

PAPAVERIN HYDROCLORID**Tên chung quốc tế:** Papaverine hydrochloride.**Mã ATC:** A03AD01, G04BE02.**Loại thuốc:** Thuốc chống co thắt cơ trơn.**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 30 mg, 40 mg, 60 mg, 100 mg.

Nang giải phóng kéo dài: 150 mg.

Thuốc tiêm: 30 mg/ml (2 ml, 10 ml).

Dược lực học

Papaverin là alkaloid chiết xuất từ nhựa thuốc phiện hoặc tổng hợp, nhưng nó không có mối liên quan về hóa học hay tác dụng dược lý với các alkaloid khác của thuốc phiện (morphin). Tác dụng điều trị chủ yếu của papaverin là chống co thắt cơ trơn. Tác dụng chống co thắt của papaverin chủ yếu ở các mạch máu gồm cơ động mạch vành, mạch não và mạch máu ngoại vi. Papaverin cũng gây giãn cơ trơn phế quản, đường tiêu hóa, niệu quản và đường mật. Papaverin làm thư giãn cơ tim do ức chế trực tiếp tính kích thích của cơ tim, kéo dài thời gian trơ và làm giảm sự dẫn truyền.

Tác dụng chống co thắt của papaverin trực tiếp và không liên quan tới sự phân bố thần kinh ở cơ. Khi có tắc mạch, thuốc có thể tác dụng, do chống lại sự co mạch phản xạ ở mạch nhánh. Papaverin có hai cơ chế tác dụng chống co thắt, gồm ức chế phosphoryl hóa do oxy hóa và cản trở calci trong khi co cơ. Thuốc ít tác dụng trên hệ TKTW, mặc dù liều cao có thể gây ức chế ở một số người bệnh. Thuốc cũng có hoạt tính chặn kênh calci yếu khi dùng liều cao. Papaverin ít có tác dụng giảm đau.

Trước kia papaverin đã được dùng để chống thiếu máu não, thiếu máu ngoại vi do co thắt động mạch, thiếu máu cơ tim, co thắt phế quản do hen, cơn đau thắt ngực. Tuy nhiên, tác dụng và hiệu quả không rõ rệt nên ngày nay các chỉ định này đã bị loại bỏ và thay thế bằng các thuốc có hiệu quả hơn.

Ngoài các tác dụng đã nêu trên, papaverin hydroclorid còn được dùng một mình (2,5 - 37,5 mg, thường dùng đến 30 mg) hoặc kết hợp với phentolamin mesylat (0,08 - 1,25 mg, thường là 0,5 - 1 mg) để điều trị rối loạn cương dương vật ở nam giới bằng cách tiêm thuốc vào thể hang. ADR khi tiêm thuốc vào thể hang thường là gây cương đau dương vật kéo dài, hoặc gây nhiễm khuẩn, tụ máu tại chỗ, có thể bị xơ hóa hoặc vẹo dương vật nếu dùng trong thời gian dài. Phần lớn các chuyên gia khuyến cáo thuốc lựa chọn hàng đầu điều trị rối loạn cương dương ở nam giới là các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) trừ khi bị chống chỉ định.

Papaverin thường được dùng dưới dạng muối hydroclorid. Các dạng muối papaverin codecarboxylat, cromesilat, hydrobromid, nicotinat, sulfat và teprosiglat đã được dùng.

Dược động học

Papaverin hydroclorid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và tác dụng xuất hiện khá nhanh. Thuốc phân bố khắp cơ thể, có nồng độ cao nhất ở mô mỡ và gan. Nửa đời sinh học khi uống khoảng 1 - 2 giờ, nhưng trị số này thay đổi với từng người bệnh. Tuy nhiên có thể duy trì nồng độ huyết tương khá hằng định bằng cách uống thuốc cách nhau 6 giờ. Uống dạng thuốc giải phóng kéo dài có thể giải phóng liên tục papaverin hydroclorid trong thời gian 12 giờ. Có tới 90% thuốc gắn với protein huyết tương. Sinh khả dụng khi uống khoảng 54%. Thuốc chuyển hóa chính và nhanh ở gan, bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid của các chất chuyển hóa dạng phenolic.

Chỉ định

Papaverin có thể dùng để chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa,

đường niệu, đường mật, nhưng không dùng để chữa co thắt mạch vành, mạch não, co thắt phế quản như trước kia. Cho nên chỉ định của papaverin chỉ nên cho khi có:

Đau bụng do tăng nhu động ruột, dạ dày.

Cơn đau quặn thận.

Cơn đau quặn mật.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với papaverin.

Khi có block nhĩ - thất hoàn toàn và phải dùng hết sức thận trọng khi có suy giảm dẫn truyền, vì thuốc có thể gây ngoại tâm thu thất nhất thời, có thể là ngoại tâm thu hoặc cơn nhịp nhanh kịch phát.

Thận trọng

Nên tránh dùng cho người bị Parkinson, đặc biệt khi đang dùng levodopa.

