

Bài 35: HORMON VÀ THUỐC KHÁNG HORMON

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 hormon giáp trạng và kháng giáp trạng tổng hợp.
2. Trình bày được tác dụng và cơ chế tác dụng của insulin.
3. Trình bày được cơ chế tác dụng, áp dụng lâm sàng của glucocorticoid.
4. Phân tích được tác dụng không mong muốn của corticoid, cách theo dõi và dự phòng.
5. Nêu được tác dụng và áp dụng điều trị của androgen và thuốc kháng androgen.
6. Nêu được tác dụng và áp dụng điều trị của estrogen và thuốc kháng estrogen.
7. Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của progesteron và thuốc kháng progesteron.
8. Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc chống thụ thai.

1. HORMON TUYẾN GIÁP

Tuyến giáp sản xuất 2 loại hormon khác nhau:

- Thyroxin và triiodothyronin có vai trò quan trọng trong sự phát triển bình thường của cơ thể và chuyển hóa năng lượng.
- Calcitonin (thyrocalcitonin) là hormon điều hòa chuyển hóa calci và phospho.

1.1. Thyroxin và triiodothyronin (T4 và T3)

1.1.1. Tác dụng sinh lý

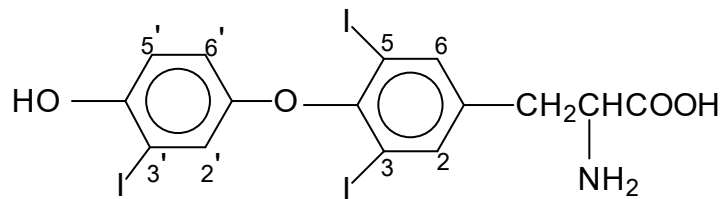
- Điều hòa phát triển cơ thể: kiểm tra hầu hết các quá trình tổng hợp protein và sự phát triển của hệ thần kinh. Rất nhiều enzym chuyển hóa lipid, protid và glucid chịu ảnh hưởng của thyroxin. Thiếu thyroxin thì enzym giảm hoạt động.
- Làm tăng quá trình chuyển hóa của cơ thể, đặc biệt là chuyển hóa của các tổ chức tim, gan, thận. Có vai trò quan trọng trong tạo nhiệt và điều hòa thân nhiệt của động vật đẳng nhiệt.

Khi chức phận tuyến giáp kém thì gây phù niêm dịch, chuyển hóa cơ sở giảm, thân nhiệt hạ, rụng tóc, mạch chậm, ruột giảm nhu động, kém ăn, sức khoẻ và trí khôn giảm (ở trẻ em, gọi là chứng đần độn). Ngoài các triệu chứng trên, trẻ chậm lớn, tuyến giáp to ra vì tuyến yên vẫn bài tiết thêm các chất kích thích tuyến giáp. Trong tuyến này chứa chất dạng

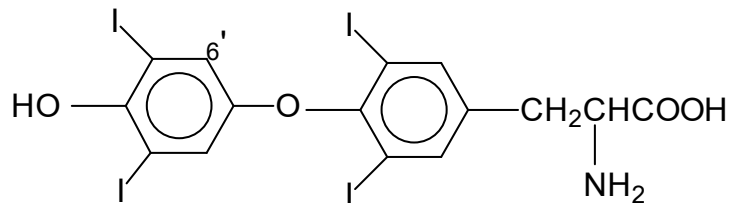
keo, nhưng rất kém về số lượng hormon. Ở vài vùng núi, nước uống ít iod cũng gây bướu cổ địa phương. Bình thường mỗi ngày ta cần 0,075 g iod.

Khi cường tuyến thì gây Basedow: bướu cổ, mắt lồi, tay run, mạch nhanh, cholesterol máu giảm, chuyển hóa cơ sở tăng (vượt trên 20%). Thyroxin máu tăng, nhưng vì có rối loạn tiền yên- giáp, nên tuyến giáp vẫn to ra (cũng có trường hợp không to).

Tế bào tuyến có thyreoglobulin, khi bị thủy phân sẽ cho thyroxin (3,5 diiodothyrozin - T_4) và 3, 5, 3' triiodotyronin (T_3). Tỷ lệ T_4/T_3 trong thyreoglobulin là 5/1, nghĩa là phần lớn hormon được giải phóng là thyroxin, còn phần lớn T_3 tuần hoàn trong máu lại là từ chuyển hóa ngoại biên của T_4 . Tác dụng của T_3 mạnh hơn T_4 3- 4 lần. Trong huyết tương, T_3 và T_4 gắn vào thyroxin- binding globulin (TBG), dạng tự do của T_4 chỉ bằng khoảng 0,04% tổng lượng và T_3 là khoảng 0,4%.



3,5,3' triiodothyronin (T_3)



Thyroxin (T_4)

Sự khử iod của T_4 có thể xảy ra ở vòng trong, tạo ra 3, 3', 5' triiodotyronin, được gọi là T_3 ngược (reverse T_3 hoặc r T_3), không có hoạt tính. Thuộc chẹn β , corticoid, dài lâu ngày, ức chế enzym chuyển T_4 thành T_3 , làm giảm lượng T_3 và làm tăng r T_3 trong huyết tương.

Hormon TSH điều hòa sự thủy phân thyreoglobulin và sự nhập iod vào tuyến giáp. Ngược lại đậm độ thyroxyn và 3, 5, 3' triiodotyronin trong huyết tương điều hòa sự tiết TSH.

Trong huyết tương, có một gama globulin tổng hợp trong lympho tác động cũng tương tự như TSH, nhưng thời gian lâu hơn, đó là yếu tố L.A.T.S. (long - acting thyroid stimulator).

1.1.2. Chỉ định và chế phẩm

Hai chỉ định chính là suy tuyến giáp (hay myxoedème) và bướu cổ địa phương.

- Thyreoidin; bột tuyến giáp khô của động vật (có 0,17 - 0,23% iod), uống 0,1 - 0,2g mỗi lần, mỗi ngày uống 2 - 3 lần. Liều tối đa một lần 0,3g, một ngày 1,0g.

- Thyroxin: viên 0,1 mg; dung dịch uống 1 giọt = 5 µg. Uống liều đầu 0,1 mg. Sau tăng dần từng 0,025 mg.

- Kali iodid: trộn 1 mg vào 100 g muối ăn thường gọi là muối iod để dự phòng bướu cổ địa phương.

- Levothyroxin (Levothyrox, Thyrax, Berithyrox) viên nén 25 - 50- 100- 150 µg.

Là chế phẩm tổng hợp có nhiều ưu điểm nên là thuốc được chọn lựa trong điều trị: thuốc có tính ổn định cao, thuần nhất, không có protein ngoại lai nên không gây dị ứng, dễ xác định nồng độ trong huyết tương, thời gian bán thải dài (7 ngày), giá thành hạ.

Liều lượng: đi từ liều thấp, tăng dần từng 25 µg tùy theo tình trạng bệnh và tuổi bệnh nhân.

1.2. Calcitonin

1.2.1. Tác dụng sinh lý

Là hormon làm hạ calci máu, có tác dụng ngược với hormon cận giáp trạng, do "tế bào C" của tuyến giáp bài tiết. Là một chuỗi đa peptid hoặc gồm 32 acid amin có trọng lượng phân tử là 3600. Tác dụng chính ở ba nơi:

- Xương: ức chế tiêu xương bằng ức chế hoạt tính của các huỷ cốt bào (ostéoclaste), đồng thời làm tăng tạo xương do kích thích tạo cốt bào (ostéoblaste).

- Thận: gây tăng thải trừ calci và phosphat qua nước tiểu do tác dụng trực tiếp. Tuy nhiên, do ức chế tiêu xương nên calcitonin làm giảm bài tiết Ca^{2+} , Mg^{2+} và hydroxyprolin qua nước tiểu.

- Ống tiêu hóa: làm tăng hấp thu calci

Tóm lại, calcitonin như một hormon dự trữ, hormon tiết kiệm calci vì nó làm ngừng sự huỷ xương và làm tăng hấp thu calci qua tiêu hóa.

1.2.2. Chỉ định

- Calcitonin có tác dụng làm hạ calci - máu và phosphat- máu trong các trường hợp cường cận giáp trạng, tăng calci máu không rõ nguyên nhân ở trẻ em, nhiễm độc vitamin D, dị căn ung thư gây tiêu xương, bệnh Paget (cả đồng hóa và dị hóa của xương đều tăng rất mạnh).

- Các bệnh loãng xương: sau mãn kinh, tuổi cao, dùng corticoid kéo dài.

- Ngoài ra, calcitonin còn có tác dụng giảm đau xương, được dùng trong các di căn ung thư.

1.2.3. Tác dụng không mong muốn

- Triệu chứng tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng
- Triệu chứng về mạch máu: nóng mặt, đỏ mặt, nóng chi và có cảm giác kiến bò.
- Thận: đi tiểu nhiều lần, đa niệu

1.2.4. Chế phẩm

- Calcitonin: 100 UI/ ngày đầu, sau giảm xuống 50 UI mỗi tuần 3 lần.
- Calcitonin của cá hồi (salmon): Miacalcic

Ống 1 mL chứa 50 UI- chai xịt định liều 50 và 200 UI.

Tiêm dưới da hoặc xịt vào mũi 50- 100 UI mỗi ngày hoặc cách ngày.

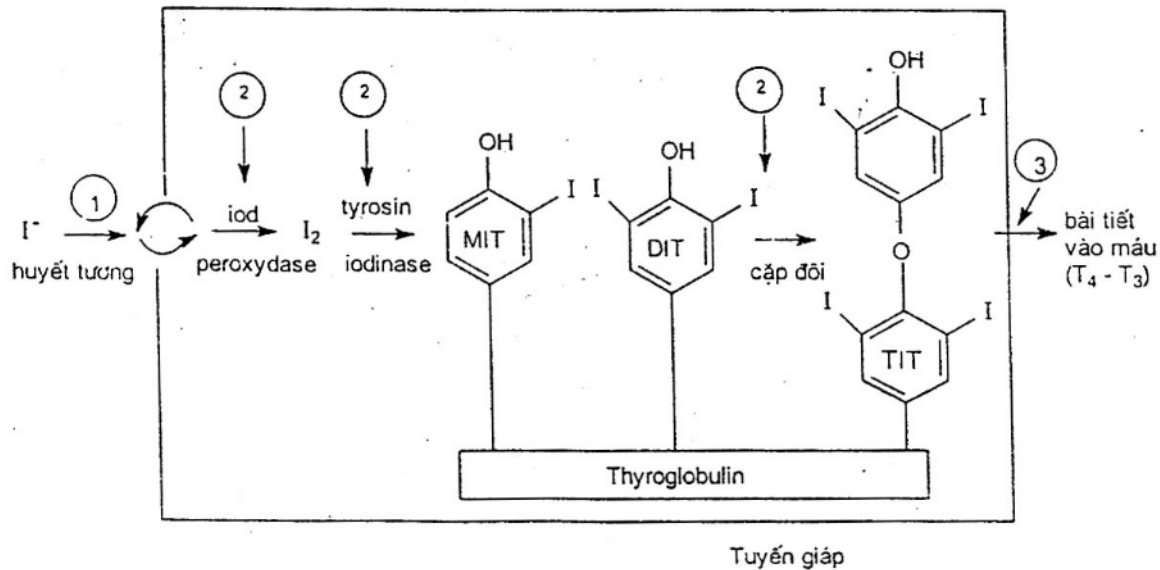
Calcitonin của cá hồi mạnh hơn calcitonin của người và lợn từ 10 - 40 lần và tác dụng lâu hơn 10 lần.

