



BỘ MÔN GÂY MÊ HỒI SỨC

GIÁO TRÌNH GÂY MÊ-HỒI SỨC VỚI BẬC BÁC SĨ ĐA KHOA

Anesthesia-Resuscitation Curriculum with
Qualifications of General Practitioners

MED 613



LỜI NÓI ĐẦU

Cuốn "GIÁO TRÌNH GÂY MÊ-HỒI SỨC VỚI BẠC BÁC SĨ ĐA KHOA" được biên soạn theo nội dung được quy định trong thông tư số 01/2012/TT-BGDĐT v/v Ban hành Bộ Chương trình khung giáo dục đại học khối ngành Khoa học Sức khỏe, trình độ đại học; và theo Chương trình khung 7 năm bậc bác sĩ đa khoa của trường đại học Duy Tân.

Giáo trình này không nhằm mục đích hướng dẫn kỹ thuật chuyên khoa gây mê-hồi sức, mà chủ yếu là giới thiệu cho sinh viên y khoa, bác sĩ đa khoa & phẫu thuật viên về những nội dung qui định của 2 Bộ (Giáo Dục Đào Tạo & Y Tế) trong tín chỉ đào tạo GMHS cho bậc bác sĩ đa khoa.

Tập bài giảng "GIÁO TRÌNH GÂY MÊ-HỒI SỨC VỚI BẠC BÁC SĨ ĐA KHOA" gồm có 7 chương và 25 bài. Mỗi bài giảng đều nêu rõ mục tiêu, nội dung chính và phần tự lượng giá; là tài liệu sử dụng giảng dạy và học tập dành cho sinh viên ngành Y Đa Khoa năm thứ 6, Trường Đại học Duy Tân.

Giáo trình xuất bản nội bộ & được gửi trong website cá nhân, với phần nội dung của các chương, phần mềm trắc nghiệm của từng chương và hướng dẫn để dùng trên smartphone. (<https://www.nguyenphuchoc199.com/med613.html>)

Tuy có nhiều cố gắng, nhưng trong quá trình biên soạn lần đầu cho các đối tượng nêu trên về các nội dung qui định trong tín chỉ, nên tác giả không thể tránh khỏi những sai sót, rất mong được sự đóng góp ý kiến của bạn đọc, để giáo trình được thường xuyên chỉnh sửa tốt hơn. Xin chân thành cảm ơn.

Đà Nẵng, tháng 11 năm 2019

Chương 3 CÁC THUỐC SỬ DỤNG TRONG GÂY Mê HỒI SỨC

Mục tiêu - giới thiệu cho sinh viên & các bác sĩ đa khoa biết về các nhóm thuốc chính được thầy thuốc GM-HS dùng trong các kỹ thuật gây mê, gồm có:

- *Thuốc tiền mê*
- *Thuốc tê*
- *Thuốc mê tĩnh mạch*
- *Thuốc mê hô hấp*
- *Thuốc giãn cơ*

I. THUỐC TIỀN Mê

Mục tiêu:

- *Nắm được định nghĩa thuốc tiền mê.*
- *Nắm được mục đích sử dụng thuốc tiền mê.*
- *Biết kê một công thức tiền mê thường được dùng trong lâm sàng.*

ĐẠI CƯƠNG

- Định nghĩa: thuốc tiền mê được sử dụng cho bệnh nhân trước khi tiến hành vô cảm và phẫu thuật do bác sĩ gây mê chỉ định khi khám tiền mê hoặc khám bệnh nhân trước phẫu thuật.
- Mục đích sử dụng thuốc tiền mê: an thần, gây ngủ, giảm đau, giảm chuyển hóa, giảm tiết, ức chế phản xạ có hại, giảm tác dụng phụ của thuốc tê - thuốc mê, tăng tác dụng của thuốc tê - thuốc mê và phòng ngừa dị ứng.

CÁC THUỐC TIỀN MÊ

1.1. Các thuốc an thần

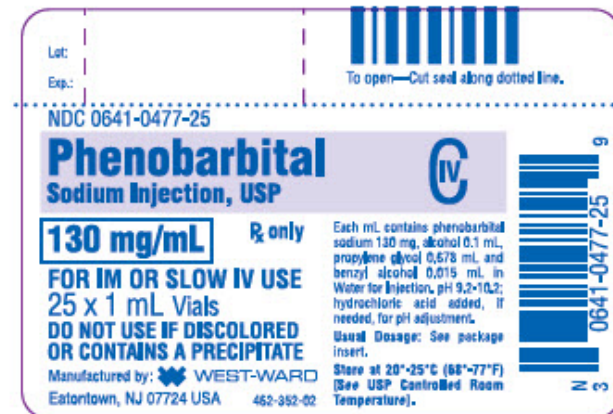
a. Họ benzodiazepin

- Năm 1955 Chlordiazepoxide (Librium) - benzodiazepine đầu tiên được phát hiện tình cờ trong quá trình nghiên cứu thuốc nhuộm bởi Leo Sternbach (tại Hoffmann-LaRoche)
- Có tác dụng chống lo lắng, an thần, gây ngủ, gây quên, chống co giật, thư giãn và chống loạn nhịp tim.
- Thuốc hay dùng:
 - + Seduxen uống liều 0,2 mg/kg, tiêm tĩnh mạch 0,15 mg/kg.
 - + Midazolam tiêm tĩnh mạch liều 0,1- 0,15 mg/kg.



b. Họ barbiturat

- Có tác dụng làm dịu và gây ngủ.
Ngày nay nhóm thuốc này ít được sử dụng trong tiền mê phẫu thuật, chủ yếu dùng để an thần trong các can thiệp chẩn đoán hình ảnh (nội soi, siêu âm, chụp Xquang..)
- Thuốc hay dùng là gacdenal tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1- 4 mg/kg.



c. Họ buterophenon

- Có tác dụng an thần, gây ngủ, chống nôn, giãn mạch nhẹ, đôi khi có dấu hiệu ngoại tháp.
- Dùng làm thuốc tiền mê khi bệnh nhân có nguy cơ buồn nôn hoặc nôn sau mổ.
- Droperidol tiêm tĩnh mạch liều 0,03-0,14 mg/kg.



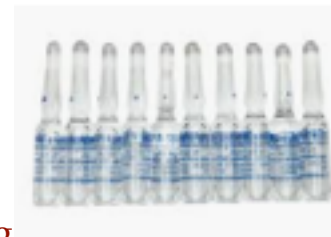
1.2. Thuốc giảm đau trung ương

- Có tác dụng giảm đau, an thần, gây ngủ nhưng không gây quên và có nguy cơ gây buồn nôn, nôn sau mổ.
- Thuốc sử dụng:
 - + Morphin tiêm bắp, liều 0,1- 0,2 mg/kg
 - + Dolargan tiêm bắp, liều 1-1,5 mg/kg



1.3. Nhóm thuốc giảm tiết

- Được sử dụng trong tê vùng để giảm tiết và đề phòng rối loạn thần kinh thực vật.
- Với trẻ em cần phải cân nhắc kỹ khi sử dụng atropin vì có thể gây tăng thân nhiệt.
- Atropin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, liều 0,015 - 0,02 mg
- Scopolamin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, liều 0,3 mg/kg



1.4. Thuốc kháng histamin tổng hợp

- Có tác dụng làm giảm hoặc mất tác dụng dị ứng khi bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc do các thuốc khác gây ra.
- Thường sử dụng pipolphen, phenergan.



1.5. Thuốc giảm tiết dịch dạ dày

- Đề phòng hít phải dịch dạ dày khi gây mê cho bệnh nhân béo phì, bệnh nhân mang thai, mổ ngoại trú...
- Thường dùng thuốc ức chế thụ cảm thể H2 tác dụng nhanh: tagamet uống 2 viên 200 mg trước mổ 1 giờ.



CÁC CÁCH PHỐI HỢP, ĐƯỜNG DÙNG & CHĂM SÓC KHI DÙNG THUỐC TIỀN Mê

a. Các yếu tố để lựa chọn thuốc và liều lượng thuốc: Tuổi và cân nặng người bệnh. Phân loại thể trạng người bệnh theo ASA. Trạng thái tâm lý của người bệnh. ...

b. Các công thức tiền mê: Thực tế chưa có thuốc tiền mê nào đáp ứng đủ các tiêu chuẩn ở trên nên cần có sự phối hợp các thuốc để đạt hiệu quả như mục đích tiền mê đề ra.

Dung dịch phối hợp cocktail kinh điển: aminazin + dolargan + pypolphen + atropin

c. Đường sử dụng: Đường uống: chủ yếu cho mổ phiên, người lớn tuổi. Đường tiêm (dưới da, bắp thịt, tĩnh mạch): chủ yếu dùng cho phẫu thuật cấp cứu và trẻ em. Đường trực tràng (thụt giữ thuốc): chủ yếu dùng cho trẻ em.

d. Chăm sóc bệnh nhân sau khi thuốc tiền mê: Bệnh nhân nằm tại giường bệnh (hoặc xe vận chuyển bệnh nhân), theo dõi sát mạch, huyết áp, nhịp thở.

II. THUỐC TÊ

ĐẠI CƯƠNG

Lịch sử: Năm 1899 Procaine (Novocain) Alfred Einhorn - nhà hóa học người Đức phát hiện. Nó lần đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng vào năm 1905 bởi Heinrich Braun, một bác sĩ phẫu thuật người Đức quan tâm đến gây mê.

- Có trên 16 hóa chất được dùng làm thuốc gây tê tại chỗ; lidocain, buvivacain, tetracain là các thuốc phổ biến nhất dùng trên lâm sàng.
- Thuốc tê tại có tác dụng giảm đau, hạ nhiệt, giảm xúc giác và trương lực cơ. Mức độ tác dụng tùy theo liều và nồng độ thuốc, mức độ tan trong mỡ và tổ chức tại nơi tiêm.

Phân loại

Thuốc tê được xếp loại theo nhóm hóa chất cơ bản của chúng: Amides hoặc Ester.

a. Nhóm Esters

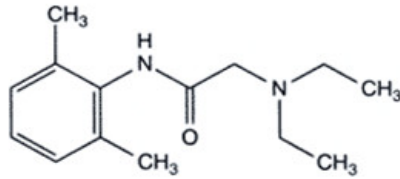
- Bao gồm cocain (1885), procain (1905), tetracain (1932), benzocain, butamben picrat, chloroprocaïn (1955), proparacain.
- Các thuốc này là dẫn xuất của acid para- aminobenzoic và bị thủy phân bởi esteraza huyết tương.

b. Nhóm Amides

- Bao gồm dibucain (1930), lidocain (1947), mepivacain (1957), prilocain (1960), bupivancain (1963), etidocain (1972), ropivacain (1990), levobupivancain (1998).
- Các amides là dẫn xuất của anilin bị chuyển hóa chủ yếu ở gan và các sản phẩm chuyển hóa sau đó thải trừ qua thận. Lidocain, mepivacaine và tetracain còn bị thải trừ qua mật.

Ngoài ra còn có pyclonine và pramoxin không cùng với hai phân nhóm trên và có thể dùng cho bệnh nhân dị ứng với amides hoặc este.

