

Bài 9: THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI MORPHIN

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

1. *Nêu được mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của morphin.*
2. *Phân tích được các tác dụng của morphin, từ đó nêu được áp dụng điều trị của morphin.*
3. *Trình bày được triệu chứng và cách điều trị ngộ độc cấp và mạn của morphin.*
4. *Nêu được đặc điểm tác dụng của một số opioid tổng hợp: pethidin, pentazoxin, methadon, fentanyl.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Đau là một cơ chế bảo vệ cơ thể. Đau là do các ngọn dây thần kinh cảm giác bị kích thích quá độ bởi tác nhân vật lý hay hóa học (nhiệt, cơ, điện, các acid hay base...). Dưới ảnh hưởng của các kích thích đau, cơ thể giải phóng ra một hoặc nhiều chất gây đau như histamin, chất P, các chất chuyển hóa acid, các kinin huyết tương (brady kinin, kallidin...).

Thuốc giảm đau được chia làm 3 loại:

- Thuốc giảm đau loại morphin.
- Thuốc giảm đau không phải loại morphin: paracetamol và thuốc chống viêm không steroid.
- Thuốc giảm đau hỗ trợ: là những thuốc có tác dụng làm tăng hiệu quả giảm đau hoặc giảm nhẹ tác dụng không mong muốn của các thuốc trên.

2. THUỐC GIẢM ĐAU LOẠI MORPHIN

Thuốc giảm đau loại morphin có chung một đặc tính là gây nghiện, vì vậy đều thuộc "bảng A, gây nghiện", không kê đơn quá 7 ngày.

Nhóm thuốc này bao gồm:

- Opiat: là các dẫn xuất của thuốc phiện (opium), có tính chất giống như morphin.
- Opioid: là các chất tổng hợp, bán tổng hợp, có tác dụng giống morphin hoặc gắn được vào các receptor của morphin.

Nhựa khô của quả cây thuốc phiện có chứa khoảng 25 alcaloid, trong đó morphin chiếm 10%, codein gần 0,5%, papaverin 0,8%...

Dựa vào cấu trúc hóa học, các alcaloid của thuốc phiện được chia làm 2 loại:

- Nhân piperidin- phenanthren: morphin, codein..., tác dụng ưu tiên trên thần kinh trung ương.
- Nhân benzyl- isoquinolein: papaverin

Papaverin không gây ngủ, tác dụng chủ yếu là làm giãn cơ trơn (mạch vành, tiểu động mạch của tim, phổi, não, sợi cơ trơn của phế quản, ruột, đường mật và niệu quản).

2.1. Morphin

Trong lâm sàng dùng muối morphin clohydrat dễ tan trong nước, chứa 75% morphin.

2.1.1. Tác dụng

Morphin có tác dụng chọn lọc với tế bào thần kinh trung ương, đặc biệt là vỏ não. Một số trung tâm bị ức chế (trung tâm đau, trung tâm hô hấp, trung tâm ho), trong khi có trung tâm lại bị kích thích gây co đồng tử, nôn, chậm nhịp tim. Tác dụng của thuốc thay đổi theo loài, gây hưng phấn ở mèo, chuột nhắt, loài nhai lại, cá... nhưng ức chế rõ ở người, chó, thỏ, chuột lang.

2.1.1.1. Receptor của morphin (và các opioid)

Receptor đặc hiệu của morphin được tìm thấy từ cuối 1973, có 3 loại chính và mỗi loại lại có các phân loại nhỏ. Gần đây, một receptor mới được phát hiện, có tên là N/ OFQ receptor. Các receptor này có rất nhiều ở sừng sau tủy sống của động vật có xương sống, ở nhiều vùng trong thần kinh trung ương: Đồi thị, chất xám quanh cầu não, não giữa. Các receptor của morphin còn tìm thấy ở trong vùng chi phối hành vi (hạnh nhân, hồi hải mã, nhân lục, vỏ não), vùng điều hòa hệ thần kinh thực vật (hành não) và chức phận nội tiết (lồi giữa). Ở ngoại biên, các receptor có ở tủy thượng thận, tuyến ngoại tiết dạ dày, đám rối thần kinh tạng. Về mặt điều trị, mỗi receptor được coi như có chức phận riêng.

Tác dụng của các receptor

Tác dụng	Loại receptor	Tác dụng của chất đồng vận	Tác dụng của chất đối kháng
Giảm đau			
Trên tủy sống	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$	Giảm đau	Không
Tủy sống	$\mu_2, \kappa_2, \delta_2$	Giảm đau	Không
Hô hấp	μ_2	Giảm	Không
Nhu động ruột	μ_2, κ	Giảm	Không
Tâm thần	κ	Tăng hoạt động	Không

2.1.1.2. Tác dụng trên thần kinh trung ương

* Tác dụng giảm đau

Morphin là thuốc giảm đau mạnh do làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau, thuốc còn làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau. Tác dụng giảm đau của morphin là do thuốc kích thích trên receptor mu và kappa.

Morphin ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương như tủy sống, hành tủy, đồi thị và vỏ não. Như vậy, vị trí tác dụng của morphin và các opioid chủ yếu nằm trong hệ thần kinh trung ương. Khi dùng morphin, các trung tâm ở vỏ não vẫn hoạt động bình thường, nhưng cảm giác đau đã mất, chứng tỏ tác dụng giảm đau của morphin là chọn lọc. Khác với thuốc ngủ, khi tất cả các trung tâm ở vỏ não bị ức chế, bệnh nhân mới hết đau.

