

Bài 10: THUỐC HẠ SỐT - GIẢM ĐAU - CHỐNG VIÊM

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

1. Phân tích được những tác dụng chính và cơ chế tác dụng của thuốc chống viêm phi steroid (CVKS)
2. Trình bày được đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc: aspirin, indomethacin, diclofenac.
3. Trình bày được đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc: dẫn xuất Oxiam, dẫn xuất acid propionic, paracetamol và thuốc ức chế COX-2
4. Nêu được 7 nguyên tắc khi sử dụng thuốc CVKS.

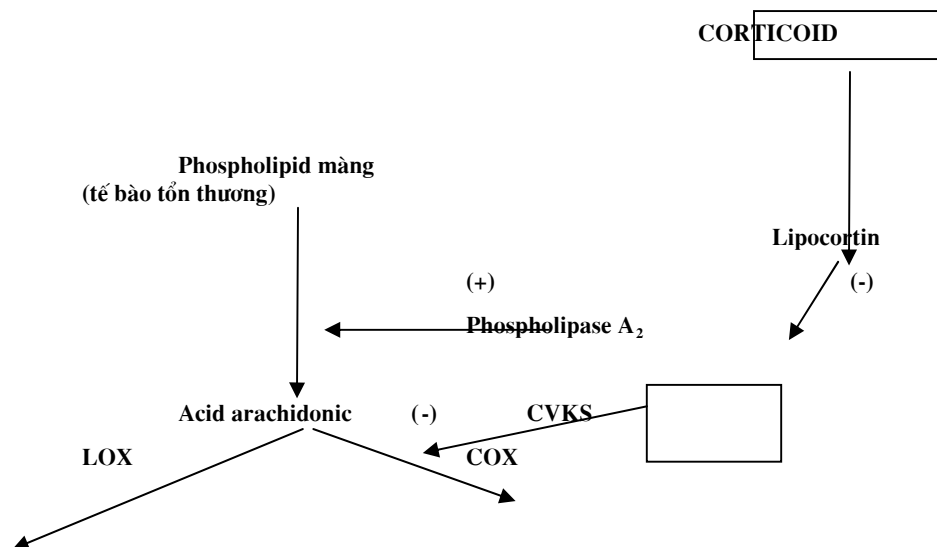
Các thuốc trong nhóm này rất khác nhau về cấu trúc hóa học, gồm các dẫn xuất của salicylat, pyrazolon, anilin, indol và một số thuốc khác. Tất cả các thuốc, ở mức độ khác nhau, đều có tác dụng hạ sốt, giảm đau, và - trừ dẫn xuất anilin - còn có tác dụng chống viêm, chống thấp khớp, chống đông vón tiểu cầu. Vì vậy còn được gọi chung là thuốc chống viêm không (mang nhân) steroid (CVKS) để phân biệt với các glucocorticoid, mang nhân sterol, được gọi là thuốc chống viêm steroid.

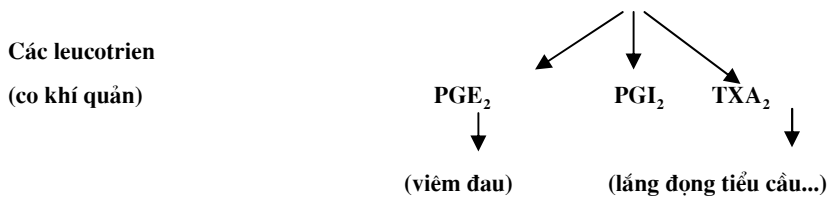
1. TÁC DỤNG CHÍNH VÀ CƠ CHẾ

Cơ chế chung của thuốc CVKS: ức chế sinh tổng hợp prostaglandin

Vane 1971 cho rằng cơ chế tác dụng chính của các thuốc CVKS là ức chế enzym cyclooxygenase, làm giảm tổng hợp các prostaglandin là những chất trung gian hóa học có vai trò quan trọng trong việc làm tăng và kéo dài đáp ứng viêm ở mô sau tổn thương.

Khi tổn thương, màng tế bào giải phóng phospholipid màng. Dưới tác dụng của phospholipase A₂ (là enzym bị corticoid ức chế), chất này chuyển thành acid arachidonic. Sau đó, một mặt, dưới tác dụng của lipooxygenase (LOX), acid arachidonic cho các leucotrien có tác dụng co khí quản; mặt khác, dưới tác dụng của cyclooxygenase, acid arachidonic cho PGE₂ (gây viêm, đau), prostacyclin (PGI₂) và thromboxan A₂ (TXA₂) tác động đến sự lắng đọng tiểu cầu. Các CVKS ức chế COX nên ức chế được các phản ứng viêm (sơ đồ)





Hình 10.1: Vị trí tác dụng của CVKS và corticoid trong tổng hợp PG

Tuy nhiên, cơ chế trên chưa giải thích được đầy đủ những nhận xét lâm sàng trong quá trình sử dụng CVKS, như:

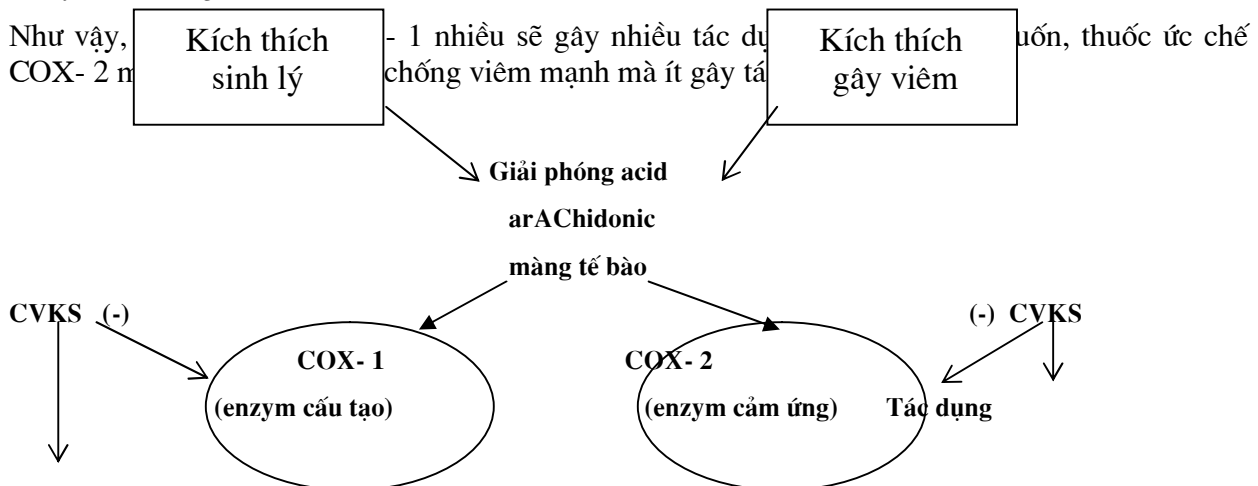
- Hiệu quả và tính an toàn của các thuốc CVKS không giống nhau.
- Hiệu quả ức chế tổng hợp PG và TX của các thuốc rất thay đổi. Nhiều thuốc ức chế mạnh tổng hợp PG hơn TX và ngược lại. Aspirin ức chế mạnh và không hồi phục sự kết tụ tiểu cầu với liều thấp, nhưng phải liều rất cao mới có tác dụng chống viêm.