2.1. Procain (1905 - Novocain)



Hình cấu trúc hóa học lidocain



- Procain hydrochlorid là một este của acid para-aminobenzoic có tác dụng gây tê thời gian ngắn. Thuốc làm giảm đau ít hơn vì thuốc không lan rộng qua các mô.
- Procain có tác dụng gây tê kém lidocain 3 lần và cocain 4 lần, ít độc hơn cocain 3 lần.
- Thuốc bắt đầu tác dụng nhanh (2 – 5 phút) nhưng thời gian tác dụng tương đối ngắn, trung bình 1 đến 1,5 giờ.
- Procain không thấm qua niêm mạc do vậy chỉ dùng đường tiêm. Không làm giãn mạch, nên sau khi tiêm thuốc khuếch tán rất nhanh, và bị thủy phân nhanh chóng.
- Thuốc có tỉ lệ gắn vào protein huyết 8% và nửa đời khoảng vài phút. Trong gây tê dùng kèm thuốc co mạch sẽ làm chậm sự khuếch tán vào máu, kéo dài thời gian gây tê của procain. Khoảng 80% acid para-aminobenzoic ở dạng liên hợp và dạng chưa biến đổi được thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại chuyển hóa ở gan.
- Thuốc hiện nay ít dùng có thể do thời gian tác dụng ngắn và dễ gây sốc phản vệ hơn các thuốc gây tê khác, tuy nhiên procain vẫn có thể dùng để: gây tê tiêm thấm và gây tê vùng, gây tê tủy sống, phong bế dây thần kinh giao cảm hoặc dây thần kinh ngoại biên để làm giảm đau trong một số trường hợp.

2.2 Lidocain

1944 Bác sĩ Torsten Gordh của Thụy Điển giới thiệu lidocain trên lâm sàng như một chất gây tê cục bộ.

- Lidocain là thuốc tê tại chỗ, nhóm amid, có thời gian tác dụng trung bình.
- Lidocain hiện được dùng rộng rãi nhất, gây tê nhanh hơn, mạnh hơn, rộng hơn và thời gian dài hơn so với procain cùng nồng độ.



Chỉ định

- Lidocain dùng để gây tê tại chỗ trước khi khám nghiệm, nội soi, đặt thiết bị kỹ thuật, hoặc tiến hành các thủ thuật khác và để làm giảm triệu chứng đau trong nhiều bệnh.
- Gây tê từng lớp và gây tê phong bế thần kinh bao gồm gây tê thần kinh ngoại vi, gây tê hạch giao cảm, gây tê ngoài màng cứng, gây tê khoang cùng, và gây tê tủy sống.
- Lidocain còn dùng để điều trị cấp tính các loạn nhịp thất sau nhồi máu cơ tim hoặc trong khi tiến hành các thao tác kỹ thuật về tim như phẫu thuật tim hoặc thông tim.
- Lidocain là thuốc chọn lọc để điều trị ngoại tâm thu thất trong nhồi máu cơ tim, điều trị nhịp nhanh thất và rung tâm thất.

Chống chỉ định

- Quá mẫn với thuốc tê nhóm amid; người bệnh có hội chứng Adams - Stokes hoặc có rối loạn xoang - nhĩ nặng, block nhĩ - thất ở tất cả các mức độ, suy cơ tim nặng, hoặc block trong thất (khi không có thiết bị tạo nhịp); rối loạn chuyển hóa porphyrin.

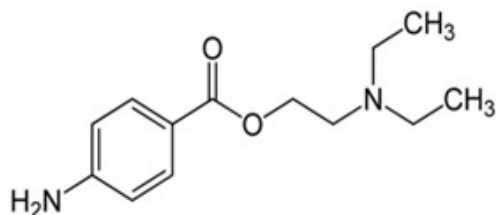
Thận trọng

- Không dùng chế phẩm lidocain chứa chất bảo quản để gây tê tủy sống, gây tê ngoài màng cứng, hoặc khoang cùng.
- Dùng hết sức thận trọng cho người có bệnh gan, suy tim, thiếu oxygen máu nặng, suy hô hấp nặng, giảm thể tích máu hoặc sốc, block tim không hoàn toàn hoặc nhịp tim chậm, và rung nhĩ.
- Dùng thận trọng ở người ốm nặng hoặc suy nhược, vì dễ bị ngộ độc toàn thân với lidocain.
- Không được tiêm thuốc tê vào những mô bị viêm hoặc nhiễm khuẩn và không cho vào niệu đạo bị chấn thương vì trong điều kiện như vậy, thuốc sẽ được hấp thu nhanh và gây phản ứng toàn thân thay vì phản ứng tại chỗ.
- Thời kỳ mang thai: Lidocain đã được dùng nhiều trong phẫu thuật cho người mang thai mà không thấy thông báo về những tác dụng có hại đối với người mẹ và thai nhi.

Liều lượng và cách dùng

- Gây tê tại chỗ niêm mạc mũi, miệng, họng, khí phế quản, thực quản và đường niệu
- Gây tê tầng lớp: Tiêm trực tiếp vào mô thuốc tiêm lidocain hydroclorid (0,5% - 1%);
- Gây tê phong bế thần kinh: Tiêm vào đám rối thần kinh ngoại vi.
- Điều trị cấp tính loạn nhịp thất: liều nạp 3 - 4 mg/kg trong 20 - 30 phút.

2.3. Chlorprocaine (1955)



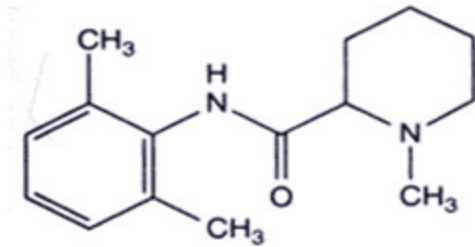
Hình Cấu trúc procain



- Thuốc này được sử dụng ở Hoa Kỳ có đậm độ 3% dùng để gây tê ngoài màng cứng.
- Chlorprocaine có thời gian chờ tác dụng ngắn và thời gian tác dụng chỉ khoảng 30-60 phút.
- Tác dụng độc toàn thân ít.
- Thuốc được thủy phân rất nhanh. pKa của chlorprocaine là 8,97 và hệ số phân bố n-heptan/nước là 80.
- Ngày nay chlorprocain ít được sử dụng do thuốc này gây ra tổn thương thần kinh kéo dài nếu tiêm nhầm vào tủy sống.

2.4. Mepivacaine

1957 Mepivacaine (Carbocaine) tổng hợp bởi Bo Thuresson af Ekenstam & Börje Per Harald Egnér ở Thụy Điển và được cấp bằng sáng chế ở Mỹ. Lần đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng bởi Dhunér trong cùng năm.



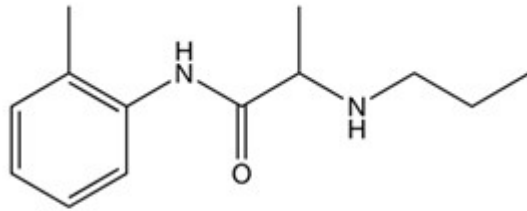
Hình Cấu trúc hóa học mepivacain



- pKa của mepivacain là 7,76, hệ số phân bố giữa n-heptan và nước là 0,8 và tỷ lệ gắn vào protein 77,5%.
- Thời gian chờ tác dụng và thời gian tác dụng của prilocain là tương đương với lidocain. Nồng độ thuốc sử dụng là từ 0,5 đến 2%.
- Mepivacain là thuốc gây co mạch nhẹ, ngay cả ở đậm độ thấp, nhưng tuy vậy người ta vẫn dùng phối hợp với adrenalin.
- Không nên dùng thuốc này trong sản khoa do thuốc bị chuyển hóa kéo dài ở phôi nhi và trẻ sơ sinh.
- Độc tính toàn thân của thuốc, đặc biệt trên tim và hệ thần kinh trung ương là giống với của lidocain nhưng nhẹ hơn.

2.5. Prilocain (1960)

1959 Prilocaine (Citanest) được tổng hợp bởi Nils Löfgren & C Tegner. Được sử dụng lần đầu trên lâm sàng bởi S Wielsing vào năm 1960.

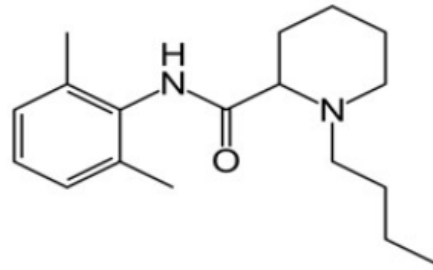


Hình Cấu trúc hóa học prilocain



- pKa của prilocain là 7,9, hệ số phân bố n-heptan và nước là 0,9 và tỷ lệ gắn protein là 55%.
- Các đặc tính dược lực học của prilocain là tương tự của lidocain.
- Tuy thuốc này ít gây giãn mạch hơn lidocain nhưng lại hay được dùng kết hợp với adrenalin hơn.
- Prilocain được dùng để gây tê thâm các dây thần kinh ngoại vi và gây tê ngoài màng cứng.
- Độ đậm thuốc dùng từ 0,5 đến 2% tùy thuộc vào từng loại kỹ thuật gây tê.
- Thuốc này 40 lần ít độc hơn so với lidocain.
- Một trong các chỉ định tốt nhất của prilocain là gây tê tĩnh mạch.
- Tuy nhiên cũng cần phải nhấn mạnh là có thể có nguy cơ gây methemoglobin điều đó làm cho chống chỉ định dùng prilocain trong sản khoa.

2.6. Bupivacain (Marcain),

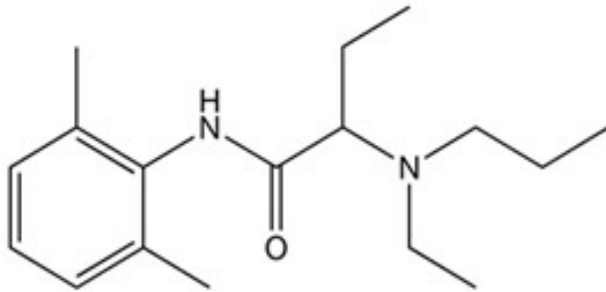


- 1957 Bupivacain được tổng hợp bởi B T Ekenstam. Năm 1979 bupivacaine 0,75% bị FDA thu hồi vì độc tính). 2011 FDA chấp thuận Exparel (thuốc tiêm dùng liposome phóng thích kéo dài bupivacaine) để gây mê / giảm đau sau phẫu thuật không opioid, tác dụng kéo dài của Pacira Pharmaceuticals.
 - Bupivacain là một thuốc tê tại chỗ nhóm amino acid là dẫn chất của mepivacain bằng cách thay nhánh butyl vào nhóm methyl trên nhân piperidin. pKa là 8,1, hệ số phân bố giữa n-heptan và nước là 3 và tỷ lệ gắn vào protein là 95%.
- a. *Hoạt tính của bupivacain* - Hoạt tính trong cơ thể sống (invivo):
- Bupivacain mạnh gấp 4 lần lidocain, nhưng thời gian chờ (20 phút) dài hơn và thời gian tác dụng (2 đến 3 giờ) cũng gấp 2-3 lần so với lidocain
 - Bupivacain ức chế vận động rất ít ở đậm độ thuốc 0,25% trung bình ở đậm độ 0,5% và ức chế vận động nhiều ở đậm độ 0,75%.
 - Khi kết hợp với adrenalin sẽ làm tăng mức độ ức chế vận động và thời gian tác dụng với mức độ rất rõ khi gây tê các dây thần kinh ngoại vi.
 - Bupivacain cũng được dùng để gây tê tủy sống ở đậm độ 0,5% ở trong dung dịch đẳng trương hoặc ưu trương. Thời gian ức chế cảm giác đau dài (2 đến 3 giờ) nhưng ức chế vận động vẫn hạn chế.

b. Dược động học

- Chuyển hóa của bupivacain xảy ra ở các xytocrom P450 tại gan. Tùy theo từng cá thể có các chất chuyển hóa khác nhau được tạo ra, gần như toàn bộ số bupivacain được chuyển hóa trước khi đào thải theo nước tiểu, chuyển hóa thuốc xảy ra phức tạp và có xảy ra một quá trình khử butyl để tạo ra các dẫn chất xylidid.
- Độc tính:
 - + Độc tính toàn thân của bupivacain không chỉ phụ thuộc vào đậm độ thuốc trong huyết tương mà còn vào thời gian để đạt tới đậm độ đó.
 - + Cũng giống như các thuốc tê khác, ngưỡng độc của bupivacain cũng bị hạ thấp đi khi có toan hô hấp và chuyển hóa. Điều đó làm giảm tỷ lệ gắn với protein của thuốc, làm tăng tỷ lệ các phân tử thuốc tự do là dạng thuốc duy nhất có thể ngấm được vào các nhu mô của hệ thần kinh trung ương:
 - + Độc tính trên hệ thần kinh trung ương: Ngưỡng độc trên hệ thần kinh trung ương của bupivacain là rất thấp. Các biểu hiện đầu tiên như chóng mặt, choáng váng xuất hiện ở độ đậm thuốc trong huyết tương là 1,6 $\mu\text{g/ml}$ còn co giật xảy ra ở độ đậm này cao hơn 4 $\mu\text{g/ml}$.
 - + Độc tính trên tim: Bupivacain có độc tính trên tim mạnh hơn lidocain 15 đến 20 lần ở các thực nghiệm trên súc vật và trên quả tim đã tách rời. trong năm 1979, tác giả Albright đã mô tả có 6 bn bị tử vong sau khi tiêm nhầm bupivacain vào mạch máu. Các bn này đều bị sốc tim với nhịp tim quá chậm hoặc loạn nhịp thất. Albright cũng đã chỉ ra các sai lầm trong hồi sức các bệnh nhân này.