Tác dụng giảm đau của morphin được tăng cường khi dùng cùng thuốc an thần kinh. Morphine làm tăng tác dụng của thuốc tê.

* Gây ngủ

Morphin làm giảm hoạt động tinh thần và gây ngủ. Với liều cao có thể gây mê và làm mất tri giác.

* Gây sáng khoái

Cùng với tác dụng giảm đau, morphin làm mất mọi lo lắng, bồn chồn, căng thẳng do đau gây ra nên người bệnh cảm thấy thanh thản, thư giãn và dễ dẫn tới sáng khoái.

Morphin làm thay đổi tư thế, làm tăng trí tưởng tượng, người bệnh luôn ở trạng thái lạc quan và mất cảm giác đói.

* Trên hô hấp

Morphin tác dụng trên receptor μ_2 và ảnh hưởng trực tiếp đến trung tâm hô hấp. Morphin ức chế trung tâm hô hấp ở hành tuỷ, làm trung tâm này giảm nhạy cảm với CO_2 nên cả tần số và biên độ hô hấp đều giảm. Khi nhiễm độc, nếu chỉ cho thở O_2 ở nồng độ cao, có thể gây ngừng thở.

Ở trẻ mới đẻ và trẻ còn bú, trung tâm hô hấp rất nhạy cảm với morphin và các dẫn xuất của morphin. Morphin qua được hàng rào rau thai, hàng rào máu - não. Vì vậy, cấm dùng morphin và các opioid cho người có thai hoặc trẻ em.

Morphin còn ức chế trung tâm ho nhưng tác dụng này không mạnh bằng codein, pholcodin, dextromethorphan...

* Tác dụng trên vùng dưới đồi

Morphin làm mất thăng bằng cơ chế điều nhiệt làm thân nhiệt giảm nhẹ. Tuy nhiên, khi dùng liều cao kéo dài, thuốc có thể gây tăng nhiệt độ cơ thể.

* Tác dụng nội tiết

Morphin tác động ngay tại vùng dưới đồi, ức chế giải phóng GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) và CRF (corticotropin-releasing factor) do đó làm giảm LH, FSH, ACTH, TSH và beta endorphin.

Các opioid kích thích receptor mu, làm tăng tiết ADH (hormon kháng niệu), trong khi chất chủ vận của receptor kappa lại làm giảm tiết ADH, gây lợi niệu.

* Co đồng tử

Do kích thích các receptor mu và kappa trên trung tâm thần kinh III, morphin và opioid có tác dụng gây co đồng tử. Khi ngộ độc morphin, đồng tử co rất mạnh, chỉ còn nhỏ như đầu đinh ghim.

* Tác dụng gây buồn nôn và nôn

Morphin kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sần não thất IV, gây cảm giác buồn nôn và nôn. Khi dùng liều cao thuốc có thể ức chế trung tâm này.

2.1.1.3. Tác dụng ngoại biên

* Trên tim mạch: ở liều điều trị morphin ít tác dụng trên tim mạch. Liều cao làm hạ huyết áp do ức chế trung tâm vận mạch.

* Trên cơ trơn:

- Cơ trơn của ruột: trên thành ruột và đám rối thần kinh có nhiều receptor với morphin nội sinh. Morphin làm giảm nhu động ruột, làm giảm tiết mật, dịch tụy, dịch ruột và làm tăng hấp thu nước, điện giải qua thành ruột, do đó gây táo bón. Làm co cơ vòng (môn vị, hậu môn....) co thắt cơ oddi ở chỗ nối ruột tá- ống mật chủ

- Trên các cơ trơn khác: morphin làm tăng trương lực, tăng co bóp nên có thể gây bí đái (do co thắt cơ vòng bàng quang), làm xuất hiện cơn hen trên người có tiền sử bị hen (do co khí quản).

* Trên da: với liều điều trị morphin gây giãn mạch da và ngứa, mặt, cổ, nửa thân trên người bệnh bị đỏ.

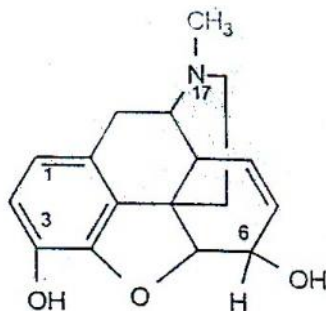
* Trên chuyển hóa: làm giảm oxy hóa, giảm dự trữ base, gây tích lũy acid trong máu. Vì vậy, người nghiện mật bị phù, móng tay và môi thâm tím.

2.1.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Hai nhóm ảnh hưởng nhiều đến tác dụng của morphin là:

- Nhóm phenol ở vị trí 3: tác dụng giảm đau gây nghiện sẽ giảm đi khi alkyl hóa nhóm này, ví dụ codein (methyl morphin). Ngược lại, tác dụng của morphin sẽ được tăng cường nếu nhóm phenol ở vị trí 3 bị hóa ester, như acetyl morphin (acetyl hóa).

Công thức:



- Nhóm rượu ở vị trí 6: tác dụng giảm đau và độc tính sẽ tăng lên nhưng thời gian tác dụng lại giảm đi khi nhóm này bị khử H để cho nhóm ceton (hydro morphin) hay bị hóa ester, hóa ether.

