

Bài 25: THUỐC LỢI NIỆU

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

1. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của 4 nhóm thuốc lợi niệu: nhóm thuốc ức chế enzym carbonic anhydrase, nhóm thiazid, nhóm thuốc lợi niệu quai và nhóm lưu kali máu.
2. Nêu được các tai biến rối loạn về ion khi dùng các thuốc lợi niệu kéo dài
3. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc lợi niệu thẩm thấu

1. ĐẠI CƯƠNG

Tất cả các chất làm tăng khối lượng nước tiểu đều được coi là có tác dụng lợi niệu (uống nước nhiều làm đái nhiều). Song nếu chỉ như vậy thì không giải quyết được phù, là tình trạng ứ đọng Na^+ ở dịch ngoài tế bào. Cho nên thuốc lợi niệu phải là thuốc làm tăng thải trừ Na^+ , kèm theo là thải trừ nước lấy từ dịch ngoài tế bào.

Trên người không có phù, thuốc lợi niệu vẫn có tác dụng. Đó là cơ sở để sử dụng nó trong điều trị cao huyết áp: làm giảm Na^+ của thành mạch sẽ làm tăng tác dụng của thuốc hạ áp và giảm tác dụng của các hormon gây co mạch (như vasopressin).

Ngoài tác dụng ức chế chọn lọc tái hấp thu Na^+ , các thuốc lợi niệu còn có ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự bài xuất của một số điện giải hoặc các chất khác: K^+ , Cl^- , HCO_3^- , acid uric... và gây ra các rối loạn khi dùng kéo dài.

Để hiểu rõ cơ chế và các tác dụng không mong muốn của thuốc lợi niệu, cần nhắc lại quá trình vận chuyển của một số ion khi qua thận.

1.1. Vận chuyển của Na^+

- Ở ống lượn gần, khoảng 70- 80% Na^+ được tái hấp thu cùng với các chất hữu cơ hòa tan (đường, acid amin), với các anion (acetat, phosphat, citrat, Cl^-), với bicarbonat dưới ảnh hưởng của carbonic anhydrase.

- Ở đoạn lên của quai Henle, Na^+ tiếp tục được tái hấp thu khoảng 15 - 20%, theo cơ chế cùng vận chuyển 1 Na^+ , 1 K^+ và 2 Cl^- .

- Ở ống lượn xa, tái hấp thu Na^+ (0- 10%) phụ thuộc vào bài xuất K^+ và H^+ :

. Trao đổi Na^+ và K^+ dưới ảnh hưởng của aldosteron, hormon làm tăng tái hấp thu Na^+ và tăng thải K^+

. Trao đổi giữa Na^+ và H^+ phụ thuộc vào trạng thái thăng bằng acid - base. Trong nhiễm acid, có sự tăng thải trừ H^+ nên làm tăng tái hấp thu Na^+ : cứ 1 ion H^+ thải trừ vào lòng ống thận thì 1 ion Na^+ được tái hấp thu.

Trong nhiễm base có hiện tượng ngược lại.

Kết quả cuối cùng là sau khi lọc qua cầu thận (25.000 mEq/ 24h), Na^+ được tái hấp thu tới 98- 99%, chỉ thải trừ 20- 400 mEq/ 24h.

1.2. Vận chuyển K^+

K^+ qua cầu thận được tái hấp thu hoàn toàn ở ống lượn gần. Sự có mặt của K^+ trong nước tiểu là do được bài xuất ở ống lượn xa bằng các quá trình sau:

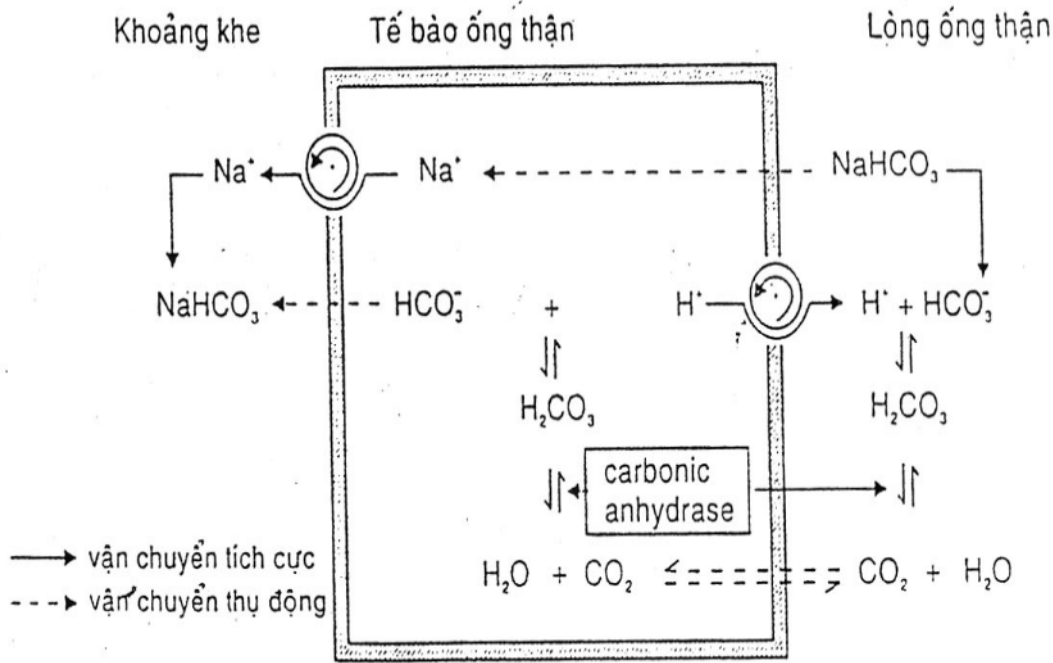
- Ảnh hưởng của aldosteron: thải K^+ và tái hấp thu Na^+
- Ảnh hưởng của trạng thái thăng bằng acid- base: H^+ và K^+ là 2 ion được thải trừ tranh chấp ở ống lượn xa. Trong nhiễm acid, khi tăng thải trừ H^+ để trao đổi với tái hấp thu Na^+ thì sẽ giảm bài xuất K^+ . Trong nhiễm base thì ngược lại, ion H^+ được tạo ra phần lớn là do enzym carbonic anhydrase (CA). Ở ống lượn xa, CA đóng vai trò chủ yếu trong acid hóa nước tiểu.

1.3. Bicarbonat

Ở ống lượn gần, 4/5 bicarbonat lọc qua cầu thận được tái hấp thu do ảnh hưởng của enzym CA (hình 25.1). Phần còn lại hầu như sẽ bị tái hấp thu nốt ở ống lượn xa (pH của nước tiểu là acid nên không chứa bicarbonat).

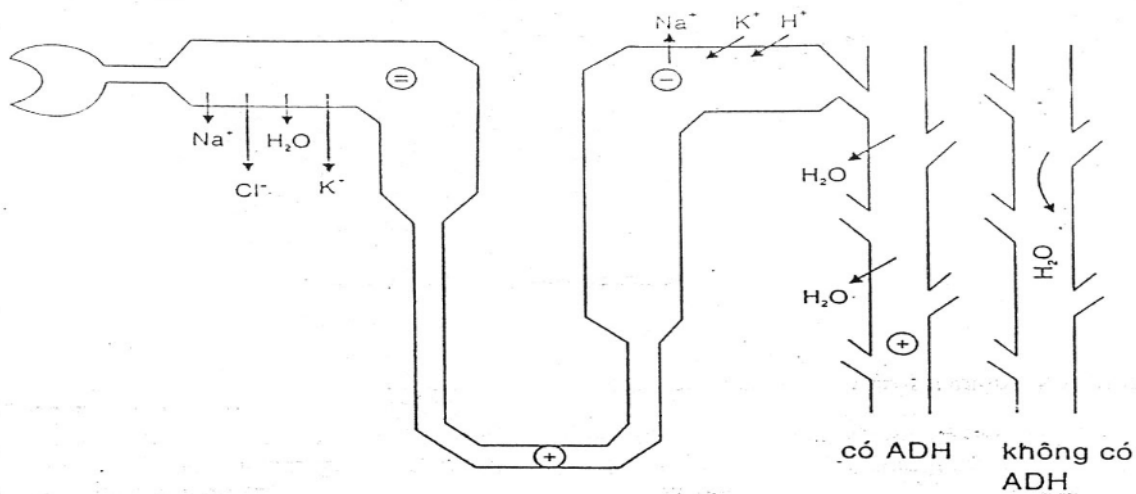
1.4. Vận chuyển nước

- Ở ống lượn gần, nước được tái hấp thu thụ động theo các chất điện giải. Nước tiểu trong lòng ống đẳng trương.
- Ở nhánh xuống của quai Henle, nước được tái hấp thu đơn thuần, không kèm theo điện giải, nước tiểu ngày càng ưu trương.