Phải dùng papaverin hydroclorid một cách hết sức thận trọng cho người bệnh tăng nhãn áp, bệnh glôcôm. Thuốc tiêm papaverin hydroclorid được dùng dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm. Phải tiêm tĩnh mạch chậm và rất thận trọng vì nếu tiêm nhanh, có thể gây loạn nhịp và ngừng thở dẫn đến tử vong.

Ngừng dùng papaverin khi có những triệu chứng quá mẫn gan rõ ràng (triệu chứng về tiêu hóa, vàng da), hoặc thấy có tăng bạch cầu ưa eosin, hoặc khi những kết quả xét nghiệm chức năng gan biến đổi. Không dùng cho trẻ sơ sinh do tăng nguy cơ giãn mạch não của thuốc và có thể chảy máu trong sọ.

Độ an toàn và hiệu quả của papaverin ở trẻ em chưa được xác định. Không dùng papaverin trong thời gian dài vì có thể dẫn đến phụ thuộc vào thuốc.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết papaverin có thể gây độc hại với thai nhi khi dùng cho người mang thai, hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Không dùng papaverin cho người mang thai, trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết papaverin có bài tiết trong sữa người hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết trong sữa người, nên cần thận trọng cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi dùng papaverin cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Mặc dù độc tính của papaverin hydroclorid thấp sau khi uống, nhưng đã gặp những ADR do tác dụng trên các hệ thần kinh thực vật và trung ương. Những ADR về tiêu hóa, viêm gan và quá mẫn gan cũng đã được thông báo.

Ít gặp

Tim mạch: ò ùng măt, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp nhẹ, loạn nhịp khi tiêm tĩnh mạch nhanh.

TKTW: chóng mặt, ngủ gà, an thần, ngủ lịm, nhức đầu.

Tiêu hóa: buồn nôn, táo bón, chán ăn, ỉa chảy.

Gan: quá mẫn gan, viêm gan mạn tính.

Hô hấp: ngừng thở (nếu tiêm tĩnh mạch nhanh).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng dùng papaverin khi thấy có quá mẫn gan với những triệu chứng về tiêu hóa, vàng da, hoặc có tăng bạch cầu ưa eosin, hoặc nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan biến đổi.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Papaverin hydroclorid có thể dùng uống hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm.

Có thể dùng papaverin uống trong hoặc sau bữa ăn, hoặc với sữa hoặc các kháng acid để làm giảm rối loạn tiêu hóa. Tiêm tĩnh mạch khi cần có tác dụng ngay, nhưng phải tiêm *chậm* trong thời gian 1 - 2 phút để tránh những ADR nghiêm trọng.

Liều lượng**Uống:**

Viên nang giải phóng kéo dài: Người lớn, uống 150 mg, cách 8 - 12 giờ/lần; hoặc 300 mg, cách 12 giờ/lần.

Viên nén: Người lớn, uống 40 - 100 mg/lần, ngày 2 - 3 lần; có thể dùng tới 600 mg/ngày.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch:

Liều thuốc tiêm papaverin hydroclorid thường dùng cho người lớn là 30 mg; tuy nhiên có thể dùng liều 30 - 120 mg, tiêm nhắc lại cứ 3 - 4 giờ/lần, nếu cần. Trong điều trị ngoại tâm thu tim, 2 liều có thể cho cách nhau 10 phút. Người cao tuổi thường dùng liều 30 - 65 mg (hiếm khi tới 120 mg), tiêm nhắc lại cứ 3 giờ/lần. Trẻ em có thể dùng 6 mg/kg/24 giờ, chia thành 4 liều nhỏ.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế hệ TKTW làm tăng nhẹ tác dụng của papaverin.

Morphin có tác dụng hiệp đồng với papaverin.

Papaverin có thể phong bế các thụ thể dopamin. Khi dùng đồng thời, papaverin có thể cản trở tác dụng điều trị của levodopa ở người bệnh Parkinson. Tránh dùng papaverin ở người bệnh Parkinson, đặc biệt khi người bệnh này đang điều trị với levodopa.

Tương kỵ

Không trộn lẫn thuốc tiêm papaverin hydroclorid với dung dịch tiêm Ringer lactat vì có thể gây tủa.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nói chung, những biểu hiện của quá liều do vận mạch không ổn định, gồm buồn nôn, nôn, yếu cơ, ức chế hệ TKTW, rung giật nhãn cầu, song thị, toát mồ hôi, đỏ bừng, chóng mặt và nhịp tim nhanh xoang. Khi quá liều nặng, papaverin ức chế mạnh hô hấp tế bào và là thuốc chẹn kênh calci yếu. Sau khi uống liều 15 g papaverin hydroclorid, đã nhận thấy có nhiễm acid với tăng thông khí, tăng glucose huyết và giảm kali huyết.

Xử trí: Khi quá liều papaverin, phải đảm bảo đường thở của người bệnh và truyền dịch hỗ trợ. Theo dõi cẩn thận những dấu hiệu nặng đe dọa cuộc sống, các khí trong máu và các chỉ số hóa sinh trong máu.

