

của amphetamin và quinidin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng quá liều bao gồm kích ứng đường tiêu hóa, tiêu chảy nhiều nước. Trường hợp ngộ độc magnesi có thể gây tăng magnesi huyết, bao gồm các triệu chứng như buồn nôn, nôn, đỏ bừng mặt, khát nước, hạ huyết áp, chóng mặt, lú lẫn, mất phản xạ gân xương, yếu cơ, ức chế hô hấp, rối loạn nhịp tim, hôn mê và ngừng tim.

Xử trí: Truyền tĩnh mạch 10 - 20 ml dung dịch tiêm truyền calci gluconat 10% nếu có suy hô hấp hoặc ngừng tim. Nếu chức năng thận bình thường, uống hoặc truyền đủ nước để giúp thải loại magnesi ra khỏi cơ thể. Cần nhắc lọc máu nếu bệnh nhân suy thận hoặc tăng magnesi nghiêm trọng.

Cập nhật lần cuối: 2021.

THUỐC PHIỆN - OPIAT - OPIOID

Tên chung quốc tế: Opium, Opioid analgesics.

Mã ATC

Thuốc phiện: A07DA02; N02A A02.

Thuốc giảm đau Opioid: N02A; R05DA04; N01AH01; N02AB03.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau Opioid. Thuốc giảm đau gây nghiện.

Dạng thuốc và hàm lượng

Chế phẩm dạng tự nhiên: Bột thuốc phiện màu nâu nhạt hoặc vàng nâu chứa 10 - 10,5% morphin khan; bột Pantopon: Hỗn hợp các muối hydroclorid của các alcaloid toàn phần của thuốc phiện, chứa 50% morphin; cao thuốc phiện: 20% morphin khan; cồn thuốc phiện (Laudanum), cồn Paregoric; viên nén Opizoic (5 mg cao thuốc phiện).

Dạng bán tổng hợp và tổng hợp: Xem chuyên luận riêng: Morphin, Codein, Fentanyl, Naloxon, Pethidin, Tramadol...

Dược lực học

Thuốc phiện là dịch ri giống như sữa để khô ngoài không khí, thu được bằng cách rạch quả nang chưa chín của cây Thuốc phiện (anh túc) (*Papaver somniferum* Liune hoặc *album* De Candelle). Thuốc phiện chứa morphin, codein, thebain và một số hỗn hợp các alcaloid khác bao gồm noscapin và papaverin. Nhựa thuốc phiện được làm khô, chuyển thành bột mịn thuốc phiện, chứa một số alcaloid. Chỉ một số ít alcaloid như morphin, codein và papaverin có lợi ích trong lâm sàng. Các alcaloid trong thuốc phiện có thể chia thành 2 nhóm khác nhau: phenanthren và benzyliisoquinolin. Các phenantren chính gồm có: morphin, codein và thebain. Các benzyliisoquinolin chính gồm có papaverin (chất này làm giãn cơ trơn) và noscapin.

Ngoài morphin, codein và các dẫn chất bán tổng hợp của alcaloid thuốc phiện tự nhiên (gọi là các opiat) còn có một số thuốc có cấu trúc hóa học khác hẳn nhưng lại có tác dụng dược lý tương tự morphin (gọi chung là opioid).

Các *opiat* là các chất thành phần hoặc dẫn xuất của chúng có trong thuốc phiện (*opium*). Các opiat chính có hoạt tính trong thuốc phiện là morphin, codein, thebain. Từ các chất này, người ta bán tổng hợp được các opioid như heroin, oxycodon, hydrocodon. Như vậy, thuật ngữ *opiat* - theo nghĩa chính thống - dùng để chỉ các alkaloid tự nhiên có trong nhựa cây Thuốc phiện (*Papaver somniferum*).

Các opioid được phân thành:

Các opiat tự nhiên: Các alkaloid có trong nhựa thuốc phiện, chủ yếu là morphin, codein, thebain. Chú ý là papaverin và noscapin là

những alkaloid của thuốc phiện không được xếp vào đây vì chúng có cơ chế tác dụng khác.