1.3. Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp

Quá trình tổng hợp thyroxin có 4 giai đoạn:

- Gắn iodid vô cơ vào tuyến (iodid là iod dạng ion I^-)
- Oxy hóa iodid thành iod tự do
- Tạo mono- và diiodotyrosin (MIT- DIT)
- Ghép 2 iodotyrosin thành L- thyroxin- tetraiodotyrosin T_4 (TIT) (xem hình)

Thuốc kháng giáp trạng được dùng để chữa cường giáp (bệnh Basedow). Có thể chia thành 4 nhóm:



Hình 35.1. Vị trí tác dụng của thuốc kháng giáp trạng

MIT: monoiodotyrosin, DIT: diiodo - tyrosin

(1): Thiocyanat, perclorat

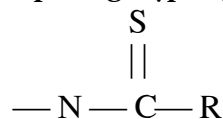
(2): Nhóm thiamid carbimazol, benzylthiouracil, propylthiouracil, methimazol

(3): Lithium

1.3.1. Thuốc ức chế gắn iodid vào tuyến

Ức chế quá trình vận chuyển iod như thiocyanat (SCN⁻), perclorat (ClO₄⁻), nitrat. Độc vì thường gây mất bạch cầu hạt, không được dùng trong lâm sàng.

1.3.2. Thuốc ức chế trực tiếp tổng hợp thyroxin: Thioamid



1.3.2.1. Cơ chế

Loại này không ức chế gắn iod vào tuyến giáp, nhưng ức chế tạo thành các phức hợp hữu cơ của iod do ức chế một số enzym như iod per oxydase, các enzym oxy hóa iod. Vì vậy tuyến không tổng hợp được mono- và diiodotyrosin.

1.3.2.2. Độc tính

Dùng thuốc ức chế tổng hợp thyroxin kéo dài, lượng thyroxin giảm, làm tuyến yên tăng tiết TSH. TSH tăng, kích thích tuyến giáp nhập iod, làm tăng sinh, dẫn đến chứng phù niêm (tuyến giáp chứa nhiều chất dạng keo, nhưng ít hormon)

Nhóm thuốc này ít gây tai biến. Tai biến nặng nhất là giảm bạch cầu hạt (0,3 - 0,6%) thường xảy ra sau vài tháng điều trị. Vì vậy cần kiểm tra số lượng bạch cầu có định kỳ và nên dùng thuốc ngắt quãng.

Các tai biến khác: phát ban, sốt, đau khớp, nhức đầu, buồn nôn, viêm gan, viêm thận. Thường ngừng thuốc hoặc đổi thuốc khác sẽ hết.

1.3.2.3. Chế phẩm

Các loại thuốc này thường được dùng ở lâm sàng để chữa cường tuyến giáp, gồm:

- Aminothiazol: mỗi ngày 0,6- 0,8g. Giảm dần, rồi dùng liều duy trì 0,2g. Hiện nay ít dùng vì độc.

- Thio- uracil: mỗi lần 0,5g. Mỗi ngày 2- 3 lần, tai biến 5,8%.

R = CH ₃	metyl thiouracil (MTU)
R = C ₃ H ₇	propyl thiouracil (PTU)
R = CH ₂ - C ₆ H ₅	benzyl thiouracil (Basden)

- Thiamazol (Basolan): mỗi ngày uống 15 - 60 mg. Tai biến 3,4%.

- Carbimazol (Neomecazol): mỗi ngày uống 15 - 60 mg. Vào cơ thể chuyển thành methiazol, chất này mạnh gấp 10 lần PTU nên ưa dùng hơn.

1.3.2.4. Cách dùng

Uống thuốc làm 3 giai đoạn:

- Tấn công: 3- 6 tuần với liều 150- 200 mg

- Duy trì: 3- 6 tháng với liều 100 mg

- Củng cố: hàng tháng. Liều hàng ngày bằng 1/4 liều tấn công.

1.3.3. Iod

Nhu cầu hàng ngày là 150 µg. Khi thức ăn không cung cấp đủ iod, sẽ gây bướu cổ đơn thuần. Trái lại, khi lượng iod trong máu quá cao sẽ làm giảm tác dụng của TSH trên AMPv. Làm giảm giải phóng thyroxin.

- Chỉ định: chuẩn bị bệnh nhân trước khi mổ cắt tuyến giáp.

- Dùng cùng với thuốc kháng giáp trạng và thuốc phong toả β adrenergic trong điều trị tăng năng tuyến giáp.

- Chế phẩm: dung dịch Lugol (iod 1g, kali iodid 2g, nước vừa đủ 20mL), uống XXX giọt mỗi ngày (XX giọt chứa 10mg iod).

- Độc tính: thường ít và hồi phục khi ngừng dùng: trứng cá, sưng tuyến nước bọt, loét niêm mạc, chảy mũi... (tương tự như nhiễm độc brom)

1.3.4. *Phá huỷ tổ chức tuyến: iod phóng xạ*

1.3.5. *Thuốc phong toả hệ adrenergic*

Nhiều triệu chứng của cường giáp là cường giao cảm. Vì vậy dùng guanethidin, reserpin. Nhưng tốt hơn cả là thuốc chẹn β propranolol. Nhóm thuốc này chỉ có tác dụng chữa triệu chứng, không tác dụng vào tuyến.

2. HORMON TUYẾN TUY

Đảo Langerhans của tuyến tụy có 4 loại tế bào bài tiết:

- Tế bào A (α) chiếm 20%, tiết glucagon và proglucagon
- Tế bào B (β) chiếm 75%, tiết insulin, proinsulin và C peptid
- Tế bào C (δ) chiếm 3%, tiết somatostatin
- Tế bào F (PP) chiếm < 2%, tiết pancreatic polypeptid (PP)

Bài này chỉ trình bày 2 hormon quan trọng là insulin và glucagon.

2.1. Insulin

Insulin là một protein có trọng lượng phân tử là 5800 Da, gồm 2 chuỗi peptid A (21 acid amin) và B (30 acid amin) nối với nhau bằng 2 cầu disulfid. Toàn bộ tuyến tụy của người có 8 mg insulin, tương đương 200 đơn vị sinh học. Khi đói, tuyến tụy tiết khoảng 40 μ g (1 đơn vị) insulin vào tĩnh mạch cửa. Glucose là tác nhân chủ yếu gây tiết insulin, thời gian bán thải trong huyết tương là 5 - 6 phút với insulin và khoảng 17 phút với proinsulin. Insulin bị giáng hóa chủ yếu ở gan và thận do bị cắt đường nối disulfid giữa chuỗi A và B bởi insulinase.

2.1.1. Tác dụng và cơ chế

Insulin điều hòa đường huyết tại các mô đích chủ yếu là gan, cơ và mỡ. Insulin là hormon chủ yếu kiểm tra sự thu hồi, sử dụng và dự trữ các chất dinh dưỡng cho tế bào. Insulin kích thích các quá trình đồng hóa của tế bào (sử dụng và dự trữ glucose, acid amin, acid béo), đồng thời ức chế các quá trình dị hóa (phân huỷ glycogen, mỡ và protein). Tác dụng chung là kích thích vận chuyển các cơ chất và ion vào trong tế bào, hoạt hóa và bất hoạt các enzym đặc hiệu.

Glucose nhập vào tế bào bằng sự khuếch tán thuận lợi nhờ vào các chất vận chuyển glucose (glucose transporters - GLUT):

GLUT 1 có ở mọi mô, đặc biệt là hồng cầu và não

GLUT 2 có ở tế bào β của tụy, ở gan, thận, ruột

GLUT 3 có ở não, thận, rau thai

GLUT 4 có ở cơ và mô mỡ

GLUT 5 có ở ruột và thận

Glucose được sử dụng là nhờ vào hệ thống enzym hexokinase để chuyển thành glucose - 6-phosphat (G6P). Sau đó G6P sẽ chuyển thành glycogen để dự trữ hoặc bị oxy hóa để cung cấp năng lượng cho mô. Hexokinase IV là một glucokinase được thấy kết hợp với GLUT 2 trong gan và tế bào β của tụy; hexokinase II lại được thấy kết hợp với GLUT 4 trong tế bào cơ vân, cơ tim và mô mỡ. Cả 2 hexokinase này đều được điều hòa bởi insulin ngay ở mức phiên mã di truyền.

2.1.1.1. Tác dụng của insulin tại gan

- Ức chế hủy glycogen (ức chế phosphorylase)
- Ức chế chuyển acid béo và acid amin thành keto acid
- Ức chế chuyển acid amin thành glucose
- Thúc đẩy dự trữ glucose dưới dạng glycogen (gây cảm ứng glucokinase và glycogen synthetase)
- Làm tăng tổng hợp triglycerid và VLDL.

2.1.1.2. Tác dụng của insulin tại cơ vân

- Làm tăng tổng hợp protein, tăng nhập acid amin vào tế bào
- Làm tăng tổng hợp glycogen, tăng nhập glucose vào tế bào

2.1.1.3. Tác dụng của insulin tại mô mỡ

- Làm tăng dự trữ triglycerid và làm giảm acid béo tự do trong tuần hoàn theo 3 cơ chế:
 - . Gây cảm ứng lipoproteinlipase tuần hoàn nên làm tăng thủy phân triglycerid từ lipoprotein tuần hoàn.
 - . Este hóa các acid béo từ thủy phân lipoprotein
 - . Ức chế trực tiếp lipase trong tế bào nên làm giảm lipo lyse của triglycerid dự trữ.

2.1.2. Receptor của insulin

Hầu như mọi tế bào của động vật có vú đều có receptor với insulin, nhưng số lượng rất khác nhau: màng tế bào hồng cầu chỉ có 40 receptor trong khi màng tế bào mỡ, tế bào gan có tới 300.000. Khi insulin gắn vào receptor, nó sẽ hoạt hóa các tyrosin kinase trong tế bào (người truyền tin thứ 2) và thúc đẩy các quá trình phosphoryl hóa gây ra sự chuyển vị của các chất vận chuyển glucose (GLUT) về phía màng tế bào để nhập glucose vào trong tế bào. Khi thiếu insulin, tế bào sẽ không sử dụng được glucose, glucose huyết sẽ tăng gọi là bệnh đái tháo đường. Có 2 loại (typ) đái tháo đường. (Xin xem thêm bài “Thuốc hạ glucose máu”).

- Đái tháo đường typ I, do tổn thương tế bào β của tụy, tụy không bài tiết đủ insulin nên phải điều trị bù bằng insulin ngoại lai, gọi là bệnh đái tháo đường phụ thuộc vào insulin. Bệnh thường gặp ở người trẻ, thể gây.

- Đái tháo đường typ II, do tổn thương tại receptor (giảm số lượng hoặc giảm tính cảm thụ của receptor với insulin), insulin máu vẫn bình thường hoặc có khi còn tăng nên gọi là bệnh đái tháo đường không phụ thuộc vào insulin. Bệnh thường gặp ở người trên 40 tuổi, béo bệu.

2.1.3. Áp dụng điều trị

- Bệnh đái tháo đường và các biến chứng của nó (xin xem thêm bài "Thuốc hạ glu cose máu")

- Nôn, trẻ gầy yếu, kém ăn: dùng insulin với glucose

2.1.4. Các chế phẩm chính

Các chế phẩm thường có nguồn gốc từ bò, lợn hoặc bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA của insulin người. Insulin bò mang tính kháng nguyên nhiều hơn lợn.

Các loại chế phẩm: xin xem bài "Thuốc hạ glucose máu".

2.2. Glucagon

Do tế bào alpha của đảo Langerhans tiết ra, glucagon có tác dụng tăng glucose máu, tăng acid lactic máu, tăng acid pyruvic máu, tăng acid béo tự do huyết tương.

Với liều cao, glucagon kích thích thượng thận bài tiết catecholamin.

Glucagon làm tăng sức co bóp của cơ tim, nhịp tim và cung lượng tim, hạ huyết áp, tương tự như isoprenalin (thuốc có tác dụng cường β adrenergic).

Liều cao làm giãn cơ trơn của ruột không thông qua AMPv.