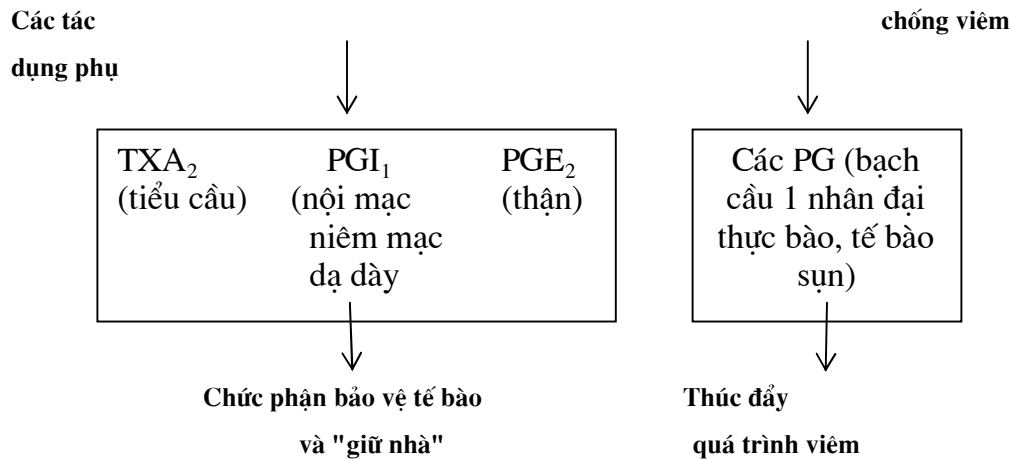
Từ mười năm gần đây, các nghiên cứu đã cho thấy có 2 loại COX, được gọi là COX - 1 và COX-2 có chức phận khác nhau và các thuốc chống viêm tác dụng với mức độ khác nhau trên COX - 1 và COX-2 (sơ đồ)

- COX-1: hay PGG/ H synthetase- 1 có tác dụng duy trì các hoạt động sinh lý bình thường của tế bào là một "enzym cấu tạo". Enzym có mặt ở hầu hết các mô, thận, dạ dày, nội mạc mạch, tiểu cầu, tử cung, tinh hoàn ... Tham gia trong quá trình sản xuất các PG có tác dụng bảo vệ, do đó còn gọi là "enzym giữ nhà" ("house keeping enzyme") :

- . Thromboxan A₂ của tiểu cầu
- . Prostacyclin (PGI₂) trong nội mạc mạch, niêm mạc dạ dày
- . Prostaglandin E₂ tại dạ dày bảo vệ niêm mạc
- . Prostaglandin E₂ tại thận, đảm bảo chức phận sinh lý.

- COX- 2: hay PGG/ H synthetase 2 có chức phận thúc đẩy quá trình viêm. Thấy ở hầu hết các mô với nồng độ rất thấp, ở các tế bào tham gia vào phản ứng viêm (bạch cầu 1 nhân, đại thực bào, bào hoạt dịch khớp, tế bào sụn). Trong các mô viêm, nồng độ COX - 2 có thể tăng cao tới 80 lần do các kích thích viêm gây cảm ứng và hoạt hóa mạnh COX - 2. Vì vậy COX- 2 còn được gọi là "enzym cảm ứng"





Hình 10.2: Vai trò sinh lý của COX - 1 và COX - 2

Ngoài tác dụng ức chế tổng hợp PG, các CVKS còn có thể có nhiều cơ chế khác. Các CVKS là các phân tử ưa mỡ, dễ thâm nhập vào màng tế bào hoặc màng ti thể, nhất là vào các bạch cầu đa nhân, nên đã:

- . Ức chế tiết các enzym của các thể tiêu bào
- . Ức chế sản xuất các gốc tự do.
- . Ức chế lắng đọng và kết dính các bạch cầu đa nhân trung tính.
- . Ức chế các chức phận màng của đại thực bào như ức chế NADPH, oxydase, phospholipase C, protein G và sự vận chuyển của các anion qua màng.

1.1. Tác dụng chống viêm

Các CVKS có tác dụng trên hầu hết các loại viêm không kể đến nguyên nhân, theo các cơ chế sau:

- Ức chế sinh tổng hợp prostaglandin (PG) do ức chế có hồi phục cyclooxygenase (COX), làm giảm PG E₂ và F₁α là những trung gian hóa học của phản ứng viêm (Vane và cs. 1971).
- Làm vững bền màng lysosom (thể tiêu bào): ở ổ viêm, trong quá trình thực bào, các đại thực bào làm giải phóng các enzym của lysosom (hydrolase, aldolase, phosphatase acid, collagenase, elastase...), làm tăng thêm quá trình viêm. Do làm vững bền màng lysosom, các CVKS làm ngăn cản giải phóng các enzym phân giải, ức chế quá trình viêm.
- Ngoài ra có thể còn có thêm một số cơ chế khác như đối kháng với các chất trung gian hoá học của viêm do tranh chấp với cơ chất của enzym, ức chế di chuyển bạch cầu, ức chế phản ứng kháng nguyên- kháng thể.

Tuy các CVKS đều có tác dụng giảm đau - chống viêm, song lại khác nhau giữa tỷ lệ liều chống viêm/ liều giảm đau. Tỷ lệ ấy lớn hơn hoặc bằng 2 với hầu hết các CVKS, kể cả aspirin (nghĩa là liều có tác dụng chống viêm cần phải gấp đôi liều có tác dụng giảm đau) nhưng lại chỉ gần bằng 1 với indometacin, phenylbutazon và piroxicam.

1.2. Tác dụng giảm đau

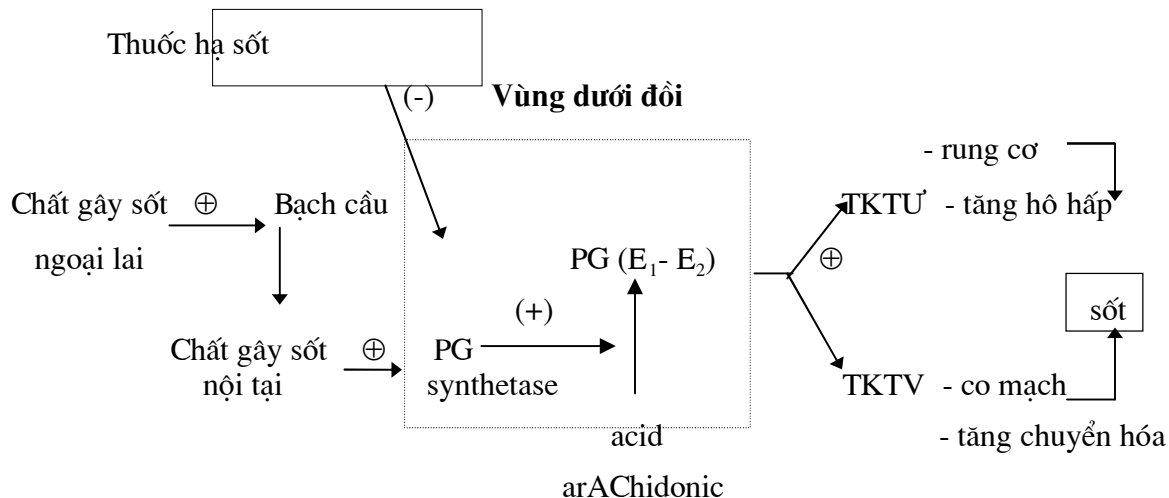
Chỉ có tác dụng với các chứng đau nhẹ, khu trú. Tác dụng tốt với các chứng đau do viêm (đau khớp, viêm cơ, viêm dây thần kinh, đau răng, đau sau mổ). Khác với morphin, các thuốc này không có tác dụng với đau nội tạng, không gây ngủ, không gây khoan khoái và không gây nghiện. Theo Moncada và Vane (1978), do làm giảm tổng hợp PG $F_2\alpha$ nên các CVKS làm giảm tính cảm thụ của các ngọn dây cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin.

