thắt thanh quản là những dấu hiệu có thể gặp, khi dùng barbiturat gây mê. Các barbiturat làm giảm sử dụng oxy ở não trong lúc gây mê (do ức chế hoạt động của neuron).

### **2.3.3. Trên hệ thống tuần hoàn**

Với liều gây ngủ barbiturat ít ảnh hưởng đến tuần hoàn. Liều gây mê, thuốc làm giảm lưu lượng tim và hạ huyết áp. Barbiturat ức chế tim ở liều độc.

## **2.4. Độc tính**

Trong bài này chúng tôi chỉ đề cập đến độc tính của phenobarbital, một barbiturat còn được dùng nhiều trên lâm sàng.

### **2.4.1. Tác dụng không mong muốn**

Khi dùng phenobarbital, tỉ lệ người gặp các phản ứng có hại chiếm khoảng 1%.

- Toàn thân: buồn ngủ
- Máu: có hồng cầu khổng lồ trong máu ngoại vi.
- Thần kinh: rung giật nhãn cầu, mất điều hòa động tác, bị kích thích, lo sợ, lú lẫn (hay gặp ở người bệnh cao tuổi).
- Da: nổi mẩn do dị ứng (hay gặp ở người bệnh trẻ tuổi). Hiếm gặp hội chứng đau khớp, rối loạn chuyển hóa porphyrin do phenobarbital.

### **2.4.2. Ngộ độc cấp**

Ngộ độc cấp phenobarbital phần lớn do người bệnh uống thuốc với mục đích tự tử. Với liều gấp 5- 10 lần liều ngủ, thuốc có thể gây nguy hiểm đến tính mạng. Tử vong thường xảy ra khi nồng độ phenobarbital trong máu cao hơn 80 microgam / ml.

#### **2.4.2.1. Triệu chứng nhiễm độc**

- Người bệnh buồn ngủ, mất dần phản xạ. Nếu ngộ độc nặng có thể mất hết phản xạ gân xương, kể cả phản xạ giác mạc.
- Đồng tử giãn, nhưng vẫn còn phản xạ với ánh sáng (chỉ mất nếu người bệnh ngạt thở do tụt lưỡi hoặc suy hô hấp).
- Giãn mạch da và có thể hạ thân nhiệt (vì thuốc làm giảm chuyển hóa chung nên gây giảm sinh nhiệt).
- Rối loạn hô hấp, nhịp thở chậm và nông, giảm lưu lượng hô hấp, giảm thông khí phế nang.
- Rối loạn tuần hoàn: giảm huyết áp, trụy tim mạch. Cuối cùng, người bệnh bị hôn mê và chết do liệt hô hấp, phù não, suy thận cấp.

#### **2.4.2.2. Xử trí**

Xử trí cấp cứu phụ thuộc vào mức độ nặng khi bệnh nhân vào viện: loại bỏ chất độc trước hay hồi sức trước.

- Đảm bảo thông khí: đặt ống nội khí quản, hút đờm, hô hấp nhân tạo, mở khí quản nếu có phù thiết hâu, thanh môn.

- Hạn chế ngộ độc:

. Rửa dạ dày bằng dung dịch NaCl 0,9% hoặc  $\text{KMnO}_4$  0,1%, ngay cả khi đã ngộ độc từ lâu vì khi ngộ độc barbiturat, nhu động dạ dày bị giảm nên thuốc ở lại lâu trong dạ dày.

Lấy dịch rửa dạ dày ở lần đầu để xét nghiệm độc c hất.

. Uống than hoạt để tăng đào thải thuốc và rút ngắn thời gian hôn mê hoặc thuốc tẩy sorbitol 1 - 2 g/kg.

- Tăng đào thải:

. Gây bài niệu cưỡng bức: truyền dung dịch mặn đẳng trương hoặc dung dịch glucose 5% (4 - 6 lít/ ngày)

Dùng thuốc lợi niệu thẩm thấu (truyền tĩnh mạch chậm dung dịch manitol 100 g/ lít) để tăng thải barbiturat.

. Base hoá huyết tương: truyền tĩnh mạch dung dịch base natribicarbonat 0,14% (0,5 - 1 lít)

. Lọc ngoài thận: là biện pháp thải trừ chất độc rất có hiệu quả nhưng không phải ở t tuyến nào cũng có thể làm được, giá thành cao.

. Khi bệnh nhân ngộ độc nặng, nồng độ barbiturat trong máu cao nên chạy thận nhân tạo (phải đảm bảo huyết áp bằng truyền dịch, dopamin hay noradrenalin).