2.2.1. Cơ chế tác dụng

Glucagon hoạt hóa adenylcyclase, làm tăng đậm độ 3', 5' AMP vòng, 3', 5' AMP vòng hoạt hóa phosphorylase gan, chuyển glycogen thành glucose. Cơ vân không có receptor với glucagon.

Cơ chế này cũng giống như cơ chế về tác dụng của catecholamin hoạt hóa các receptor β adrenergic.

2.2.2. Chỉ định

- Hạ glucose- máu do dùng quá liều insulin (kết hợp với glucose tiêm tĩnh mạch), hoặc cơn sốc insulin kéo dài.

- Sốc (glucagon được dùng thay isoprenalin).

- Đánh giá dự trữ glycogen trong gan, để phân loại các thể bệnh về glycogen.

2.2.3. Chế phẩm

Glucagon: 1 mL = 1mg. Tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Tác dụng xuất hiện nhanh. Cường độ tác dụng phụ thuộc vào dự trữ glycogen của gan.

3. HORMON VỎ THƯỢNG THẬN: GLUCOCORTICOID

Vỏ thượng thận có 3 vùng sản xuất hormon:

- Vùng cuộn ở phía ngoài, sản xuất hormon điều hòa thăng bằng điện giải (mineralocorticoid), đại diện là aldosteron, chịu sự kiểm tra chính của hệ renin - angiotensin.
- Vùng bó và vùng lưới ở phía trong, sản xuất hormon điều hòa glucose (glucocorticoid - hydrocortison hay cortisol) và androgen, chịu sự kiểm tra chính của ACTH tuyến yên.

Trong lâm sàng thường dùng glucocorticoid nên ở đây chỉ trình bày nhóm thuốc này.

Corticoid điều hòa glucose: CORTISOL (hydrocortison)

3.1. Tác dụng sinh lý và tai biến

Mọi tác dụng sinh lý của corticoid đều là nguồn gốc của các tai biến khi dùng kéo dài.

3.1.1. Trên chuyển hóa

- Chuyển hóa glucid: corticoid thúc đẩy tạo glucose từ protid, tập trung thêm glycogen ở gan, làm giảm sử dụng glucose của các mô, nên làm tăng glucose máu . Vì thế có khuynh hướng gây ra hoặc làm nặng thêm bệnh đái tháo đường.
- Chuyển hóa protid: corticoid làm giảm nhập acid amin vào trong tế bào, tăng acid amin tuần hoàn, dẫn đến teo cơ, thăng bằng nitơ (-). Do tăng dị hóa protid, nhiều mô bị ảnh hưởng: mô liên kết kém bền vững (gây những vạch rạn dưới da), mô lympho bị teo (tuyến hung, lách, hạch lympho), xương bị thưa do làm teo các thảm mô liên kết, nơi lắng đọng các chất vô cơ để tạo nên khung xương (do đó xương dài dễ bị gãy, đốt sống bị lún, hoại tử vô khuẩn cổ xương đùi).
- Chuyển hóa lipid: corticoid vừa có tác dụng huỷ lipid trong các tế bào mỡ, làm tăng acid béo tự do; vừa có tác dụng phân bố lại lipid trong cơ thể, làm mỡ đọng nhiều ở mặt (khuôn mặt mặt trăng), cổ, nửa thân trên (như dạng Cushing) , trong khi các chi và nửa thân dưới thì teo lại. Có giả thiết giải thích rằng tế bào mỡ của nửa thân trên đáp ứng chủ yếu với tăng insulin do glucocorticoid gây tăng đường huyết, trong khi các tế bào mỡ khác lại kém nhạy cảm với insulin và đáp ứng với tác dụng huỷ lipid.
- Chuyển hóa nước và điện giải:
 - . Na^+ : làm tăng tái hấp thu Na^+ và nước tại ống thận, dễ gây phù và tăng huyết áp.
 - . K^+ : làm tăng thải K^+ (và cả H^+), dễ gây base máu giảm K^+ (và cả base máu giảm Cl^-).
 - . Ca^{2+} ; làm tăng thải Ca^{2+} qua thận, giảm hấp thu Ca^{2+} ở ruột do đối kháng với vitamin D. Khuynh hướng làm giảm Ca- máu này dẫn tới cường cận giáp trạng phản ứng để kéo Ca^{2+} từ xương ra, càng làm xương bị thưa, làm trẻ em chậm lớn.
 - . Nước: nước thường đi theo các ion. Khi phù do aldosteron tăng thì corticoid gây đái nhiều (như trong xơ gan) vì nó đối kháng với aldosteron tại thận.

3.1.2. Trên các cơ quan, mô

- Kích thích thần kinh trung ương, gây lạc quan, có thể là do cải thiện nhanh được tình trạng bệnh lý. Về sau làm bứt rứt, bồn chồn, lo âu, khó ngủ (có thể là do rối loạn trao đổi ion Na^+ , K^+ trong dịch não tủy). Gây thèm ăn, do tác dụng trên vùng đồi.
- Làm tăng đông máu, tăng số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nhưng làm giảm số lượng tế bào lympho do huỷ các cơ quan lympho.
- Trên ống tiêu hóa: corticoid vừa có tác dụng gián tiếp, vừa có tác dụng trực tiếp làm tăng tiết dịch vị acid và pepsin, làm giảm sản xuất chất nhày, giảm tổng hợp prostaglandin E_1 , E_2 có vai trò trong việc bảo vệ niêm mạc dạ dày. Vì vậy, corticoid có thể gây viêm loét dạ dày. Tai biến này thường gặp khi dùng thuốc kéo dài hoặc dùng liều cao.
- Do ức chế cấu tạo nguyên bào sợi, ức chế các mô hạt, corticoid làm chậm lên sẹo các vết thương.

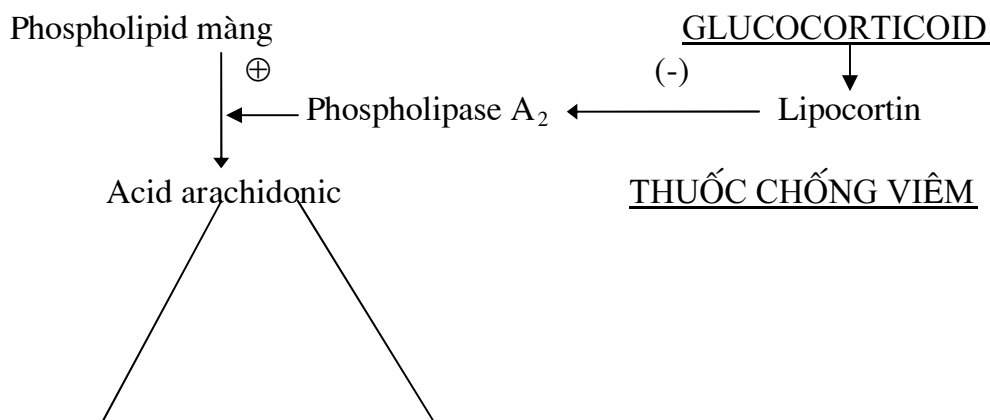
3.2. Các tác dụng được dùng trong điều trị

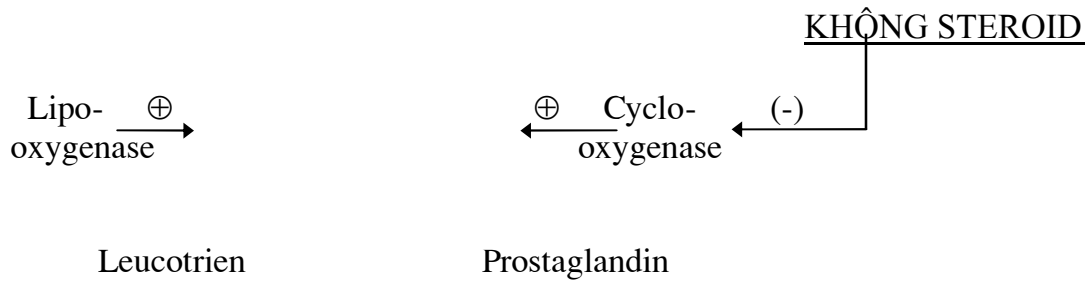
Ba tác dụng chính được dùng trong điều trị là chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, các tác dụng này chỉ đạt được khi nồng độ cortisol trong máu cao hơn nồng độ sinh lý, đó là nguyên nhân dễ dẫn đến các tai biến trong điều trị. Vì vậy, trong trường hợp có thể, nên dùng thuốc tại chỗ để tránh tác dụng toàn thân và nâng cao hiệu quả điều trị đến tối đa. Cơ chế tác dụng của corticoid rất phức tạp vì có nhiều tác dụng trên một tế bào đích, và lại có nhiều tế bào đích.

3.2.1. Tác dụng chống viêm

Glucocorticoid tác dụng trên nhiều giai đoạn khác nhau của quá trình viêm, không phụ thuộc vào nguyên nhân gây viêm:

- Ức chế mạnh sự di chuyển bạch cầu về ổ viêm.
- Làm giảm sản xuất và giảm hoạt tính của nhiều chất trung gian hóa học của viêm như histamin, serotonin, bradykinin, các dẫn xuất của acid arachidonic (sơ đồ 1). Glucocorticoid ức chế phospholipase A_2 , làm giảm tổng hợp và giải phóng leucotrien, prostaglandin. Tác dụng này là gián tiếp vì glucocorticoid làm tăng sản xuất lipocortin, là protein có mặt trong tế bào, có tác dụng ức chế phospholipase A_2 . Khi phospholipase A_2 bị ức chế, phospholipid không chuyển được thành acid arachidonic.
- Ức chế giải phóng các men tiêu thể, các ion superoxyd (các gốc tự do), làm giảm hoạt tính của các yếu tố hóa hướng động, các chất hoạt hóa của plasminogen, collagenase, elastase...
- Làm giảm hoạt động thực bào của đại thực bào, bạch cầu đa nhân, giảm sản xuất các cytokin.

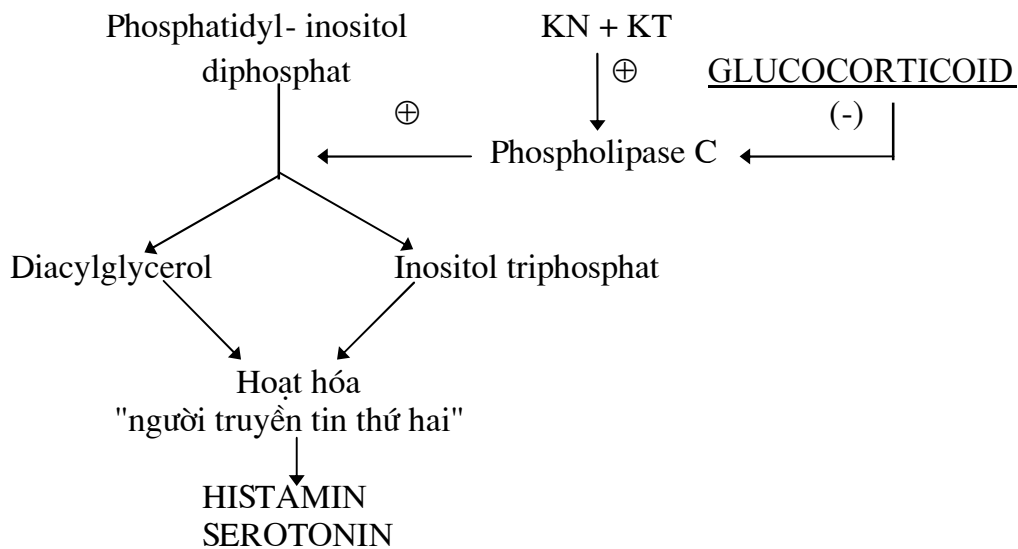




Hình 35.2. vị trí tác dụng của glucocorticoid và thuốc chống viêm phi steroid trong tổng hợp các prostaglandin

3.2.2. Tác dụng chống dị ứng

Các phản ứng dị ứng xảy ra do sự gắn của các IgE hoạt hóa trên các receptor đặc hiệu ở dưỡng bào (mastocyte) và bạch cầu base tính dưới tác dụng của dị nguyên. Sự gắn đó hoạt hóa phospholipase C, chất này tách phosphatidyl- inositol diphosphat ở màng tế bào thành diacyl- glycerol và inositoltriphosphat. Hai chất này đóng vai trò "người truyền tin thứ hai", làm các hạt ở bào tương của tế bào giải phóng các chất trung gian hóa học của phản ứng dị ứng: histamin, serotonin... (hình 7.2).