Đối với một số chứng đau sau mổ, CVKS có thể có tác dụng giảm đau mạnh hơn cả morphin vì mổ đã gây ra viêm.

Trong đau do chèn ép cơ học hoặc tác dụng trực tiếp của các tác nhân hóa học, kể cả tiêm trực tiếp prostaglandin, các CVKS có tác dụng giảm đau kém hơn, càng chứng tỏ cơ chế quan trọng của giảm đau do CVKS là do ức chế tổng hợp PG. Ngoài ra có thể còn những cơ chế khác.

1.3. Tác dụng hạ sốt

Với liều điều trị, CVKS chỉ làm hạ nhiệt trên những người sốt do bất kỳ nguyên nhân gì, không có tác dụng trên người thường. Khi vi khuẩn, độc tố, nấm... (gọi chung là các chất gây sốt ngoại lai) xâm nhập vào cơ thể sẽ kích thích bạch cầu sản xuất các chất gây sốt nội tại (các cytokin, interferon, TNF_α ...). Chất này hoạt hóa prostaglandin synthetase, làm tăng tổng hợp PG (đặc biệt là PG E_1, E_2) từ acid arACHidonic của vùng dưới đồi, gây sốt do làm tăng quá trình tạo nhiệt (rung cơ, tăng hô hấp, tăng chuyển hóa) và giảm quá trình mất nhiệt (co mạch da). Thuốc CVKS do ức chế prostaglandin synthetase, làm giảm tổng hợp PG, có tác dụng hạ sốt do làm tăng quá trình thải nhiệt (giãn mạch ngoại biên, ra mồ hôi), lập lại thăng bằng cho trung tâm điều nhiệt ở vùng dưới đồi. Các CVKS không ức chế được sốt do tiêm trực tiếp PG vào vùng dưới đồi. Vì không có tác dụng đến nguyên nhân gây sốt nên thuốc hạ sốt chỉ có tác dụng chữa triệu chứng, sau khi thuốc bị thải trừ, sốt sẽ trở lại.



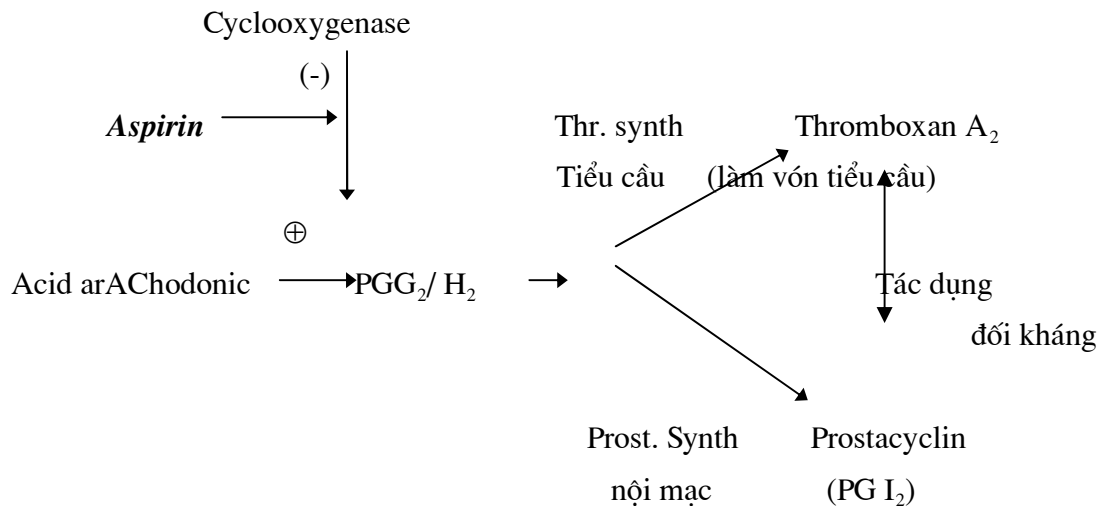
Hình 10.3. Cơ chế gây sốt và tác dụng của thuốc hạ sốt

1.4. Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu

Trong màng tiểu cầu có chứa nhiều thromboxan synthetase là enzym chuyển endoperoxid của PG G_2/H_2 thành thromboxan A_2 (chỉ tồn tại 1 phút) có tác dụng làm đông vón tiểu cầu. Nhưng

nội mạc mạch cũng rất giàu prostacyclin synthetase, là enzym tổng hợp $PG I_2$ có tác dụng đối lập với thromboxan A_2 . Vì vậy tiểu cầu chảy trong mạch bình thường không bị đông vón. Khi nội mạc bị tổn thương, PGI_2 giảm; mặt khác, khi tiểu cầu tiếp xúc với thành mạch bị tổn thương, ngoài việc giải phóng ra thromboxan A_2 còn phóng ra các "giả túc" làm dính các tiểu cầu với nhau và với thành mạch, dẫn tới hiện tượng ngưng kết tiểu cầu. Các CVKS ức chế thromboxan synthetase, làm giảm tổng hợp thromboxan A_2 của tiểu cầu nên có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu (hình 3.4)

Tiểu cầu không có khả năng tổng hợp protein nên không tái tạo được cyclooxygenase. Vì thế, một liều nhỏ của aspirin (40- 100 mg/ ngày) đã có thể ức chế *không hồi phục* cyclooxygenase suốt cuộc sống của tiểu cầu (8- 11 ngày)



Hình 10.4. Cơ chế ức chế đông vón tiểu cầu

2. CÁC DẪN XUẤT

Phân loại hóa học các thuốc CVKS

Loại ức chế COX không chọn lọc

Nhóm acid salicylic

. Aspirin

Nhóm pirazon

. Phenylbutazon

Nhóm indol

. Indometacin, sulindac

. Etodolac (riêng thuốc này lại ức chế chọn lọc COX - 2)

Nhóm acid enolic

. Oxicam (piroxicam, meloxicam)

Nhóm acid propionic

- . Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, fenoprofen

Nhóm dẫn xuất acid phenylacetic

- . Diclofenac

Nhóm dẫn xuất acid heteroarylacetic

- . Tolmetin, ketorolac
-

Loại ức chế chọn lọc COX - 2

Nhóm furanon có nhóm thế diaryl

- . Rofecoxib

Nhóm pyrazol có nhóm thế diaryl

- . Celecoxib

Nhóm acid indol acetic

- . Etodolac

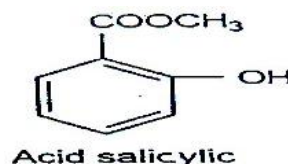
Nhóm sulfonanilid

- . Nimesulid
-

2.1. Dẫn xuất acid salicylic

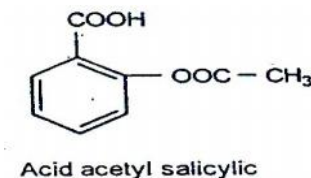
2.1.1. Acid salicylic (*acidum salicylicum*):

Tinh thể hình kim, không màu, nhẹ, óng ánh, không mùi, vị chua và hơi ngọt, khó tan trong nước. Do kích ứng mạnh niêm mạc nên không dùng để uống. Dùng ngoài da, dung dịch 10% để chữa chai chân, hột cơm, nấm da...