Tác dụng giảm đau và gây nghiện sẽ tăng mạnh khi cả 2 nhóm phenol và rượu đều bị acetyl hóa, ví dụ heroin (diacetyl morphin).

2.1.3. Dược động học

2.1.3.1. Hấp thu

Morphin dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở tá tràng, hấp thu qua niêm mạc trực tràng song vì phải qua chuyển hóa ban đầu ở gan nên sinh khả dụng của morphin dùng đường uống thấp hơn đường tiêm (chỉ khoảng 25%). Morphin hấp thu nhanh sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp và có thể thâm nhập tốt vào tuỷ sống sau khi tiêm ngoài màng cứng hoặc trong màng cứng (trong ống sống).

2.1.3.2. Phân phối

Trong huyết tương, khoảng 1/3 morphin gắn với protein. Morphin không ở lâu trong các mô. Mặc dù vị trí tác dụng chủ yếu của morphin là ở hệ thần kinh trung ương, nhưng chỉ có một lượng nhỏ qua được hàng rào máu - não vì morphin ít tan trong mỡ hơn các opioid khác, như codein, heroin và methadon.

2.1.3.3. Chuyển hóa

Con đường chính chuyển hóa morphin là liên hợp với acid glucuronic ở vị trí gắn OH (3 và 6), cho morphin - 3- glucuronid không có tác dụng dược lý và morphin - 6- glucuronid (chất chuyển hóa chính của morphin) có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin. Khi dùng lâu, morphin - 6- glucuronid cũng được tích lũy.

Thời gian bán thải của morphin khoảng 2 - 3 giờ; morphin - 6- glucuronic có thời gian bán thải dài hơn.

2.1.3.4. Thải trừ

Morphin thải trừ dưới dạng nguyên chất rất ít. Trên 90% liều dùng được thải trừ qua thận trong 24 giờ đầu dưới dạng morphin - 3- glucuronid. Morphin có chu kỳ gan - ruột, vì thế nhiều ngày sau vẫn còn thấy chất chuyển hóa trong phân và nước tiểu.

2.1.4. Tác dụng không mong muốn

Khi dùng morphin có thể gặp một số tác dụng không mong muốn:

* Thường gặp: buồn nôn và nôn (khoảng 20%), táo bón, ức chế thần kinh, co đồng tử, bí đái...

* Ít gặp: ức chế hô hấp, ngứa, toát mồ hôi, lú lẫn, ác mộng, ảo giác, co thắt túi mật, co thắt phế quản...

Morphin tiêm ngoài màng cứng ít gây buồn nôn, nôn, co thắt đường mật hoặc đường niệu hơn khi dùng qua các đường khác.

2.1.5. Áp dụng điều trị

2.1.5.1. Chỉ định

- Giảm đau: dùng trong những cơn đau dữ dội cấp tính hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác (đau sau chấn thương, đau sau phẫu thuật, đau ở thời kỳ cuối của bệnh, đau do ung thư...). Để giảm đau ở những bệnh không chữa khỏi được (như ung thư thời kỳ cuối), có thể dùng morphin quá 7 ngày.

- Phối hợp khi gây mê và tiền mê

2.1.5.2. Chống chỉ định

- Trẻ em dưới 30 tháng tuổi

- Triệu chứng đau bụng cấp không rõ nguyên nhân

- Suy hô hấp

- Suy gan nặng

- Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ

- Hen phế quản (morphin gây co thắt cơ trơn phế quản)

- Ngộ độc rượu cấp

- Đang dùng các chất ức chế monoaminoxidase

2.1.5.3. Thận trọng

Cần chú ý khi dùng morphin ở người cao tuổi, suy gan, suy thận, thiếu năng tuyến giáp, suy thượng thận, người có rối loạn tiết niệu - tiền liệt (nguy cơ bí đái), bệnh nhược cơ.

- Thuốc làm giảm sự tỉnh táo, vì vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng morphin.

- Không nên dùng morphin trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

2.1.6. Tương tác thuốc

- Cấm phối hợp với thuốc ức chế monoaminoxidase vì có thể gây trụy tim mạch, tăng thân nhiệt, hôn mê và tử vong. Morphine chỉ được dùng sau khi đã ngừng thuốc MAOI ít nhất 15 ngày.

- Các chất vừa chủ vận vừa đối kháng morphin như buprenorphin, nalbuphin, pentazocin làm giảm tác dụng giảm đau của morphin (do ức chế cạnh tranh trên receptor)

- Các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, kháng histamin H₁ loại cổ điển, các barbiturat, benzodiazepin, rượu, clonidin làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của morphin.

2.1.7. Độc tính

2.1.7.1. Độc tính cấp

* Triệu chứng ngộ độc:

Các biểu hiện của ngộ độc cấp morphin xuất hiện rất nhanh: người bệnh thấy nặng đầu, chóng mặt, miệng khô, mạch nhanh và mạnh, nôn. Sau đó ngủ ngày càng sâu, đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim và không phản ứng với ánh sáng. Thở chậm (2 - 4 nhịp/ phút), nhịp thở Cheyne-Stokes, có thể chết nhanh trong vài phút sau tiêm hoặc 1 - 4 giờ sau uống trong trạng thái ngừng thở, mặt tím xanh, thân nhiệt hạ, đồng tử giãn và trụy mạch.