Các opioid bán tổng hợp: Là những chất được tạo ra từ các opiat tự nhiên như hydromorphon, hydrocodon, oxycodon, oxymorphon, desomorphin, diacetylmorphin (heroin), nicomorphin, dipropanoylmorphin, benzylmorphin, ethylmorphin, buprenorphin. Các opioid hoàn toàn do tổng hợp: fentanyl, pethidin, methadon, tramadol, dextropropoxyphen, các anilidopiperidin, phenylpiperidin, các dẫn chất diphenylpropylamin, các dẫn chất benzomorphan, dẫn chất oripavin, dẫn chất morpinan.

Các opioid nội sinh do cơ thể sinh ra: các endorphin, enkephalin, dynorphin, endomorphin.

Tác dụng giảm đau và gây nghiện của các chế phẩm thuốc phiện chủ yếu là do lượng morphin chứa trong thuốc phiện. Thuốc phiện tác dụng chậm hơn morphin vì hấp thu chậm hơn, tác dụng giãn cơ trơn đối với cơ ruột của papaverin và noscapin chứa trong thuốc phiện làm táo bón nhiều hơn morphin.

Dùng opioid kéo dài dẫn đến nghiện thuốc và nếu bị cắt thuốc đột ngột sẽ gây ra hội chứng thiếu thuốc. Các opioid còn có thể gây ra trạng thái hưng cảm khiến cho một số người dùng chúng vào mục đích gây cảm giác hưng phấn và bị nghiện.

Về mặt dược lý, nói chung các thuốc giảm đau opioid tương tự nhau. Các khác biệt về chất và lượng có thể do phụ thuộc vào tương tác của thuốc với các thụ thể opioid. Có một số typ thụ thể opioid được phân bố suốt hệ TKTW và ngoại biên. Có 3 typ chính thụ thể opioid ở hệ TKTW lúc đầu gọi là μ , k và δ , gần đây được phân loại thành OP_3 , OP_2 và OP_1 theo thứ tự.

Khi các thụ thể này được kích thích, sẽ cho các tác dụng sau:

μ (OP_3): Giảm đau (chủ yếu ở vị trí trên tủy sống), ức chế hô hấp, co đồng tử, giảm nhu động ruột - dạ dày, gây sáng khoái, nghiện (μ_1 nằm ở phần trên tủy sống: Giảm đau và μ_2 ức chế hô hấp và giảm nhu động ruột).

k (OP_2): Giảm đau (chủ yếu ở tủy sống), ít co đồng tử, ít ức chế hô hấp hơn, bồn chồn khó chịu và gây tác dụng giống bệnh tâm thần.

δ (OP_1): Ít rõ ràng ở người, nhưng có thể giảm đau, có tính chọn lọc đối với enkephalin.

Các thụ thể khác bao gồm σ (sigma) và ϵ (epsilon). Các opioid tác động lên một hoặc nhiều thụ thể kể trên như một thuốc chủ vận hoàn toàn, hoặc như một thuốc đối kháng hoàn toàn. Morphin và các thuốc opioid chủ vận tương tự (đôi khi được gọi là thuốc chủ vận μ) được coi là tác động chủ yếu lên thụ thể μ và có thể cả thụ thể k và δ . Các thuốc opioid chủ vận đối kháng (hỗn hợp) như pentazocin tỏ ra tác động như các thuốc chủ vận k và thuốc đối kháng μ , trong khi đó bupremorphin là thuốc chủ vận một phần ở thụ thể μ và đối kháng ở thụ thể k . Thuốc opioid đối kháng naloxon tác động ở cả 3 thụ thể μ , k và δ .

Ngoài ái lực đối với các thụ thể khác nhau, mức độ hoạt hóa của thuốc khi gắn vào thụ thể cũng khác nhau. Morphin là thuốc chủ vận cho tác dụng tối đa ở thụ thể μ và tác dụng này tăng lên khi tăng liều, trong khi đó, các thuốc chủ vận một phần và hỗn hợp chủ vận - đối kháng có thể có "tác dụng trần" (ceiling effect) nghĩa là tác dụng chỉ tăng đến một mức nào đó mặc dù tăng liều.