2.1.2. Acid acetylsalicylic (*aspirin*):

Kết tinh hình kim trắng, hơi chua, khó tan trong nước, dễ tan hơn trong rượu và các dung dịch base. Là sản phẩm acetyl hóa của acid salicylic giảm tính kích ứng nên uống được.



2.1.2.1. Đặc điểm tác dụng:

- Tác dụng hạ sốt và giảm đau trong vòng 1 - 4 giờ với liều 500 mg/lần. Không gây hạ thân nhiệt.
- Tác dụng chống viêm: chỉ có tác dụng khi dùng liều cao, trên 3g/ngày. Liều thấp chủ yếu là hạ sốt và giảm đau.
- Tác dụng thải trừ acid uric: liều thấp (1-2g/ngày) làm giảm thải trừ acid uric qua nước tiểu do làm giảm bài xuất chất này ở ống lượn xa. Liều cao (2-5g/ngày) làm đá nhiều urat do ức chế tái hấp thu acid uric ở ống lượn gần.

- Tác dụng trên tiểu cầu và đông máu:

Aspirin với liều thấp (40-325mg/ngày) đã ức chế mạnh cyclooxygenase của tiểu cầu, làm giảm tổng hợp thromboxan A₂ (chất làm đông vón tiểu cầu) nên làm giảm đông vón tiểu cầu. Liều cao hơn, ức chế cyclooxygenase của thành mạch, làm giảm tổng hợp PG I₂ (prostacyclin) là chất chống kết dính và lắng đọng tiểu cầu, gây tác dụng ngược lại. Nhưng tác dụng trên tiểu cầu mạnh hơn nhiều.

Liều cao aspirin cũng làm giảm tổng hợp prothrombin, có thể là do đối kháng với vitamin K. Vì vậy, aspirin có tác dụng chống đông máu.

- Tác dụng trên ống tiêu hóa:

Niêm mạc dạ dày - ruột sản xuất ra PG, đặc biệt là PG E₂, có tác dụng làm tăng tạo chất nhày và có thể là cả kích thích phân bào để thay thế các tế bào bị phá hủy. Như vậy, vai trò của PGE là để bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa. Aspirin và các thuốc chống viêm phi steroid nói chung, với mức độ khác nhau, ức chế cyclooxygenase, làm giảm PG, tạo điều kiện cho HCl và pepsin của dịch vị gây tổn thương cho niêm mạc sau khi “hàng rào” bảo vệ bị suy yếu. Vì vậy, không được dùng thuốc cho những người có tiền sử loét dạ dày và phải uống thuốc sau bữa ăn.

2.1.2.2. Dược động học

Ở pH của dạ dày, các dẫn xuất salicylic ít bị ion hóa cho nên dễ khuếch tán qua màng, được hấp thụ tương đối nhanh vào máu rồi bị thủy phân thành acid salicylic, khoảng 50 - 80% gắn với protein huyết tương, bị chuyển hóa ở gan, thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thải trừ qua nước tiểu 50% trong 24 giờ dưới dạng tự do, glycuco - hợp, acid salicylic và acid gentisic. Nếu pH của nước tiểu base, thải trừ salicylic tăng.

2.1.2.3. Độc tính:

- Mặc dầu các dẫn xuất salicylic đều ít độc, dễ uống, nhưng dùng lâu có thể gây “hội chứng salicyle” (“salicylisme”): buồn nôn, ù tai, điếc, nhức đầu, lú lẫn.

- Đặc ứng: phù, mê đay, mẫn, phù Quincke, hen.

- Xuất huyết dạ dày thể ẩn (có hồng cầu trong phân) hoặc thể nặng (loét, nôn ra máu).

- Nhiễm độc với liều trên 10g. Do aspirin kích thích trung tâm hô hấp, làm thở nhanh và sâu (nên gây nhiễm alcali hô hấp), sau đó vì áp lực riêng phần của CO₂ giảm, mô giải phóng nhiều acid lactic, đưa đến hậu quả nhiễm acid do chuyển hóa (hay gặp ở trẻ em vì cơ chế điều hòa chưa ổn định).

Liều chết đối với người lớn khoảng 20g.

2.1.2.4. Liều lượng và chế phẩm:

- Uống 1-6g/ngày, chia làm nhiều lần. Dùng để hạ sốt, giảm đau và chống viêm (thấp khớp cấp, thấp khớp mạn, viêm đa khớp, viêm thần kinh...)

Viên nén aspirin 0,5g (biệt dược: Acesal, Aspro, Polopyrin).

- Lysin acetyl salicylat (Aspégic): là dạng muối hòa tan, mỗi lọ tương đương với 0,5g aspirin.

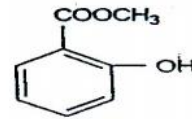
Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1-4 lọ/ngày.

- Aspirin pH8: viên nén chứa 0,5 g aspirin, được bao bằng chất kháng với dịch vị, nhưng tan trong dịch ruột, ở đoạn 2 của tá tràng, từ đó thuốc được hấp thu vào máu và bị thủy phân thành acid

salicylic. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 7 giờ, thời gian bán thải dài hơn aspirin bình thường, do đó giảm được số lần uống thuốc trong ngày, rất tiện lợi cho các trường hợp điều trị kéo dài.

2.1.3. Methyl salicylat

Dung dịch không màu, mùi hắc lâu, chỉ dùng xoa bóp giảm đau tại chỗ. Ngấm qua da cho nên khi xoa bóp, thấy methyl salicylat trong nước tiểu.



Methyl salicylat

2.2. Dẫn xuất pyrazolon

Hiện chỉ còn dùng một cách hạn chế phenylbutazon. Các dẫn xuất khác như phenazon (antipyrin), aminophenazon (pyramidon), metamizol (analgin), không còn dùng nữa vì có nhiều độc tính với máu (giảm bạch cầu, suy tuỷ), với thận (đái albumin, viêm ống thận cấp, vô niệu).

Chỉ dùng phenylbutazon cho viêm cứng khớp và viêm đa khớp mạn tính tiến triển khi các thuốc CVKS khác không còn tác dụng và phải theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Liều lượng và chế phẩm:

Ngày đầu uống 200mg chia làm 2 lần uống trong hoặc sau bữa ăn, tăng dần liều tới 600 mg /ngày. Tùy theo tình trạng bệnh và sức chịu đựng của người bệnh, có thể giữ liều đó trong 4 - 5 ngày, sau đó giảm xuống liều duy trì 100 - 200 mg. Nói chung, một đợt thuốc không quá 15 ngày, sau đó nghỉ 4 - 5 ngày mới dùng.

