

NSAIDs

Giảng viên:

Thạc sĩ. BS Nguyễn Phúc Học

Giảng viên cơ hữu 2 DTU & giảng viên thỉnh giảng DUMTP.

Ủy viên BCH Hội GMHS Việt Nam & Phó Chủ tịch Chi hội GMHS Miền Trung - Tây Nguyên.

Nguyên Phó Trưởng Khoa Y & Trưởng Bộ môn Lâm sàng / DTU (2015 - 2018).

Nguyên Đại tá Phó Giám đốc Bệnh viện 199 Bộ Công An (2005 – 2015)

Nguyên Chủ nhiệm Khoa GMHS Bệnh viện 17 QK 5, Bộ Quốc Phòng (1985 – 2005).



Các THUỐC NSAID

(CVKS, AINS, NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug).

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cơ chế tác dụng và 4 tác dụng dược lý chính của thuốc chống viêm không steroid (NSAID)
2. Trình bày được tác dụng phụ (tác dụng không mong muốn của thuốc chống viêm không steroid (NSAID)
3. Trình bày được chỉ định và chống chỉ định sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID)
4. Trình bày được đặc điểm của nhóm thuốc ức chế COX không chọn lọc thuộc NSAID.
5. Trình bày được đặc điểm của nhóm thuốc ức chế chọn lọc COX - 2 thuộc NSAID
6. Trình bày được đặc điểm của thuốc dẫn xuất của para- aminophenol

NỘI DUNG

- I. Tổng quan
- II. Cơ chế tác động của NSAID
- III. Tác dụng dược động
- IV. Tác dụng dược lý
 - A. Tác dụng chính
 1. Hạ sốt
 2. Chống viêm
 3. Giảm đau
 4. Chống ng.kết tiểu cầu và đông máu
 - B. Tác dụng phụ của NSAID
 - C. Cập nhật về Nr12 / 2022
- V. Chỉ định – chống chỉ định
- VI. Phân loại
 1. Loại ức chế COX không chọn lọc
 2. Loại ức chế chọn lọc COX - 2
 3. Dẫn xuất para- aminophenol

I. TỔNG QUAN

* **Thuốc chống viêm không steroid** (tiếng Anh: *non-steroidal anti-inflammatory drug*, viết tắt là **NSAID**) là loại thuốc có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm không có cấu trúc steroids. Là thuốc giảm đau, nhưng khác với các thuốc opioids, NSAIDs là thuốc giảm đau ngoại vi và không có tác dụng gây nghiện. Những thuốc tiêu biểu của nhóm này gồm có aspirin, ibuprofen, diclofenac, và naproxen đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị từ lâu. Paracetamol (acetaminophen) có tác dụng chống viêm không đáng kể, nhưng lại có tác dụng hạ sốt và giảm đau rất tốt, nên đôi khi vẫn được xếp trong nhóm này.

1. Lịch sử

- Năm 460-377 TrCN, Hippocrates đã phát hiện ra tác dụng giảm đau hạ sốt của nước chiết xuất từ vỏ cây liễu (~ cây thù dương).
- Năm 1838 Raffaele Piria (Ý) mới tinh chế được Acid Acetylsalicylic từ vỏ cây này, và 15 năm sau (1853) Charle Fredenic Gerherdt mới chế tạo được Acid Acetylsalicylic thành thuốc kháng viêm hạ sốt giảm đau. Năm 1899, sản phẩm Aspirin (Acid Acetylsalicylic) đầu tiên của hãng Bayer được lưu hành trên thị trường...
- Sau Aspirin, là Phenylbutason (1949) và Indomethacin (1964) được tổng hợp. Tiếp theo là sự ra đời của hàng loạt thế hệ thuốc NSAID khác như: Ibuprofen (1969), Fenoprofen (1970), Ketoprofen (1973), Naproxen (1973), Acid Tiaprofenic (1975), Sulindac (1977), Diflunisal (1977), Diclofenac (1979), Piroxicam (1981), Nimesulide (1983), Acemetacin (1985), Tenoxicam (1987), Meloxicam (1996), và gần đây là Celecoxib, Rofecoxib (1999)...