Hình 35.3. Tác dụng chống dị ứng của glucocorticoid

Bằng cách ức chế phospholipase C, glucocorticoid đã phong tỏa giải phóng trung gian hóa học của phản ứng dị ứng. Như vậy, IgE gắn trên dưỡng bào nhưng không hoạt hóa được những tế bào đó. Glucocorticoid là những chất chống dị ứng mạnh.

3.2.3. Tác dụng ức chế miễn dịch

Glucocorticoid tác dụng chủ yếu trên miễn dịch tế bào, ít ảnh hưởng đến miễn dịch thể dịch.

Tác dụng ức chế miễn dịch biểu hiện ở nhiều khâu:

- Ức chế tăng sinh các tế bào lympho T do làm giảm sản xuất interleukin 1 (từ đại thực bào) và interleukin 2 (từ T₄).
- Giảm hoạt tính gây độc tế bào của các lympho T (T₈) và các tế bào NK (natural killer: tế bào diệt tự nhiên) do ức chế sản xuất interleukin 2 và interferon gamma.
- Do ức chế sản xuất TNF (yếu tố hoại tử u) và cả interferon, glucocorticoid làm suy giảm hoạt tính diệt khuẩn, gây độc tế bào và nhận dạng kháng nguyên của đại thực bào.

Một số tác dụng này cũng đồng thời là tác dụng chống viêm.

Do ức chế tăng sinh, glucocorticoid có tác dụng tốt trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, bệnh Hodgkin.

3.3. Chỉ định

3.3.1. Chỉ định bắt buộc: thay thế sự thiếu hụt hormon

3.3.1.1. Suy thượng thận cấp

- Bù thể tích tuần hoàn và muối: NaCl 0,9% ≥ 1lít (5% trọng lượng cơ thể trong 24 giờ).
- Glucocorticoid liều cao: Hydrocortison 100 mg t/m. Sau đó 50 - 100 mg × 8h/ lần trong ngày đầu. Sau 24 đến 72 giờ thay bằng tiêm bắp hoặc uống 25 mg × 8h/ lần.

3.3.1.2. Suy thượng thận mạn tính (bệnh Addison)

Hydrocortison 20 mg uống vào buổi sáng và 10 mg vào buổi trưa.

3.3.2. Chỉ định thông thường trong chống viêm và ức chế miễn dịch

3.3.2.1. Viêm khớp, viêm khớp dạng thấp

- Một khi đã dùng corticoid thì phải dùng hàng năm ! Vì thế rất dễ có tai biến.
- Liều đầu tiên thường là prednison 10 mg (hoặc tương đương)
- Khi đau quá: triamcinolon acetonid 5 - 20 mg tiêm ổ khớp (chỉ làm tại bệnh viện, thật vô khuẩn)

3.3.2.2. Bệnh thấp tim

- Chỉ dùng corticoid khi salicylat không có tác dụng
- Bệnh nặng, corticoid có hiệu quả nhanh. Liều prednison 40mg/ngày
- Khi ngừng corticoid, bệnh có thể trở lại. Nên phối hợp với salicylat

3.3.2.3. Các bệnh thận

Hội chứng thận hư và lupus ban đỏ: prednison 60 mg/ ngày (trẻ em 2mg/ kg) × 3- 4 tuần. Liệu duy trì 3 ngày/ tuần, kéo dài tới hàng năm .

3.3.2.4. Các bệnh dây hồ (collagenose)

- Nấm da cứng (sclerodermia): không chịu thuốc
- Viêm nhiều cơ, viêm nút quanh mạch, viêm đau nhiều cơ do thấp: prednison 1mg/ kg/ ngày. Giảm dần
- Lupus ban đỏ toàn thân bột phát: prednison 1 mg/ kg/ ngày. Sau 48 giờ nếu không giảm bệnh, tăng mỗi ngày 20 mg cho đến khi có đáp ứng. Sau dùng liệu duy trì 5 mg/ tuần. Có thể dùng thêm salicylat, azathioprin, cyclophosphamid.

3.3.2.5. Bệnh dị ứng

- Dùng thuốc chống dị ứng: kháng histamin, adrenalin trong các biểu hiện cấp tính.
- Corticoid có tác dụng chậm

3.3.2.6. Hen

- Dùng corticoid dạng khí dung, cùng với các thuốc giãn phế quản (thuốc cường β_2 adrenergic, theophylin...).

Đề phòng tai biến nấm candida đường mũi họng

3.3.2.7. Bệnh ngoài da

- Ngoài tác dụng chung, khi bôi ngoài, corticoid ức chế tại chỗ sự phân bào, vì vậy có tác dụng tốt trong điều trị bệnh vẩy nến và các bệnh da có tăng sinh tế bào.
- Trên da bình thường, khoảng 1% liều hydrocortison được hấp thu. Nếu băng ép, có thể làm tăng hấp thu đến 10 lần. Sự hấp thu tùy thuộc từng vùng da bôi thuốc, tăng cao ở vùng da viêm, nhất là vùng tróc vẩy.

* Tác dụng không mong muốn

- Bôi thuốc trên diện rộng, kéo dài, nhất là cho trẻ em, thuốc có thể được hấp thu, gây tai biến toàn thân, trẻ chậm lớn.
- Tác dụng tại chỗ: teo da, xuất hiện các điểm giãn mao mạch, chấm xuất huyết, ban đỏ, sần, mụn mủ, trứng cá, mất sắc tố da, tăng áp lực nhãn cầu...

* Một số chế phẩm

Flucinolon acetonid (Synalar) 0,01% - 0,025% - 0,2%

Triamcinolon acetonid (Aristocor, Kenalog) 0,025% - 0,1%

Betametason dipropionat (Diprosone) 0,05% - 0,1% (tác dụng mạnh)

Các chế phẩm trên thường được bào chế dưới các dạng khác nhau như thuốc mỡ (thích hợp với da khô), kem (da mềm, tổn thương có dịch rỉ, các hốc của cơ thể như âm đạo...), dạng gel (dùng cho vùng da đầu, nách, bẹn).

Khi bôi thuốc, cần xoa đều thành lớp mỏng, 1 - 2 lần/ ngày, theo đúng chỉ dẫn, nhất là thuốc có tác dụng mạnh.

3.4. Chống chỉ định

- Mọi nhiễm khuẩn hoặc nấm chưa có điều trị đặc hiệu.
- Loét dạ dày- hành tá tràng, loãng xương.
- Viêm gan siêu vi A và B, và không A không B.
- Chỉ định thận trọng trong đái tháo đường, tăng huyết áp.

3.5. Những điểm cần chú ý khi dùng thuốc

- Khi dùng corticoid thiên nhiên (cortisol, hydrocortison) phải ăn nhạt. Đối với thuốc tổng hợp, ăn tương đối nhạt.
- Luôn cho một liều duy nhất vào 8 giờ sáng. Nếu dùng liều cao thì 2/3 liều uống vào buổi sáng, 1/3 còn lại uống vào buổi chiều.
- Tìm liều tối thiểu có tác dụng.
- Kiểm tra định kỳ nước tiểu, huyết áp, điện quang dạ dày cột sống, đường máu, kali máu, thăm dò chức phận trục hạ khâu não- tuyến yên- thượng thận.
- Dùng thuốc phối hợp: tăng liều insulin đối với bệnh nhân đái tháo đường, phối hợp kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn.
- Chế độ ăn: nhiều protein, calci và kali; ít muối, đường và lipid. Có thể dùng thêm vitamin D như Dedrogyl 5 giọt/ ngày (mỗi giọt chứa 0,005mg 25 - OH vitamin D₃)
- Tuyệt đối vô khuẩn khi dùng corticoid tiêm vào ổ khớp.
- Sau một đợt dùng kéo dài (trên hai tuần) với liều cao khi ngừng thuốc đột ngột bệnh nhân có thể chết do suy thượng thận cấp: các triệu chứng tiêu hóa, mất nước, giảm Na, giảm K máu, suy nhược, ngủ lịm, tụt huyết áp. Vì thế không ngừng thuốc đột ngột.

Hiện có xu hướng dùng liều cách nhạt, giảm dần, có vẻ "an toàn" cho tuyến thượng thận hơn. Một số thí dụ:

. Đang uống prednison 40 mg/ ngày: có thể dùng 80 mg/ ngày, cách nhạt; giảm dần 5 mg mỗi tuần (hoặc giảm 10% từng 10 ngày)

. Đang dùng 5- 10 mg/ ngày: giảm 1 mg/ tuần

. Đang dùng 5 mg/ ngày: giảm 1 mg/ tháng

. Một phác đồ điển hình cho bệnh nhân dùng liều prednison duy trì 50 mg/ ngày có thể thay như sau:

Ngày 1: 50 mg

Ngày 7: 75 mg

Ngày 2: 40 mg

Ngày 8: 5 mg

Ngày 3: 60 mg

Ngày 9: 70 mg

Ngày 4: 30 mg

Ngày 10: 5 mg

Ngày 5: 70 mg

Ngày 11: 65 mg

Ngày 6: 10 mg

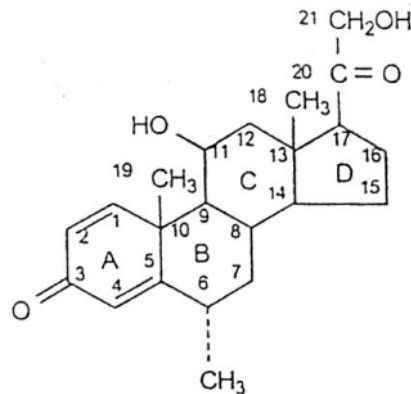
Ngày 12: 5 mg

v.v...

3.6. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Mọi corticoid dùng trong điều trị đều là dẫn xuất của cortisol hay hydrocortison (hormon thiên nhiên có OH ở vị trí 11). Bằng cách thay đổi cấu trúc của cortisol, ta có thể làm tăng rất nhiều tác dụng chống viêm và thời gian bán thải trừ của thuốc, đồng thời làm giảm khả năng giữ muối và nước.

Cấu trúc steroid có 4 vòng:



- Vòng A: khi có thêm đường nối kép giữa vị trí 1 - 2, tác dụng chống viêm tăng và giữ muối giảm (prednison, prednisolon).
- Vòng B: thêm -CH₃ ở vị trí 6 α (methylprednisolon), hoặc F ở 9 α, hoặc ở cả 2 vị trí 9-6 α (fludrocortison, flucinonid), tác dụng chống viêm càng mạnh và kéo dài t_{1/2}. Nhưng F ở vị trí 9 α lại làm tăng tác dụng giữ Na⁺
- Vòng D: thêm -CH₃ hay -OH ở vị trí 16 α, làm giảm mạnh khả năng giữ muối của hợp chất 9 α F (triamcinolon, dexametason betametason).

Vì thế hiện nay có rất nhiều chế phẩm corticoid mạnh và tác dụng dài. Liều lượng và thời gian dùng rất khác nhau. Thầy thuốc cần lưu ý để tránh tai biến cho bệnh nhân.

3.7. Dược động học

Glucocorticoid hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, t_{1/2} huyết tương khoảng từ 90- 300 phút. Trong huyết tương, cortisol gắn với transcortin (90%) và với albumin (6%). Cortisol bị chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng khử đường nối 4 - 5 và khử ceton ở vị trí 3. Thải trừ qua thận dưới dạng sulfo- và glycuco- hợp. Tác dụng sinh học (t_{1/2} sinh học) lớn hơn rất nhiều so với t_{1/2} huyết tương.