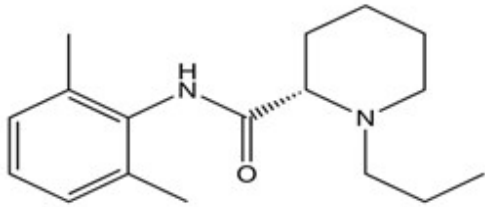
2.7. Etidocain



Hình cấu trúc hóa học của etidocain

- 1971 Etidocaine được tổng hợp B H Takman, Hoa Kỳ. Lần đầu tiên nó được sử dụng trên lâm sàng bởi Peere C Lund, Giáo sư gây mê tại Đại học Pittsburgh
- pKa của etidocain là 7,7, hệ số phân bố n-heptan và nước là 141 và tỷ lệ gắn với protein là 94%.
- Thời gian chờ tác dụng của etidocain ngắn và thời gian tác dụng kéo dài khoảng 3 giờ khi gây tê ngoài màng cứng. Ở đậm độ thông dụng (0,5 đến 1%) dùng cho gây tê ngoài màng cứng etidocain gây ức chế vận động nhiều nhưng ức chế cảm giác lại không tốt bằng các thuốc tê khác. Do vậy chỉ định chủ yếu của etidocain lại là để làm giãn cơ. Và thuốc này chỉ còn được sử dụng trong sản khoa và làm giảm đau sau mổ. Etidocain thường được dùng phối hợp với bupivacain 0,5% để gây tê ngoài màng cứng nhằm đảm bảo mức đủ tê để mổ.
- Tác giả Albright cũng nhấn mạnh rằng thuốc này cũng gây nhiễm độc toàn thân nặng khi tiêm nhầm vào mạch máu.

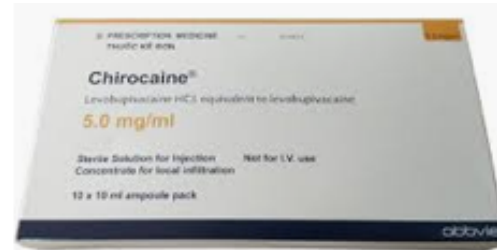
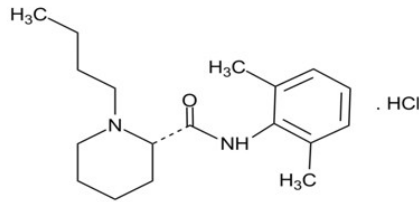
2.8. Ropivacain: (1957)



- Bo Thuresson af Ekenstam đã tổng hợp ropivacaine vào năm 1957, cùng năm với bupivacaine, nhưng nó không được bán trên thị trường cho đến năm 1996 do AstraZeneca tiếp thị với tên Naropin.
- Cấu trúc hóa học của nó gần giống với của bupivacain và mepivacain pKa của ropivacain bằng 8,0, tỷ lệ gắn với protein là 95% tương đương với bupivacain. Hệ số phân bố cetanol và nước là 147.
- Là thuốc tê mới, ropivacain ức chế cảm giác nhiều hơn ức chế vận động và mức độ nhanh hơn của bupivacain. Và hầu như nó ít độc với tim hơn bupivacain. Nó còn có tác dụng co mạch nội sinh nên có thể không cần cho thêm adrenalin.
- Nhiều nghiên cứu lâm sàng so sánh ropivacain với bupivacain và thấy ức chế cảm giác của ropivacain 0,75% tương đương với bupivacain 0,5%. Ropivacain ít gây ức chế vận động hơn và thời gian ức chế ngắn hơn. Sự chênh lệch giữa ức chế cảm giác và vận động của ropivacain nhiều hơn so với bupivacain. Các biểu hiện bất thường trên hệ thần kinh cũng chỉ xuất hiện với đậm độ của ropivacain cao hơn so với đậm độ của bupivacain cũng gây ra các biểu hiện này. Như vậy ropivacain có các chỉ số điều trị thuận lợi hơn so với bupivacain và là thuốc có nhiều hứa hẹn tốt. Nó cũng có nhiều lợi điểm để sử dụng làm giảm đau cho sản khoa.

2.9. Levobupivacain (1998 - Chirocain)

a. Cấu tạo hóa học và tính chất lý hóa



- Thuốc tê nhóm amino amid, Hệ số phân ly là 1624. pKa là 8,1.

b. Dược động học

- Hấp thu: Nồng độ huyết tương phụ thuộc vào liều dùng và đường dùng thuốc
- Phân bố: Sự liên kết của levobupivacain với các tế bào máu là rất thấp (0-2%).
- Chuyển hóa: không thấy levobupivacain ở dạng không đổi trong nước tiểu và phân.
- Thải trừ: 95% tổng liều được thấy trong nước tiểu và phân trong vòng 48 giờ.

c. Dược lực học:

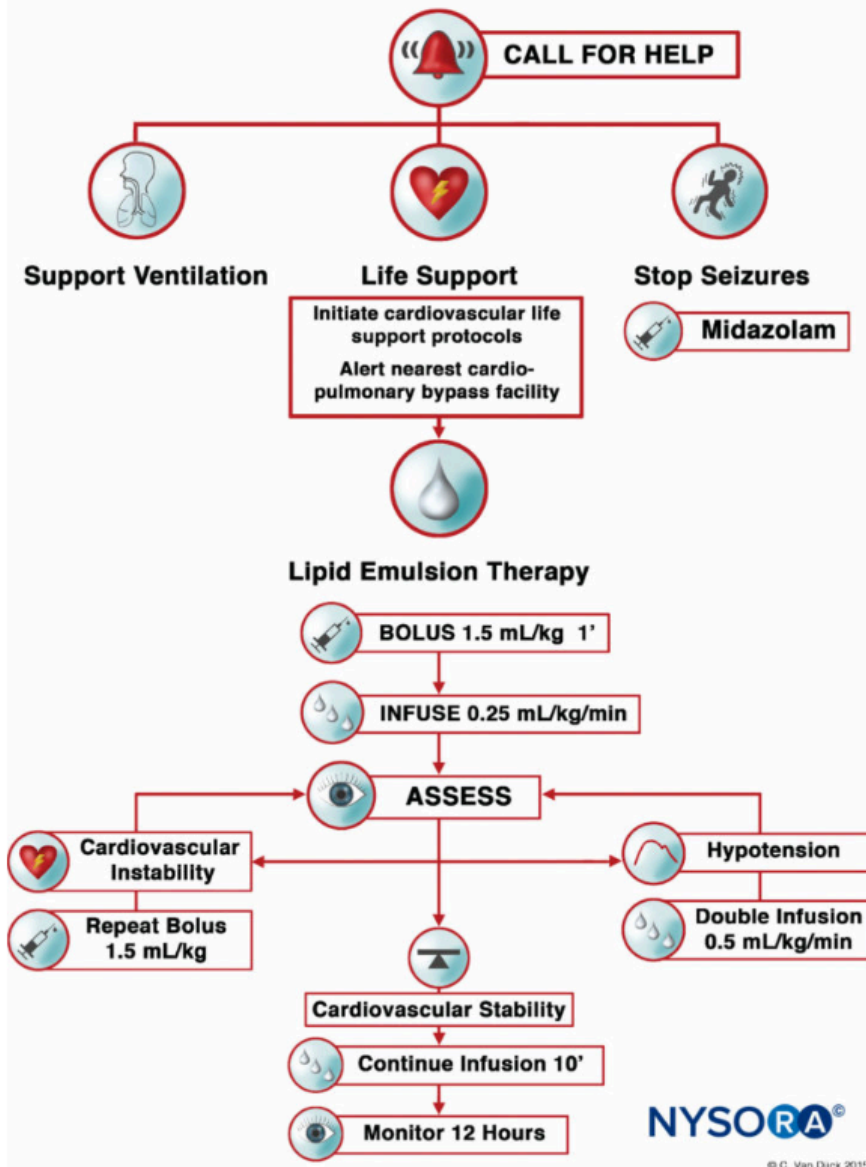
- So với bupivacaine, levobupivacaine có liên quan đến việc giãn mạch ít hơn và có thời gian tác dụng dài hơn. Nó mạnh hơn khoảng 13%.
- Mức độ gây ngộ độc lên cả hệ thần kinh trung ương và hệ tim mạch của levobupivacain đều nhỏ hơn so với bupivacain.

d. Chỉ định: như bupivacain

e. Liều dùng

Gây tê phẫu thuật	Liều sử dụng		
	Hàm lượng (%)	Liều (ml)	Liều (mg)
Tê tùy sống	0,5	3	15
Gây tê NMC	0,5-0,75	10-20	50-150
Giảm đau NMC	0,125	10-15 ml/h	12,5-18,75 mg/h

Local Anesthetic Systemic Toxicity



© C. Van Djck 2015

III. THUỐC MÊ TỈNH MẠCH

- Hiện nay, người ta chia thuốc mê đường tĩnh mạch thành 4 nhóm chính:
 - Nhóm barbituric: penthotal (nesdonal, thiopental), brietal (methohexital).
 - Nhóm benzodiazepin: Diazepam (seduxen), hypnovel, narcozep (flunitrazepam).
 - Nhóm ức chế thần kinh (neuroleptic): droperidol (droleptan), chlopromazine (largactin)
 - Nhóm gây ngủ (hynotic): diprivan (propofol), etomidate, ketamin (ketalar, calipsol).