2. Viêm, prostaglandin & cyclooxygenase (COX)

a. Tổng quan về viêm

- Từ thế kỷ thứ nhất trước công nguyên, thầy thuốc người La mã Celsus (- 30 BC --> 38 AD) cũng đã mô tả bốn dấu hiệu của viêm: sưng, nóng, đỏ, đau.
- **Viêm** (Latin: *inflammatio*) là một phần trong hệ thống phản ứng sinh học của các mô với những kích thích có hại, như là các mầm bệnh, tế bào bị tổn thương, hoặc chất gây kích ứng, và là một phản ứng bảo vệ liên quan đến các tế bào miễn dịch, mạch máu, và các hóa chất trung gian. Chức năng của viêm là loại bỏ nguyên nhân ban đầu làm tế bào tổn thương, dọn sạch các tế bào chết và mô bị tổn thương từ chấn thương ban đầu và trong quá trình viêm, và bắt đầu phục hồi mô.
- Năm dấu hiệu lâm sàng của viêm gồm sốt, đau, đỏ, sưng, và rối loạn chức năng. Viêm là một đáp ứng chung đối với các bệnh nguyên, do đó viêm được xem như là một phần của miễn dịch không đặc hiệu (với tên gọi khác là *miễn dịch bẩm sinh*).
- Trong phản ứng viêm, nhiều loại tế bào được hoạt hóa, tập trung đến ổ viêm như đại thực bào, bạch cầu đa nhân, bạch cầu đơn nhân, tế bào lympho, dưỡng bào, tiểu cầu, tế bào nội mạc...giải phóng ra nhiều chất hóa học có hoạt tính sinh học cao, gọi là các chất trung gian hóa học (TGHH) của viêm như prostaglandin, leucotrien, histamin, serotonin...
- Riêng các chất Prostaglandin được sản xuất bởi enzyme cyclooxygenase (COX). Enzyme này bao gồm hai nhóm nhỏ: COX-1 và COX-2. Cả hai loại enzyme này đều sản xuất ra các tiền chất có tác dụng thúc đẩy viêm, đau và sốt.

b. Prostaglandin

Prostaglandin (PG) là các acid béo không bão hòa ở các mô, có vai trò như một **chất trung gian hóa học** của quá trình viêm và nhận cảm đau, ngoài ra còn có các tác dụng sinh lý ở các mô riêng biệt.

Các PG được tổng hợp để dùng ngay tại mô, nồng độ rất thấp chỉ khoảng vài nanogram/gam mô. Chúng có mặt ở khắp nơi trong cơ thể, phạm vi tác dụng sinh lý rất rộng lớn nên còn được gọi là hormon tổ chức.

PG không phải là một chất đơn, mà ngày nay đã biết đến hơn 20 loại PG. Gồm các PG cổ điển A, B, C, D, E, F. PGG và PGH; Các prostacyclin: PGI, còn gọi là PGX; Các thromboxan: TXA, TXB.

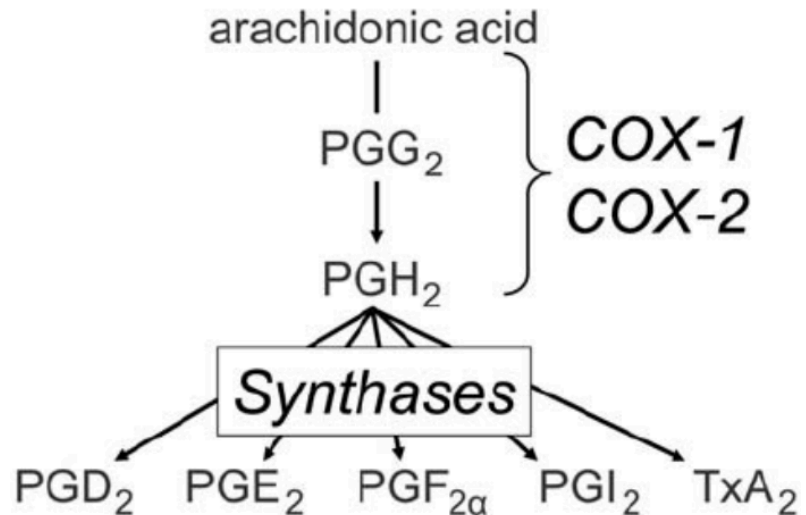
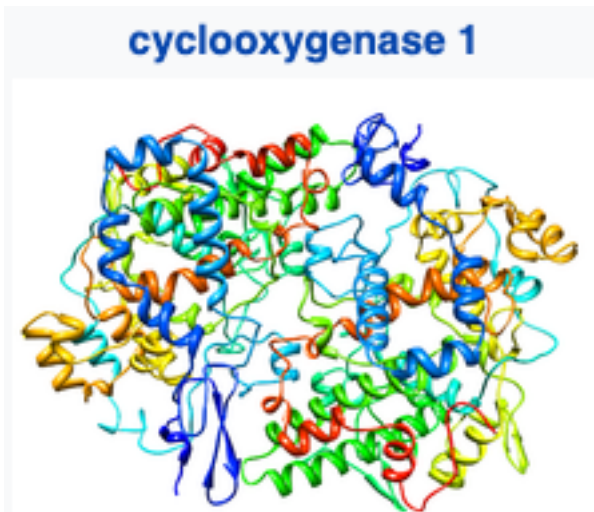
Tác dụng của một số PG:

- Tác dụng gây viêm và gây đau, đặc biệt là PGE₂ được giải phóng do kích thích cơ học, hóa học, nhiệt, vi khuẩn có tác dụng làm giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch gây viêm và đau. PGF₁ gây đau xuất hiện chậm nhưng kéo dài. PGI₁ gây đau xuất hiện nhanh nhưng nhanh hết. PG còn làm tăng cảm thụ của thụ cảm thể với các chất gây đau như bradykinin.
- Trên tiêu hóa: PGE₁ làm giảm tiết dịch vị, PGE₂ gây nôn và rối loạn tiêu hoá...
- Trên thành mạch: PGE và A gây giãn mạch nhỏ, làm đỏ mặt, nhức đầu, hạ huyết áp. PGE₁ còn làm tăng tính thấm thành mạch
- Trên hô hấp: có sự cân bằng sinh lý giữa PGE₁ và F_{2α}. Loại F làm co phế quản, còn loại E1

c. Cyclooxygenase (COX)

Cyclooxygenase (COX), chính thức được gọi là **prostaglandin-endoperoxide synthase (PTGS)**, là một enzyme (cụ thể là, một gia đình isozyme) chịu trách nhiệm cho sự hình thành của prostanoids, gồm thromboxan và prostaglandin như prostacyclin, từ arachidonic axit . Trong y học, biểu tượng gốc "COX" thường gặp hơn "PTGS".

Phản ứng cụ thể được xúc tác là sự chuyển đổi từ axit arachidonic thành Prostaglandin H₂ , thông qua một trung gian Prostaglandin G₂ tồn tại trong thời gian ngắn .



Các nghiên cứu đã cho thấy có hai loại COX, được gọi là COX-1 và COX-2 (hình).

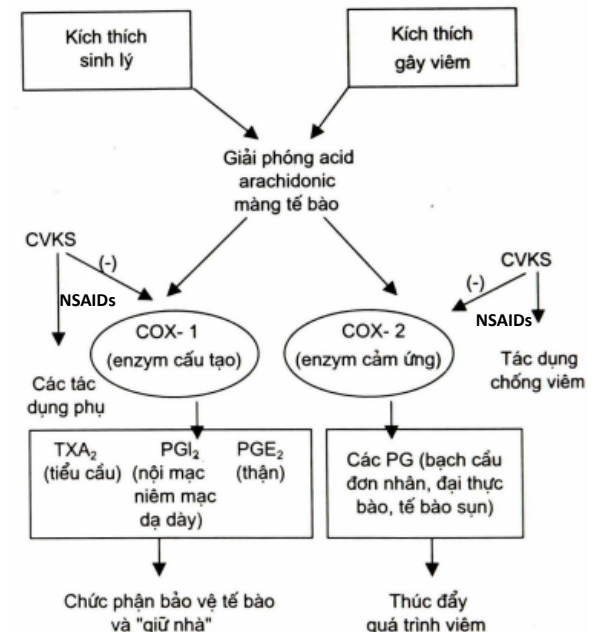
COX-1 (hay PGG/H synthetase - 1) có tác dụng duy trì các hoạt động sinh lý bình thường của tế bào, là một "enzym cấu tạo", có mặt ở hầu hết các mô, thận, dạ dày, nội mạc mạch, tiểu cầu, tử cung, tinh hoàn ... Tham gia trong quá trình sản xuất các PG có tác dụng điều hoà các chức phận sinh lý, ổn định nội môi, bảo vệ tế bào, do đó còn gọi là "enzym giữ nhà" ("house keeping enzyme") :

Thromboxan A₂ của tiểu cầu. Prostacyclin trong nội mạc mạch, niêm mạc dạ dày. Prostaglandin E₂ tại dạ dày bảo vệ niêm mạc.