Bảng 35.1: Liệt kê một số corticoid thường dùng

<i>Tên thuốc</i>	<i>Tác dụng chống viêm</i>	<i>Tác dụng giữ Na</i>	<i>Chuyển hóa đường</i>	<i>t_{1/2} sinh học</i>	<i>Liều tương đương</i>
<i>Tác dụng ngắn (12h)</i>					
Cortison	0,8	0,8	0,8	8- 12 h	25 mg
Hydrocortison	1	1	1	8- 12 h	20 mg
<i>Tác dụng trung bình (12- 36h)</i>					
Prednison	4	0,8	4	12- 36	5
Prednisolon	4	0,8	4	12- 36	5
Metylprednisolon	5	0,5	5	12- 36	4
Triamcinolon	5	0	5	12- 36	4
<i>Tác dụng dài (36-54 h)</i>					
Betametason	25- 30	0	25	36- 54	0,75
Dexametason	25- 30	0	25	36- 54	0,75

Một số chế phẩm dạng tiêm có tá dược là polyetylen glycol, glycorbat... làm thuốc thải trừ rất chậm, tùy theo bệnh và liều lượng, có thể chỉ tiêm 1 tuần, 2 tuần ho ặc 1 tháng 1 lần, như Depomedrol (chứa metylprednisolon acetat 40 mg trong 1 mL), Rotexmedica, Kenacort (chứa triamcinolon acetonid 40 - 80 mg/ mL). Tuy nhiên, loại này thường có nhiều tác dụng phụ như teo da, teo cơ, xốp xương và rối loạn nội tiết.

4. HORMON TUYẾN SINH DỤC

4.1. Androgen (testosteron)

Giống như buồng trứng, tinh hoàn vừa có chức năng sản xuất tinh trùng (từ tinh nguyên bào và tế bào Sertoli, dưới ảnh hưởng của FSH tuyến yên), vừa có chức năng nội tiết (tế bào Leydig bài tiết androgen dưới ảnh hưởng của LH tuyến yên).

Ở người, androgen quan trọng nhất do tinh hoàn tiết ra là testosteron. Các androgen khác là androstenedion, dehydroepiandrosteron đều có tác dụng yếu. Mỗi ngày cơ thể sản xuất khoảng 8 mg testosteron. Trong đó, 95% là do tế bào Leydig, còn 5% là do thượng thận. Nồng độ testosteron trong máu của nam khoảng 0,6 µg/ dL vào sau tuổi dậy thì; sau tuổi 55, nồng độ giảm dần. Huyết tương phụ nữ có nồng độ testosteron khoảng 0,03 µg/ dL do nguồn gốc từ buồng trứng và thượng thận. Khoảng 65% testosteron trong máu gắn vào sex hormone- binding globulin (TeBG), phần lớn số còn lại gắn vào albumin, chỉ khoảng 2% ở dạng tự do có khả năng nhập vào tế bào để gắn vào receptor nội bào.

4.1.1. Tác dụng

- Làm phát triển tuyến tiền liệt, túi tinh, cơ quan sinh dục nam và đặc tính sinh dục thứ yếu.
- Đối kháng với oestrogen

- Làm tăng tổng hợp protein, phát triển xương, làm cho cơ thể phát triển nhanh khi dậy thì (cơ bắp nở nang, xương dài ra). Sau đó sụn nối bị cốt hóa.

- Kích thích tạo hồng cầu, làm tăng tổng hợp heme và globin.

Testosteron không phải là dạng có hoạt tính mạnh. Tại tế bào đích, dưới tác dụng của 5 α -reductase, nó chuyển thành dihydrotestosteron có hoạt tính. Cả 2 cùng gắn vào receptor trong bào tương để phát huy tác dụng. Trong bệnh lưỡng tính giả, tuy cơ thể vẫn tiết testosteron bình thường, nhưng tế bào đích thiếu 5 α - reductase hoặc thiếu protein receptor với testosteron và dihydrotestosteron (Griffin, 1982), nên testosteron không phát huy được tác dụng.

Dưới tác dụng của aromatase ở một số mô (mỡ, gan, hạ khâu não), testosteron có thể chuyển thành estradiol, có vai trò điều hòa chức phận sinh dục.

4.1.2. Chỉ định

Testosteron và các muối được sắp xếp vào bảng B

- Chậm phát triển cơ quan sinh dục nam, dậy thì muộn.

- Rối loạn kinh nguyệt (kinh nhiều, kéo dài, hành kinh đau, ung thư vú, tác dụng đối kháng với oestrogen.

- Suy nhược cơ năng, gây yếu,.

- Loãng xương. Dùng riêng hoặc cùng với estrogen.

- Người cao tuổi, như một liệu pháp thay thế.

4.1.3. Chế phẩm và liều lượng

Testosteron tiêm là dung dịch tan trong dầu, được hấp thu, chuyển hóa và thải trừ nhanh nên kém tác dụng. Loại uống cũng được hấp thu nhanh, nhưng cũng kém tác dụng vì bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu. Các este của testosteron (testosteron propionat, cypionat và enantat) đều ít phân cực hơn, được hấp thu từ từ nên duy trì được tác dụng dài. Nhiều androgen tổng hợp bị chuyển hóa chậm nên có thời gian bán thải dài.

* Loại có tác dụng hormon:

- Testosteron propionat (hoặc acetat): mỗi ngày tiêm bắp 10 - 25 mg, hoặc cách 2- 3 ngày tiêm 1 lần 50 mg. Liều tối đa mỗi ngày: 50 mg.

- Metyl- 17 testosteron: 2- 3 lần yếu hơn testosteron. Có thể uống. Tốt hơn là đặt dưới lưỡi để thấm qua niêm mạc. Liều 5 - 25 mg. Liều tối đa 50 mg một lần, 100 mg một ngày.

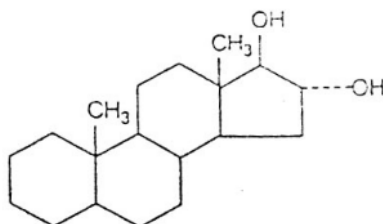
- Testosteron chậm:

Dung dịch dầu testosteron onantat: 1 mL = 0,25g. Mỗi lần tiêm bắp 1 mL.

Hỗn dịch tinh thể testosteron isobutyrat: tiêm bắp, dưới da 50 mg, 15 ngày 1 lần. Viên testosteron acetat: 0,1g testosteron acetat cấy trong cơ, 1 - 2 tháng 1 lần.

* Loại có tác dụng đồng hóa:

Loại này đều là dẫn chất của testosteron và methyl - 17- testosteron không có tác dụng hormon (không làm nam tính hóa), nhưng còn tác dụng đồng hóa mạnh: tăng đồng hóa protid, giữ nitơ và các muối K^+ , Na^+ , phospho... nên làm phát triển cơ xương, tăng cân (tất nhiên là chế độ ăn phải giữ được cân đối về các thành phần, nhất là về acid amin)



Về cấu trúc hóa học, các androgen đồng hóa khác với methyl testosteron là hoặc mất methyl ở C_{17} , hoặc mất ceton ở C_3 , hoặc thay đổi vị trí đường nối kép $C_4 - C_5$. Thí dụ (xem công thức):

Androgen đồng hóa	Liều (gam)	Công thức
Androtanolon	0,01- 0,05	Mất đường kép
Nortestosteron	0,01- 0,025	Thay CH_3 bằng C_2H_5
Metandienon	0,005- 0,02	Thêm nối kép 1- 2
Stanozolol	0,004- 0,08	Mất ceton ở C_3

Chỉ định: gây sút, thưa xương, kém ăn, mới ốm dậy, sau mổ vì các thuốc trên vẫn còn rất ít tác dụng hormon, cho nên không dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi.

Thuốc còn bị lạm dụng dùng cho các vận động viên thể thao với liều rất cao, thuộc loại “doping”, đã bị cấm.

4.1.4. Tai biến của androgen

Liều cao và kéo dài : gây nam tính, quá sản tuyến tiền liệt

Ú mật gan: ngừng thuốc thì hết.

4.1.5. Chống chỉ định

- Trẻ dưới 15 tuổi
- Phụ nữ có thai
- Ung thư tuyến tiền liệt (phải dùng estrogen)

4.1.6. Thuốc kháng androgen

Thuốc kháng androgen do ức chế tổng hợp hoặc đối kháng tác dụng của androgen tại receptor. Thuốc thường được dùng để điều trị quá sản hoặc carcinom tuyến tiền liệt, trứng cá, hói đầu của nam, chứng nhiều lông của nữ, dậy thì sớm.

4.1.6.1. Thuốc ức chế 5 α reductase: Finasterid

Ở một số mô (tuyến tiền liệt, nang lông), dưới tác dụng của 5 α reductase, testosterone mới được chuyển thành dạng hoạt tính là dihydrotestosteron. Vì vậy, thuốc ức chế 5 α reductase sẽ ức chế chọn lọc tác dụng androgen trên những mô này, nhưng không làm giảm nồng độ testosterone và LH huyết tương.

Finasterid được dùng điều trị quá sản và u tiền liệt tuyến với liều 5 mg/ ngày. Tác dụng sau uống 8 tiếng và kéo dài 24 tiếng. Còn được chỉ định cho hói đầu.

4.1.6.2. Thuốc đối kháng tại receptor

- Cyproteron và cyproteron acetat

Tranh chấp với dihydrotestosteron để gắn vào receptor của mô đích. Dạng acetat còn có tác dụng progesteron, ức chế tăng tiết LH và FSH theo cơ chế điều hòa ngược nên tác dụng kháng androgen càng mạnh.

Chỉ định trong chứng rậm lông ở nữ, trứng cá. Với nam, dùng điều trị hói, u tuyến tiền liệt, dậy thì sớm.

Thuốc còn đang được theo dõi, đánh giá.

- Flutamid:

Flutamid là thuốc kháng androgen không mang nhân steroid nên tránh được hoạt tính hormon khác. Vào cơ thể, được chuyển thành 2 hyd roxyflutamid, gắn tranh chấp với dihydrotestosteron tại receptor.

Chỉ định trong u tiền liệt tuyến. Viên nang, 750 mg/ ngày.

4.2. Estrogen

Ở phụ nữ, các estrogen được sản xuất là estradiol (E_2 - 17 β estradiol), estron (E_1) và estriol (E_3). Estradiol là sản phẩm nội tiết chính của buồng trứng. Phần lớn estron và estriol đều là chất chuyển hóa của estradiol ở gan hoặc ở mô ngoại biên từ androstenediol và các androgen khác.

Ở phụ nữ bình thường, nồng độ E_2 trong huyết tương thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt: ở giai đoạn đầu là 50 pg/ mL và ở thời kỳ tiền phóng noãn là 350 - 850 pg/ mL. Trong máu, E_2 gắn chủ yếu vào α_2 globulin (SHBG- sex hormone- binding globulin) và một phần vào albumin. Tới mô đích, nó được giải phóng ra dạng tự do, vượt qua màng tế bào để gắn vào receptor nội bào.

4.2.1. Tác dụng

- Là nguyên nhân chính của các thay đổi xảy ra trong tuổi dậy thì ở con gái và các đặc tính sinh dục của phụ nữ (vai trò thứ yếu là androgen; phát triển xương, lông, trứng cá...).

- Có tác dụng trực tiếp làm phát triển và trưởng thành âm đạo, tử cung, vòi trứng. Ngoài tác dụng làm phát triển cơ tử cung E₂ còn có vai trò quan trọng làm phát triển nội mạc tử cung.

- Trên chuyển hóa:

. E₂ có vai trò đặc biệt để duy trì cấu trúc bình thường của da và thành mạch ở phụ nữ.

. Làm giảm tốc độ tiêu xương do có tác dụng đối kháng với PTH tại xương, nhưng không kích thích tạo xương.