Nếu hôn mê kéo dài có thể chết vì viêm phổi.

Hôn mê, đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim và suy giảm hô hấp là 3 triệu chứng thường gặp khi ngộ độc các opioid.

* Xử trí

Cấp cứu bệnh nhân ngộ độc cấp morphin phải dựa vào tình trạng bệnh nhân lúc được đưa vào bệnh viện. Đầu tiên phải đảm bảo thông khí cho bệnh nhân bằng thở oxy, hô hấp nhân tạo... Truyền dịch để giữ vững huyết áp, nếu bệnh nhân hôn mê phải cho thở máy.

Giải độc bằng naloxon (thuốc đối kháng với morphin). Tiêm tĩnh mạch naloxon 1 mL = 0,4 mg cho cả người lớn và trẻ em, có thể cho liều ban đầu 2 mg nếu ngộ độc nặng. Hai - ba phút sau bệnh nhân không tỉnh, dùng thêm 0,4 mg (có thể tới 4 liều), sau đó dùng naloxon qua đường tiêm bắp. Tổng liều naloxon có thể tới 10 - 20 mg/ 24 giờ.

Trong xử trí ngộ độc cấp morphin nên dùng naloxon qua đường truyền tĩnh mạch liên tục để dự phòng suy hô hấp trở lại vì naloxon có thời gian bán thải ngắn.

2.1.7.2. Độc tính mạn

* Quen thuốc

Quen thuốc phụ thuộc vào liều dùng và sự dùng lặp lại. Người quen thuốc có thể dùng morphin với liều gấp 10- 20 lần liều ban đầu và cao hơn nhiều so với người bình thường.

Từ khi tìm ra morphin nội sinh, người ta đã cắt nghĩa được hiện tượng quen thuốc: chất chủ vận nội sinh của receptor morphinic là enkephalin bị giáng hóa quá nhanh, nên không gây quen thuốc. Enkephalin (và cả morphin) kích thích receptor, ức chế giải phóng một số chất trung gian hoá học, ức chế adenylcyclase, làm giảm sản xuất AMP vòng. Khi dùng thuốc lặp đi lặp lại, cơ thể phản ứng bằng tăng tổng hợp AMP vòng, vì vậy liều morphin sau đòi hỏi phải cao hơn liều trước để receptor đáp ứng mạnh như cũ, đó là hiện tượng quen thuốc.

* Nghiện thuốc

Một số tác giả cho rằng khi dùng morphin ngoại sinh lâu sẽ dẫn tới 2 hậu quả:

- Receptor giảm đáp ứng với morphin
- Cơ thể giảm sản xuất morphin nội sinh

Sự thiếu hụt morphin nội sinh làm người dùng phải lệ thuộc vào morphin ngoại lai, đó là nghiện thuốc.

Người nghiện morphin thường có rối loạn về tâm lý, nói điếu, lười biếng, ít chú ý vệ sinh thân thể. Hay bị táo bón, co đồng tử, mất ngủ, chán ăn nên sút cân, thiếu máu, run... Khả năng đề kháng kém, vì vậy họ dễ bị chết vì các bệnh truyền nhiễm.

Người nghiện luôn "đói morphin", khi thôi thuốc đột ngột, morphin nội sinh không đủ, các receptor morphinic đang trong tình trạng chống lại sự tác động thường xuyên của morphin bị rơi vào trạng thái "mất thăng bằng" ; tỉ lệ GMPv/ AMPv bị đảo ngược, dẫn đến một số rối loạn lâm sàng: vật vã, đau cơ, đau quặn bụng, vã mồ hôi, nôn, ỉa lỏng, chảy nước mũi, run, sồn gai ốc, dị cảm, tăng nhịp tim, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, giãn đồng tử, mất nước, sút cân. Ngoài ra, còn gặp một số dấu hiệu về thần kinh như: thao thức, bồn chồn, chán ăn, ngáp vặt, u sầu. Các biểu hiện này nặng nhất là 36- 72 giờ sau khi dùng liều thuốc cuối cùng và mất dần sau 2 - 5 tuần.

* Cai nghiện morphin

Người nghiện cần được cách ly, kết hợp giữa lao động chân tay với tâm lý liệu pháp và dùng thuốc. Trong thực tế, dù đã cai được cũng dễ bị nghiện lại.

- Dùng thuốc loại morphin

Phương pháp cổ điển để cai nghiện morphin là dùng methadon, một opioid có tác dụng kéo dài. Methadon có tác dụng làm nhẹ cơn đói ma túy, phong tỏa tác dụng gây khoái cảm của các chất dạng thuốc phiện do đó làm các triệu chứng của hội chứng cai xảy ra êm đềm hơn, nhẹ nhàng hơn và không thôi thúc tìm ma túy cấp bách ở người nghiện.

Việc điều trị bằng methadon được chia làm 2 giai đoạn:

Điều trị tấn công: liều thường dùng từ 10 - 40 mg/ngày (không quá 120 mg/ngày), kéo dài 3 - 5 ngày, sau đó bắt đầu giảm liều từng đợt, mỗi đợt giảm 5 mg.

Điều trị duy trì: kéo dài từ 9 - 12 tháng, sau đó giảm dần liều rồi ngừng hẳn.