Hình 25.1. Tái hấp thu bicarbonat ở ống lượn gần

- Ở nhánh lên của quai Henle, nước không thẩm qua được, trong khi Na^+ lại được tái hấp thu, nên nước tiểu dần dần trở thành nhược trương. Vì vậy, phần cuối của nhánh lên và phần đầu của ống lượn xa được gọi là đoạn pha loãng.



Hình 25.2. Vận chuyển nước và điện giải ở đơn vị thận

= : Nước tiểu đẳng trương

+ : Ưu trương

- : *Nhược trương*

- Trong ống góp, tính thấm với nước có thay đổi phụ thuộc vào ADH, hormon chống bài niệu của thùy sau tuyến yên. Với sự có mặt của ADH, ống góp thấm nước mạnh, nước được tái hấp thu không kèm theo ion, nước tiểu được cô đặc dần và trở thành ưu trương. Khi không có ADH thì ống góp không thấm nước, nước tiểu từ ống lượn xa đến vẫn giữ ở trạng thái nhược trương trong ống góp (H.29).

Như vậy, cầu thận lọc 130 ml/ phút và bài xuất nước tiểu là 1 ml/ phút (1440 ml/ 24h). Nghĩa là trên 99% nước tiểu lọc qua cầu thận được tái hấp thu. Rõ ràng là muốn có tác dụng lợi niệu nhanh không phải là làm tăng sức lọc của cầu thận mà là cần ức chế quá trình tái hấp thu của ống thận.

2. CÁC THUỐC LỢI NIỆU

Mỗi thuốc lợi niệu thường tác dụng ở một vị trí nhất định của ống thận, làm thay đổi thành phần ion của nước tiểu trong lòng ống thận. Sự thay đổi đó sẽ gián tiếp hoặc trực tiếp gây ra các phản ứng trong sự vận chuyển các ion và nước ở các phần khác, và sẽ là nguyên nhân của các rối loạn điện giải, thăng bằng acid - base của thuốc. Để tiện theo dõi lâm sàng khi dùng thuốc lợi niệu kéo dài, ta chia thành 2 nhóm lớn:

- Thuốc lợi niệu làm giảm K^+ máu (tăng thải trừ K^+)
- Thuốc lợi niệu giữ K^+ máu (giảm thải trừ K^+)
- Ngoài ra, có loại thuốc lợi niệu thẩm thấu, không gây rối loạn ion.

2.1. Thuốc lợi niệu làm giảm K^+ máu

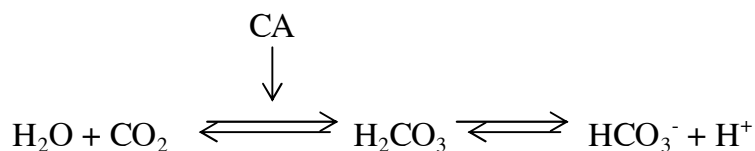
Các thuốc này do tác dụng làm tăng thải Na^+ ở đoạn trên của ống lượn nên ở đoạn cuối của ống lượn có phản ứng tăng thải K^+ để giữ Na^+ , gây các rối loạn giảm K^+ máu và làm tăng độc tính của thuốc dùng cùng (như loại digitalis).

2.1.1. Thuốc phong toả carbonic anhydrase (CA)

Còn gọi là sulfamid lợi niệu. Tất cả đều có nhóm sulfonamid ($-SO_2NH_2$) trong công thức, nhưng không có tác dụng kìm vi khuẩn.

2.1.1.1. Tác dụng và cơ chế

Ở ống lượn gần, trong tế bào ống thận, CA có tác dụng làm giải phóng ion H^+ vào lòng ống thận theo phản ứng sau:



H⁺ được giải phóng vào lòng ống thận sẽ trao đổi với Na⁺ được tái hấp thu (hình 1). Khi enzym CA bị phong tỏa, lượng ion H⁺ bài xuất bị giảm nên Na⁺ không được tái hấp thu, thải trừ ra nước tiểu dưới dạng bicarbonat, kéo theo nước nên lợi niệu. Mặt khác, do sự bài xuất tranh chấp giữa H⁺ và K⁺, khi thiếu H⁺, K⁺ sẽ bị tăng thải trừ. Tóm lại, thuốc làm tăng thải trừ Na⁺, K⁺ và bicarbonat (có thể làm thải trừ tới 45% lượng HCO₃⁻ qua thận), do đó làm giảm K⁺ máu và gây nhiễm acid chuyển hóa. Tình trạng nhiễm acid này chỉ bù trừ sau 3- 7 ngày và sau đó là nguyên nhân tự giới hạn hiệu quả của thuốc: dùng thuốc liên tục, tác dụng bị giảm nhanh. Do quá trình bù trừ, nồng độ Cl⁻ huyết tương tăng (do tăng tái hấp thu NaCl)