. Trên chuyển hóa lipid: làm tăng HDL, làm giảm nhẹ LDL, giảm cholesterol, nhưng làm tăng nhẹ triglycerid.

- Trên đông máu: estrogen làm tăng đông máu, do làm tăng yếu tố II, VII, IX và X, làm giảm antithrombin III. Ngoài ra còn làm tăng hàm lượng plasminogen và làm giảm sự kết dính tiểu cầu.

- Các tác dụng khác: estrogen làm dễ thoát dịch từ lòng mạch ra khoảng gian bào, gây phù. Khi thể tích máu giảm, thận sẽ giữ Na⁺ và nước, thúc đẩy tổng hợp receptor của progesteron.

- Trên nam giới, estrogen liều cao làm teo tinh hoàn, làm ngừng tạo tinh trùng và làm ngừng phát triển, làm teo cơ quan sinh dục ngoài.

4.2.2. Chỉ định

4.2.2.1. Là thành phần của thuốc tránh thai theo đường uống (xem bài "Thuốc tránh thai").

4.2.2.2. Thay thế hormon sau thời kỳ mãn kinh

Buồng trứng giảm bài tiết estrogen dần dần, kéo dài vài năm sau khi đã mãn kinh. Nhưng khi cắt bỏ buồng trứng thì sẽ có rối loạn đột ngột, cần dùng hormon thay thế ngay. Trong điều trị rối loạn sau mãn kinh, estrogen được chỉ định trong dự phòng các biểu hiện sau:

- Chứng loãng xương: loãng xương là do mất hydroxyapatit (phức hợp calci - phosphat) và chất cơ bản protein hoặc chất keo (tạo khung xương), làm xương mỏng, yếu, dễ gãy tự nhiên (cột sống, cổ xương đùi, cổ tay). Estrogen làm giảm tiêu xương, có tác dụng dự phòng nhiều hơn điều trị chứng loãng xương. Thường dùng phối hợp với calci, vitamin D, biphosphonat.

- Triệu chứng rối loạn vận mạch: cơn nóng bừng, bốc hỏa với cảm giác ớn lạnh, vã mồ hôi, dị cảm. Estrogen rất có hiệu quả.

- Dự phòng bệnh tim mạch: khi thiếu estrogen, dễ dẫn đến tăng cholesterol máu, tăng LDL, số lượng receptor LDL của tế bào giảm. Tuy nhiên, nồng độ HDL, VLDL và triglycerid ít chịu ảnh hưởng. Nhiều thống kê cho thấy sau tuổi mãn kinh, bệnh tim mạch và nhồi máu cơ tim thường tăng nhanh và là nguyên nhân gây tử vong. Tuy nhiên, dùng estrogen để điều trị thay thế chỉ nên ở mức liều thấp, thời gian ngắn, tránh nguy cơ ung thư vú.

4.2.2.3. Các chỉ định khác

- Chậm phát triển, suy giảm buồng trứng ở tuổi dậy thì
- Tác dụng đối kháng với androgen: trứng cá, rụng lông ở nữ, viêm tinh hoàn do quai bị, u tiền liệt tuyến. Hiện có xu hướng dùng các chất tương tự GnRH (Leuprolid) có tác dụng ức chế tổng hợp androgen.

4.2.3. Tác dụng không mong muốn

Estrogen có hiệu quả rất tốt cho phần lớn các chỉ định điều trị. Tuy nhiên, mỗi khi quyết định cân cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ cho từng bệnh nhân. Những nguy cơ thường được coi là do estrogen gồm; ung thư (vú, nội mạc tử cung), viêm tắc mạch, thay đổi chuyển hóa đường và lipid, tăng huyết áp, bệnh túi mật (do tăng cholesterol trong mật), buồn nôn, thay đổi tính tình.

4.2.4. Chống chỉ định

- Tuyệt đối không dùng cho trước tuổi dậy thì, khi có thai
- Khối u phụ thuộc vào estrogen như carcinom nội mạc tử cung, vú.
- Chảy máu đường sinh dục, bệnh gan đang trong giai đoạn chẩn đoán, có tiền sử viêm tắc mạch.

4.2.5. Chế phẩm và liều lượng

Các estrogen chỉ khác nhau về cường độ tác dụng và đường dùng do bị chuyển hóa nhiều ở gan. Estradiol là estrogen thiên nhiên mạnh nhất sau đó là estron và estriol. Khi uống, bị chuyển hoá qua gan lần thứ nhất nên mất tác dụng nhanh. Mặt khác, một chất chuyển hóa quan trọng của nó là 2-hydroxyestron (catechol estrogen) có tác dụng như một chất dẫn truyền thần kinh ở não. Vì vậy các chế phẩm của estradiol và estron có thể gây tác dụng phụ trên thần kinh trung ương nhiều hơn các chế phẩm tổng hợp.

Có 2 nhóm chế phẩm tổng hợp: nhóm có nhân steroid giống estrogen tự nhiên như ethinyl estradiol, mestranol, quinestrol; nhóm không có nhân steroid như diethylstilbestrol (DES), mạnh ngang estradiol nhưng t/2 dài), clorotrianisen, methallenestril. Trong một số cây và nấm, trong một số thuốc trừ sâu tổng hợp (p p' - DDT) cũng có nhiều estrogen không mang nhân steroid có hoạt tính giống estrogen hoặc ngược lại, kháng estrogen vì có chứa vòng phenol giống với vòng A của estrogen là vị trí gắn vào receptor của estrogen.

Các chế phẩm tổng hợp có thể dùng dưới dạng uống, tiêm, hấp thu qua da, bôi tại chỗ. Có dạng tác dụng ngay, có dạng tác dụng kéo dài vài ngày hoặc dạng giải phóng liên tục.

- Estradiol (Estrace)

Uống: viên nén 0,5- 1- 2 mg

Kem bôi âm đạo: 0,1 mg/ g

- Estradiol valerat

Dung dịch dầu 10- 20- 40 mg/ ml để tiêm bắp

- Estradiol qua da (Estraderm)

Cao dán giải phóng hoạt chất chậm thấm qua da với các tốc độ khác nhau 0,05 - 0,075- 0,1 mg/ ngày.

- Ethinyl estradiol (Estinyl)

Uống: viên nén 0,02- 0,05- 0,5 mg

4.2.6. Các thuốc kháng estrogen

Các thuốc kháng oestrogen là các thuốc có tác dụng đối kháng với tác dụng sinh học của estrogen. Có 2 thuốc được dùng ở lâm sàng:

4.2.6.1. Clomifen (Clomid)

Clomifen citrat là một chất không mang nhân steroid.

Cơ chế

Clomifen tranh chấp với oestrogen nội sinh tại các receptor ở vùng dưới đồi và tuyến yên, đối lập với cơ chế ức chế ngược chiều, vì vậy làm tăng bài tiết LHRH của vùng dưới đồi và tăng bài tiết FSH, LH của tuyến yên. kết quả là làm tăng giải phóng oestrogen của buồng trứng. Nếu điều trị vào trước giai đoạn phóng noãn, sẽ gây được p hống noãn.

Chỉ định

- Dùng để chẩn đoán dự trữ gonadotrophin của tuyến yên
- Dùng trong điều trị vô sinh do không phóng noãn.

Cách dùng

Clomid viên 50 mg. Liều đầu tiên uống 1 viên/ ngày, uống 5 ngày liên kể từ ngày thứ 5 của chu kỳ kinh.

Nếu không thành công, phải đợi 30 ngày, trước khi bắt đầu đợt điều trị thứ hai bằng uống 1 hoặc 2 viên/ ngày.

4.2.6.2. Tamoxifen (Nolvadex)

Tamoxifen là dẫn xuất của triphenyl ethylen không mang nhân steroid.

Cơ chế

Các thuốc này ngăn cản phức hợp oestrogen - receptor gắn vào vị trí tác dụng trên ADN của tế bào đích. Vì vậy, ngăn cản sự phát triển của các khối u phụ thuộc vào estrogen.

Chỉ định

Ung thư vú phụ thuộc vào hormon trên phụ nữ đã mãn kinh

Cách dùng

- Nolvadex, viên nén 10 và 20 mg
- Liều trung bình từ 20- 40 mg, uống làm 2 lần.

4.3. Progestin

Các progestin bao gồm hormon thiên nhiên progesteron ít được dùng trong điều trị, và các chế phẩm tổng hợp có hoạt tính giống progesteron.

Progesteron là progestin quan trọng nhất ở người. Ngoài tác dụng hormon, nó còn là chất tiền thân để tổng hợp estrogen, androgen và steroid vỏ thượng thận. Progesteron được tổng hợp từ cholesterol chủ yếu là ở vật thể vàng của buồng trứng, sau đó là tinh hoàn và vỏ thượng thận. Khi có thai, rau thai tổng hợp một số lượng lớn. Ở nửa đầu của chu kỳ kinh, mỗi ngày chỉ vài mg progesteron được bài tiết, sang nửa sau của chu kỳ số lượng bài tiết tăng tới 10- 20 mg/ ngày và vào cuối thời kỳ mang thai là vài trăm mg. Ở nam là khoảng 1- 5 mg/ ngày.

4.3.1. Tác dụng

- Trên tử cung: progesteron được bài tiết nhiều ở nửa sau của chu kỳ kinh (giai đoạn hoàng thể) sẽ làm chậm giai đoạn tăng sinh của nội mạc tử cung của estrogen ở nửa đầu của chu kỳ và làm phát triển nội mạc xuất tiết, tạo điều kiện cho trứng làm tổ. Cuối chu kỳ kinh, hoàng thể đột ngột giảm giải phóng progesteron là yếu tố chính khởi phát kinh nguyệt. Khi có thai, progesteron ức chế tạo vòng kinh và ức chế co bóp tử cung, có tác dụng giữ thai.
- Trên tuyến vú: ở nửa sau của chu kỳ kinh và nhất là khi có thai, cùng với estrogen, progesteron làm tăng sinh chùm nang tuyến vú để chuẩn bị cho việc tiết sữa. Trái với ở tuyến vú, sự tăng sinh ở nội mạc tử cung lại xảy ra mạnh nhất là dưới ảnh hưởng của estrogen. Cần ghi nhớ sự khác biệt này để sử dụng trong điều trị và nhận định về tác dụng không mong muốn.
- Trên thân nhiệt: ở giữa chu kỳ kinh, khi phóng noãn, thân nhiệt thường tăng 0,56 °C và duy trì cho đến ngày thấy kinh. Cơ chế chính xác còn chưa rõ, nhưng có vai trò của progesteron và hạ khâu não.
- Trên chuyển hóa: progesteron kích thích hoạt tính của lipoproteinlipase và làm tăng động mỡ, làm giảm LDH và làm giảm tác dụng có lợi của estrogen trên chuyển hóa mỡ. Tuy nhiên, tác dụng còn phụ thuộc vào chế phẩm, liều lượng và đường dùng. Progesteron cũng có thể làm giảm tác dụng của aldosteron trên ống thận, làm giảm tái hấp thu natri, do đó dễ làm tăng bài tiết bù aldosteron.

4.3.2. Chỉ định

Hai chỉ định rất thường dùng là:

- Phối hợp với estrogen hoặc dùng riêng trong "viên tránh thai" (xem bài "thuốc tránh thai")
- Liệu pháp thay thế hormon sau thời kỳ mãn kinh. Thường phối hợp với estrogen để làm giảm nguy cơ gây ung thư vú, tử cung.