Hiện nay, đang dùng thử levomethadyl aceta t (L - α - acetylmethadon) trong cai nghiện heroin vì thuốc có thời gian tác dụng rất dài, 3 ngày mới cần uống 1 lần.

- Không dùng thuốc loại morphin

. Điều trị triệu chứng: chống bồn chồn, vật vã bằng benzodiazepin hay thuốc an thần kinh. Chống đau bằng các thuốc giảm đau phi steroid (aspirin, paracetamol). Dùng loperamid (là opioid ít tác dụng trên thần kinh trung ương) để chống tiêu chảy. Chống nôn, chống mất ngủ...

. Điều trị bằng clonidin: tại vùng nhân lục (locus ceruleus) có nhiều noron của noradrenalin, các noron này bình thường bị các opioid tác động trên các receptor muyl ức chế. Khi cai thuốc, các noron noradrenalin được thoát ức chế, gây nên các triệu chứng cường giao cảm, vì thế sẽ rất hiệu quả nếu dùng clonidin, thuốc cường α_2 adrenergic trước synap, có tác dụng làm giảm tiết noradrenalin. Clonidin thường được dùng 0,1 mg/lần, mỗi ngày 2 lần (tối đa 0,4 mg/ngày), trong 3- 4 tuần.

Ngoài ra có thể dùng các thuốc đối kháng với morphin như naloxon, naltrexon.

2.2. Dẫn xuất của morphin

Một số dẫn xuất của morphin như thebain, dionin, dicodid, eucodal... có tác dụng giảm đau, gây sáng khoái, gây nghiện như morphin. Người nghiện morphin có thể dùng những dẫn xuất này để thay thế. Đặc biệt có heroin gây nghiện mạnh hơn hẳn những dẫn xuất khác nên không dùng làm thuốc. Không cai heroin được.

2.3. Các opioid thường dùng

2.3.1. Pethidin (meperidin, dolosal, dolargan)

2.3.1.1. Tác dụng

- Sau khi uống 15 phút, pethidin đã có tác dụng giảm đau mặc dù không mạnh bằng morphin (kém 7- 10lần). Ít gây nôn, không gây táo bón. Không giảm ho, pethidin cũng gây an thần, làm dịu, ức chế hô hấp như morphin.

- Pethidin làm giảm huyết áp, nhất là ở tư thế đứng, do làm giảm sức cản ngoại vi và làm giảm hoạt động của hệ giao cảm.

Khi dùng qua đường tĩnh mạch, pethidin làm tăng lưu lượng tim, làm tim đập nhanh, do đó có thể nguy hiểm cho người bị bệnh tim.

- Ở đường mật, thuốc làm co thắt cơ oddi, vì vậy khi đau đường mật phải dùng thêm atropin.

2.3.1.2. Dược động học

Hấp thu dễ qua các đường dùng. Sau khi uống, khoảng 50% pethidin phải qua chuyển hóa ban đầu ở gan. Thời gian bán thải là 3 giờ.

Gắn với protein huyết tương khoảng 60%

Pethidin ít tan trong lipid, nên có ái lực với thần kinh trung ương yếu hơn morphin.

2.3.1.3. Tác dụng không mong muốn

Pethidin ít độc hơn morphin

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, khô miệng.

Hiếm gặp các tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương như buồn ngủ, suy giảm hô hấp, ngất.

2.3.1.4. Áp dụng điều trị

- Chỉ định: giảm đau, tiền mê
- Chống chỉ định như morphin
- Liều lượng: uống hoặc đặt hậu môn 0,05g mỗi lần, ngày dùng 2- 3 lần
Tiêm bắp 1 mL dung dịch 1%, liều tối đa: 0,05 g mỗi lần, 0,15g trong 24 giờ.

2.3.1.5. Tương tác thuốc

- Dùng pethidin cùng MAOI gây nguy hiểm: ức chế mạnh hô hấp, hôn mê, sốt cao, hạ huyết áp, co giật
- Clopromazin làm tăng tác dụng ức chế hô hấp của pethidin
- Scopolamin, barbiturat và rượu làm tăng độc tính của pethidin, do đó phải giảm liều pethidin khi dùng đồng thời.

2.3.2. Methadon (dolophin, amidone, phenadon)

Là thuốc tổng hợp, tác dụng chủ yếu trên receptor mu

2.3.2.1. Tác dụng

Methadon có tác dụng tương tự morphin nhưng nhanh hơn và kéo dài hơn, ít gây táo bón. Gây giảm đau mạnh hơn pethidin. Dễ gây buồn nôn và nôn.

2.3.2.2. Dược động học

Hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, 90% gắn với protein huyết tương. Nhờ có nhóm c eton và amin trong cấu trúc nên methadon có liên kết đồng hóa trị bền với protein não. Thuốc có thể tích lũy nếu dùng liên tiếp. Chuyển hóa qua gan với phản ứng N - khử methyl. Thải trừ qua nước tiểu và mật. Thời gian bán thải khoảng 15 - 40 giờ.

2.3.2.3. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn và độc tính giống như morphin. Khi dùng kéo dài, methadon có thể làm ra nhiều mồ hôi, tăng bạch cầu lympho, tăng nồng độ prolactin, albumin và globulin trong máu.