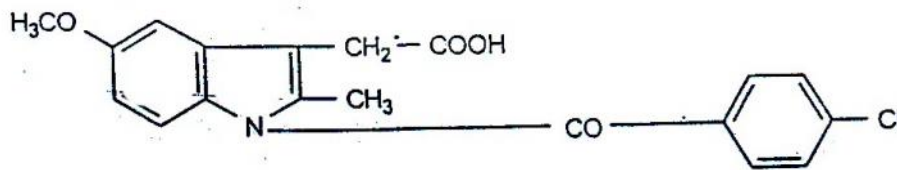
Phenylbutazon viên 50 và 100 mg.

Oxyphenbutazon (Tandery) viên 100 mg.

Chúng ta sẽ bỏ thuốc này trong tương lai gần

2.3. Dẫn xuất indol:

2.3.1. Indometacin



Indometacin

2.3.1.1. Đặc điểm tác dụng

- Tác dụng giảm viêm mạnh hơn phenylbutazon 20 - 80 lần và mạnh hơn hydrocortison 2 - 4 lần. Đối kháng rõ với PG. Tác dụng cả trên giai đoạn đầu và giai đoạn muộn (mạn tính) của viêm.

- Tác dụng giảm đau liên quan mật thiết với tác dụng chống viêm (liều chống viêm/liều giảm đau = 1).
- Có tác dụng hạ sốt, nhưng không dùng để chữa sốt đơn thuần vì có nhiều độc tính và đã có thuốc hạ sốt khác thay thế (paracetamol, aspirin).
- Sinh khả dụng gần bằng 100%. Gắn protein huyết tương 99%, thấm được vào dịch ổ khớp (bằng khoảng 20% nồng độ huyết tương).

2.3.1.2. *Độc tính*: Xảy ra cho khoảng 20 -50% người dùng thuốc.

- Có thể gây chóng mặt, nhức đầu (vì công thức của indometacin tương tự như serotonin), rối loạn tiêu hóa, loét dạ dày. Vì thế không được dùng cho người có tiền sử dạ dày.

2.3.1.3. *Chỉ định*:

- Viêm xương khớp, hư khớp, thấp khớp cột sống, viêm nhi ều khớp mạn tính tiến triển, đau lưng, viêm dây thần kinh...
- Chế phẩm và liều lượng:

Indometacin (Indocid; Indocin): viên nén hoặc viên nang 25mg. Thuốc đạn 50 - 100mg. Mỗi ngày uống 50 - 150 mg chia làm nhiều lần.

2.3.2. *Sulindac*

Sulindac là tiền chất (prodrug): bản thân nó không có hoạt tính, vào cơ thể được chuyển hóa thành dẫn chất sulfat có hoạt tính sinh học mạnh, ức chế cyclooxygenase 500 lần mạnh hơn sulindac. Về cấu trúc hóa học, sulindac là indometacin đã được thay methoxy bằng fluor và thay Cl bằng gốc methylsulfinyl ($\text{CH}_3\text{SO}-$).

- Trong thực nghiệm, tác dụng dược lý của sulindac bằng 1/2 indometacin; trong thực tế lâm sàng, tác dụng chống viêm và giảm đau của sulindac tương tự aspirin.
- Tỷ lệ và mức độ độc tính kém indometacin.
- Chế phẩm: Arthrocin, Artribid, Clinoril viên 150 và 200 mg; mỗi ngày uống 1 -2 viên, liều tối đa 400mg/ngày, là liều tương đương với 4g aspirin hoặc 125 mg indometacin.

2.3.3. *Etodolac*

Là thuốc có tác dụng ức chế ưu tiên COX - 2, hấp thu nhanh qua tiêu hóa, 99% gắn vào protein huyết tương, có chu kỳ gan- ruột. Thời gian bán thải là 7 giờ.

Liều uống 200- 400 mg

2.4. **Dẫn xuất enolic acid: oxicam (piroxicam, meloxicam và tenoxicam)**

Là nhóm thuốc giảm viêm mới, có nhiều ưu điểm:

- Tác dụng chống viêm mạnh vì ngoài tác dụng ức chế COX còn ức chế proteoglycanase và collagenase của mô sụn, liều điều trị chỉ bằng 1/6 so với các thuốc thế hệ trước. Tác dụng giảm đau xuất hiện nhanh, nửa giờ sau khi uống.
- Thời gian bán thải dài (2-3 ngày) cho phép dùng liều duy nhất trong 24 giờ. Gắn vào protein huyết tương tới 99%. Vì t/2 quá dài, dễ có nguy cơ tích lũy thuốc.

- Ít tan trong mỡ so với các CVKS khác, cho nên dễ thấm vào tổ chức bao khớp bị viêm, ít thấm vào các mô khác và vào thần kinh, giảm được nhiều tai biến.
- Các tai biến thường nhẹ và tỷ lệ thấp hơn so với các CVKS khác, ngay cả khi dùng thuốc kéo dài tới 6 tháng.
- Thường chỉ định trong các viêm mạn vì tác dụng dài.
- Chế phẩm và liều lượng:
 - + Piroxicam (Feldene) 10-40 mg/ngày. Viên nang 10 mg, 20 mg; ống tiêm 20 mg/ml
 - Từ 2002 do thấy tai biến trên tiêu hóa cao nên nhiều nước đã bỏ.
 - + Tenoxicam (Tilcotil) 20mg/ngày. Viên nén 20 mg, ống tiêm 20 mg/ml.
 - + Meloxicam (Mobic). Viên nén 7,5 mg và 15 mg. Liều bình thường 7,5 mg/ ngày, tối đa 15 mg/ ngày; t/2= 20 giờ. Lúc đầu, dựa vào kết quả thử in vitro, meloxicam được coi như thuốc ức chế chọn lọc COX- 2 (1999), nhưng trên lâm sàng, in vivo, tác dụng ức chế COX - 2 chỉ mạnh hơn COX- 1 có 10 lần nên không còn được xếp vào nhóm thuốc này nữa.

2.5. Dẫn xuất acid propionic

- Liều thấp có tác dụng giảm đau; liều cao hơn, chống viêm.
- So với aspirin, indometacin và pyrazolon có ít tác dụng phụ hơn, nhất là trên tiêu hóa, vì vậy được dùng nhiều trong các viêm khớp mạn.
- **Chế phẩm và liều lượng:**
 - Ibuprofen:*
 - Tác dụng chống viêm và giảm đau tương tự aspirin, nhưng tác dụng phụ trên tiêu hóa thì thấp hơn nhiều, dễ được dung nạp hơn.
 - Được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ tối đa đạt được trong huyết tương sau 1 - 2 giờ. Thuốc bị chuyển hóa nhanh và thải trừ qua thận, thời gian bán thải là 1,8- 2 giờ.
 - Chỉ định chính trong viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, điều trị các chứng đau nhẹ và vừa (nhức đầu, đau răng, đau do kinh nguyệt).
 - Tác dụng không mong muốn: ngoài các tác dụng không mong muốn chung của nhóm thuốc CVKS, còn thấy nhìn mờ, giảm thị lực, thay đổi nhận cảm màu sắc. Cần ngừng dùng thuốc và khám chuyên khoa mắt.

- Liều lượng và cách dùng:

- . Viên nén 100, 150, 200, 300 và 400 mg
- . Viên nang 200 mg
- . Đạn trực tràng 500 mg

Viêm khớp: thường dùng 1,2- 1,8g/ ngày, chia làm 4 lần. Có thể tăng liều nhưng không vượt quá 3,2g/ ngày. Sau 1- 2 tuần cần giảm xuống liều thấp nhất có tác dụng (0,6 - 1,2g/ ngày).