Ngoài ra, còn dùng trong một số trường hợp sau:

- Ức chế buồng trứng trong các triệu chứng đau kinh, chảy máu tử cung, rụng lông, bệnh lạc màng trong tử cung: dùng liều cao theo đường tiêm (thí dụ medroxyprogesteron acetat 150 mg tiêm bắp cách 90 ngày/ lần)

Trước đây, còn dùng chống dọa xảy thai do tác dụng ức chế co bóp tử cung. Hiện không dùng vì có nhiều thuốc giãn tử cung khác tốt hơn (thuốc cường β_2 , thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin...) và progesteron dễ gây nguy cơ cho thai (gây nam hóa và dị dạng sinh dục)

4.3.3. Thận trọng và chống chỉ định

- Cãi thai

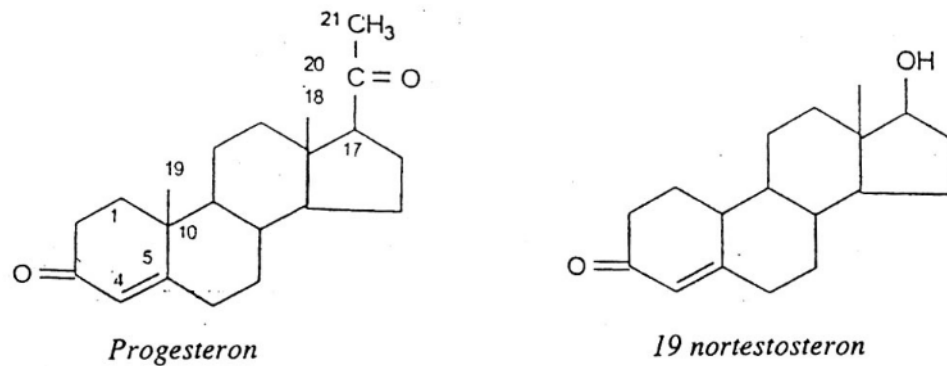
- Tăng lipid máu. Progestin trong thuốc tránh thai hoặc dùng một mình dễ gây tăng huyết áp trên một số bệnh nhân.

4.3.4. Các chế phẩm

Progesteron thiên nhiên ít dùng trong điều trị vì bị chuyển hóa nhanh. Các progestin tăng hấp thu chia làm 2 nhóm:

- Nhóm 21 carbon có cấu trúc đồng phân cao và phức tạp giống với hormone nội sinh. Thành phần dễ dàng phân hủy với estrogen trong điều trị thay thế hormone ở phụ nữ sau mãn kinh.

- Nhóm dẫn xuất 19 - nortestosteron (thể 3), không có C 19, C20 và C 21 do có cấu trúc progestin mạnh như nhóm estrogen, androgen và chuyển hóa, tuy vậy vẫn liên quan đến cấu trúc đồng phân (không mong muốn) và dùng ít.



Bảng 35.2: Một số chế phẩm thường dùng

	Đường dùng	Thời gian tác dụng	Hoạt tính		
			Estrogen	Androgen	Chuyển hóa
Progesteron và dx					
- Progesteron	tb	1 ngày	-	-	-
-Hydroxyprogesteron caproat	tb	8- 14 ngày	±	±	-

- Medroxyprogesteron acetat	tb	4 - 12 tuÇn 1- 3 ngày	-	+	-
dx 19- Nortestosteron					
- Desogestrel	uèng	1- 3 ngày	-	-	-
- Norethynadrel	uèng	1- 3 ngày	+	-	-
- Lynestrenol	uèng	1- 3 ngày	+	+	+
- L- Norgestrel	uèng	1- 3 ngày	-	+	+

Ghi chú: tb: tiêm bắp (-): không có hoạt tính
(+): có hoạt tính (±): hoạt tính yếu

4.4. Thuốc kháng progestin

Mifepriston

S-îc ði ng ®Çu tiªn ã Ph, p vµo n`m 1988

Mifepriston lµ dn xuất ca 19- norprogestin, gn m`nh vµo receptor ca progesteron. Nu ca mt progestin, mifepriston t, c ðng nh- mt cht ®i kh, ng tranh chấp ti receptor, nu t, c ðng mt mnh th mifepriston l`i ca t, c ðng nh- progestin, nh-ng yu (®ng vn mt phn- partial agonist)

Ði ng vµo giai ®n s m của thai k, mifepriston lµm bong mng rng do phong ta c, c receptor progesteron ca t cung, dn ®n bong ti mm (blastocyst), lµm gim sản xuất choriogonadotropin (CG). Chnh nh-ng t, c ðng ny s lµm hong th gim tit progesteron, cng lµm bong thm mng rng. Progesteron gim lµm tng sn xuất prostaglandin ti t cung, gây co bp t cung vµ sy thai.

Mifepriston ci ng ®-îc ði ng ® tr, nh th thai sau giao h p do ng`n cn trng lµm t. T, c ðng c th cn h-n cn thuc phi h p estrogen progestin liu cao.

Ngoài ra mifepriston cn ®-îc ði ng ® ®y thai cht l-u trong t cung, bnh lc mng trong t cung. Ung th- v, u c- tr-n (leiomyomas)

C, c thuc lo`i ny ®. ®-îc ði ng t khong 1998 - 2000 vµ cn cn theo dõi lm sàng. Gy sy thai trong qu ®Çu bng cho uèng uèng 400 - 600 mg/ ngày × 4 ngày; hoặc 800 mg/ ngày × 2 ngày. Kết quả ti 85%. Nu uèng 1 liu 600 mg mifepriston, sau 48h cho uèng hoặc ®ít ®m ®o misoprostol (t-ng tù PGE₁), kt quả sy thai c th ti 95%.

5. THUỐC TRÁNH THAI

5.1. Cơ sở sinh lý

Trong na ®Çu chu kỳ kinh nguyt, d-í i t, c ðng ca hormon gii phng FSH (FSH - RH) của vi ng d-í i ®i, tuyến yn bi tit FSH, lµm cho nang trng tr-ng thnh, tit foliculin (oestrogen). Sau ®, vi ng d-í i ®i tit hormon gii phng LH (LH - RH), lµm tuyến yên

bụi tiốt LH, Ồn nguy thø 14, khi FSH/LH ột ột c tũ lổ thỷch hĩ p th× buẩng trøng sĩ phẩng no· n. Nổu gẩp tinh trĩ ng, trøng sĩ thø tinh vủ lủm tẩ.

5.2. Các loại thuốc chính

5.2.1. Thuốc tránh thai phối hợp

Phèi hĩ p oestrogen vủ progesteron tẩng hĩ p. Cũc lo'i thuộc nủy Ồu đĩ ng estrogen lủ ethinylestradiol. Nh÷ng thuộc cũ chøa 50 µg ethinyl estradiol Ồu ột c gẩi lủ "chủn" ("standard") Ồ phồn biốt ví i lo'i "liều thỂp" ("minidosage") chổ chøa 30 - 40 µg ethinyl estradiol. Hủm l-ĩ ng vủ bủn chỂt cũa progesteron phèi hĩ p th× thay Ểi theo tồng lo'i, phỔn lí n lủ 19 nortestosteron.

Ngỏm ra cũn phồn biốt lo'i 1 pha (monophasic pills) lủ lo'i cũ hủm l-ĩ ng hormon kh÷ng Ểi trong suết chu kủ kinh, lo'i 2 vủ 3 pha (diphasic, triphasic pills) cũ hủm l-ĩ ng progesteron t'ng dỔn trong khi hủm l-ĩ ng estrogen kh÷ng thay Ểi hoỂc h-ĩ t'ng vủo gi÷a chu kủ kinh. Lo'i 2 hoỂc 3 pha cũ tẩng l-ĩ ng progesteron thỂp h-n lo'i 1 pha.

5.2.1.1. Cơ chế tác dụng

- Tũc đông trung --ng: theo cũ chổ Ồiủu hĩa ng-ột c chiủu, estrogen ỏc cũ bủi tiốt FSH-RH vủ LH- RH, tủyủn y^n sĩ giẩm tiốt FSH vủ LH, do Ể ã kh÷ng ột ột c nẩng Ể vủ tũ lổ thỷch hĩ p cho sủ phẩng no· n, cũc nẩng bủo kỂm phũt triủn.

- Tũc đông ngo'i bi^n: lủm thay Ểi đỷch nhủy cũa cũ tồ cung, tinh trĩ ng khã ho't Ểng, Ểẩng thèi lủm ni^m m^c nẻi m^c tồ cung kỂm phũt triủn, trøng kh÷ng lủm tẩ ột c.

+ Tũc đông cũa estrogen ví i nh÷ng liủu tồ 50 - 100 µg cho tồ nguy thø 5 cũa chu lủ kinh lủ Ể Ồ ỏc cũ phẩng no· n. Tr^n buẩng trøng, lủm ngổng phũt triủn nẩng trøng: tr^n nẻi m^c tồ cung, lủm quũ sĩ nẻi m^c cho n^n lủ nguy^n nhồn cũa rong kinh: tr^n tồ cung, lủm t'ng tiốt cũc tủyủn: tr^n Ồm Ồiủ, lủm dỖy thủnh vủ trẩc vỂy. Nh÷ng thay Ểi nủy lủm đỒ nhiủm candida vủ trichomonas.

+ Tũc đông cũa progesteron: tr^n buẩng trøng lủm n gổng phũt triủn, giẩm thổ tỷch: tr^n nẻi m^c tồ cung, lủm teo: tồ cung mỒm, cũ tồ cung ýt bủi tiốt, lủm đỷch tiốt nhỖy h-n, tinh trĩ ng khã chuyủn Ểng. GỖy mắc l÷ng, t'ng cũn.

Do nh÷ng bỂt lí i cũa tồng hormon, n^n th-ềng đĩ ng phèi hĩ p hai thø cũ ng mét lỏc, hoỂc nẻi tiủp nhau, cũ hai Ồu ột c giẩm liủu. Sủ phèi hĩ p Ểẩm bủo cho tồ cung, Ồm Ồiủ ýt thay Ểi so ví i b÷nh th-ềng.

Sau ngổng thuộc, chu kủ b÷nh th-ềng trề l'i tí i 98% tr-ềng hĩ p.

5.2.1.2. Các tác dụng dược lý

Trên buồng trứng: ỏc cũ chỏc phỂn cũa buẩng trøng, nẩng trøng kh÷ng phũt triủn vủ khi đĩ ng lủu, buẩng trøng nhá dỔn.

Sau khi ngổng thuộc, khoẩng 75% sĩ l'i phẩng no· n trong chu kủ Ồủ vủ 97% trong chu kủ thø 3, khoẩng 2% vỂn gi÷ v÷ kinh sau vủi n'ỉm.

Trên tử cung: sau thèi gian đủi đĩ ng thuộc cũ thổ cũ quũ sĩ nẻi m^c tồ cung vủ h÷nh thủnh polyp.

C₃c thuộc cã chøa "19 nor" progestin vµ Ýt estrogen sđ lµm teo tuyõn nhiõu h-n vµ th-êng Ýt chñy m₃u.

Trên vú: thuộc chøa estrogen th-êng g^oy kđch thđch, nẽ vó.

Trên máu: ®. xñy ra huyõt khèi tđc m¹ch. Cã thó lµ do tđng c₃c yõu tè ®«ng m₃u II, VII, IX, X vµ lµm giñm antithrombin III.

Nhiõu ng-èi bđ thiõu acid folic.

Trên chuyển hóa lipid: estrogen lµm tđng triglycerid, tđng cholesterol este hãa vµ cholesterol tù do, tđng phospholipid, tđng HDL. Cβn LDL lđi th-êng giñm.

Chuyển hóa đường: giềng nh- ng-èi mang thai, giñm hÈp thu ®-êng qua ti^au hãa. Progesteron lµm tđng mæc insulin c- sẽ.

Da: lµm tđng sđc tè da ®«i khi tđng b- nhên, trøng c₃ (do progestin). Tuy nhi^an, v« androgen cãa buång trøng giñm n^an nhiõu ng-èi cã giñm b- nhên, trøng c₃ vµ ph₃t triõn tãc.

5.2.1.3. Tác dụng không mong muốn

Loại nhẹ:

- Buån n«n, ®au vó, kinh nhiõu, phi do estrogen trong thuộc. Thay thuộc cã Ýt estrogen h-n hoÆc nhiõu progesteron.
- Nhøc ®Çu nhñ, tho₃ng qua. S«i khi cã migren. Thay thuộc.
- V« kinh ®«i khi xñy ra, lµm nhÇm ví i cã thai. Thay thuộc.