Ngoài ra ở mắt (cuộn mí) và thần kinh trung ương cũng có enzym CA. Thuốc ức chế enzym làm giảm tiết thủy dịch của mắt, giảm sản xuất dịch não tủy và gây toan chuyển hóa trên thần kinh trung ương.

2.1.1.2. Chỉ định

- Vì có nhiều thuốc lợi niệu tốt hơn nên thuốc này không còn được dùng với mục đích lợi niệu. Chỉ định của thuốc liên quan đến tác dụng thải trừ bicarbonat và tác dụng ngoài thận.

- Điều trị tăng nhãn áp (glôcôm góc mở) do thuốc làm giảm tiết dịch nhãn cầu.

- Điều trị chứng động kinh: ngoài tác dụng làm giảm tạo thành dịch não tủy, thuốc còn có tác dụng chống co giật. Trong não, các quá trình oxy hóa xảy ra rất nhanh cho nên CO₂ cũng được sinh ra nhanh. Thuốc phong tỏa enzym CA ở bào tương, làm tích lũy H₂CO₃ gây nhiễm acid tế bào nên làm thay đổi chức phận tế bào thần kinh.

2.1.1.3. Chống chỉ định

- **Bệnh tim phổi mạn tính, hoặc các bệnh phổi mạn tính có suy hô hấp** và tăng CO₂ máu, vì các thuốc phong tỏa CA ngăn cản tái hấp thu bicarbonat cần thiết như là chất đệm trung hòa trạng thái quá thừa CO₂ trong mô.

- Xơ gan và suy gan, vì thuốc gây acid máu, dễ làm xuất hiện hôn mê gan.

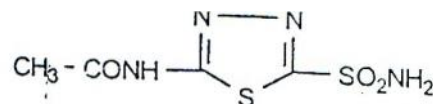
2.1.1.4. Tai biến

- Gây acid huyết do làm giảm dự trữ base, khi đó tác dụng của thuốc cũng bị giảm đi nếu dùng thuốc nhiều liều liên nhau, cho nên cần dùng ngắt quãng.

- Giảm K⁺ máu, gây mệt mỏi, hoặc dễ xảy ra nhiễm độc khi đang điều trị bằng digitalis.

2.1.1.5. Chế phẩm

Acetazolamid (Diamox, Fonurit,
Sulfadiurin- acetyl aminthiadiazol
sulfamid).



Viên 0,25 g. Mỗi ngày uống 1 viên. Trong bệnh tăng nhãn áp, có thể uống 4 - 6 viên một ngày. Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, gắn với i protein huyết tương 92%. Thời gian bán hủy ngắn, không bị chuyển hóa. Thải trừ hoàn toàn qua nước tiểu trong 24 giờ.

2.1.2. Nhóm thiazid (benzothiadiazid)

Trong phân tử có 2 nhóm sulfonamid ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$), 1 tự do và 1 nằm trong dị vòng.

2.1.2.1. Tác dụng và cơ chế

Tác dụng ức chế CA kém acetazolamid (Diamox), nhưng tác dụng lợi niệu lại nhanh hơn vì vậy còn có những tác dụng khác mà cơ chế còn chưa hoàn toàn biết rõ. Là thuốc tác dụng trực tiếp trên thận, tiêm vào 1 thận thì gây lợi niệu chỉ cho thận đó (tuy nhiên chưa tìm thấy receptor hay enzym đặc hiệu).

Thiazid ức chế tái hấp thu Na^+ và kèm theo là cả Cl^- (vị trí đồng vận chuyển) ở đoạn pha loãng (phần cuối của nhánh lên quai Henle và phần đầu của ống lượn xa), thải trừ Na^+ và Cl^- với số lượng gần ngang nhau nên còn gọi là thuốc lợi niệu thải trừ muối (saluretics). Khoảng 5- 10% Na^+ lọc qua cầu thận bị thải trừ nên thuộc loại thuốc có tác dụng lợi niệu trung bình.

Thuốc có tác dụng ở cả môi trường acid và base.

