

## Bài 11: THUỐC CHỮA GÚT

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

*Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định các thuốc colchicin, probenecid, allopurinol.*

Gút là một bệnh do tăng acid uric -máu, trong dịch bao khớp có nhiều tinh thể urat là sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của purin. Bệnh có thể nguyên phát do rối loạn chuyển hóa acid uric di truyền, hoặc thứ phát do bệnh thận, do dùng các thuốc phong tỏa thải trừ urat hoặc do sản xuất quá nhiều urat (metabolic overproduction).

Acid uric-máu bình thường là 2-5mg/100ml, trong bệnh gút có thể tăng tới 8,8mg/100ml.

Điều trị gút nhằm giải quyết cơn cấp tính và ngăn ngừa sự tái nhiễm, dựa trên sinh bệnh học của bệnh này. Các tinh thể urat lúc đầu bị thực bào bởi các tế bào màng hoạt dịch (synovocytes). Trong quá trình thực bào, các tế bào này giải phóng ra các prostaglandin, các enzym tiêu thể và interlenkin-1. Các chất trung gian hóa học này lại “gọi” các bạch cầu tới ổ khớp và làm nặng thêm quá trình viêm: số lượng bạch cầu hạt, đại thực bào tăng, lượng chất hóa học trung gian gây viêm tăng.

Các thuốc điều trị cơn gút cấp tính sẽ ức chế các giai đoạn hoạt hóa bạch cầu. Đặc hiệu nhất là colchicin. Ngoài ra còn dùng thuốc CVKS phenylbutazon, indometacin, loại ức chế COX -2, hoặc corticoid.

Điều trị gút mạn tính, dùng thuốc làm giảm acid uric trong cơ thể bằng các thuốc làm đá ra acid uric như probenecid, sunfinpyrazol và allopurinol.

### 1. COLCHICIN

Colchicin là alkaloid của cây colchicum autumnale. Bột vô định hình, vàng nhạt, không mùi. Được dùng từ thế kỷ 18.

Tác dụng điều trị đặc hiệu cơn gút cấp tính, làm giảm đau và giảm viêm trong vòng 12 - 24 giờ đầu dùng thuốc, vì thế còn được dùng làm test chẩn đoán. Colchicin không có tác dụng giảm đau và chống viêm khớp khác.

#### 1.1. Cơ chế tác dụng

Trong bệnh gút, colchicin không ảnh hưởng đến bài xuất acid uric ở thận và không làm giảm acid uric máu. Colchicin gắn vào protein của tiểu quản (protein tubulin) trong tế bào bệnh cầu và các tế bào di chuyển khác, vì thế, ngăn cản sự trùng hợp của những protein này trong vi tiểu quản (microtubulin), dẫn đến ức chế sự di chuyển của bạch cầu và giảm hoạt tính thực bào của bạch cầu hạt, làm giảm giải phóng acid lactic và các enzym gây viêm trong quá trình thực bào. Trong quá trình “tiêu hóa” các tinh thể urat, bạch cầu hạt sản xuất glycoprotein, chất này có thể là nguyên nhân gây ra cơn gút cấp tính. Colchicin ngăn cản sản xuất glycoprotein của bạch cầu hạt nên chống được cơn gút.

Colchicin còn ngăn cản sự phân bào của các tế bào động -thực vật ở giai đoạn trung kỳ và do làm giảm sự hình thành các thoi phân bào.

### 1.2. Độc tính

Phần lớn liên quan đến tác dụng ức chế sự trùng hợp của tubulin và ức chế phân bào: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng (tổn thương tế bào biểu mô niêm mạc tiêu hóa), ức chế tuỷ xương, rụng tóc, viêm thần kinh, độc với thận...

### 1.3. Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường uống, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 0,5 -2 giờ. Chuyển hóa ở gan, phần lớn thải trừ qua phân (có chu kỳ ruột - gan), chỉ 10 - 20% thải qua thận.

### 1.4. Chỉ định

- Điều trị cơn gút cấp tính: tiêm tĩnh mạch 2 mg hòa trong 10 - 20 ml dung dịch NaCl 0,9%. Tổng liều không vượt quá 4mg. Không tiêm nhắc lại trong vòng 7 ngày. Nếu không chịu được thuốc, có thể thay bằng indometacin.

- Dự phòng: uống 0,5mg mỗi tuần 2 - 4 lần.

Viên 0,5 mg, 1 mg.

Ống tiêm 2ml = 1mg

## 2. PROBENECID (BENNEMID)

Probenecid là dẫn xuất của acid benzoic, tan nhiều trong lipid. Bột tinh thể trắng, không mùi.

Acid uric được lọc qua cầu thận và bài xuất qua ống thận, song phần lớn lại được tái hấp thu ở đoạn giữa của ống lượn gần. Probenecid với liều thấp do cạnh tranh với quá trình thải trừ acid uric nên làm lưu acid uric trong cơ thể (Demartini và cộng sự, 1962), nhưng với liều cao lại ức chế tái hấp thu acid uric ở ống thận nên làm tăng thải trừ acid uric qua nước tiểu.

Probenecid còn ức chế có tranh chấp quá trình thải trừ chủ động tại ống lượn gần của một số acid yếu như penicilin, para aminosalicylat, salicylat, clorothiazid, indometacin, sunfinpyrazon, v.v...

Probenecid không có tác dụng giảm đau. Khi cần giảm đau, có thể dùng cùng với paracetamol. Không dùng cùng với salicylat, vì probenecid sẽ mất tác dụng.