Loại trung bình:

CÇn ngõng thuộc.

- Kinh nhiõu: thay b»ng lođi 2- 3 pha, l-đng hormon Ýt h-n.
- Tđng c^on
- Da sÉm mµu: khoñng 5% sau mét nđm vµ 40% sau 8 nđm đđng thuộc.
- Thiõu vitamin B cµng lµm tđng mµu da. Phôc hải chÈm khi ngõng thuộc.
- Trøng c₃: ví i chõ phÈm chøa nhiõu androgen.
- RÈm l«ng: chõ phÈm cã 19 nortestosteron.
- Nhiõm khuÈn ®m ®đo: th-êng gÆp vµ khã ®đõu trđ.
- V« kinh: Ýt gÆp, 95% phôc hải sau ngõng thuộc.

Loại nặng:

- Huyõt khèi tđc m¹ch, vi^am tđc tđnh m¹ch: khoñng 1/1000

- Nhái máu cơ tim: độ gập ngược lại bình thường số tiền số tiền sụn giết tình huyết áp, tình lipid máu, cholesterol, huyết thùy. Tại biên thùy giết tình ngược lại bình thường.

- Bệnh mạch máu: độ gập ngược lại trên 35 tuổi ví dụ từ 37 ca/ 100.000 ngược lại/ năm.

- Trầm cảm, bệnh rối loạn nội tiết ngược lại bình thường 6%.

- Ung thư: ch-a cả hai liên quan ví dụ ngược lại bình thường.

5.2.1.4. Chống chỉ định

Cao huyết áp, các bệnh về mạch máu (nhu máu tim mạch) máu gan, ung thư vú, tử cung, cholesterol, bệnh đái tháo đường, phụ nữ trên 40 tuổi (vì độ cả tại biên về mạch máu).

5.2.1.5. Tương tác thuốc

Làm giảm tác dụng chống thụ thai

- Các thuốc gây cảm ứng enzyme chuyển hóa thuốc ở gan, làm tăng giải phóng hormone progesteron: Rifampicin, phenytoin, phenobarbital.

- Các thuốc làm thay đổi vi khuẩn ruột, tăng thải trừ hormone progesteron qua phân: ampicilin, neomycin, tetracyclin, penicilin, cloramphenicol, nitrofurantoin.

Làm tăng độc tính đối với gan của thuốc chống thụ thai

Các thuốc chẹn kênh calci, IMAO, troleandomycin

5.2.1.6. Chế phẩm

Cả rất nhiều loại. Thử dụ:

- Marvelon 21: viên cả Desogestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg.

Mỗi vỉ có 21 viên thuốc + 7 viên không thuốc

- Nordette: mỗi viên có Levonorgestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg.

- Rigevidon 21 + 7 và Rigevidon 21 + 7 "Fe" (sắt: Fe fumarat 25 mg): mỗi viên có Levonorgestrel 150 mcg + Ethinylestradiol 30 mcg.

- Tri-regol:

Hoạt chất	6 viên vàng	5 viên mơ chín	10 viên trắng
Levonorgestrel	0,05 mg	0,075 mg	0,125 mg
Ethinylestradiol	0,03 mg	0,04 mg	0,03 mg

Tổ ngày thứ 5 sau kinh, viên vàng dùng trước, sau viên mơ chín rồi viên trắng. Nếu không có chu kỳ giả hai viên trên 36 giờ thì không an toàn.

Thuốc thùy ngược lại bình thường 21 viên cả hormone + 7 viên không hormone theo thứ tự, mỗi ngày uống 1 viên vào buổi chiều sau bữa ăn. Ngày bắt đầu thấy kinh, tính ngày thứ nhất, nếu bình thường kinh 28 ngày.

Nhũ h«m tr-íc quªn, th« h«m sau uèng bì. Nhũ gi, n ®o¹n qu, 36 giê, t, c dõng kh«ng ®¶m b¶o.

5.2.2. Thuốc tránh thai có progesteron đơn thuần

5.2.2.1 Cơ chế

Do chũ cũ progesteron, nªn t, c dõng chũ yõu lụ ã ngo¹i biªn: thay ®æi d¶ch nhũ cæ tũ cung vù lụm kđm ph, t triõn niªm m¹c néi m¹c tũ cung. Hiõu qu¶ tr, nh thai kh«ng b»ng thuèc phèi hì p.

Hiõu lúc chũ cũ sau 15 ngũy đì ng thuèc, vù chũ ®¶m b¶o nhũ uèng ®u, kh«ng quªn. Th-êng ®u đì ng cho phõ n÷ cũ bõnh gan, tì ng huyõt , p, ®. cũ viªm t½c m¹ch. Chũm kinh, bõnh tũm thçn.

5.2.2.2. Tai biến

- Do kh«ng cũ oestrogen nªn kh«ng cũ tai biõn tim m¹ch
- Ròi lo¹n kinh nguyõt. Th-êng x¶y ra trong nì m ®ç, lụ nguyªn nhõn g¶y bá thuèc. Dçn dçn kinh nguyõt sĩ trẽ vũ bõnh th-êng sau 1 nì m.
- Nhøc ®ç, chãng mæt, phi, tì ng cõn.

5.2.2.3. Chống chỉ định

Do thuèc cũ t, c dõng lụm kh« niªm m¹c d¶ch cũm ®u, cho nªn kh«ng đì ng cho phõ n÷ d-íc 40 tuæi.

5.2.2.4. Chế phẩm và cách dùng

Tæt c¶ ®u lụ lo¹i norsteroid

Loại liều cao:

Đì ng kh«ng liªn tũc, uèng tũ nguy thũ 5 ®õn nguy thũ 25 cũa chu kú, ®-íc đì ng cho nh÷ng phõ n÷ cũ tai biõn m¹ch, hoæt phõ n÷ trªn 50 tuæi, tai biõn vũ m¹ch th-êng cao.

- Kh«ng đì ng cho ng-êi cũ cao huyõt , p, ®, i th, o ®-êng hoæt cũ lipid m, u cao.
- C, c chũ phũm: Lynesterol, Orgametrin viªn 5 mg, uèng 2 viªn/ ngũy.

Loại liều thấp

Đì ng liªn tũc hũng ngũy, ngay c¶ khi thũy kinh. Chũ ®õnh cho nh÷ng ng- êi kh«ng đì ng ®-íc oestrogen, hoæt cũ chèng chũ ®õnh ví i thuèc tr, nh thai lo¹i phèi hì p.

C, c chũ phũm

- . Norgestrel (Microval) viªn 0,03 mg. Uèng 1 viªn/ ngũy
- . Lynestrenol (Exluton) viªn 0,5 mg. Ngũy ®ç thũy kinh b½t ®ç uèng, uèng liªn tũc 28 ngũy.

Các thuốc khác

- Các polymer tăng hấp, các vi nang silastic đã mang thuốc chèn thành thỏi C_{60} , gộp vào các thỏi, các thỏi giã nhuyễn thành bột C_{60} nhúng vào các màng ngăn hoặc b-m C_{60} ở các khi giao hấp ở nhiệt độ phòng.
- Ortho-crem; các acid ricinoleic, acid boric và lauryl natri sulfat.
- Nonoxynol-9: chứa nonylphenoxy-polyoxyetanol.

Thuốc tránh thai dùng cho nam giới

Thuốc ức chế sự xuất tinh: tuy cần nhiều nghiên cứu, nhưng cho thấy nay ch-a các mét thuốc này đã hiệu quả và an toàn.

5.2.3. Thuốc tránh thai sau giao hợp. Còn gọi là viên tránh thai khẩn cấp

Đình thuốc phôi hấp hoặc mét mức estrogen trong vòng 72 giờ đã hiệu quả tới 99%. Ethinyl estradiol 2,5 mg \times 2 lần/ ngày \times 5 ngày; Diethylstilbestrol 50 mg/ ngày \times 5 ngày; Norgestrel 0,5 mg ethinyl estradiol 0,05 mg 2 viên \times 2 lần/ 2 giờ.

Thuốc các thỏi các đồng theo nhiều cách: ức chế hoặc làm chậm phát triển của trứng; làm ngừng tiếp nhận C_{60} trứng; sự xuất dịch nhầy cổ tử cung, làm giảm sự xâm nhập của tinh trùng; cản trở sự di chuyển của tinh trùng, trứng trong ống tử cung.

Tác dụng phụ 40% buồn nôn và nôn (dùng kèm thuốc chống nôn) nhức đầu, chóng mặt, căng vú, đau bụng, chuột rút. Với phôi đình liều cao nên cần nhiều các đồng phân, tránh sự dụng rộng rãi (FDA của Mỹ không cho dùng).

. Postinor (thuốc C_{60} đình ở Việt Nam). Mỗi viên chứa Levonorgestrel (progesteron) 0,75 mg. Dùng cho phôi đình giao hấp khẩn cấp khẩn cấp. Nếu đã giao hấp thành công, nên đình lo ngại thuốc phôi hấp.

Liều dùng: uống 1 viên trong vòng 1 giờ sau giao hấp. Nếu đã giao hấp rồi, uống thêm 1 viên sau viên đầu 8 giờ. Nếu chung, uống thêm uống khẩn cấp 4 viên.

Chống chỉ định: đang đã thai hoặc nghi ngờ đã thai, chảy máu C_{60} ch-a rõ ràng nặng, bệnh gan- thận, các tiền sử carcinom vú, bệnh trứng hoặc tử cung.

Lợi ích không liên quan đến tác dụng tránh thai

Sau huyệt chức năng đình thuốc tránh thai phôi hấp, ngoài hiệu quả tránh thai cao (tới 98 - 99%), ngăn ngừa các bệnh như 1 số bệnh khác sau đây:

- Làm giảm nguy cơ ung thư buồng trứng, ung thư buồng trứng và các tử cung sau 6 tháng đình thuốc. Sau 2 năm đình thuốc tử số giảm tới 50%.
- Làm giảm nguy cơ ung thư tử cung.
- Làm giảm các bệnh viêm nhiễm vùng chậu.
- Giảm nguy cơ kinh nguyệt, làm giảm mức độ khi thay đổi kinh, do các giảm C_{60} tử số giảm tử số.

- Giảng viên - Học sinh, giảng viên - Học sinh, giảng viên - Học sinh.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng sinh lý của T_3 - T_4 và áp dụng điều trị.
2. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc kháng giáp trạng tổng hợp.
3. Trình bày tác dụng và cơ chế tác dụng của insulin
4. Phân tích các tác dụng sinh lý, tai biến, cách theo dõi và đề phòng tai biến của glucocorticoid.
5. Phân tích và so sánh tác dụng chống viêm của steroid (glucocorticoid) và thuốc chống viêm không phải steroid.
6. Trình bày cơ chế tác dụng chống dị ứng và ức chế miễn dịch của glucocorticoid.
7. Giải thích về các chỉ định và chống chỉ định của glucocorticoid.
8. Trình bày về những điểm cần chú ý khi dùng glucocorticoid.
9. Trình bày chỉ định và chống chỉ định của testosterone.
10. Dựa vào tác dụng sinh lý của estrogen, phân tích chỉ định và chống chỉ định của estrogen.
11. Phân tích cơ chế tác dụng và áp dụng lâm sàng của thuốc kháng estrogen clomifen và tamoxifen.
12. Dựa vào tác dụng sinh lý, phân tích chỉ định và chống chỉ định của progesteron.
13. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng lâm sàng của thuốc kháng progesteron: mifepriston.
14. Trình bày cơ chế tác dụng của thuốc tránh thai phối hợp. Các loại thuốc phối hợp?
15. Phân tích cơ chế tác dụng, ưu nhược điểm của thuốc tránh thai có progesteron đơn thuần.