Giảm đau: uống 400 mg/ lần, cách 4 - 6 giờ/ lần.

Naproxen

Viên 250mg. Uống 250mg x 2 lần/ngày. Thời gian bán thải là 14 giờ.

Để dung nạp nên thường được dùng như ibuprofen

2.6. Nhóm dẫn xuất của acid phenylacetic

Đại diện duy nhất là *diclofenac* (Voltaren)

- Tác dụng ức chế COX mạnh hơn indometain, naproxen và nhiều thuốc khác. Ngoài ra có thể còn làm giảm nồng độ acid arACHidonic tự do trong bạch cầu do ngăn cản giải phóng hoặc thu hồi acid béo.

- Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nhưng chỉ 50% vào được tuần hoàn và bị chuyển hóa trong quá trình hấp thu. $T_{1/2} = 1 - 2$ h, nhưng tích lũy ở dịch bao khớp nên tác dụng vẫn giữ được lâu.

- Chỉ định trong viêm khớp mạn. Còn dùng giảm đau trong viêm cơ, đau sau mổ và đau do kinh nguyệt.

- Tác dụng phụ ít, chỉ khoảng 20%, có thể làm tăng aminotransferase gan gấp 3 lần, nhưng hồi phục được.

- Chế phẩm và liều lượng: viên 50- 100 mg uống 100- 150 mg/ ngày.

2.7. Nhóm dẫn xuất acid heteroarylacetic

- *Tolmetin*:

. Tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt tương tự aspirin nhưng dễ dung nạp hơn. Thuốc được giữ lại trong bao hoạt dịch tới 8 giờ sau 1 liều duy nhất.

. Tác dụng phụ: 25- 40%.

. Tác dụng chống viêm, giảm đau ở liều 0,8 - 1,6g/ ngày, tương đương với aspirin 4 - 4,5g/ ngày hoặc indometacin 100- 150 mg/ ngày. Liều tối đa là 2g/ ngày chia làm 3 - 4 lần.

- *Ketorolac*:

. Là thuốc có tác dụng giảm đau mạnh hơn chống viêm. Khác opioid, tác dụng giảm đau của ketorolac không gây quen thuốc và dấu hiệu cai thuốc, không ức chế trung tâm hô hấp. Có tác dụng chống viêm tại chỗ, dùng nhỏ mắt.

. Là một trong số ít thuốc CVKS có thể dùng đường tiêm.

. Tác dụng phụ gấp 2 lần placebo, thường là n gủ gà, chóng mặt, nhức đầu, chậm tiêu, nôn, đau chỗ tiêm.

Thường dùng cho giảm đau sau mổ, đau cấp tính.

Liều uống 5- 30 mg/ ngày; tiêm bắp 30- 60 mg/ ngày;

Tiêm tĩnh mạch 15- 30 mg/ ngày, không dùng quá 5 ngày.

. Chỉ định để giảm đau ngắn hạn, dưới 5 ngày y như đau sau mổ: tiêm bắp 30- 60 mg; tiêm tĩnh mạch 15- 30 mg và uống 5- 30 mg.

. Không dùng cho đau trong sản khoa. Không dùng cho đau nhẹ và đau mạn tính.

2.8. Thuốc CVKS loại ức chế chọn lọc COX - 2

Các thuốc loại này, có những đặc điểm sau:

- Ức chế chọn lọc trên COX -2 nên tác dụng chống viêm mạnh, vì ức chế COX - 1 yếu nên các tác dụng phụ về tiêu hóa, máu, thận, con hen... giảm đi rất rõ rệt, chỉ còn từ 0,1 - 1%.

- Thời gian bán thải dài, khoảng 20 giờ cho nên chỉ cần uống mỗi ngày 1 lần.

- Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, dễ thấm vào các mô và dịch bao khớp nên có nồng độ cao trong mô viêm, chỉ định tốt cho viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp

Vì kết tụ tiểu cầu phụ thuộc duy nhất vào COX - 1, nên các thuốc nhóm này không dùng để dự phòng được nhồi máu cơ tim. Vẫn cần dùng Aspirin.

Qua thực tế sử dụng, vẫn thấy có tác dụng phụ do ức chế COX - 1 cho nên nhiều tác giả đề nghị không dùng từ ức chế "chọn lọc" mà nên thay bằng từ ức chế "ưu tiên" COX- 2 thì đúng hơn.

Rofecoxib (Vioxx)

Ức chế COX- 2 mạnh hơn COX- 1 tới 800 lần. Được dùng từ 1999. Qua nhiều thử nghiệm lâm sàng dùng liên tục trên 18 tháng để điều trị polip đại tràng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh Alzheimer, thấy tai biến tim mạch của Vioxx cao hơn placebo nên tháng 10/ 2004 Hãng sản xuất (Merck) đã tự nguyện xin rút khỏi thị trường.

Celecoxib (Celebrex)

Thuốc ức chế COX- 2 mạnh hơn COX- 1 từ 100 đến 400 lần, được dùng từ 1998.

- Hấp thu qua tiêu hóa, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 - 4 giờ. Gắn mạnh với protein huyết tương. Phần lớn bị chuyển hóa ở gan. Thời gian bán thải là 11 giờ.

- Liều thường dùng 100 mg × 2 lần/ ngày. trong thấp khớp có thể tăng liều tới 200 mg × 2 lần/ ngày.

Etodolac: (xem 2.3.3)

Các thuốc ức chế chọn lọc COX- 2 đã được khẳng định là làm giảm rõ rệt tai biến chảy máu tiêu hóa, nhưng sau 5 năm sử dụng đã thấy nguy cơ tim mạch tăng vì thuốc đã gây mất thăng bằng giữa PGI₂ và TXA₂, làm giảm mạnh PGI₂, yếu tố bảo vệ nội mạc mạch. Hiện nay (2005) thuốc vẫn được giám sát chặt chẽ khi dùng kéo dài.

2.9. Dẫn xuất para aminophenol : Acetaminophen, paracetamol

2.9.1 Đặc điểm tác dụng

Paracetamol có cường độ và thời gian tác dụng tương tự như aspirin về giảm đau và hạ sốt. Không có tác dụng chống viêm nên nhiều tác giả không xếp vào nhóm thuốc CVKS. Thực ra, trên mô hình thực nghiệm, paracetamol vẫn tác dụng chống viêm, nhưng phải dùng liều cao hơn liều giảm đau, vì trong ổ viêm có nồng độ cao các peroxid, làm mất tác dụng ức chế COX của paracetamol (Marshall và cộng sự 1987) và mặt khác, paracetamol không ức chế sự hoạt hóa bạch cầu trung tính như các CVKS khác (Abramson và cộng sự, 1989).

Trong thực hành, paracetamol được dùng để hạ sốt, giảm đau. Chỉ định tốt cho những người không dùng được aspirin (loét tiêu hóa, rối loạn đông máu).

2.9.2. Dược động học

Hấp thu nhanh qua tiêu hóa, sinh khả dụng là 80 - 90%, $t/2 = 2$ giờ, hầu như không gắn vào protein huyết tương. Chuyển hóa phần lớn ở gan và một phần nhỏ ở thận, cho các dẫn xuất glucuro và sulfo-hợp, thải trừ qua thận.