- Làm tăng thải trừ K^+ , theo 2 cơ chế: một phần do thuốc ức chế enzym CA, làm giảm bài tiết ion H^+ nên tăng thải K^+ (cơ chế thải trừ tranh chấp ở ống lượn xa); một phần do ức chế tái hấp thu Na^+ làm đậm độ Na^+ tăng cao ở ống lượn xa, gây phản ứng bù trừ bài xuất K^+ để kéo Na^+ lại.

- Không làm tăng thải trừ bicarbonat nên không gây acid máu.

- Làm giảm bài tiết acid uric qua ống thận nên có thể làm nặng thêm bệnh gout. Các thiazid được thải trừ qua hệ thải trừ acid hữu cơ của ống thận nên tranh chấp một phần với thải trừ acid uric qua hệ này.

- Dùng lâu, làm giảm calci niệu do làm tăng tái hấp thu Ca^{++} ở ống lượn gần và cả xa nên có thể dùng để dự phòng sỏi thận. Tuy nhiên, hiếm khi gặp tăng calci máu do thiazid vì có thể có các cơ chế bù trừ khác.

- Làm hạ huyết áp trên những bệnh nhân bị tăng huyết áp vì ngoài tác dụng làm tăng thải trừ muối, các thuốc còn ức chế tại chỗ tác dụng của thuốc co mạch trên thành mạch, như vasopressin, noradrenalin. Mặt khác, do lượng Na^+ của mô thành mạch giảm nên dịch gian bào của thành mạch cũng giảm, làm lòng mạch rộng ra, do đó sức cản ngoại vi giảm xuống (huyết áp tối thiểu hạ).

2.1.2.2. Chỉ định

- Phù các loại: tim, gan, thận, có thể gây thiếu máu thai và teo thai, không dùng cho phụ và tăng huyết áp khi có thai. Có thể dùng cho phù tim, gan, thận ở người có thai.

- Tăng huyết áp: dùng riêng hoặc dùng cùng với các thuốc hạ áp khác, vì có tác dụng hiệp đồng.

- Tăng calci niệu không rõ nguyên nhân dễ dẫn đến sỏi niệu.

2.1.2.3. Chống chỉ định hoặc dùng thận trọng

- Trạng thái giảm kali- máu trên bệnh nhân bị xơ gan (vì dễ làm xuất hiện hôn mê gan), trên bệnh nhân đang điều trị bằng digital (sẽ làm tăng độc tính của digital). Khắc phục bằng uống KCl 1- 3 g một ngày.

- Bệnh gut: do thiazid làm tăng acid uric máu

- Suy thận, suy gan, không dung nạp sulfamid (gây bệnh não do gan).

2.1.2.4. Tai biến

Khi dùng lâu, thuốc có thể gây các tai biến sau:

- Rối loạn điện giải: hạ Na^+ và K^+ máu (theo cơ chế đã trình bày ở trên), gây mệt mỏi, chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, chuột rút.

- Tăng acid uric máu gây ra các cơn đau của bệnh gut. Điều trị bằng probenecid.

- Làm nặng thêm đái đường tụy. Cơ chế chưa rõ.

Một số tác giả thấy thiazid ức chế giải phóng insulin và làm tăng bài tiết catecholamin đều dẫn tới tăng đường huyết.

- Làm tăng cholesterol và LDL máu khoảng 5 - 15%. Tuy nhiên khi dùng kéo dài thì cả 2 mức lại trở về bình thường.

- Một số biểu hiện dị ứng hoặc không chịu thuốc.

2.1.2.5. Tương tác thuốc

- Các thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc làm tăng thải trừ uric để điều trị gut, các sulfonylure và insulin.

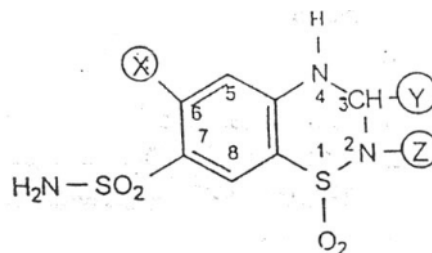
- Các thiazid làm tăng tác dụng của thuốc tê, diazoxid, glycosid trợ tim, lithi, thuốc lợi niệu quai và vitamin D.

- Tác dụng lợi niệu của thiazid bị giảm khi dùng cùng với thuốc chống viêm phi steroid. Amphotericin B và corticoid làm tăng nguy cơ hạ kali máu của thiazid.