. Ở những bệnh nhân có tụt huyết áp, suy vành hoặc suy t im, lọc màng bụng sẽ có hiệu quả hơn thận nhân tạo.

- Đảm bảo tuần hoàn.

. Hồi phục nước điện giải, thăng bằng acid base.

. Nếu trụ mạch: chống sốc, truyền noradrenalin, plasma, máu.

- Chống bội nhiễm, chú ý tới công tác hộ lý và chăm sóc đặc biệt trong t rường hợp bệnh nhân bị hôn mê.

### **2.4.3. Ngộ độc mạn tính**

Ngộ độc mạn tính barbiturat thường gặp ở các bệnh nhân lạm dụng thuốc dẫn đến nghiện thuốc. Biểu hiện của ngộ độc gồm các triệu chứng: co giật, hoảng loạn tinh thần, mê sảng...

### **2.5. Tương tác thuốc**

- Barbiturat gây cảm ứng mạnh microsom gan, do đó sẽ làm giảm tác dụng của những thuốc được chuyển hóa qua microsom gan khi dùng phối hợp, ví dụ như dùng phenobarbital cùng với sulfamid chống đái tháo đường, thuốc chống thụ thai, estrogen, griseofulvin, cortison, corticoid tổng hợp, diphenylhydantoin, dẫn xuất cumarin, aminazin, diazepam, doxycyclin, lidocain, vitamin D, digitalin...

- Có một số thuốc có thể làm thay đổi tác dụng của barbiturat như rượu ethylic, reserpin, aminazin, haloperidol, thuốc chống đái tháo đường, thuốc ức chế microsom gan (cimetidin, cloramphenicol...) làm tăng giấc ngủ barbiturat.

### 3. DẪN XUẤT BENZODIAZEPIN

Được tổng hợp từ 1956, ngày nay được dùng nhiều hơn barbiturat vì ít độc, ít tương tác với thuốc khác. Benzodiazepin có tác dụng an thần, giải lo, làm dễ ngủ, giãn cơ và chống co giật. Thường dùng để chữa mất ngủ hoặc khó đi vào giấc ngủ do ưu tư lo lắng (xem bài "Thuốc bình thần").

### 4. RƯỢU

#### 4.1. Rượu ethylic (ethanol)

##### 4.1.1. Tác dụng

- Thần kinh trung ương: rượu ức chế thần kinh trung ương. Tác dụng của rượu trên thần kinh trung ương phụ thuộc vào nồng độ rượu trong máu: ở nồng độ thấp rượu có tác dụng an thần, làm giảm lo âu, ở nồng độ cao hơn rượu gây rối loạn tâm thần, mất điều hòa, không tự chủ được hành động và có thể bị hôn mê, ức chế hô hấp, nguy hiểm đến tính mạng khi nồng độ rượu trong máu quá cao.

Cơ chế tác dụng: Trước đây người ta cho rằng tác dụng ức chế thần kinh trung ương là do rượu làm tan rã lớp lipid của màng, nên ảnh hưởng đến hoạt động của các kênh ion và các prote in tác động trên các kênh.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy rượu làm tăng khả năng gắn của GABA trên receptor  $GABA_A$ . Rượu còn tác động trên receptor NMDA glutamat (N - methyl- D- aspartat), ức chế khả năng mở kênh  $Ca^{++}$  của glutamat.

- Tại chỗ: khi bôi ngoài da rượu có tác dụng sát khuẩn, tốt nhất là rượu 70<sup>0</sup>. Rượu 90<sup>0</sup> làm đông protein ở da, làm hẹp các lỗ tiết mồ hôi, do đó rượu không thấm sâu vào trong da được.

- Tim mạch: rượu nhẹ ít ảnh hưởng đến tim mạch. Dùng rượu mạnh trong thời gian dài có thể gây giãn cơ tim, phì đại tâm thất và xơ hóa.

- Tiêu hóa: rượu nhẹ (dưới 10<sup>0</sup>) làm tăng tiết dịch vị, dịch vị có nhiều acid và ít pepsin, tăng nhu động ruột, tăng khả năng hấp thu thức ăn ở niêm mạc ruột. Vì vậy, dùng rượu nhẹ có điều độ sẽ làm tăng thể trọng.

Ngược lại, rượu 20<sup>0</sup> ức chế sự bài tiết dịch vị. Rượu mạnh (40<sup>0</sup>) gây viêm niêm mạc dạ dày (do ảnh hưởng tới lớp chất nhày ở dạ dày), nôn, co thắt vùng hạ vị, làm giảm sự hấp thu của một số thuốc qua ruột.