2.9.3. Độc tính

Với liều điều trị thông thường, hầu như không có tác dụng phụ, không gây tổn thương đường tiêu hóa, không gây mất thăng bằng base -acid, không gây rối loạn đông máu.

Tuy nhiên, khi dùng liều cao (> 10g), sau thời gian tiềm tàng 24 giờ, xuất hiện hoại tử tế bào gan có thể tiến triển tới chết sau 5 - 6 ngày. Nguyên nhân là paracetamol bị oxy hóa ở gan cho N-acetyl parabenzoquinon-imin. Bình thường, chất chuyển hóa này bị khử độc ngay bằng liên hợp với glutathion của gan. Nhưng khi dùng liều cao, N-acetyl parabenzoquinon-imin quá thừa sẽ gắn vào protein của tế bào gan và gây ra hoại tử tế bào. Biểu hiện bằng đau hạ sườn phải, gan to, vàng da, hôn mê gan (do tăng amoniac), acid máu. Về sinh hóa, AST, ALT, LDH đều tăng. Bệnh nhân thường chết sau 6-7 ngày. Nếu điều trị sớm bằng N-acetyl-cystein (NAC-, Mucomyst, Mucosol), là chất tiền thân của glutathion, bệnh nhân có thể qua khỏi. Sau 36 giờ, gan đã bị tổn thương, kết quả sẽ kém. Sau ngộ độc dưới 10 giờ, dùng NAC có hiệu quả hơn: uống dung dịch 5% - 140mg/kg, sau đó, cách từng 4 giờ, uống 70 mg/kg × 17 liều. NAC cũng có tác dụng phụ: ban đỏ, mày đay, nôn, tiêu chảy, nhưng không cần ngừng thuốc.

2.9.4. Chế phẩm và liều lượng

- Paracetamol (Efferalgan; Dafalgan): viên 0,5g; gói bột 0,08g; viên đạn 80, 150, 300 mg.

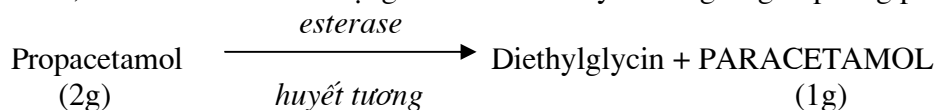
. Người lớn: 0,5-1,0g × 1-3 lần/ngày. Không được dùng quá 4 g/ngày.

. Trẻ em 13-15 tuổi: 0,5g × 1-3 lần/ngày.

. Trẻ em 7-13 tuổi: 0,25g × 1-3 lần/ngày.

- Propacetamol clohydrat (Pro- Dafalgan) (thế hệ 1)

Vì paracetamol khó tan trong nước nên đã tổng hợp tiền chất của paracetamol tan được trong nước, vào cơ thể dưới tác dụng của esterase huyết tương sẽ giải phóng paracetamol:



Trình bày: lọ thuốc bột + dung môi. Pha ngay trước khi dùng, không để quá 30 phút. Tiêm bắp sâu hay tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 2 phút. Có thể truyền tĩnh mạch trong vòng 15 phút (pha trong 100 mL NaCl 0,9% hoặc glucose 5%). Liều dùng 1-2g/ lần, cách 4- 6 giờ. Không dùng quá 8g/ ngày. Không dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi và người suy thận.

- Perfalgan (thế hệ 2)

Là paracetamol được làm tan hoàn toàn trong nước (1g/ 100 mL). Perfalgan 1g có tương đương sinh học với propacetamol 2g và có tác dụng giảm đau tương đương với diclofenac 75 mg tiêm bắp, hoặc morphin 10 mg tiêm bắp.

- Rất nhiều chế phẩm khác có chứa paracetamol kết hợp với cafein, ephedrin, codein, phenylpropanolamin (PPA)...

3. NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG

3.1. Dược động học chung

- Mọi CVKS đang dùng đều là các acid yếu, có pKa từ 2 đến 5.
 - Hấp thu dễ qua tiêu hóa do ít bị ion hóa ở dạ dày.
 - Gắn rất mạnh vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin, có thuốc tới 99,7% (nhóm oxicam, diclofenac), do đó dễ đẩy các thuốc khác ra dạng tự do, làm tăng độc tính của thuốc đó (sulfamid hạ đường huyết, thuốc kháng vitamin K...).
- Các thuốc CVKS dễ dàng thâm nhập vào các mô viêm. Nồng độ thuốc trong bao hoạt dịch bằng khoảng 30- 80% nồng độ huyết tương. Khi dùng lâu, sẽ vượt quá nồng độ huyết tương. Do đó tác dụng viêm khớp được duy trì.
- Bị giáng hóa ở gan (trừ acid salicylic), thải qua thận dưới dạng còn hoạt tính khi dùng với liều chống viêm và liều độc.
 - Các thuốc khác nhau về độ thải trừ, $t_{1/2}$ huyết tương thay đổi từ 1- 2 giờ (aspirin, nhóm propionic) đến vài ngày (pyrazol, oxicam).
 - Nhóm salicylic dùng cho đau nhẹ (răng) hoặc các viêm cấp. Các CVKS có $t_{1/2}$ dài được dùng cho viêm mạn với liều 1 lần/ ngày.

Dựa theo thời gian bán thải của thuốc, có thể chia các CVKS làm 3 nhóm (bảng 3.3):

- Các thuốc có thời gian bán thải ngắn, dưới 10 giờ, cần uống 3 lần/ ngày, bệnh nhân khó tuân thủ. Tuy nhiên, có lợi là khi ngừng thuốc, tác dụng sẽ hết nhanh, nhất là khi xảy ra tác dụng không mong muốn. An toàn hơn cho người cao tuổi và bệnh nhân suy thận.
- Các thuốc có thời gian bán thải dài, trên 30 giờ, chỉ cần dùng 1 lần/ ngày, người bệnh không quên. Tuy nhiên, dễ gây tích lũy thuốc, nhất là với người có tuổi và suy thận, dễ gây tai biến nặng, khi ngừng thuốc tác dụng độc hại còn kéo dài. Phải 7 lần $t/2$ thì thuốc mới thải trừ hết, như vậy, với piroxicam có $t/2 = 40$ giờ, phải chờ 12 ngày .
- Các thuốc có thời gian bán thải trung gian: tương đối dễ dùng và ít tác dụng phụ hơn.

Bảng 10.1: Phân loại thuốc theo thời gian bán thải ($t/2$)

<i>Loại thuốc</i>	<i>Tên thuốc</i>	<i>$t/2$ (h)</i>	<i>Số lần dùng/ ngày</i>
<i>t/2 ngắn</i>	Aspirin	0.25	3- 4
	Diclofenac	1.1	2- 4
	Ketoprofen	1.8	2- 4
	Salicylat	2.0- 15	3- 4
	Ibuprofen	2.1	3- 4
	Indomethacin	4.6	3- 4
<i>t/2 trung bình</i>	Naproxen	14	2
	Sulindac	14	2

	Meloxicam	20	1
	Tenidap	20- 30	1
t/2 dài	Piroxicam	40- 45	1
	Tenoxicam	60- 75	1
	Phenylbutazon	68	1

3.2. Các tác dụng không mong muốn

Thường liên quan đến tác dụng ức chế tổng hợp PG.