3.1. **Penthotal** 1934 - Thiopentone, do Ernest H Volwiler & Donalee L Tabern của Phòng thí nghiệm Abbott tổng hợp, lần đầu tiên được sử dụng để khởi mê toàn thân vào ngày 8.3.1934 bởi Giáo sư R M Waters tại Đại học Wisconsin.

a. Đặc điểm, dạng trình bày

Lọ 1 gam bột màu vàng,
dung dịch có màu vàng trong suốt,
tác dụng với axit và một số thuốc
khác dễ gây tủa. Thuốc ổn định trong phòng lạnh được 48 giờ, sau đó sẽ vẩn đục.



b. Chỉ định

- Trong gây mê: dùng khởi mê, duy trì mê khi phối hợp với thuốc khác (giảm đau, giãn cơ, thuốc mê đường hô hấp).

c. Chống chỉ định

- Tuyệt đối: thiếu phương tiện hồi sức. Gây mê cho bệnh nhân ngoại trú. Rối loạn chuyển hóa porphyri. Hen phế quản. Dị ứng với barbituric
- Tương đối: suy gan, suy thận, suy tim nặng, suy mạch vành. Thiếu máu, thiếu khối lượng máu lưu hành không hồi phục. Suy dinh dưỡng.

d. Liều sử dụng (với người lớn)

- Trong gây mê tĩnh mạch: khởi mê 3 - 5 mg/kg, nồng độ 1% - 2,5%. Thời gian tác dụng 0,5 - 1 phút, kéo dài 15 - 30 phút.
- Duy trì tiêm nhắc lại liều 50 - 100 mg theo mức độ kích thích của phẫu thuật hoặc dấu hiệu thức tỉnh.
- Giảm liều ở bệnh nhân suy gan, suy thận, thiếu dinh dưỡng, béo phì, tình trạng sốc.

e. Dược động học

- Phân bố thuốc: Thuốc dự trữ ở cơ và mỡ và có hiện tượng tái phân bố thuốc vào máu. Thời gian bán hủy: người lớn 8 - 11 giờ, trẻ em 6 giờ.
- Qua hàng rào nhau thai. Chuyển hoá ở gan, đào thải chủ yếu qua thận.

f. Dược lực học

- Trên thần kinh trung ương: tác dụng an thần, gây ngủ, gây mê tùy theo liều lượng. Không có tác dụng giảm đau, giảm chuyển hoá, giảm nhu cầu tiêu thụ O₂ của tế bào não. Giảm lưu lượng tưới máu não, giảm áp lực nội sọ, giảm tiêu thụ ô xy tế bào não, bảo vệ tế bào não trong tình trạng thiếu ô xy.
- Trên tim mạch: giảm sức bóp cơ tim, giảm trương lực giao cảm, tăng nhịp tim, giảm cung lượng tim. Tăng cung lượng vành, tăng tiêu thụ ô xy cơ tim.
- Trên hô hấp: ức chế trung tâm thở, phụ thuộc vào liều dẫn đến giảm tần số, giảm thể tích khí lưu thông.
- Tác dụng khác: giảm lưu lượng máu đến gan - thận. Qua rau thai dễ dàng. Giảm thân nhiệt. Tác dụng không mong muốn: kích thích, run cơ khi khởi mê. Giải phóng histamin. Không mất phản xạ thanh khí quản. Gây ho, buồn nôn, nôn sau mổ.

3.2. **Ketamin** (ketalar) 1962 được phát triển, năm 1965 thuật ngữ "gây mê phân ly" được đưa ra để mô tả tác dụng của ketamine bởi các bác sĩ Guenter Corssen, Edward Felix Domino & P Chodoff (Mỹ). Thuốc chỉ được FDA chấp thuận vào năm 1970.

a. Dạng trình bày: Lọ 10 ml 5%(500 mg)



b. Chỉ định

- Gây mê đơn thuần hoặc gây mê phối hợp với.
- Ưu điểm: gây mê cho bệnh nhân già, trẻ em, hen phế quản, bỏng, sản khoa, bệnh nhân trong tình trạng sốc, kết hợp tê vùng.

c. Chống chỉ định

- Tuyệt đối: rối loạn chuyển hóa porphyrin. Thiếu phương tiện hồi sức. Tai biến mạch máu não, tăng áp lực nội sọ, phình mạch não. Suy mạch vành, cao huyết áp, nhồi máu cơ tim mới. Tiền sản giật, sản giật.
- Tương đối: cường giáp trạng. Nghiện rượu, ma túy. Động kinh, tâm thần phân liệt. Phẫu thuật mắt. Phẫu thuật tạng sâu, phẫu thuật hầu họng, phế quản.

d. Liều sử dụng

- Thời gian tiềm tàng tiêm tĩnh mạch 15 - 60 giây, tiêm bắp 2 - 4 phút.
- Thời gian tác dụng 5-10 phút tiêm tĩnh mạch, 15-20 phút tiêm bắp.
- Trong gây mê người lớn: khởi mê tiêm tĩnh mạch 1 - 4 mg/kg, bắp thịt 6-13mg/kg. Duy trì tiêm 1/2 liều khởi mê, hoặc truyền liên tục 0,08mg/kg/phút theo dấu hiệu thức tỉnh.
- Trong gây mê trẻ em: khởi mê tiêm tĩnh mạch 2 mg/kg, bắp thịt 5 - 8mg/kg. Duy trì tiêm 1mg/kg hoặc theo dấu hiệu thức tỉnh.

e. Dược động học: Phân bố thuốc ketamin giống như penthotal.

- Thời gian bán hủy: người lớn 125 - 160 phút, trẻ em 80 - 120 phút.

- Qua hàng rào nhau thai.
- Chuyển hoá ở gan, đào thải chủ yếu qua thận.

f. Dược lực học

- Trên thần kinh trung ương: tùy thuộc vào liều, ketamin gây ra hiện tượng “mê phân ly” do ức chế hoạt động vỏ não và dưới đồi nhưng lại kích thích hệ viền và hệ lưới. Trên lâm sàng bệnh nhân ngủ, giảm đau, tăng trương lực cơ và cựa quây, có thể la hét không liên quan đến kích thích phẫu thuật, bệnh nhân thường có mơ mộng ảo giác, các phản xạ: hầu họng, thanh quản, nuốt vẫn còn.
- Tiền mê bằng benzodiazepin có thể tránh hiện tượng này. Giảm đau bề mặt tốt hơn nội tạng. Tăng áp lực nội sọ, tăng dòng máu não, tăng tiêu thụ ô xy tế bào não.
- Trên tim mạch: tăng huyết áp động mạch (HA tâm thu) thường gặp khi tiêm tĩnh mạch, đặc biệt khi tiêm nhanh. Tăng nhịp tim. Tăng cung lượng tim, tăng lưu lượng vành, tăng tiêu thụ ô xy cơ tim. Giảm trương lực giao cảm, tăng nhịp tim, giảm cung lượng tim. Tăng cung lượng vành, tăng tiêu thụ ô xy cơ tim. Tăng áp lực động mạch phổi.
- Trên hô hấp: gây tăng tiết nước bọt, tăng tiết dịch phế quản ở trẻ em. Không làm mất phản xạ đường thở. Có thể gây nhịp chậm, giảm thông khí phút khi tiêm tĩnh mạch nhanh. Giãn phế quản.
- Tác dụng khác: trong sản khoa-quá hàng rào nhau thai nhưng không ảnh hưởng đến tuần hoàn và hô hấp thai nhi. Tăng áp lực nội nhãn. Không giải phóng histamin. Tăng đường máu.
- Tác dụng không mong muốn: nôn và buồn nôn. Gây tăng tiết nước bọt, tăng tiết dịch phế quản ở trẻ em. Giảm hoặc ngừng thở. Gây ảo giác kích thích, rối loạn tâm thần.

3.3. Etomidat (1964 được phát hiện ra bởi Janssen Pharmaceuticals ở Bỉ)

a. Dạng trình bày

Ống 10 ml có 20 mg thuốc,

Ống 1 ml có 125 mg thuốc.



b. Chỉ định

- Sử dụng cho các phẫu thuật ngắn, gây mê cho bệnh nhân ngoại trú.
- Ưu thế trong khởi mê và duy trì mê cho bệnh nhân bị hen phế quản, có bệnh mạch vành, bệnh van tim, suy tim, cao huyết áp, tình trạng sốc, tăng áp lực nội sọ.

c. Chống chỉ định

- Tuyệt đối: thiếu phương tiện hồi sức. Suy thận chưa được điều trị. Động kinh chưa ổn định.
- Tương đối: suy gan. Phụ nữ có thai. Trẻ em dưới hai tuổi. Bệnh nhân có bệnh chuyển hoá hoặc di truyền.

d. Liều sử dụng

- Thời gian tiềm tàng 30 giây, thời gian tác dụng 4 - 6 phút.
- Với các phẫu thuật ngắn: khởi mê tiêm tĩnh mạch chậm 0,25-0,4 mg/kg, duy trì 0,25-1,8 mg/kg/phút.
- Với phẫu thuật khoảng 2 giờ: khởi mê 0,25-0,4 mg/kg; 10 phút đầu duy trì 0,1 mg/kg trong sau đó duy trì 0,01 mg/kg/phút.
- Chú ý: giảm liều ở bệnh nhân có suy gan, suy thận, bệnh nhân có khả năng giảm lưu lượng tim và bệnh nhân cao tuổi.

e. Tương tác thuốc

- Với các thuốc ức giảm đau họ morphin làm kéo dài thời gian bán huỷ của etomidat.
- Kéo dài thời gian ức chế hô hấp của morphin.
- Làm ngừng trệ sản xuất cortisol và aldosteron nếu dùng kéo dài.

f. Dược động học

- Etomidat bị phân huỷ ở gan, thải trừ chủ yếu qua thận.
- Thời gian bán huỷ ban đầu rất nhanh, sau đó kéo dài. Tuổi càng cao thời gian bán huỷ càng dài.
- Qua hàng rào nhau thai.

g. Dược lực học

- Trên thần kinh trung ương: gây ngủ rất nhanh phụ thuộc vào liều, tốc độ tiêm và thuốc tiền mê sử dụng. Thời gian tác dụng ngắn. Chống co giật. Không có tác dụng giảm đau. Không làm mất tất cả các phản xạ: phản xạ ánh sáng, giác mạc, hầu, thanh quản, nuốt. Giảm áp lực nội sọ, giảm dòng máu não, giảm tiêu thụ ô xy tế bào não. Có thể gây cơn động kinh khi bệnh nhân có ổ động kinh từ trước.
- Trên tim mạch (thuốc ít ảnh hưởng đến tim mạch nhất): huyết áp giảm nhẹ hoặc vừa, nhịp tim không đổi, cung lượng tim, áp lực làm đầy tim, tiêu thụ ô xy cơ tim hầu như không đổi. Tăng nhẹ lưu lượng vành.
- Trên hô hấp: giảm thở mức độ nhẹ.
- Tác dụng không mong muốn: nôn và buồn nôn ít gặp. Có thể hưng phấn, cử động bất thường khi khởi mê. Có thể gây đau tại chỗ tiêm thuốc.