2.1.2.6. Chế phẩm: một số thuốc thường dùng

Chức halogen ở C_6 và nhóm sulfamid ở C_7 rất cần cho tác dụng lợi niệu của cả nhóm. Thay nhóm $-\text{SO}_2 \text{NH}_2$ ở C_7 bằng Cl, được diazoxid có tác dụng ngược với chlorothiazid, giữ Na^+ , nhưng có tác dụng giãn mạch, hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid do bão hòa đường nối 3 - 4, đã có tác dụng thải trừ Na^+ mạnh gấp 10 chlorothiazid.



Bảng 25.1: Một số chế phẩm

<i>Tên thuốc</i>	<i>X</i>	<i>Đường nối 3- 4</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	<i>Thời gian tác dụng</i>	<i>Mức thải trừ muối</i>	<i>Liều lượng</i>
Chlorothiazid	Cl	Nối kép	H	H	8- 12h	1	0,5- 2,0g
Hydrochlorothiazid (hypothiazid)	Cl	Bảo hòa	H	H	8- 12h	10	0,025- 0,1
Hydroflumethiazid	CF ₃	Bảo hòa	H	H	8- 12h	10	0,025- 0,1
Methylchlorthiazid	Cl	Bảo hòa	-CH ₂ Cl	CH ₃	12- 24h	200	0,005- 0,01
Polythiazid	Cl	Bảo hòa	-CH ₂ -S- CH ₂ - CF ₃	CH ₃	30h	500	0,002- 0,004

Hiện nay có thêm một số chế phẩm mới:

- *Chronexan (Xipamid)*. Viên 20 mg

Dễ hấp thu qua tiêu hóa. Đỉnh huyết tương 45 phút - 2 giờ sau khi uống liều duy nhất. T_{1/2}: 6- 8h. Gắn vào protein huyết tương 95%. Thải 90% qua thận, chủ yếu là dạng không đổi.

Uống liều duy nhất buổi sáng 10 - 40 mg

- *Hygroton (Chlorthalidone)*. Viên 25 mg

Hấp thu chậm. T_{1/2} là 50 giờ. Thải 1/2 qua thận dưới dạng không đổi. Qua được sữa.

Uống 1 lần vào buổi sáng, 1 - 2 viên

- *Fludex (Indapamid)* viên 2,5 mg, *Natrilix* viên 1,5 mg.

Đặc điểm: . Giãn mạch (thay đổi dòng ion, đặc biệt là Ca)

. Kích thích tổng hợp PGE₂ và PGI₂ (giãn mạch và chống vón tiểu cầu)

. Không ảnh hưởng đến chuyển hóa đường và lipid

Động học: đạt được đỉnh huyết tương sau 1 - 2h. Gắn 75% vào protein huyết tương, T_{1/2} = 14- 24h

2.1.3. Thuốc lợi niệu tác dụng mạnh hay thuốc lợi niệu "quai" ("loop diuretics")

Đó là nhóm thuốc có tác dụng rất mạnh so với các thuốc lợi niệu đã biết và vị trí tác dụng là ở đoạn phình to của nhánh lên quai Henle. Đoạn này có quá trình tái hấp thu tới 35% lượng Na⁺ và Cl⁻ của nước tiểu ban đầu. Thuốc tiêu biểu là furosemid và acid ethacrynic.

2. 1.3.1. Tác dụng và cơ chế

- Ức chế cơ chế cùng vận chuyển (cotransport mechanism) của 1Na⁺, 1K⁺ và 2 Cl⁻ ở đoạn phình to của nhánh lên quai Henle. Vì vậy làm tăng thải trừ Na⁺, Cl⁻ (gần ngang nhau) và K⁺ (ít hơn thiazid).

- Furosemid và bumetanid còn có cả tác dụng ức chế carbonic anhydrase do trong công thức cũng có gốc sulfonamid. Nhưng tác dụng này chỉ rất yếu.
- Tuy có làm tăng thải trừ ion H^+ , nhưng pH nước tiểu ít thay đổi vì tác dụng ức chế carbonic anhydrase đã bù trừ lại.
- Các thuốc nhóm này làm tăng thải trừ Ca^{++} và cả Mg^{++} , trái với tác dụng của thiazid, vì vậy có thể dùng điều trị tăng calci máu triệu chứng. Vì Ca^{++} còn được tái hấp thu ở ống lượn nên thường chỉ thấy hạ Mg^{++} máu khi dùng lâu.