- Loét dạ dày - ruột: niêm mạc dạ dày ruột sản xuất PG, đặc biệt là PG E₂ có tác dụng làm tăng chất nhày và có thể là cả kích thích phân bào để thường xuyên thay thế các tế bào niêm mạc bị phá hủy. Thuốc CVKS ức chế tổng hợp PG, tạo điều kiện cho HCl của dịch vị gây tổn thương cho niêm mạc sau khi “hàng rào” bảo vệ bị suy yếu.

- Làm kéo dài thời gian chảy máu do ức chế ngưng kết tiểu cầu.

- Với thận, PG có vai trò quan trọng trong tuần hoàn thận. Ức chế tổng hợp PG gây hoại tử gan và sau là viêm thận kẽ mạn, giảm chức phận cầu thận, dễ dẫn đến tăng huyết áp.

- Với phụ nữ có thai:

+ Trong 3 tháng đầu, CVKS dễ gây quái thai

+ Trong 3 tháng cuối, CVKS dễ gây các rối loạn ở phổi, liên quan đến việc đóng ống động mạch của bào thai trong tử cung. Mặt khác, do làm giảm PG E và F, CVKS có thể kéo dài thời gian mang thai, làm chậm chuyển dạ vì PG E, PG F làm tăng co bóp tử cung, trước khi đẻ vài giờ, sự tổng hợp các PG này tăng rất mạnh.

- Mọi CVKS đều có khả năng gây cơn hen giả (pseudo asthma) và tỷ lệ những người hen không chịu thuốc là cao vì có thể là CVKS ức chế cyclooxygenase nên làm tăng các chất chuyển hóa theo đường lipooxygenase (tăng leucotrien).

3.3. Tương tác thuốc

Không dùng CVKS với:

- Thuốc chống đông máu, nhất là với loại kháng vitamin K.

- Thuốc lợi niệu và hạ huyết áp, vì CVKS ức chế tổng hợp cả các PG gây giãn mạch.

- Lithium: CVKS làm giảm thải trừ lithi qua thận, gây tích lũy.

- CVKS làm tăng tác dụng của phenytoin và sulfamid hạ đường huyết do đẩy chúng ra khỏi protein huyết tương, làm tăng nồng độ thuốc tự do trong máu.

3.4. Chỉ định

3.4.1. Giảm đau và hạ sốt thông thường: aspirin, paracetamol

Giảm đau sau mổ: cho thuốc trước khi rạch dao, loại có t/2 trung bình hoặc dài.

3.4.2. Các bệnh thấp cấp và mạn

- Vì tỷ lệ độc tính tiêu hóa/hiệu quả chống viêm giống nhau cho mọi loại CVKS, cho nên tiêu chuẩn chọn thuốc cần dựa trên:

- + Đáp ứng của từng người bệnh
- + Sự thuận tiện trong sử dụng
- + Tác dụng nhanh.

- Thí dụ:

- + Viêm đa khớp dạng thấp: dẫn xuất propionic, diclofenac (Voltaren).
- + Viêm khớp mạn của người trẻ: aspirin
- + Viêm cứng khớp: indometacin

+ Thoái hóa khớp: loại có tác dụng giảm đau với liều thấp và khi tăng liều sẽ đạt được tác dụng chống viêm: aspirin, dẫn xuất propionic. Hoặc một thuốc giảm đau đơn thuần paracetamol.

3.4.3. Các chỉ định khác

Các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 đang được thử dùng để dự phòng và điều trị bệnh Alzheimer, polip đại tràng, ung thư ruột kết- trực tràng, tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, do phải dùng dài (≥ 18 tháng), đã thấy nguy cơ tim mạch tăng.

3.5. Nguyên tắc chung khi sử dụng CVKS

- Việc chọn thuốc tùy thuộc vào cá thể. Có người chịu đựng được thuốc này nhưng không chịu đựng được thuốc khác.

- Uống trong hoặc sau bữa ăn để tránh kích ứng dạ dày.

- Không chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày. Trong trường hợp thật cần thiết, phải dùng cùng với các chất bảo vệ niêm mạc dạ dày. Song, những tai biến tiêu hóa không phải chỉ do tác dụng kích thích trực tiếp của thuốc lên niêm mạc mà còn do tác dụng chung của thuốc.

*CVKS gây loét dạ dày do ức chế tổng hợp $PG E_2$, $PG I_2$ ở niêm mạc dạ dày. Các PG này có vai trò ức chế bài tiết HCl, và kích thích bài tiết dịch nhầy cùng bicarbonat ở dạ dày, vì thế có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày. Hiện đã tổng hợp được một loại tương tự $PG E_1$ là **Misoprostol** (Cytotec), tức 15-deoxy-16-hydroxy-16-metyl- $PG E_1$ có tác dụng chống loét dạ dày tương tự thuốc kháng H_2 . Đặc biệt được dùng trong những người phải điều trị kéo dài bằng CVKS.*

Tác dụng phụ: tiêu chảy (30%), đau quặn bụng, x ả thai.

Liều lượng: Viên 200 μg x 4 lần/ ngày.

Đang nghiên cứu tổng hợp thuốc tương tự PGE_2 (Arboprostol, Enprostil, Trimoprostil).

- Chỉ định thận trọng đối với bệnh nhân viêm thận, suy gan, có cơ địa dị ứng, cao huyết áp.
- Khi điều trị kéo dài, cần kiểm tra có định kỳ (2 tuần một lần) công thức máu, chức phận thận.
- Nếu dùng liều cao để tấn công, chỉ nên kéo dài 5 - 7 ngày.

Nhanh chóng tìm được liều thấp nhất có tác dụng điều trị để tránh được tai biến.

- Chú ý khi dùng phối hợp thuốc:

- + Không dùng phối hợp với các CVKS với nhau vì làm tăng độc tính của nhau.

+ Không dùng CVKS cùng với thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K (dicumarol, warfarin), sulfamid hạ đường huyết, diphenylhydantoin, vì CVKS sẽ đẩy các thuốc này ra khỏi nơi dự trữ (protein huyết tương), làm tăng độc. Nếu vẫn cần phối hợp thì giảm liều các thuốc đó.

+ Các CVKS có thể làm giảm tác dụng một số thuốc do làm tăng giáng hóa hoặc đối kháng tại nơi tác dụng, như meproamat, androgen, lợi niệu furosemid.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Trình bày cơ chế tác dụng chung của thuốc CVKS - Phân biệt thuốc ức chế COX- 1 và ức chế COX- 2.*
2. *Trình bày cơ chế tác dụng chống viêm của thuốc CVKS.*
3. *Trình bày cơ chế tác dụng giảm đau của thuốc CVKS.*
4. *Trình bày cơ chế tác dụng hạ sốt của thuốc CVKS.*
5. *Trình bày cơ chế chống ngưng kết tiểu cầu của aspirin.*
6. *Phân tích so sánh đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của aspirin, dẫn xuất indol (indometacin), dẫn xuất phenylacetic (diclofenac, voltaren).*
7. *Trình bày đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc CVKS loại ức chế chọn lọc COX- 2.*
8. *Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, độc tính, và áp dụng điều trị của paracetamol.*
Trình bày các tác dụng không mong muốn và nguyên tắc chung khi sử dụng thuốc CVKS.