3.4. **Diprivan** 1986 Propofol (diisopropylphenol/trong nhũ tương dầu đậu nành) được phát hành để sử dụng lâm sàng ở người.

a. Dạng trình bày

Dung dịch 1% có màu trắng sữa,
đóng ống hoặc lọ 20 ml, 50ml

b. Chỉ định

- Gây mê ngoại trú.
- Khởi mê và duy trì mê cho các loại phẫu thuật.
- Phối hợp với tê vùng.

c. Chống chỉ định

- Tuyệt đối: thiếu phương tiện hồi sức.
- Tương đối: động kinh chưa ổn định. Phụ nữ có thai. Trẻ em dưới ba tuổi. Thận trọng với bệnh nhân có rối loạn lipid.

d. Liều sử dụng

- Thời gian tiềm tàng 30 - 40 giây, thời gian tác dụng 5 -10 phút.
- Liều khởi mê: người lớn 2 - 2,5 mg/kg, trẻ em 3 -3,5 mg/kg.
- Duy trì: người lớn 1/3 liều khởi mê hoặc 6 - 12mg/kg/giờ, trẻ em 8 -15 mg/kg/giờ.
- Gây mê tiêm truyền có kiểm soát nồng độ đích (TCI- target controlled infusion): 4 -8 mcg/ml.
- An thần hồi sức: 1-2 mg/kg/giờ.
- Chú ý: giảm liều ở bệnh nhân có suy gan, suy thận, bệnh nhân cao tuổi, suy thở, suy tim và thiếu khối lượng máu lưu hành.

e. Tương tác thuốc: Tăng tiềm lực khi phối hợp fentanyl



f. Dược động học

- Phân bố thuốc trong máu chia làm ba pha.
- Diprivan bị phân huỷ ở gan, thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán huỷ người lớn 3-8 giờ, trẻ em 12 giờ. Tuổi càng cao thời gian bán huỷ càng dài.
- Qua hàng rào nhau thai.

g. Dược lực học

- Trên thần kinh trung ương: gây ngủ rất nhanh phụ thuộc vào liều, tốc độ tiêm và thuốc tiền mê sử dụng. Thời gian tác dụng ngắn. Chống co giật. Không có tác dụng giảm đau. Giảm dòng máu não, giảm tiêu thụ ô xy tế bào não, giảm áp lực nội sọ phụ thuộc vào liều thuốc sử dụng. Phản ứng tuần hoàn não vào sự thay đổi PaCO₂ vẫn được duy trì. Tỉnh nhanh với chất lượng tốt (sau 4 phút khi tiêm nhắc lại và 20 phút nếu truyền liên tục).
- Trên tim mạch: giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương, nhịp tim có xu hướng giảm, giảm nhẹ cung lượng tim. Giảm nhẹ lưu lượng vành và tiêu thụ ô xy cơ tim. Giảm sức cản hệ thống mạch máu.
- Trên hô hấp: ức chế hô hấp, giảm tần số và thể tích khí lưu thông. Không gây co thắt khí phế quản, giảm kích thích thanh quản cho phép đặt ống nội khí quản không cần dùng thuốc giãn cơ.
- Tác dụng không mong muốn: nôn và buồn nôn ít gặp. Có thể gây giảm và ngừng thở, gây đau tại chỗ tiêm thuốc. Tác dụng giảm huyết áp thường gặp ở người cao tuổi.

3.5. Dexmedetomidin (Precedex) 1999 phát triển do Orion Corporation (Phần Lan)

ban đầu chỉ được chấp thuận để giảm đau & an thần ở bệnh nhân đặt nội khí quản trong các Đơn vị ICU.

2008 được FDA chấp thuận cho các ứng dụng rộng rãi hơn như an thần không đặt nội khí quản và các trường hợp cần đặt ống nội khí quản tỉnh táo (Thử nghiệm AWAKE).



3.5.1. *Phương thức tác động*: chất chủ vận chọn lọc α_2 adrenoceptor.

3.5.2. *Dược động học*: tái phân bố nhanh sau IV. Thời gian bán thải khoảng 2 giờ.

Được chuyển hóa rộng rãi ở gan.

3.5.3. Dược lực học:

a. *Hệ thần kinh trung ương*:

- Gây ra tình trạng an thần nhưng có thể đánh thức với đặc tính tương tự giấc ngủ tự nhiên
- Gia tăng ảnh hưởng trên TKTW của propofol, thuốc mê bốc hơi, benzodiazepin, opioid

b. *Hệ thần kinh trung ương*:

- Giảm HA và nhịp tim, mặc dù tăng HA thoáng qua có thể xảy ra sau tiêm tĩnh mạch bolus
- Phản xạ áp lực được bảo tồn.

c. *Hệ hô hấp*: ức chế hô hấp tối thiểu.

d. *Hệ nội tiết*: có thể giảm đáp ứng thượng thận với ACTH sau truyền thời gian dài,.

e. *Liều lượng và sử dụng*:

- Sau khi sử dụng liều tiêm IVh 1mcg/kg trong 10' sẽ truyền tĩnh mạch 0,2-0,7mcg/kg/giờ
- Giảm liều ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng.
- Chỉ truyền < 24 giờ.

3.6. Benzodiazepin

- Gồm: diazepam (1959) và lorazepam (1971), midazolam (1976).
- Các thuốc này thường được sử dụng để an thần & gây quên hoặc là chất phụ trợ trong gây mê toàn thể.

3.6.1. Phương thức tác động:

- Tăng mức độ ức chế của các thụ thể GABA.

3.6.2. Dược động học:

- Sau khi tiêm tĩnh mạch, thời gian khởi phát tác dụng trên hệ thần kinh trung ương xảy ra 2-3 phút đối với midazolam và diazepam (chậm hơn một chút đối với lorazepam).
- Toàn bộ các thuốc này chấm dứt tác dụng bởi tái phân bố, vì thế thời gian của một liều diazepam và midazolam là tương tự. Ảnh hưởng của lorazepam dài hơn một chút.
- Cả ba thuốc được chuyển hóa ở gan. Thời gian bán thải với midazolam, lorazepam và diazepam xấp xỉ 2, 11 và 20 giờ tương ứng. Các chất chuyển hóa hoạt tính của diazepam kéo dài hơn diazepam và tích lũy với các liều lặp lại. Hydroxymidazolam có thể tích lũy và gây an thần ở bệnh nhân suy thận
- Thanh lọc diazepam giảm ở bệnh nhân cao tuổi, nhưng với midazolam và lorazepam ít ảnh hưởng hơn. Bệnh nhân béo bệu có thể cần liều ban đầu cao hơn benzodiazepin nhưng thanh lọc không có khác biệt đáng kể.

3.6.3. Dược lực học:

a. Hệ thần kinh trung ương:

- Gây quên, chống co giật, giảm lo âu, giãn cơ, và tác dụng an thần gây ngủ lệ thuộc liều. Gây quên có thể chỉ kéo dài 1 giờ sau một liều tiền mê midazolam. An thần đôi khi có thể kéo dài. Không có tác dụng giảm đau đáng kể. Giảm dòng máu não và tốc độ chuyển hóa.



b. Hệ tim mạch:

- Gây giãn mạch nhẹ và giảm cung lượng tim. Tần số tim thường không thay đổi.
- Thay đổi huyết động có thể đáng kể ở bệnh nhân giảm khối lượng máu lưu hành hoặc ở bệnh nhân với chức năng dự trữ tim mạch hạn chế nếu sử dụng liều lớn hoặc sử dụng với opioid.

c. Hệ hô hấp

- Gây giảm tần số và thể tích hô hấp lệ thuộc liều
- Úc chế hô hấp có thể đáng kể nếu sử dụng cùng opioid ở bệnh nhân mắc bệnh phổi, hoặc bệnh nhân thể trạng yếu.

d. Liều lượng và sử dụng

- Midazolam tiêm tĩnh mạch khởi mê 0,1-0,4mg/kg; duy trì mê 0,5-1,5mcg/kg/phút, an thần 0,5-1,0mg
- Midazolam tiêm bắp an thần 0,07-0,1mg/kg
- Các liều tiêm tĩnh mạch diazepam 2,5mg hoặc lorazepam 0,25mg có thể được sử dụng để an thần. Các liều uống thích hợp với diazepam là 5-10mg hoặc lorazepam 2-4mg

e. Tác dụng phụ

- Tương tác thuốc: sử dụng benzodiazepin cho bệnh nhân dùng thuốc chống co giật valproate có thể gây các đợt loạn thần
- Bệnh nhân có thai và chửa đẻ: có thể gây các khuyết tật bẩm sinh như sứt môi hở hàm ếch khi sử dụng các thuốc này trong 3 tháng đầu thai kỳ.
- Thuốc qua rau thai và có thể dẫn đến ức chế trẻ sơ sinh.
- Viêm tĩnh mạch huyết khối nông và đau nơi tiêm có thể giảm bởi các tá dược của diazepam và lorazepam.

3.6.4. Flumazenil:

- Năm 1979 được tổng hợp và năm 1987 Flumazenil được tiếp thị với tên Anexate cũng bởi Hoffmann-LaRoche.
- Chất đối kháng cạnh tranh cho các thụ thể benzodiazepin trong hệ thần kinh trung ương.
- Hóa giải tác dụng an thần gây ra bởi benzodiazepin xảy ra trong 2 phút, đỉnh tác dụng xảy ra khoảng 10 phút.
- Flumazenil không hoàn toàn hóa giải ức chế hô hấp của benzodiazepin.
- Flumazenil tác dụng ngắn hơn benzodiazepin nếu được sử dụng làm chất đối kháng. Có thể cần thiết sử dụng lặp lại bởi vì thời gian tác dụng ngắn.
- Được chuyển hóa thành chất chuyển hóa bất hoạt ở gan
- Liều tiêm tĩnh mạch 0,3mg mỗi 30-60 giây tới liều tối đa 5mg
- Flumazenil chống chỉ định ở các bệnh nhân quá liều thuốc điều trị trầm cảm ba vòng và bệnh nhân dùng benzodiazepin để kiểm soát co giật hoặc tăng áp lực nội sọ.
- Sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân điều trị thời gian dài benzodiazepin bởi vì có thể xảy ra hội chứng cai thuốc cấp tính.



3.7. Opioid

- Morphin, meperidin, hydromorphon, fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil là những opioid chủ yếu được dùng trong gây mê toàn thể.
- Tác dụng chính là giảm đau và do đó các thuốc này được dùng phụ trợ trong khởi mê hoặc duy trì mê.
- Opioid đôi khi được dùng liều cao như là một thuốc mê đơn độc như trong phẫu thuật tim. Các opioid khác biệt nhau ở hiệu lực, dược động học và tác dụng phụ.

3.7.1. Phương thức tác động:

- Opioid liên kết với các thụ thể đặc hiệu ở não, tủy sống và thần kinh ngoại vi.

3.7.2 Dược động học:



Bảng liều lượng, thời gian tác dụng đỉnh và thời gian giảm đau với các chất chủ vận và chất chủ vận-kháng chủ vận opioid tiêm tĩnh mạch

Opioid	Liều lượng (mg)	Đỉnh (phút)	Thời gian (giờ)
Morphin	10	30-60	3-4
Meperidin	80	5-7	2-3
Hydromorphon	1,5	15-30	2-3
Oxymorphon	1	15-30	3-4
Methadon	10	15-30	3-4
Fentanyl	0,1	3-5	0,5-1
Sufentanil	0,01	3-5	0,5-1
Alfentanil	0,75	1,5-2	0,2-0,3
Remifentanil	0,1	1,5-2	0,1-0,2
Pentazocin	60	15-30	2-3
Butorphanol	2	15-30	2-3
Nalbuphin	10	15-30	3-4
Buprenorphin	0,3	<30	5-6

- Đào thải chủ yếu ở gan và lệ thuộc vào dòng máu gan. Remifentanil được chuyển hóa bởi esterase trong máu và cơ xương. Morphin và meperidin có các chất chuyển hóa có hoạt tính quan trọng, các dẫn xuất của hydromorphon và fentanyl không có đặc tính này. Các chất chuyển hóa chủ yếu được bài tiết ở thận.
- Sau khi sử dụng đường tĩnh mạch, thời gian khởi phát trong vòng vài phút với các dẫn xuất của fentanyl, hydromorphon và morphin có lẽ mất 20-30 để đạt tác dụng đỉnh. Chấm dứt tác dụng đối với toàn bộ các thuốc ngoại trừ remifentanil là tái phân bố.