Nếu co giật xảy ra, điều trị bằng diazepam, phenytoin hoặc phenobarbital. Khi có những co giật khó điều trị, có thể dùng thiopental hoặc halothan để gây mê và thuốc phong bế thần kinh - cơ để gây liệt. Có thể truyền dịch tĩnh mạch, đặt chân người bệnh ở tư thế nâng cao và/hoặc có thể dùng một thuốc tăng huyết áp như dopamin, noradrenalin để điều trị hạ huyết áp. Có thể dùng calci gluconat để điều trị các tác dụng có hại về tim; theo dõi nồng độ calci huyết tương và điện tâm đồ. Chưa biết có thể loại bỏ papaverin bằng tăng cường bài niệu, thẩm tách màng bụng hoặc thẩm tách máu hay không.

Cập nhật lần cuối: 2016.

**PARACETAMOL
(Acetaminophen)**

Tên chung quốc tế: Paracetamol, acetaminophen.

Mã ATC: N02BE01.

Loại thuốc: Giảm đau, hạ sốt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang (uống): 500 mg.

Nang (chứa bột để pha dung dịch uống): 80 mg.

Viên nhai: 80 mg, 100 mg, 160 mg.

Viên nén bao phim: 160 mg, 325 mg, 500 mg.

Viên nén sùi bọt: 500 mg.

Gói để pha dung dịch uống: 80 mg, 120 mg, 150 mg, 300 mg, 500 mg.

Dung dịch uống: 130 mg/5 ml, 160 mg/5 ml, 240 mg/5 ml, 167 mg/5 ml, 500 mg/5 ml.

Hỗn dịch: 120 mg/5 ml, 160 mg/5 ml; 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml.

Thuốc đặt trực tràng: 60 mg, 80 mg, 120 mg, 125 mg, 150 mg, 250 mg, 300 mg, 325 mg, 650 mg.

Dung dịch truyền tĩnh mạch: 10 mg/ml (100 ml).

Dược lực học

Paracetamol (acetaminophen hay N-acetyl-p-aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau, hạ sốt hữu hiệu có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với aspirin, paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, thuốc có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự như aspirin. Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giãn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên.

Với liều điều trị, paracetamol ít tác động đến hệ tim mạch và hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid-base, không gây kích ứng, loét hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat. Tuy nhiên, ở liều gây độc, paracetamol có thể gây suy tuần hoàn.

Tác dụng của paracetamol trên hoạt tính cyclooxygenase chưa được biết đầy đủ. Với liều 1 g/ngày, paracetamol là một thuốc ức chế cyclooxygenase yếu. Tác dụng ức chế của paracetamol trên cyclooxygenase-1 yếu. Thuốc không có tác dụng trên sự kết tập tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

Paracetamol thường được chọn làm thuốc giảm đau và hạ sốt, đặc biệt ở người cao tuổi và ở người có chống chỉ định dùng salicylat hoặc NSAID khác, như người bị hen, có tiền sử loét dạ dày tá tràng và trẻ em.

Dược động học

Hấp thu: Paracetamol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn có thể làm chậm hấp thu khi sử dụng viên nén paracetamol giải phóng kéo dài. Khi uống 500 mg viên nén thường hoặc 650 mg viên nén giải phóng kéo dài, nồng độ trung bình trong huyết tương của paracetamol tương ứng là 2,1 microgam/ml tại thời điểm 6 giờ hoặc 1,8 microgam/ml tại thời điểm 8 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 10 - 60 phút đối với viên nén thường và 60 - 120 phút đối với viên nén giải phóng kéo dài sau khi uống với liều điều trị. Đối với thuốc đạn paracetamol, thời gian đạt nồng độ đỉnh bị kéo dài hơn so với đường uống.

Sau khi tiêm tĩnh mạch paracetamol đơn liều 500 mg, 650 mg hoặc 1 g, dược động học của thuốc tỷ lệ thuận với liều dùng, nồng độ đỉnh paracetamol đạt được sau 15 phút truyền tĩnh mạch, cao hơn 70% so với nồng độ đỉnh đạt được khi sử dụng đường uống. Tuy nhiên, giá trị AUC của paracetamol thu được tương tự khi sử dụng đường tĩnh mạch hoặc đường uống.

Phân bố: Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Thuốc qua được nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ với lượng nhỏ sau khi uống. Khoảng 10 - 25% paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương.

Chuyển hóa: Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan qua hai con đường chính: Liên hợp với acid glucuronic, acid sulfuric và một lượng nhỏ (dưới 4%) được chuyển hóa qua cytochrom P4502E1 thành chất chuyển hóa N-acetyl-p-benzoquinonimin (NAPQI), một chất chuyển hóa có độc tính cao. NAPQI được khử độc bằng glutathion và đào thải vào nước tiểu và/hoặc mật. Khi chất chuyển hóa không được liên hợp với glutathion sẽ gây độc cho các tế bào gan và gây hoại tử tế bào. Paracetamol thường an