Kết quả là các thuốc lợi niệu "quai" có thể làm thải trừ tới 30% số lượng nước tiểu lọc qua cầu thận, vượt quá số lượng nước tái hấp thu của quai Henle, cho nên có thể còn có một số cơ chế phụ ức chế tái hấp thu ở ống lượn gần. Hiện là thuốc có tác dụng lợi niệu mạnh nhất.

2.1.3.2. Chỉ định

- Như nhóm thiazid
- Vì có tác dụng nhanh nên còn được dùng trong cấp cứu: cơn phù nặng, phù phổi cấp, cơn tăng huyết áp, tăng calci huyết cấp tính.

2.1.3.3. Tai biến

- Do thải trừ quá nhanh nước và điện giải nên có thể gây mệt mỏi, chuột rút, tiền hôn mê gan, hạ huyết áp.
- Giống nhóm thiazid, có thể gặp tăng acid uric máu, tăng đường máu.
- Dùng lâu, do tăng thải trừ Cl^- , K^+ và H^+ nên có thể gây nhiễm base giảm Cl^- , hoặc nhiễm base giảm K^+ .
- Do làm tăng thải trừ Mg^{++} và Ca^{++} nên có thể gây hạ Mg^{++} máu (dễ gây loạn nhịp tim) và hạ Ca^{++} máu (hiếm khi dẫn đến tetani)
- Những biểu hiện khác có thể gặp: rối loạn tiêu hóa (có khi là chảy máu), giảm số lượng hồng bạch cầu, rối loạn chức phận gan thận, sẩn da, tê bì.
- Duy nhất với nhóm này là độc tính với dây VIII, có thể gây điếc tai do rối loạn ion trong nội dịch hoặc do đặc ứng. Vì vậy không nên dùng cùng với kháng sinh nhóm aminosid.

2.1.3.4. Chế phẩm và liều lượng

* *Ethacrynic acid (Edecrin)*: trong công thức có chứa ceton không bão hòa cho nên dễ phản ứng với nhóm sulfhydryl của các enzym vận chuyển ion của ống thận.

- Viên 25 hoặc 50 mg. Uống 50- 200 mg/ ngày
- Ống bột Edecrin natri 50 mg. Tiêm tĩnh mạch 50 mg hoặc 0,5mg/kg cân nặng. Không tiêm bắp hoặc dưới da vì thuốc kích thích tại chỗ gây đau.

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Gắn nhiều với protein huyết tương, t/2 dưới 1 giờ. Thải trừ qua thận 40% dưới dạng không chuyển hóa.

* *Furosemid (Lasix, Lasilix, Trofurit)*

Là dẫn xuất của acid anthranilic, có chứa gốc sulfonamid trong công thức.

- Viên 20, 40 và 80 mg. Uống 20- 80 mg/ ngày

- Ống 2 ml = 20 mg. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 1 - 2 ống

Trong phù phổi cấp, sau liều đầu 60 - 90 phút có thể tiêm nhắc lại.

Tác dụng lợi niệu xuất hiện nhanh, 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, 20 phút sau khi uống. Hết tác dụng sau 4- 6h.

Thuốc dễ hấp thu qua tiêu hóa, một phần gắn với protein huyết tương. Chủ yếu nằm ngoài tế bào và ít tan trong mỡ. Thải trừ phần lớn dưới dạng không chuyển hóa.

* *Bumetanid (Bumex):*

Là dẫn xuất của acid 3- aminobenzoic, trong công thức cũng chứa nhóm sulfonamid. Mạnh hơn furosemid 40 lần.

- Viên 0,5- 1,0 và 2,0 mg. Uống 0,5 - 2,0 mg

- Ống 0,5- 1,0 mg. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,5 - 1,0 mg.

2.2. Thuốc lợi niệu giữ kali - máu (giảm thải trừ K^+)

Các thuốc lợi niệu thuộc các nhóm trên khi dùng lâu đều gây giảm kali - huyết. Các thuốc thuộc nhóm này tác dụng ở phần cuối ống lượn xa, do ức chế tái hấp thu Na^+ bằng cơ chế trao đổi với bài xuất K^+ , vì thế làm giảm bài xuất K^+ . Đồng thời thuốc làm tăng thải trừ bicarbonat, giảm bài xuất H^+ cho nên nước tiểu nhiễm base.