3.7.3. Dược lực học:

a. Hệ thần kinh trung ương

- Gây an thần và giảm đau lệ thuộc liều, khoan khoái là thường gặp. Liều rất lớn sẽ gây quên và mất ý thức, nhưng opioid không phải là thuốc gây ngủ đáng tin cậy.
- Giảm MAC của thuốc mê bốc hơi và thể khí và giảm nhu cầu thuốc an thần gây ngủ tĩnh mạch
- Giảm CBF và tốc độ chuyển hóa. Meperidin khi dùng lặp lại có thể gây kích thích hệ thần kinh trung ương và co giật, thứ phát gây tích lũy normeperidin.

b. Hệ tim mạch

- Toàn bộ ngoại trừ meperidin gây thay đổi nhẹ co bóp cơ tim. Opioid không phong bế đáp ứng thụ thể áp lực với áp lực cao hoặc thấp.
- Sức cản mạch toàn thân thường giảm vừa phải bởi giảm dòng giao cảm ra hành não. Các liều bolus của meperidin hoặc morphin có thể giảm sức cản mạch toàn thân bởi phóng thích histamin.
- Gây nhịp chậm lệ thuộc liều bởi kích thích nhân dây thần kinh X trung ương. Meperidin có tác dụng giống atropin yếu và không gây nhịp chậm

- Đặc tính tương đối ổn định về huyết động của opioid thường dẫn đến việc dùng các thuốc này trong an thần và gây mê ở các bệnh nhân không ổn định huyết động

c. Hệ hô hấp

- Gây ức chế hô hấp lệ thuộc liều. Ban đầu giảm tần số hô hấp với liều lớn hơn thì giảm thể tích khí lưu thông. Ảnh hưởng này gia tăng khi sử dụng thuốc an thần, các thuốc ức chế hô hấp khác, hoặc mắc bệnh phổi trước đó.
- Giảm đáp ứng hô hấp với ưu thán và giảm oxy khí thở vào. Ảnh hưởng này gia tăng đáng kể nếu bệnh nhân ngủ.
- Opioids giảm phản xạ ho lệ thuộc liều. Các liều cao hơn ức chế phản xạ tổng vật lạ ra khỏi khí phế quản vì thế đặt ống nội khí quản và thông khí cơ học chịu đựng được tốt hơn.

d. Kích thích đồng tử:

- Giảm bởi kích thích nhân Edinger-Westphal của dây thần kinh vận nhãn

e. Co cứng cơ:

- Có thể xảy ra sau dùng opioid, đặc biệt ở ngực, bụng, đường khí đạo trên, dẫn đến không thể thông khí cho bệnh nhân.
- Tỷ lệ mắc gia tăng theo hiệu lực thuốc, liều, tốc độ sử dụng và có dùng nitrous oxide không.
- Co cứng được hóa giải bởi dùng thuốc giãn cơ hoặc thuốc đối kháng opioid.
- Co cứng cơ ít gặp hơn sau khi dùng trước với các liều an thần của benzodiazepin hoặc propofol.

f. Hệ tiêu hóa

- Giảm việc rỗng dạ dày và tiết ruột non. Trương lực đại tràng và cơ thắt gia tăng, giảm co bóp tổng thức ăn.
- Tăng áp lực đường mật và có thể gây cơn đau mật, co thắt cơ Oddi có thể ngăn ngừa đặt canul của ống mật chủ. Tỷ lệ mặc phải thấp hơn với các opioid chủ vận-kháng chủ vận.

g. Buồn nôn và nôn:

- Có thể xảy ra bởi vì kích thích trực tiếp khu vực khởi phát hóa thụ thể.
- Buồn nôn thường xảy ra hơn nếu bệnh nhân cử động.

h. Bí tiểu

- Có thể xảy ra bởi vì tăng trương lực cơ thắt bàng quang và ức chế phản xạ tổng ra.
- Có thể cũng giảm nhận thức nhu cầu đi tiểu.

i. Phản ứng dị ứng

- Hiếm gặp mặc dù phản ứng phản vệ được bắt gặp với morphin và meperidin.

j. Tương tác thuốc

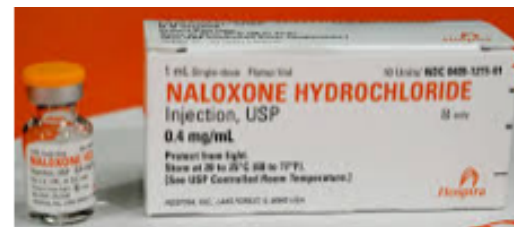
- Sử dụng meperidin cho bệnh nhân dùng thuốc ức chế monoamin oxidase có thể gây mê sảng hoặc tăng thân nhiệt và có thể gây tử vong

3.7.4. Liều lượng và sử dụng

- Opioid thường dùng tiêm bolus hoặc truyền tĩnh mạch.
- Liều lâm sàng phải cá thể hóa và dựa trên tình trạng cơ bản bệnh nhân và đáp ứng lâm sàng.
- Các liều lớn hơn có thể cần với bệnh nhân dùng opioid kéo dài

3.8. *Naloxon* (*Narcan*) 1960 được tổng hợp bởi Jack Mermaid

Chất kháng chủ vận đơn thuần được dùng để hóa giải các ảnh hưởng không mong muốn gây ra bởi opioid như ức chế hô hấp hoặc thần kinh trung ương.



a. *Phương thức tác động:*

Chất đối kháng cạnh tranh với thụ thể opioid ở não và tủy sống

b. *Dược động học:*

- Tác dụng đỉnh được nhận thấy trong 1-2 phút, giảm đáng kể tác dụng lâm sàng xảy ra sau 30 phút bởi vì tái phân bố
- Được chuyển hóa ở gan

c. *Dược lực học:*

- Hóa giải ảnh hưởng dược lý học của opioid như ức chế hô hấp và thần kinh trung ương
- Thuốc qua rau thai, sử dụng cho sản phụ trước sinh sẽ giảm ức chế hô hấp sơ sinh khởi phát bởi opioid.

d. *Liều lượng và cách dùng*

- Ức chế hô hấp trong và sau mổ ở người lớn có thể được điều trị bằng tiêm tĩnh mạch 0,04mg mỗi 2-3 phút nếu cần

e. *Tác dụng phụ*

- Đau: có thể dẫn đến khởi phát đau đột ngột khi hóa giải tác dụng giảm đau của opioid. Điều này có thể được đi kèm bởi thay đổi đột ngột huyết động (như tăng huyết áp, nhịp tim nhanh)
- Ngừng tim: hiếm gặp, gây phù phổi và ngừng tim
- Dùng lặp lại có thể cần thiết bởi vì thời gian tác dụng ngắn

IV. THUỐC MÊ HÔ HẤP

- Thuốc mê hô hấp thường được dùng để duy trì mê nhưng cũng có thể được sử dụng để khởi mê, đặc biệt là ở trẻ em.
- Liều thuốc mê hô hấp được thể hiện qua MAC (minimum alveolar concentration / Khái niệm được xác định lần đầu bởi Drs G Merkel & E Eger vào năm 1963, năm 1971 khái niệm về MAC được tái định nghĩa liên quan đến ED50 bởi Tiến sĩ Leonard Bachman ở Philadelphia).
- Thuốc mê đường hô hấp có 2 loại:
 - Thể khí: protoxyd d'azot (nitrous oxid, nitơ oxyt)...
 - Thể lỏng bốc hơi: halothan, isofluran, sevoran...
- MAC (Minimal Alveolar Concentration - Nồng độ tối thiểu trong phế nang (MAC) là nồng độ tối thiểu của thuốc mê dạng hít ở áp suất 1 atm cần thiết để ngăn cản chuyển động (phản ứng vận động) ở 50% đối tượng phản ứng với kích thích phẫu thuật (đau). MAC được sử dụng để so sánh độ mạnh hoặc hiệu lực của hơi thuốc mê. MAC của thuốc mê dễ bay hơi thay đổi theo tuổi của bệnh nhân.
- Vận dụng **MAC** trong thực hành lâm sàng:
 - + **MAC** : mất cử động khi rạch da
 - + **MAC - BAR** : mất đáp ứng adrénergique
 - + **MAC - intubation** : 1,5 - 2 MAC
 - + **MAC - awake** : đáp ứng theo lệnh khoảng 1/3 MAC

4.1. Protoxyd d'azot (1772/1868 - N₂O)

a. Đặc điểm, dạng trình bày

- Khí N₂O không màu, không cháy nổ.
- Bảo quản trong bình thép màu xanh da trời.
- Tăng thể tích của các khoang kín:

Thành phần chủ yếu trong các khoang kín của cơ thể là nitơ. Bởi vì nitơ oxit có độ hòa tan trong máu cao hơn gấp 31 lần so với nitơ,

nên nitơ oxit khuếch tán một lượng lớn vào các khoang kín này. Hậu quả có thể gây tràn khí màng phổi, tắc ống tai giữa, chướng ruột, hoặc tràn khí não nếu một lượng lớn khí nitơ oxit được sử dụng.

- Nitơ oxit có thể khuếch tán vào cuff ống nội khí quản và có thể làm tăng áp lực trong cuff; do đó áp lực này cần được đánh giá liên tục, và điều chỉnh nếu cần thiết.
- Thiếu oxy do khuếch tán: Sau khi dùng Nitơ oxit không liên tục, sự khuếch tán ngược quá nhanh của khí này từ máu vào phổi làm cho áp suất riêng phần của oxy trong phế nang (ôxy bị hòa loãng) dẫn đến thiếu oxy và giảm oxy máu nếu cung cấp ôxy không kịp thời.
- Ức chế tổng hợp tetrahydrofolate: N₂O bất hoạt enzyme methionine synthetase, một enzyme phụ thuộc vitamin B12 cần thiết cho sự tổng hợp DNA.
- Nitơ oxit nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân mang thai và những người thiếu vitamin B12.



b. Chỉ định

- Giảm đau khi vận chuyển bệnh nhân bỏng, trong chuyên dạ đẻ, nha khoa.
- Gây mê phẫu thuật khi phối hợp với các thuốc mê khác trong các phẫu thuật lớn, kéo dài.

c. Chống chỉ định

- Tuyệt đối: chấn thương sọ não mất ý thức; tràn khí khoang màng phổi.
- Tương đối: tắc ruột, tình trạng sốc, chảy máu, thiếu ô xy, suy tim, bệnh lý mạch vành, bệnh hồng cầu hình liềm.

d. Liều lượng: Thường phối hợp với ô xy theo tỷ lệ 1/2 , không dùng quá 70%.

e. Dược động học

- Hấp thu qua đường hô hấp, tỷ lệ phân phối khí/máu ở 37 độ C là 47%.
- Nồng độ tập trung phế nang đạt 50% sau 5 phút thở.
- Phân bố rất nhanh vào các khoang tự nhiên như: khoang màng phổi, lòng ruột, khoang não thất. Không qua hàng rào nhau thai. Đào thải nguyên vẹn qua đường hô hấp.

f. Dược lực học

- Trên thần kinh trung ương: mất ý thức (với nồng độ trên 60%). Không ảnh hưởng tới trung tâm nôn, ho. Tăng áp lực nội sọ nhẹ. Tác dụng gây mê yếu nên khi sử dụng phối hợp với các thuốc mê khác.
- Trên tim mạch: làm giảm sức bóp cơ tim (sức bóp cơ tim giảm 10% ở nồng độ thuốc 40%). Tăng nhẹ nhịp tim. Huyết áp ít bị ảnh hưởng.
- Trên hô hấp: ít ảnh hưởng.

g. Tác dụng không mong muốn:

- Thiếu ô xy khi nồng độ trên 70%. Có thể gây buồn nôn, nôn.

4.4. Halothan - Halothan vs các thuốc cùng họ Halogen

1951 Halothane tổng hợp bởi Charles W Suckling (nhà hóa học người Anh). Đặc tính gây mê của nó lần đầu tiên được thử nghiệm trên sâu bột và ruồi, sau đó là chuột nhắt, chuột cống, chó, mèo và khỉ bởi Suckling và Tiến sĩ James Raventos.