Dùng thuốc lợi niệu loại thiazid kéo dài như trong điều trị cao huyết áp thường làm ứ urat vì những thuốc này ức chế bài xuất urat ở ống thận. Probenecid đối kháng được tác dụng này mà không ảnh hưởng đến tác dụng lợi niệu của thuốc. Tuy nhiên, lại ức chế tác dụng đá natri của furosemid.

Probenecid được hấp thu nhanh qua ruột, vào máu, hơn 70% kết hợp với albumin huyết tương, thải trừ qua thận phần lớn dưới dạng glucuro-hợp. Thời gian nửa thải trừ khoảng 6-12 giờ.

Tác dụng phụ rất ít (2-8%): buồn nôn, nôn, mẩn đỏ ở da, sốt. Khi làm đá nhiều acid uric, có thể gây cặn sỏi urat với cơn quặn thận (khi đó cần base hoá nước tiểu).

Liều lượng: viên 0,5g. Tuần đầu uống 250mg × 2lần/ngày. Tăng dần từng tuần. Tối đa 2g/ngày, uống 4 lần. Uống nhiều nước để tránh sỏi acid uric ở thận.

Dùng hàng năm. Có thể dùng với allopurinol, sunfinpyrazon.

## 3. SUNFINPYRAZON (ANTURANT)

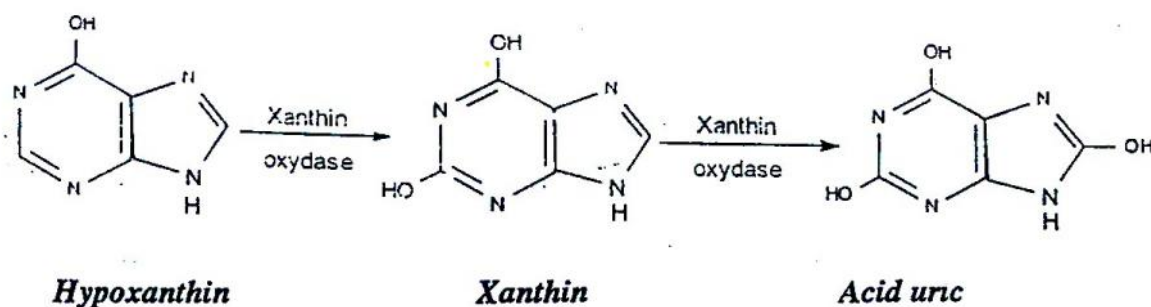
Công thức gần giống phenylbutazon. Gây đá i ra acid uric mạnh do ngăn cản tái hấp thu ở ống thận, giống cơ chế của probenecid. Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Gây tai biến máu như phenylbutazon, rối loạn tiêu hoá khoảng 10%.

Salicylat làm mất tác dụng của sunfinpyrazon do tranh chấp với sunfinpyrazon khi vận chuyển qua ống thận và cả khi gắn vào protein huyết tương.

Liều lượng: viên 50mg × 4lần/ngày, tăng dần tới 400mg hoặc 800mg một ngày. Chia làm 2 -4 lần, uống vào bữa ăn để tránh kích ứng dạ dày. Uống nhiều nước trong ngày.

#### 4. ALLOPURINOL (ZYLOPRIM)

Allopurinol là chất đồng phân của hypoxanthin.



##### 4.1. Cơ chế tác dụng

Acid uric là sản phẩm chuyển hoá của purin. Các purin được chuyển thành hypoxanthin và xanthin rồi bị oxyhoá nhờ xúc tác của xanthin oxydase thành acid uric. Allopurinol là chất ức chế mạnh xanthin oxydase nên làm giảm sinh tổng hợp acid uric, giảm nồng độ acid uric máu và nước tiểu, làm tăng nồng độ trong máu và nước tiểu các chất tiền thân hypoxanthin và xanthin dễ tan hơn. Như vậy, allopurinol còn ngăn ngừa được sự tạo sỏi acid uric trong thận.

Như vậy, allopurinol còn ngăn ngừa được sự tạo sỏi acid uric trong thận.

##### 4.2. Độc tính

Ít độc. Phản ứng quá mẫn khoảng 3% (mẩn da, sốt, giảm bạch cầu, gan to, đau cơ).

Trong những tháng đầu điều trị, có thể có các cơn gút cấp tính do sự huy động acid uric từ các mô dự trữ. Khi đó, cần phối hợp điều trị bằng colchicin.

##### 4.3. Dược động học

Hấp thu qua đường uống khoảng 80%, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 30 -60 phút. Allopurinol cũng bị chuyển hoá bởi xanthin oxydase thành aloxanthin, vẫn còn hoạt tính, vì thế tác dụng kéo dài, chỉ cần uống thuốc mỗi ngày 1 lần.

##### 4.4. Chỉ định, liều lượng

- Gút mạn tính, sỏi urat ở thận.

- Tăng acid uric máu thứ phát do ung thư, do điều trị bằng các thuốc chống ung thư, thuốc lợi tiểu loại thiazid...

- Tăng acid uric máu mà không thể dùng được probenecid hoặc sunfinpyrazon do có phản ứng không chịu thuốc.

Mục tiêu của điều trị là làm giảm nồng độ acid uric máu xuống 6mg/dl (360 micro M).

Liều lượng: Allopurinol (Zyloprim) viên 100 - 300 mg. Liều đầu 100mg, tăng dần tới 300mg/ngày tùy theo nồng độ acid uric máu.

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

*Phân tích so sánh cơ chế tác dụng và chỉ định điều trị của colchicin, probenecid và allopurinol.*