Các thuốc này hầu như không dùng một mình vì tác dụng thải Na^+ yếu và tai biến tăng kali- máu thường bất lợi. Dùng phối hợp với các thuốc lợi niệu làm giảm kali- máu sẽ giữ được tác dụng thải trừ Na^+ và khắc phục được rối loạn hạ K^+ máu. Có nhiều biệt dược phối hợp.

2.2.1. Thuốc đối lập với aldosteron

Spiroolacton (Aldacton): công thức gần giống với aldosteron, tranh chấp với aldosteron tại receptor ở ống lượn xa, nên còn gọi là thuốc kháng aldosteron. Tác dụng thải trừ Na^+ của thuốc phụ thuộc vào số lượng aldosteron bài tiết và bị ức chế. Tác dụng xuất hiện chậm sau 12- 24 giờ.

- Viên 25 mg. Uống mỗi ngày 2 - 4 viên

- Dùng lâu có thể gây tác dụng phụ giống hormon: ở nam gây chứng vú to, ở nữ gây chứng rậm lông và loạn kinh nguyệt.

2.2.2. Thuốc không đối lập với aldosteron

Triamteren (Teriam). Còn gọi là kháng aldosteron giả (pseudo - anti- aldosterone). Công thức hoàn toàn không giống với aldosteron nên không có tác dụng tranh chấp với aldosteron.

Làm tăng thải Na^+ , Cl^- do làm giảm tính thấm của ống lượn xa với Na^+ . Làm giảm bài xuất K^+ và H^+ . Tác dụng cả khi có mặt cũng như khi không có mặt aldosteron (động vật cắt bỏ thượng thận). Spironolacton làm tăng tác dụng của triamteren cho nên 2 thuốc tác dụng trên 2 receptor khác nhau.

Tác dụng tối đa đạt được sau khi uống 2 giờ và chỉ giữ được tác dụng trong 10 giờ.

- Nang 100 mg. Uống 1 - 2 nang/ ngày
- Có thể gây buồn nôn, nôn, chuột rút, ngủ gà.

Amilorid (Modamid): tác dụng thải Na^+ , lưu K^+ mạnh hơn triamteren. Ngoài cơ chế tác dụng theo kiểu triamteren, amilorid còn tác dụng trên cả ống lượn gần.

Nồng độ tối đa trong máu đạt được 4 giờ sau khi uống, thời gian bán huỷ khoảng 6 giờ, tác dụng kéo dài 24 giờ.

- Viên 5 mg. Uống mỗi ngày 1 viên. Không vượt quá 20 mg/ ngày

2.3. Thuốc lợi niệu thẩm thấu

Thuốc lợi niệu thẩm thấu dùng để chỉ một số chất hòa tan có các tính chất sau:

- Được lọc tự do qua cầu thận
- Được hấp thu có giới hạn khi qua ống thận
- Hầu như không có hoạt tính dược lý

Những chất này được dùng với số lượng tương đối lớn để làm thay đổi một cách có ý nghĩa nồng độ osmol trong huyết tương hay trong nước lọc cầu thận, hoặc dịch ống thận.

Hiện chỉ có mannitol là được dùng nhiều hơn cả.

2.3.1. Chỉ định

Do không làm tăng thải trừ Na^+ nên không dùng được trong các chứng phù.

Thường dùng để phòng ngừa đái ít sau mổ, sau chấn thương, tăng áp lực trong sọ, hoặc làm tăng lợi niệu trong các trường hợp nhiễm độc để thải trừ chất độc.

2.3.2. Chống chỉ định

- Mất nước trong tế bào
- Suy tim

2.3.3. Chế phẩm

Mannitol dung dịch 10- 20% đựng trong lọ 250- 500 và 1000 ml dùng truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Mannitol thải trừ qua cầu thận và chỉ khoảng 10% được tái hấp thu ở ống lượn, do đó làm tăng áp lực thẩm thấu trong ống lượn, ức chế tái hấp thu nước, gây lợi niệu.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc ức chế enzym carbonic anhydrase (CA).
2. Trình bày cơ chế tác dụng và tác dụng của nhóm thiazid.
3. Phân tích và so sánh rối loạn điện giải của thuốc ức chế CA và thiazid.
4. Trình bày cơ chế tác dụng của thuốc lợi tiểu thẩm thấu " quai" .
5. So sánh tác dụng của thuốc lợi tiểu thẩm thấu 2 nhóm thuộc lợi tiểu quai - m_u.
6. Trình bày cơ chế tác dụng của thuốc lợi tiểu thẩm thấu thuộc nhóm mannitol.