1956 Halothane lần đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng bởi Bác sĩ Michael Johnstone, Bv Hoàng gia Manchester.

a. Hệ thần kinh trung ương

- Gây quên và mất ý thức ở nồng độ hít vào tương đối thấp (25% MAC).
- Tác dụng ức chế ức chế hoạt động điện não và TKTW phụ thuộc liều.
- Giảm biên độ và tăng điện thế khởi động thần kinh thân thể tiềm tàng.
- Tăng lưu lượng tưới máu não CBF (halothan > enfluran > isoflura Sevofluran).
- Giảm tỷ lệ chuyển hóa não (isofluran, desfluran, Sevofluran > enfluran > halothan).
- Mất khả năng tự điều khiển lưu lượng dòng máu não CBF; giảm tỷ lệ chuyển hóa ở não mà không giảm CBF.



Bảng 2: Tác dụng trên thần kinh trung ương

	Halothan	Enfluran	Isofluran	Sevofluran	Desfluran
<i>T tuần hoàn não</i>	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑
<i>T tiêu thụ ô xy não</i>	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓
<i>Áp lực nội sọ</i>	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑
<i>Thế tích định nĩa tủy</i>	↑	↑	↑	-	↑
<i>Điểm nhọn sóng điện não</i>	0	++	0	±	0

b. Hệ thống tim mạch

- Ưc chế cơ tim phụ thuộc liều (halothan > enfluran > isofluran (desfluran hoặc Sevofluran) và gây giãn mạch hệ thống (isofluran > desfluran hoặc Sevofluran > enfluran > halothan).
- Nhịp tim có xu hướng không thay đổi, mặc dù desfluran có liên quan đến kích thích giao cảm, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp tại thời điểm khởi mê hoặc khi nồng độ hít vào tăng lên đột ngột. Isofluran có thể dẫn đến tác dụng tương tự nhưng ở mức độ thấp hơn so với desfluran.
- Tăng mức độ nhạy cảm của cơ tim với catecholamin (halothan > enfluran > isofluran, desfluran > Sevofluran), điều này đặc biệt chú ý khi tiêm thẳm các dung dịch chứa adrenalin hoặc thuốc cường giao cảm. Với halothan, tiêm dưới da với adrenalin không được vượt quá 2µg/kg/20 phút.

c. Hệ thống hô hấp

- Tác động gây suy hô hấp phụ thuộc vào liều biểu hiện qua giảm thể tích khí lưu thông, tăng tần số thở, và tăng áp lực CO₂ máu động mạch .
- Kích thích đường thở (desfluran > isofluran > enfluran > halothan > Sevofluran) khi mê nông có thể gây ho, co thắt thanh quản hoặc khí quản, đặc biệt là ở những bệnh nhân có hút thuốc hoặc hen suyễn. Mùi của sevofluran và halothan ít hăng hơn nên có thể phù hợp để khởi mê.
- Liều đủ mê của thuốc mê bốc hơi có tác dụng tương tự như là yếu tố giãn phế quản, trừ desfluran có tính chất co thắt phế quản nhẹ

Bảng 3: tác dụng hô hấp

	Halothan	Enfluran	Isofluran	Sevofluran	Desfluran
<i>Vt</i>	↓	↓↓	↓	↓	↓
<i>Tần số</i>	↑	↑	↑	↑	
<i>Sức cản của phế quản</i>	↓	↓	0	0	?
<i>Đáp ứng CO₂</i>	↓	↓↓	↓	-	-
<i>Kích thích đường thở</i>	0	++	++	0	+++

d. Hệ thống cơ

- Tác dụng giảm trương lực cơ phụ thuộc liều, thường tạo điều kiện cho phẫu thuật.
- Tăng thân nhiệt ác tính ở bệnh nhân nhạy cảm.

e. Gan

- Có thể làm giảm tưới máu gan (halothan > enfluran > isofluran, desfluran, sevofluran).
- Hiếm khi, bệnh nhân xuất hiện viêm gan thứ phát do tiếp xúc với thuốc mê bốc hơi.

f. Hệ thống tiết niệu: Giảm lưu lượng tưới máu thận thông qua hoặc giảm huyết áp trung bình hoặc tăng sức cản mạch máu thận.

g. Tác dụng không mong muốn

- 1960 Trường hợp đầu tiên thực sự kích hoạt các cuộc điều tra về chứng tăng thân nhiệt ác tính do Halothane xảy ra ở Bệnh viện Hoàng gia Melbourne, Australia.
- Năm 1966 Tiểu ban Nghiên cứu về Halothane của Ủy ban Gây mê Quốc gia, Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia (Hoa Kỳ) đã nghiên cứu hơn 850.000 trường hợp "Viêm gan Halothane" liên quan đến gây mê toàn thân tại 34 bệnh viện. Báo cáo, được đưa ra vào năm 1969, không chứng minh được nguyên nhân. Năm 1988 cơ chế bệnh sinh của "Viêm gan Halothane" mới được làm sáng tỏ bởi Tiến sĩ Burnell R Brown (Hoa Kỳ).

4.2. Isofluran (foran, nederal)

Từ năm 1960-1971 Enflurane, Isoflurane, Sevoflurane và Desflurane được tổng hợp và phát triển bởi Louise S Croix & Ross C Terrell - nhà hóa học cấp cao tại Ohio Medical Products.

a. Đặc điểm: Isofluran không màu, không cháy nổ.

Bảo quản trong lọ thủy tinh 100ml, 250ml.

b. Chỉ định

- Duy trì mê trong các phẫu thuật cho người lớn và trẻ em.
- Gây mê ngoại trú.

c. Chống chỉ định

- Tuyệt đối: tiền sử bản thân hoặc gia đình có tăng nhiệt độ ác tính.
Nhạy cảm với halogen. Rối loạn chuyển hoá porphyrin
- Tương đối: phụ nữ mang thai. Không khởi mê với trẻ dưới hai tuổi.

d. Dược lực học

- Trên thần kinh trung ương: mất ý thức, không có tác dụng giảm đau, ức chế trung tâm hô hấp, vận mạch và nhiệt độ, ít ảnh hưởng đến điện não đồ.
- Tăng áp lực nội sọ ít hơn các halogen khác. Khi MAC > 1% làm tăng dòng máu não. Giảm tiêu thụ O₂ tế bào não.
- Trên tim mạch: làm giảm nhẹ sức bóp cơ tim. Tăng nhịp tim. Huyết áp bị ảnh hưởng theo liều dùng. Dòng máu vành giảm vừa. Giảm tiêu thụ ô xy cơ tim.
- Trên hô hấp: giảm thể tích khí lưu thông và tần số thở theo liều thuốc. Giãn phế quản.
- Tác dụng khác: ít ảnh hưởng đến gan, giãn cơ, giảm áp lực nội nhãn.

e. Tác dụng không mong muốn

- Có thể gây, phù nề thanh môn. Buồn nôn, nôn.



4.3. Servoran (1995 - sevofluran)

Từ năm 1960-1971 Enflurane, Isoflurane, Sevoflurane và Desflurane được tổng hợp và phát triển bởi Louise S Croix & Ross C Terrell - nhà hóa học cấp cao tại Ohio Medical Products.

a. Đặc điểm, dạng trình bày

- Sevofluran không màu, không cháy nổ.
Bảo quản trong lọ thủy tinh 100ml, 250ml.
- Có thể bị suy thoái trong chất hấp phụ CO₂.
- Cho đến nay, chưa có bằng chứng về độc tính trên thận do sử dụng Sevofluran ở người.



b. Chỉ định

- Gây mê phẫu thuật: Khởi mê và duy trì mê trong các phẫu thuật cho người lớn và trẻ em, ưu thế trong phẫu thuật thần kinh. Gây mê ngoại trú.

c. Chống chỉ định

- Tuyệt đối: tiền sử bản thân hoặc gia đình có tăng nhiệt độ ác tính. Nhạy cảm với halogen. Rối loạn chuyển hoá porphyri
- Tương đối: phụ nữ mang thai (gây mê mổ đẻ), phụ nữ giai đoạn cho con bú.

d. Liều lượng

- Khởi mê trẻ em 5%, người lớn 1 - 4%, mất phản xạ nhãn cầu sau 1-2 phút.
- Duy trì mê 1-3 %. Tỉnh sau 8 -10 phút dừng thuốc.

e. Tương tác thuốc

- Tăng cường tác dụng thuốc dẫn cơ không khử cực và các thuốc mê khác.
- Làm giảm sức bóp cơ tim khi bệnh nhân đang dùng chẹn bê ta.
- Nguy cơ tăng rối loạn nhịp trên tâm thất khi phối hợp adrenalin, isupren (ít hơn halogen).

f. Dược động học

- Hấp thu qua đường hô hấp, tỷ lệ phân phối khí/máu ở 37 độ C ở người lớn là 0,63 trẻ em là 1,19. Nồng độ tập trung phế nang đạt 50% sau 4-8 phút thở. Qua hàng rào nhau thai.
- Đào thải 95% qua đường hô hấp 5% qua thận và chuyển hoá ở gan.

g. Dược lực học

- Trên thần kinh trung ương: mất ý thức, không có tác dụng giảm đau. ức chế trung tâm hô hấp, vận mạch và nhiệt độ. ít ảnh hưởng đến điện não đồ. Tăng áp lực nội sọ ít hơn các halogen khác. Duy trì dòng máu não. Giảm tiêu thụ ô xy tế bào não.
- Trên tim mạch: làm giảm nhẹ sức bóp cơ tim, ổn định nhịp tim, ổn định lưu lượng tim. Huyết áp bị ảnh hưởng theo liều dùng. Dòng máu vành giảm vừa, ổn định sức cản mạch vành, không có hiện tượng cướp máu vành. Giảm tiêu thụ ô xy cơ tim.
- Trên hô hấp: giảm thể tích khí lưu thông và tần số thở theo liều thuốc. Giãn phế quản.
- Tác dụng khác: không ảnh hưởng đến gan, giãn cơ, giảm áp lực nội nhãn.

h. Tác dụng không mong muốn:

- Có thể gây phù nề thanh môn. Buồn nôn, nôn. Tăng nhiệt độ ác tính.

- Tất cả các loại thuốc mê hít halogen hóa đều có liên quan đến tổn thương gan.

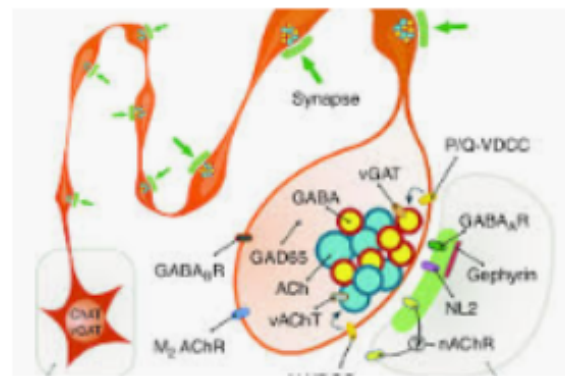
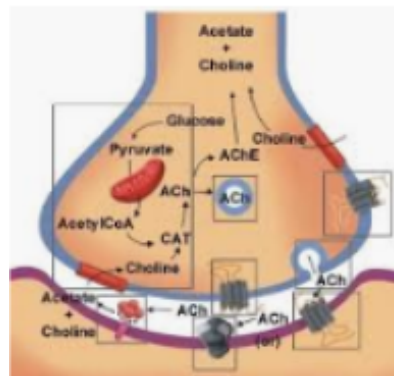
Halothane, enflurane, isoflurane và desflurane được chuyển hóa thông qua con đường chuyển hóa liên quan đến cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) và tạo ra các thành phần trifluoroacetylated; một số có thể gây miễn dịch. Mức độ nghiêm trọng của nhiễm độc gan liên quan đến mức độ chúng trải qua quá trình chuyển hóa ở gan bởi cytochrome này.