2.3.2.4. Áp dụng điều trị

Trên lâm sàng, methadon được dùng để giảm đau và cai nghiện morphin, heroin

Liều lượng: uống mỗi lần 2,5 mg, ngày 2 - 3 lần, tùy thuộc mức độ đau và phản ứng của bệnh nhân.

2.3.3. Fentanyl (Submimaze, Fentanest, leptanal)

Thuốc tổng hợp, tác dụng chủ yếu trên receptor mu

2.3.3.1. Tác dụng

Fentanyl giảm đau mạnh gấp 100 lần morphin, tác dụng nhanh (khoảng 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch) và kéo dài 1 - 2 giờ.

2.3.3.2. Dược động học

Thuốc chỉ dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. 80% fentanyl gắn với protein huyết tương; phân bố một phần trong dịch não tủy, rau thai và sữa.

Fentanyl bị chuyển hóa ở gan và mất hoạt tính. Thải trừ qua nước tiểu (khoảng 10% dưới dạng chưa chuyển hóa).

2.3.3.3. Tác dụng không mong muốn

Khoảng 45% trường hợp điều trị với fentanyl có thể xuất hiện tác dụng không mong muốn.

- Toàn thân: chóng mặt, ngủ lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, ra mồ hôi, đỏ bừng mặt, sáng khoái.
- Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, táo bón, co thắt túi mật, khô miệng.
- Tuần hoàn: chậm nhịp tim, hạ huyết áp thoáng qua, đánh trống ngực, loạn nhịp.
- Hô hấp: thở nhanh, suy hô hấp, ngạt thở
- Cơ xương: co cứng cơ bao gồm cơ lồng ngực, giật rung
- Mắt: co đồng tử

2.3.3.4. Áp dụng điều trị

* Chỉ định

- Giảm đau trong phẫu thuật.
- Phối hợp với droperidol để giảm đau, an thần
- Phối hợp trong gây mê.

* Chống chỉ định

- Các trường hợp đau nhẹ (có thể dùng các thuốc giảm đau khác như acetaminophen)
- Nhược cơ
- Thận trọng trong các trường hợp: bệnh phổi mạn tính, chấn thương sọ não và tăng áp lực sọ não, bệnh tim, trầm cảm, phụ nữ có thai.

Fentanyl được chỉ định đối với phụ nữ cho con bú, mặc dù thuốc có mặt ở trong sữa mẹ nhưng với liều điều trị fentanyl không ảnh hưởng đến trẻ đang bú.

* Liều lượng

- Dùng cho tiền mê: 50- 100 µg, có thể tiêm bắp 30- 60 phút trước khi gây mê.
- Giảm đau trong phẫu thuật: 0,07 - 1,4 µg/ kg thể trọng, có thể nhắc lại trong 1 - 2 giờ nếu cần.

2.3.3.5. Tương tác thuốc

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương như rượu, thuốc ngủ, thuốc mê, phenothiazin... làm tăng tác dụng giảm đau của fentanyl.
- Fentanyl làm giảm hấp thu của một số thuốc như metoclopramid, mexiletin... khi dùng phối hợp.
- Huyết áp giảm mạnh khi phối hợp fentanyl với thuốc ức chế β- adrenergic và thuốc chẹn kênh calci.

Sulfentanyl (Sufenta)

- Tác dụng và chỉ định tương tự fentanyl. Mạnh hơn fentanyl 10 lần, cũng gây cứng cơ.
- Gắn với protein huyết tương trên 90%, thời gian bán thải 2 - 3 giờ.

- Thường tiêm tĩnh mạch 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Alfentanil (Alfenta)

Tác dụng nhanh và ngắn hơn sufentanyl nên còn dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Thường được dùng để khởi mê và giảm đau, phối hợp với thuốc mê loại barbiturat, nitơoxyd.

2.3.4. Propoxyphen

2.3.4.1. Tác dụng

Propoxyphen có công thức gần giống methadon, tác động chủ yếu trên receptor μ . Tác dụng giảm đau kém, chỉ bằng 1/2 đến 2/3 codein: 90 - 120 mg propoxyphen hydroclorid theo đường uống, có tác dụng giảm đau tương tự 60 mg codein hoặc 60 mg aspirin.

2.3.4.2. Dược động học

Sau khi uống 1- 2 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu. Chuyển hóa chủ yếu qua gan, nhờ phản ứng N- khử methyl. Thời gian bán thải từ 6- 12 giờ. Chất chuyển hóa là norpropoxyphen có thời gian bán thải dài hơn (khoảng 30 giờ).

2.3.4.3. Tác dụng không mong muốn

Propoxyphen có thể gây ức chế hô hấp, co giật, hoang tưởng, ảo giác, độc với tim... khi dùng.

2.3.4.4. Áp dụng điều trị

Dùng để giảm đau nhẹ và trung bình. Propoxyphen thường được phối hợp với aspirin hoặc acetaminophen.

2.3.5. Các opioid có tác dụng hỗn hợp: vừa hiệp đồng- vừa đối lập, hoặc hiệp đồng một phần (Agonist- antagonist; partial agonist)

Có nhiều thuốc gắn trên receptor μ , tranh chấp với morphin và các opioid khác nhưng không gây tác dụng gì, được gọi là thuốc đối lập tranh chấp, ví dụ naloxon, cyclazocin... Ngược lại, một số thuốc sau khi tranh chấp được receptor còn có thể gây ra một số tác dụng dược lý, hoặc trên receptor μ , hoặc trên các receptor khác như delta và kappa. Các thuốc đó được gọi là thuốc có tác dụng hỗn hợp hoặc hiệp đồng một phần, ví dụ: pentazocin, nalbuphin...