Sự khác nhau giữa các thuốc giảm đau opioid còn liên quan đến mức độ hoà tan trong mỡ và dược động học. Thuốc tác dụng nhanh hay chậm và thời gian tác dụng cũng ảnh hưởng đến sự lựa chọn thuốc (xem các chuyên luận riêng).

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, morphin được hấp thu khác nhau từ đường tiêu hoá. Thuốc được chuyển hóa nhanh chóng sau khi uống, tuy

nhiên, nồng độ morphin không liên hợp trong huyết tương thấp hơn so với khi tiêm. Sau khi tiêm alcaloid thuốc phiện đậm đặc (hiện nay không dùng) tác dụng tương tự như tiêm morphin, giảm đau tối đa vào khoảng 50 - 90 phút sau khi tiêm dưới da và 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp. Giảm đau duy trì tới 7 giờ. Sau khi đặt hậu môn thuốc đạn thuốc phiện, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 15 - 30 phút và duy trì trong 3 - 5 giờ.

Các thuốc giảm đau opioid (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể).

Chỉ định

Dạng thiên nhiên đã bào chế: Hầu như không còn dùng để giảm đau. Codein còn được dùng để giảm đau hoặc giảm ho cho người lớn. Còn paregoric, còn thuốc phiện, viên nén opizoic: Hầu như không còn được dùng để điều trị tiêu chảy.

Thuốc giảm đau opioid: Chủ yếu giảm đau vừa và nặng, đặc biệt là các đau do ung thư giai đoạn cuối (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể).

Tác dụng không mong muốn của opioid

Các ADR thường gặp là buồn nôn, nôn, ngủ gà, ngứa, khô miệng, co đồng tử và táo bón. Các ADR ít gặp hơn ở người dùng opioid để giảm đau là: hô hấp bị ức chế (phụ thuộc liều dùng), lú lẫn, hoang tưởng, sáng, nổi mề đay, giảm thân nhiệt, nhịp tim nhanh hoặc chậm, giảm huyết áp thể đứng, ù tai, nhức đầu, ú nước tiểu, cơn co thắt niệu quản hoặc ống mật, cứng cơ, rung cơ (khi dùng liều cao), cơn bốc hỏa (do làm giải phóng histamin; trừ các thuốc fentanyl, remifentanyl). Dùng opioid để điều trị hay dùng dài ngày có thể làm giảm khả năng miễn dịch của cơ thể do làm giảm các tế bào gốc tạo ra đại thực bào và tế bào lympho, ảnh hưởng đến sự biệt hóa lympho, ngăn cản bạch cầu di chuyển. Ở một số bệnh nhân bị mắc ung thư giai đoạn cuối dùng opioid để giảm đau lại có hiện tượng tăng đau. Hiện tượng này thường do tăng liều quá nhanh. Cơ chế còn chưa rõ. Nếu xảy ra, cần thay đổi, luân chuyển sử dụng các opioid khác nhau để không làm tăng hiện tượng này. Nam giới dùng dài ngày các liều opioid vừa và cao có nồng độ testosterone thấp, có thể dẫn đến loãng xương, nhược cơ nếu không được điều trị. Tùy theo ADR mà có thuốc đặc hiệu và cách xử lý riêng. Nói chung, các tác dụng (tốt cũng như xấu) của opioid đều có thể đảo ngược được nhờ các thuốc đối kháng với opioid như naloxon, naltrexon, nalmefen.

Các thông tin về chống chỉ định; thận trọng; thời kỳ mang thai; thời kỳ cho con bú; liều lượng và cách dùng...

Xin xem thông tin chi tiết trong mỗi chuyên luận thuốc của dạng bán tổng hợp và tổng hợp (mục Dạng thuốc và hàm lượng).

Cập nhật lần cuối: 2019.

THUỐC UỐNG BÙ NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

Tên chung quốc tế: Oral rehydration salts (ORS).

Mã ATC: Chưa có.

Loại thuốc: Bù nước và điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột uống; viên nén sủi bọt.

Thành phần gồm có muối natri, kali và glucose hoặc carbonhydrat khác (như bột gạo hoặc sacarose).

Công thức chi tiết và hàm lượng thay đổi tùy theo nhà sản xuất.