Tuy nhiên, rất khó xảy ra ngộ độc gan do sevoflurane vì không được chuyển hóa thành các hợp chất trifluoroacetyl.

V. THUỐC GIÃN CƠ

KHÁI NIỆM

- Thuốc giãn cơ là thuốc gây liệt cơ có hồi phục tạo điều kiện thuận lợi cho mê & mổ.
- Tác dụng dược lý cơ bản của các thuốc giãn cơ là gián đoạn dẫn truyền tín hiệu thần kinh ở khớp nối thần kinh cơ



DƯỢC LÝ HỌC CHUNG CỦA CÁC THUỐC GIÃN CƠ

- Là các chất đối kháng của AchR, được chia thành thuốc giãn cơ khử cực hay không khử cực dựa trên cơ sở thuốc có khởi phát khử cực của màng cơ sau khi liên kết với thụ thể. Các thuốc này khác biệt chủ yếu ở thời gian khởi phát, thời gian tác dụng, chuyển hóa, tác dụng phụ, và tương tác với các thuốc khác.
- Các thuốc giãn cơ thường được phân loại theo thời gian tác dụng như ngắn (succinylcholine), trung bình (vecuronium, rocuronium) và dài (pipecuronium)

5.1. THUỐC GIÃN CƠ KHỬ CỰC

Succinylcholin (suxamethonium) 1906 được tổng hợp bởi Reid Hunt cùng với René de M. Taveaux trong khi nghiên cứu choline và các dẫn xuất của nó.

- Dạng bào chế: ống 100mg

- Liều lượng:

Tiêm tĩnh mạch 0,7 – 1mg/kg,

(trẻ sơ sinh 2-3mg/kg, trẻ em 1-2mg/kg)

Tiêm bắp thịt sâu 2,5-4mg/kg, liều tối đa 150mg

- Đặc điểm giãn cơ :

+ Rung cơ trước và giãn cơ theo sau. Tác dụng giãn cơ chấm dứt khi phân tử thuốc tách ra khỏi thụ thể và thuốc này bị thủy phân bởi cholinesterase huyết tương (hay còn gọi là pseudocholinesterase) thành choline và axit succinic trong huyết tương.

+ Thời gian khởi phát: tiêm TM 30-60 giây, bắp thịt 2-3 phút

+ Tác dụng đỉnh: tiêm TM 60 giây; Thời gian tác dụng: TM 4-6 phút, BT 10-30 phút

+ Đào thải: men pseudocholinesterase huyết tương

- Tác dụng phụ:

Đau cơ; Loạn nhịp tim (nhịp chậm); Tăng Kali máu; Tăng thoáng qua áp lực nội nhãn; Tăng áp lực trong dạ dày; Tăng nhẹ và thoáng qua dòng máu não và áp lực nội sọ; Yếu tố thuận lợi khởi phát sốt cao ác tính.

- Chống chỉ định:

Nhạy cảm với thuốc; Bệnh nhân bồng; Bệnh nhân rối loạn di truyền men pseudocholinesterase; Tiền sử gia đình sốt cao ác tính; Bệnh lý cơ kết hợp với men creatinin phosphokinase tăng cao; Glacom góc đóng cấp; Tổn thương thủng mắt



5.2. THUỐC GIÃN CƠ KHÔNG KHỬ CỰC

- Cơ chế tác động: chất đối kháng cạnh tranh có hồi phục với Ach tại thụ thể Ach. Nồng độ cao của thuốc giãn cơ không khử cực ngăn acetylcholine liên kết với bản vận động của tế bào cơ → dẫn truyền thần kinh cơ bị ức chế dẫn đến giãn cơ.
- Đặc điểm giãn cơ:
 - + Không có rung cơ
 - + Đối kháng với thuốc giãn cơ khử cực, hóa giải bởi thuốc kháng cholinesterases.

5.2.1. **Pipecuronium** (Arduan, 1980 Pipecuronium được phát triển bởi O Alánt, K Darvas & I Pulay ở Hungary) dưới dạng bào chế: lọ bột 4mg.

- Liều lượng: đặt ống NKQ tiêm TM 0,07-0,085mg/kg, duy trì tiêm TM 0,01 – 0,04mg/kg (10% - 50% liều đặt ống)
- Thời gian khởi phát: dưới 3 phút
- Tác dụng đỉnh: 3-5 phút
- Thời gian tác dụng: 45-120 phút
- Đào thải: thận
- Tác dụng phụ:
 - + Tim mạch: hạ HA, tăng HA, nhịp tim chậm, nhồi máu cơ tim
 - + Hô hấp: giảm thông khí, ngừng thở
 - + Thần kinh trung ương: ức chế
 - + Tiết niệu: vô niệu
 - + Ngoài da: nổi ban, mề đay
 - + Chuyển hóa: giảm đường máu, tăng Kali máu, tăng Creatinine.



5.2.2. **Vecuronium** (Norcuron) 1973 được tổng hợp bởi Buckett, Hewitt & Savage (Organon). Dưới dạng bào chế: ống bột 4mg

- Liều lượng:

Đặt ống NKQ tiêm TM 0,08 - 0,1mg/kg

Duy trì: tiêm TM 0,01 – 0,05mg/kg
(10% - 50% liều đặt ống)

- Thời gian khởi phát: dưới 3 phút

- Tác dụng đỉnh: 3 - 5 phút

- Thời gian tác dụng: 25-30 phút

- Đào thải: gan, thận

- Tác dụng phụ: Nhịp tim chậm. Giảm thông khí, ngừng thở



5.2.3. **Rocuronium** (Esmeron) 1994 được Organon giới thiệu (nay là Schering-Plough)

- Dạng bào chế: lọ 25mg, 10mg/ml

- Liều lượng:

Đặt ống NKQ tiêm TM 0,6 – 1,2 mg/kg

Duy trì: tiêm TM 0,06-0,6mg/kg (10-50% liều đặt ống)

- Thời gian khởi phát: 45-90 giây

- Tác dụng đỉnh: 1-3 phút

- Thời gian tác dụng: 15-150 phút (lệ thuộc liều)

- Đào thải: gan, thận

- Tác dụng phụ: Nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim Giảm thông khí, ngừng thở, co thắt phế quản, cao áp phổi. Nổi ban, phù nề chỗ tiêm, ngứa



5.3 CÁC THUỐC GIẢI GIÃN CƠ

a. **Neostigmin** Dạng bào chế: ống 1ml 0,5mg

- Thuốc này gây tăng Ach nên gây tăng tiết nước bọt, nhịp tim chậm, chảy nước mắt, co đồng tử và co hẹp phế quản...

Các tác dụng phụ này có thể được giảm thiểu bởi việc sử dụng Atropine kèm với Neostigmine.

- Liều lượng: giải giãn cơ tiêm TM chậm 0,05mg/kg tối đa 5mg với Atropin 0,015mg/kg
- Thời gian khởi phát: hóa giải tiêm TM dưới 3'. Tác dụng đỉnh: hoá giải tiêm TM 3-14 '
- Thời gian tác dụng: hóa giải tiêm TM 40 - 60'. Đào thải: qua gan và esterase huyết tương



b. **Sugammadex**.

- Chỉ định/Công dụng: Hóa giải phong bế thần kinh cơ gây bởi rocuronium/vecuronium.
- Chỉ dùng hóa giải phong bế thần kinh cơ thông thường gây bởi rocuronium ở trẻ em và thanh thiếu niên (2-17t.).
- Liều dùng/Hướng dẫn sử dụng:

Người lớn: Hóa giải thông thường sau sử dụng rocuronium/vecuronium:

Một liều 2 - 4 mg/kg. Hóa giải tức thì phong bế do rocuronium: một liều 16 mg/kg.

Trẻ em và thanh thiếu niên (2-17t.): Hóa giải thông thường 2 mg/kg. Có thể pha loãng 100mg/mL thành 10mg/mL để tăng tính chính xác của liều cho bệnh nhi.

- Chống chỉ định: Quá mẫn với thành phần thuốc



TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Bài giảng gây mê hồi sức dùng cho đại học và sau đại học - Bộ môn gây mê hồi sức, trường đại học y Hà nội, tập 1, nhà xuất bản y học 2006.
2. Giáo trình gây mê dùng cho đại học - Bộ môn gây mê, Học viện quân y , nhà xuất bản quân đội nhân dân 2012.
3. Gây mê hồi sức – Bộ môn gây mê hồi sức, trường đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh, nhà xuất bản y học 2004.
4. Giáo trình gây mê hồi sức cơ sở - Đại học y dược Huế 2008
5. Bài giảng gây mê hồi sức tập 1 (2002). N. Thụ, Nhà xuất bản y học
6. Đỗ Ngọc Lâm. Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ. Bài giảng gây mê hồi sức, tập I. Trường Đại học y Hà nội. Nhà xuất bản y học. Hà nội, 2002.
7. Phan Thị Hồ Hải. Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ. Gây mê hồi sức. Đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh. Nhà xuất bản y học, 2004.
8. Vũ văn Dũng: Gây mê tĩnh mạch – Áp dụng lâm sàng.
9. Nguyễn thị Quý: Một số khái niệm trong gây mê tĩnh mạch.
10. Nguyễn thị Bích Liên: Gây mê toàn thân bằng đường tĩnh mạch. Bài giảng GMHS tập I, trường đại học y Hà Nội 605-610.
11. Cấp cứu bệnh nhân đa thương. Tài liệu lưu hành nội bộ Bệnh Viện Bạch Mai
12. Cấp cứu bệnh nhân chấn thương. Tài liệu lưu hành nội bộ Bệnh Viện Chợ Rẫy
13. Thông tư 13_2012_TT_BYT. Hướng dẫn công tác gây mê hồi sức, Bộ Y Tế
14. Clinical anesthesia prosedures of the Massachusetts general hospital (2010). Lippincott williams & wilkins.

15. *Protocoles Anestheise reanimation* (2010). Mappar Editions
16. *Anesthesiology* (2008). David E. Longnecker, David L. Brown, The McGraw – Hill Companies.
17. *Pocket Anesthesia* (2013). Richard D. Urman; Jesse M. Ehrenfeld, Lippincott williams & wilkins.
18. Ebbell B (1937). *The Papyrus Ebers: The greatest Egyptian medical document*. Copenhagen: Levin & Munksgaard. Archived from [the original](#) on 26 February 2005. Retrieved 18 September 2010.
19. Bisset NG, Bruhn JG, Curto S, Halmsted B, Nymen U, Zink MH (January 1994). "Was opium known in 18th Dynasty ancient Egypt? An examination of materials from the tomb of the chief royal architect Kha". *Journal of Ethnopharmacology*. 41 (1–2): 99–114. doi:10.1016/0378-8741(94)90064-7. PMID 8170167.
20. Kritikos PG, Papadaki SP (1967). "[The history of the poppy and of opium and their expansion in antiquity in the eastern Mediterranean area](#)". *Bulletin on Narcotics*. 19 (3): 17–38. ISSN [0007-523X](#). Archived from [the original](#) on 28 July 2011. Retrieved 18 September 2010.
21. Dwarakanath SC (1965). "[Use of opium and cannabis in the traditional systems of medicine in India](#)". *Bulletin on Narcotics*. 17 (1): 15–9. ISSN [0007-523X](#). Archived from [the original](#) on 28 July 2011. Retrieved 27 September 2010.
23. Fort J (1965). "[Giver of delight or Liberator of sin: Drug use and "addiction" in Asia](#)". *Bulletin on Narcotics*. 17 (3): 1–11. ISSN [0007-523X](#). Archived from [the original](#) on 28 July 2011. Retrieved 27 September 2010.