- Cơ trơn: do ức chế trung tâm vận mạch nên rượu gây giãn mạch. Tác dụng giãn mạch của rượu còn do khả năng làm giãn cơ trơn của acetaldehyd (chất chuyển hóa của rượu). Do đó, người ngộ độc rượu dễ bị hạ thân nhiệt và khi gặp lạnh dễ bị chết cứng.

Rượu còn làm giãn cơ tử cung.

##### 4.1.2. Dược động học

Rượu hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 30 phút, rượu đạt nồng độ tối đa trong máu. Thức ăn làm giảm hấp thu rượu.

Sau khi hấp thu, rượu được phân phối nhanh vào các tổ chức và dịch của cơ thể (qua được rau thai). Nồng độ rượu trong tổ chức tương đương với nồng độ trong máu.

Trên 90% rượu được oxy hóa ở gan, phần còn lại được thải trừ nguyên vẹn qua phổi và thận. Có 2 con đường để chuyển hóa rượu thành acetaldehyd.

- Chuyển hóa qua alcohol dehydrogenase (ADH): (là con đường chính). ADH là một enzym chứa kẽm, có nhiều ở gan. Người ta còn tìm thấy ADH ở não và dạ dày. ADH chuyển rượu thành acetaldehyd với sự tham gia của  $NAD^+$  (nicotinamid adenin dinucleotid).

- Chuyển hóa qua hệ microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) khi nồng độ rượu trong máu trên 100 mg/ dL (22 mmol/ L), rượu được chuyển hóa qua hệ MEOS. Ở những người nghiện rượu, hoạt tính của các enzym tăng lên, làm tăng chuyển hóa của chính rượu và một số thuốc được chuyển hóa qua hệ này như phenobarbital, meprobamat, carbamazepin, diphenylhydantoin...

#### **4.1.3. Ứng dụng của rượu**

- Ngoài da: dùng để sát khuẩn

- Giảm đau: có thể tiêm rượu vào dây thần kinh bị viêm để giảm đau.

#### **4.1.4. Ngộ độc mạn**

Ở những người dùng rượu lâu dài, một số cơ quan như gan, thần kinh, dạ dày, tim mạch... sẽ bị tổn thương.

- Gan dễ bị viêm, nhiễm mỡ gan, xơ gan. Phụ nữ dễ nhạy cảm với độc tính của rượu hơn nam giới.

- Rượu làm tăng sự bài tiết dịch vị, dịch tụy, ảnh hưởng tới lớp chất nhày ở niêm mạc dẫn tới viêm dạ dày.

Người nghiện rượu hay bị tiêu chảy (rượu gây thương tổn ruột non), chán ăn, gầy yếu và thiếu máu.

- Viêm dây thần kinh, rối loạn tâm thần, co giật, giảm khả năng làm việc trí óc, mê sảng... thường gặp ở người nghiện rượu nặng.

- Uống rượu mạnh và kéo dài, cơ tim dễ bị tổn thương và xơ hóa. 5% người nghiện rượu bị tăng huyết áp.

- Rượu có ảnh hưởng tới hệ thống miễn dịch (thay đổi sự hóa ứng động bạch cầu, số lượng tế bào limpho T, hoạt tính của NK (natural killer cell) do đó người nghiện rượu dễ mắc các bệnh nhiễm khuẩn như viêm phổi, lao...

Khả năng bị ung thư miệng, thực quản, thanh quản và gan ở người nghiện rượu thường cao hơn người bình thường.

#### **4.1.5. Điều trị ngộ độc**

##### **4.1.5.1. Ngộ độc cấp**

- Rửa dạ dày nếu bệnh nhân mới bị ngộ độc

- Đảm bảo thông khí để tránh suy hô hấp

- Giải quyết tình trạng hạ đường máu, tăng g ceton máu bằng truyền glucose.

- Bệnh nhân nôn nhiều, có thể dùng thêm kali (nếu chức phận thận bình thường)

- Vitamin B<sub>1</sub> và một số vitamin khác như acid folic, vitamin B<sub>6</sub> có thể làm giảm bớt các thương tổn thần kinh do rượu gây ra.

#### 4.1.5.2. Ngộ độc mạn tính

Dùng disulfiram để chữa nghiện rượu

Disulfiram (tetraethylthiuram) ức chế aldehyd dehydrogenase, làm tăng nồng độ acetaldehyd (gấp 5 đến 10 lần) nên gây độc.