2.3.5.1. Pentazocin

Pentazocin là một dẫn xuất benzomorphan, cấu trúc có nhiều điểm giống morphin.

**** Tác dụng***

Thuốc có tác dụng đối kháng tại receptor μ nhưng lại có tác dụng hiệp đồng tại receptor kappa₁, gây an thần, giảm đau và ức chế hô hấp

Tác dụng giảm đau như morphin nhưng không gây sảng khoái.

Khi dùng liều cao, pentazocin làm tăng huyết áp và nhịp tim.

**** Dược động học***

Hấp thu dễ qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 - 3 giờ, thuốc đạt được nồng độ tối đa trong máu. Thời gian bán thải khoảng 4- 5 giờ. Vì phải qua chuyển hóa lần đầu ở gan nên chỉ 20% pentazocin vào được vòng tuần hoàn. Thuốc qua được hàng rào rau thai.

**** Tác dụng không mong muốn***

Pentazocin có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn: an thần, vã mồ hôi, chóng mặt, buồn nôn và nôn... Thuốc ức chế hô hấp khi dùng ở liều cao.

* Áp dụng điều trị

Thuốc được chỉ định trong những cơn đau nặng, mạn tính hoặc khi người bệnh không dùng được các thuốc giảm đau khác.

Thường dùng dung dịch pentazocin lactat chứa 30 mg pentazocin base/ 1 mL. Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 30 mg mỗi lần, sau 4 giờ có thể tiêm lại.

Hiện nay có những chế phẩm phối hợp giữa pentazocin với aspirin hay acetaminophen.

2.3.5.2. Buprenorphin

Là thuốc tổng hợp, dẫn xuất của thebain. Buprenorphin hiệp đồng 1 phần trên receptor mu, có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin từ 25 - 50 lần.

Hấp thu dễ qua các đường dùng: uống, dưới lưỡi, tiêm bắp... Gắn với protein huyết tương khoảng 96%, thời gian bán thải 3 giờ.

Được dùng để giảm đau trên lâm sàng. Thường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,3 mg mỗi lần, ngày dùng 3- 4 lần.

2.4. Thuốc đối kháng với opioid

Thay đổi công thức hóa học của morphin, đặc biệt ở vị trí 17 mang nhóm N- methyl, nhóm đặc hiệu kích thích receptor mu, sẽ được các chất đối kháng. Ví dụ:

Morphin	→	nalorpin
Levorphanol	→	levallorphan
Oxymorphon	→	naloxon, naltrexon

Các chất này đối lập được các tác dụng do morphin gây ra, chủ yếu là những dấu hiệu ức chế như giảm đau, ức chế hô hấp, an thần, sáng khoái. Thời gian tác dụng nói chung ngắn hơn morphin.

Nalorpin không được dùng trên lâm sàng vì ức chế hô hấp, làm chậm nhịp tim, co đồng tử, sáng khoái.

2.4.1. Naloxon (nalonee, narcan, narcanti)

2.4.1.1. Tác dụng

Khác với levallorphan hoặc nalorpin, naloxon ít hoặc không có hoạt tính chủ vận. Ở người đã dùng liều lớn opioid, naloxon đối kháng phần lớn những tác dụng không mong muốn của opioid như ức chế hô hấp, an thần, gây ngủ...

Khi dùng, naloxon có thể gây ra hội chứng thiếu thuốc sớm ở người nghiện opioid, tuy vậy dùng liều cao sẽ ngăn chặn được triệu chứng suy hô hấp trong hội chứng này.

2.4.1.2. Dược động học

Mặc dù được hấp thu dễ qua đường tiêu hóa nhưng naloxon bị chuyển hóa ở gan trước khi vào vòng tuần hoàn nên liều uống phải lớn hơn nhiều so với liều tiêm. Thuốc có tác dụng nhanh (1 - 2 phút sau khi tiêm tĩnh mạch) thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều và đường dùng.

Sau khi tiêm, naloxon phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể. Thời gian bán thải là 60- 90 phút.

2.4.1.3. Tác dụng không mong muốn

- Tim mạch: tăng huyết áp (có khi giảm huyết áp), nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất.
- Thần kinh trung ương: mất ngủ, kích thích, lo âu
- Tiêu hóa: buồn nôn, nôn
- Nhìn mờ, ban đỏ ngoài da.

2.4.1.4. Áp dụng điều trị

Naloxon được dùng để điều trị ngộ độc cấp các opiat và opioid, cai nghiện opioid

Phải hết sức thận trọng khi dùng naloxon cho người có bệnh tim mạch, phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều lượng; người lớn: 0,4- 2 mg, tiêm tĩnh mạch, 2 -3 phút tiêm nhắc lại nếu cần. Tổng liều 10 mg.

Vì thời gian tác dụng của naloxon rất ngắn (60 - 90 phút) nên cần truyền liên tục naloxon khi bệnh nhân ngộ độc opium nặng.

2.4.2. Naltrexon

Đối kháng với opioid mạnh hơn naloxon, thường dùng đường uống. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 1- 2 giờ. Thời gian bán thải là 3 giờ.