Dưới đây là một số khuyến cáo về thành phần công thức điều chế ORS:

Thành phần	Công thức số					
	1	2	3	4	5	6
			(Không dùng cho trẻ dưới 3 tháng tuổi)			(Công thức của Tổ chức Y tế thế giới và UNICEF)
Natri clorid	236 mg	440 mg	350 mg	470 mg	0,35 g	2,6 g
Kali clorid	300 mg	380 mg	300 mg	300 mg	0,15 g	1,5 g
Natri citrat	-	440 mg (acid citric)	580 mg	530 mg (dinatri citrat)	-	2,9 g (trinatri citrat)
Natri bicarbonat	500 mg	420 mg	-	336 mg	0,25 g	-
Glucose	4 000 mg	4 090 mg	-	3 560 mg	2 g	13,5 g
Sacarose	-	8 070 mg	-	-	-	-
Fructose	-	70 mg	-	-	-	-
Bột gạo	-	-	6 g	-	-	-
Nước dùng cho 1 đơn vị liều	200 ml	250 ml	200 ml	200 ml	100 ml	1 lít

Dược lực học

ORS là hỗn hợp cân bằng glucose và các chất điện giải dùng đường uống, được WHO và UNICEF khuyên dùng để điều trị triệu chứng mất nước và chất điện giải do tiêu chảy cấp ở người lớn và trẻ em. Các dung dịch bù nước và điện giải phải đảm bảo: Kích thích hấp thu nước và các chất điện giải. Thay thế đầy đủ và an toàn các chất điện giải thiếu hụt; chứa một chất có tính kiềm để khắc phục sự nhiễm toan huyết do mất nước; áp suất thẩm thấu hơi thấp (khoảng 250 mmol/lit) để tránh khả năng tăng tiêu chảy do thẩm thấu; dễ sử dụng ở bệnh viện và gia đình; có vị dễ uống, đặc biệt với trẻ em; luôn có sẵn để sử dụng khi cần thiết.

Trong trường hợp tiêu chảy cấp, nhiều tác nhân làm thay đổi hoạt động ở niêm mạc ruột, ức chế hấp thu hoặc kích thích xuất tiết dẫn tới các chất điện giải và nước bị mất đi theo phân và chất nôn. Hấp thu nước và các chất điện giải theo cơ chế thụ động (khuếch tán) bị rối loạn. Tuy nhiên, hấp thu theo cơ chế chủ động thứ phát ít bị ảnh hưởng: Glucose được hấp thu tích cực ở ruột bình thường kéo theo natri được hấp thu theo tỷ lệ cân bằng phân tử. Do vậy, duy trì hệ thống vận chuyển glucose - natri trong niêm mạc ruột non là cơ sở của điều trị bù nước và điện giải dạng uống. Tuy vậy, dùng quá nhiều glucose hoặc sacarose dễ dễ uống và tăng giá trị dinh dưỡng cho trẻ nhỏ có thể làm tăng tiêu chảy, do tác dụng thẩm thấu của glucose chưa hấp thu còn trong ruột.

Dung dịch uống bù nước - điện giải có tinh bột gạo tốt hơn có glucose. Tinh bột khi vào cơ thể sẽ thủy phân dần thành glucose và duy trì hệ thống vận chuyển glucose - natri. Công thức dùng tinh bột gạo còn có ưu điểm hơn do ít gây tác dụng thẩm thấu và cung cấp nhiều năng lượng hơn một chút so với dung dịch điện giải có glucose.

Bù kali trong tiêu chảy cấp đặc biệt quan trọng ở trẻ em, vì trẻ mất kali trong phân cao hơn người lớn. Bicarbonat hoặc citrat được thêm vào dung dịch uống bù nước - điện giải và có tác dụng ngang nhau trong việc khắc phục nhiễm toan chuyển hóa do mất nước. Nếu điều trị được bắt đầu sớm, trước khi chức năng thận bị tổn hại, thận có khả năng bù được toan chuyển hóa và thiếu hụt kali. Nếu bồi phụ nước và điện giải ngay từ dấu hiệu tiêu chảy đầu tiên, các tổn hại sau này sẽ bị ngăn chặn và sẽ hạn chế được việc sử dụng các biện pháp điều trị mạnh như truyền dịch tĩnh mạch.