Sau khi uống, khoảng 80% disulfiram được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa nhưng nồng độ thuốc trong máu thấp vì disulfiram bị chuyển hóa thành diethyldithiocarbamate (chất chuyển hóa còn tác dụng).

Liều thường dùng: 250 mg/ ngày (tối đa 500 mg/ ngày) trong 1 - 2 tuần, sau đó chuyển sang liều duy trì 125 mg/ ngày (tùy thuộc vào mức độ nhạy cảm của bệnh nhân).

Sau khi dùng disulfiram 1 giờ, người nghiện uống rượu sẽ bị đỏ bừng mặt, nhức đầu dữ dội, buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, tụt huyết áp và bối rối. Các dấu hiệu này có thể kéo dài từ 30 phút đến vài giờ, sau đó bệnh nhân ngủ thiếp đi.

Một số thuốc như metronidazol, cephalosporin, sulfamid chống đái tháo đường, khi phối hợp với rượu ethylic cũng gây những phản ứng như ở disulfiram.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy có thể phối hợp Naltrexon (chất đối kháng trên receptor opioid) với disulfiram để chữa nghiện rượu. Sự phối hợp này sẽ làm giảm được độc tính của thuốc đối với gan. Naltrexon được dùng 50 mg/ lần/ ngày.

#### 4.1.6. Tương tác thuốc

- Các thuốc an thần, thuốc ngủ, chống co giật, thuốc ức chế tâm thần, thuốc giảm đau loại opioid làm tăng tác dụng của rượu trên thần kinh trung ương.

- Rượu làm tăng tác dụng phụ trên đường tiêu hóa như viêm, loét, chảy máu của các thuốc chống viêm phi steroid (aspirin...), uống rượu cùng với paracetamol làm tăng nguy cơ viêm gan.

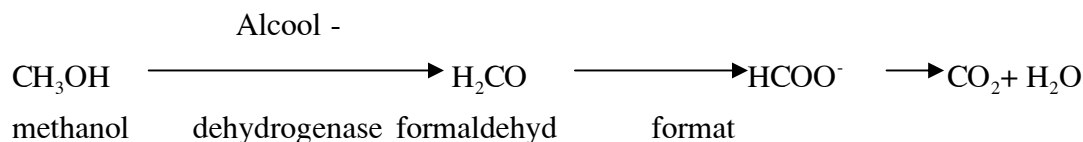
- Khi uống kéo dài, rượu gây cảm ứng một số enzym chuyển hóa thuốc ở microsom gan, làm tăng chuyển hóa và giảm hiệu quả điều trị của một số thuốc: sulfamid hạ đường huyết, thuốc chống đông máu loại cumarin, meprobamat, diphenylhydantoin, carbamazepin...

- Do tác dụng giãn mạch ngoại vi của rượu, nếu uống đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp, có thể có nguy cơ gây tụt huyết áp đột ngột quá mức cần thiết.

- Các thuốc hạ đường huyết nhóm biguanid có thể gây tăng acid lactic máu nếu uống nhiều rượu trong thời gian điều trị.

#### 4.2. Methanol (rượu methylic)

Loại rượu này dùng trong công nghiệp, không dùng trong y tế vì độc. Trong cơ thể, dưới sự xúc tác của alcohol dehydrogenase, methanol được oxy hóa thành formaldehyd rất độc (gây đau đầu, buồn nôn, nôn, da lạnh, hemoglobin niệu và có thể dẫn đến mù nếu không được điều trị kịp thời).



#### 4.3. Ethylen glycol (CH<sub>2</sub>OHCH<sub>2</sub>OH)

Được sử dụng nhiều trong công nghiệp, trong máy điều khí của xe ô tô... Không dùng trong y tế. Khi ngộ độc, ethylenglycol có thể gây acid chuyển hóa và suy thận (do lắng đọng các tinh thể oxalat ở ống thận).

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

- 1. Phân tích cấu trúc hóa học và các đặc tính lý hóa của các barbiturat.*
- 2. Phân tích mối liên quan giữa cấu trúc hóa học và tác dụng dược lý của barbiturat.*
- 3. Trình bày các tác dụng dược lý của thuốc ngủ barbiturat.*
- 4. Trình bày các tác dụng không mong muốn của phenobarbital.*
- 5. Trình bày triệu chứng ngộ độc cấp và cách xử trí ngộ độc phenobarbital.*
- 6. Trình bày các tác dụng dược lý của rượu ethylic.*
- 7. Trình bày triệu chứng ngộ độc và cách xử trí ngộ độc rượu ethylic.*
- 8. Trình bày các tương tác của rượu ethylic với các thuốc khác.*