Naltrexon được chuyển hóa thành 6- naltrexon (có hoạt tính sinh học yếu hơn nhưng thời gian bán thải dài hơn, khoảng 13 giờ).

Naltrexon được dùng để cai nghiện opioid (uống 100 mg / ngày), cai nghiện rượu (phối hợp với disulfiram).

2.5. Morphin nội sinh

Hai năm sau khi tìm ra receptor của opiat, một số công trình nghiên cứu cho thấy receptor của morphin còn có ái lực rất mạnh với một số peptid đặc hiệu sẵn có trong cơ thể động vật, những peptid này gây ra những tác dụng giống morphin.

Các morphin nội được chia thành 3 họ:

- Enkephalins (Met- enkephalin và leu- enkephalin)
- Endorphins
- Dynorphins

Mỗi loại có tiền thân khác nhau và phân bố ở những vị trí khác nhau trên thần kinh trung ương.

Các morphin nội sinh hoạt động như một chất dẫn truyền thần kinh, hoặc chất điều biến của dẫn truyền hoặc là hormon thần kinh. Vì thế, chúng tham gia vào các cơ chế giảm đau, các cảm giác thèm muốn (ăn uống, tình dục), các quá trình cảm xúc, tâm thần, trí nhớ.

Ở tuỷ sống, morphin nội sinh ức chế giải phóng chất P, là một decapeptid (10 acid amin) được giải phóng tại ngọn dây cảm giác ở sừng sau tuỷ sống. Chất P có vai trò kiểm tra đường cảm giác truyền vào và kích thích các nơron vận động của sừng trước để gây phản xạ tự vệ.

Các enkephalin là pentapeptid có tác dụng giảm đau rất ngắn vì bị giáng hóa nhanh trong cơ thể nhờ các enzym: dipeptidyl amino peptidase, aminopeptidase và enkephalinase. Các endorphin có 4 loại, nhưng chỉ có beta endorphin có tác dụng giảm đau mạnh và lâu (3 - 4 giờ) vì tương đối vững bền.

3. THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG PHẢI LOẠI MORPHIN : (xin xem bài thuốc hạ sốt- giảm đau- chống viêm).

4. THUỐC GIẢM ĐAU HỖ TRỢ

Thuốc giảm đau hỗ trợ có tác dụng hiệp đồng, làm tăng tác dụng giảm đau của các opioid và thuốc giảm đau chống viêm không steroid. Các thuốc này đặc biệt hiệu quả đối với đau do nguyên nhân thần kinh.

4.1. Thuốc chống trầm cảm:

Tác dụng giảm đau không phụ thuộc vào tác dụng chống trầm cảm. Thường dùng trong các trường hợp đau kéo dài, có liên quan đến bệnh lý thần kinh.

Nhóm thuốc có tác dụng tốt nhất là thuốc chống trầm cảm loại ba vòng (xin xem thêm bài thuốc chống trầm cảm).

4.2. Thuốc chống động kinh

Để giảm đau trong bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau sau zona, đau dây t hần kinh, dự phòng cơn đau nửa đầu (migraine) có thể dùng các thuốc: phenytoin, carbamazepin và valproat (xin xem thêm bài thuốc chữa động kinh).

5. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU

5.1. Chọn thuốc

Thuốc giảm đau chỉ điều trị triệu chứng, thuốc có thể che lấp các dấu hiệu của bệnh trong khi bệnh vẫn tiến triển nên phải hết sức cân nhắc khi sử dụng thuốc giảm đau. Khi lựa chọn thuốc cần chú ý đến cường độ và bản chất của đau. Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo nên uống thuốc theo bậc thang giảm đau:

- Bậc 1 (đau nhẹ): dùng thuốc giảm đau không phải opioid như paracetamol, thuốc chống viêm không phải steroid.

- Bậc 2 (đau vừa): phối hợp thuốc loại opioid yếu (codein, oxycodon) với paracetamol, thuốc viêm không steroid hoặc thuốc giảm đau hỗ trợ.

- Bậc 3 (đau nặng): dùng thuốc giảm đau loại opioid mạnh : morphin, hydromorphon, methadon... phối hợp với thuốc chống viêm không steroid.

5.2. Đường dùng thuốc

Thông thường nên dùng đường uống. Tuy nhiên, trong các cơn đau nặng, cấp tính hoặc sau phẫu thuật lớn... phải dùng ngay các thuốc giảm đau mạnh loại opioid qua đường tiêm để tránh sốc và ảnh hưởng xấu của đau đến tiến triển của bệnh .

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các tác dụng của morphin trên thần kinh trung ương.
2. Trình bày các tác dụng ngoại biên của morphin .
3. Phân tích mối liên quan giữa cấu trúc hóa học và tác dụng dược lý của morphin.
4. Trình bày các chỉ định và chống chỉ định khi sử dụng morphin.
5. Trình bày các tác dụng không mong muốn và thận trọng khi dùng morphin.
6. Trình bày triệu chứng và cách xử trí ngộ độc cấp morphin.
7. Trình bày triệu chứng ngộ độc mạn và cách cai nghiện morphin.
8. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của pethidin.
9. Trình bày tác dụng và áp dụng điều trị của loperamid.
10. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của methadon.
11. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của pentazoxin.
12. Trình bày tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của fentanyl.