Prostaglandin E₂ tại thận, đảm bảo chức phận sinh lý.

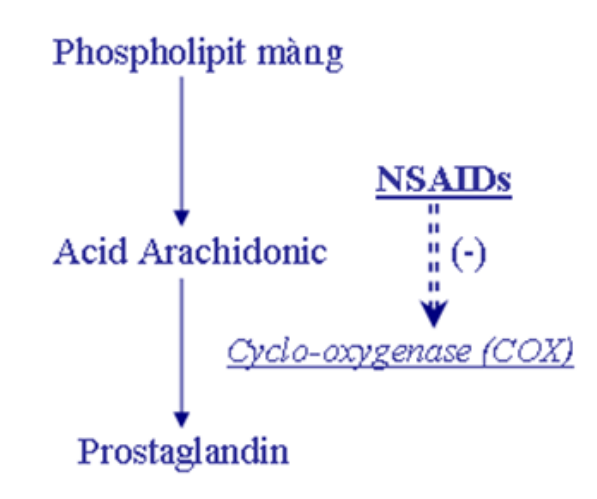
COX-2 (hay PGG/H synthetase - 2) có chức phận thúc đẩy quá trình viêm. Thấy ở hầu hết các mô với nồng độ rất thấp, ở các tế bào tham gia vào phản ứng viêm (bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, bao hoạt dịch khớp, tế bào sụn). Trong các mô viêm, nồng độ COX-2 có thể tăng cao tới 80 lần do các kích thích viêm gây cảm ứng và hoạt hóa mạnh COX-2. Vì vậy COX-2 còn được gọi là "enzym cảm ứng".

* Như vậy, thuốc ức chế COX-1 nhiều sẽ gây nhiều tác dụng không mong muốn, thuốc ức chế COX-2 sẽ có tác dụng chống viêm mạnh mà ít gây tác dụng phụ.



II. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA NSAID

- Chủ yếu: Ức chế sự sinh tổng hợp các Prostaglandin (PG) bằng cách ức chế enzym cyclo-oxygenase (COX), một loại enzyme quan trọng trong tổng hợp prostaglandin. Có hai dạng chính của enzyme COX: COX-1 và COX-2. Khi bị tổn thương, màng tế bào giải phóng phospholipid màng. Dưới tác dụng của phospholipase A2 (là enzym bị corticoid ức chế), chất này chuyển thành acid arachidonic.



- Từ acid arachidonic / Dưới tác dụng của cyclo-oxygenase (COX), tạo ra Prostaglandin (PG - Là các acid béo không bão hòa ở các mô, có vai trò như một chất trung gian hóa học của quá trình viêm và nhận cảm đau, ngoài ra còn có các tác dụng sinh lý ở các mô riêng biệt. Gồm PGE2 (gây viêm, đau), prostacyclin (PGI2) và thromboxan A2 (TXA2) tác động đến sự lắng đọng tiểu cầu).
- * Các NSAIDs ức chế COX nên ức chế được các phản ứng viêm

III. TÁC DỤNG DƯỢC ĐỘNG

- Mọi thuốc NSAIDs đang dùng đều là các acid yếu, có pKa từ 2 đến 5.
- Hấp thu dễ qua tiêu hóa do ít bị ion hóa ở dạ dày.
- Gắn rất mạnh vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin, có thuốc tới 99,7% (nhóm oxamic, diclofenac), do đó dễ đẩy các thuốc khác ra dạng tự do, làm tăng độc tính của thuốc đó (sulfamid hạ đường huyết, thuốc kháng vitamin K...).
- Các thuốc NSAIDs dễ dàng thâm nhập vào các mô viêm. Nồng độ thuốc trong bao hoạt dịch bằng khoảng 30- 80% nồng độ huyết tương. Khi dùng lâu sẽ vượt quá nồng độ huyết tương. Do đó tác dụng chống viêm khớp được duy trì.
- Bị giáng hóa ở gan (trừ acid salicylic), thải qua thận dưới dạng còn hoạt tính khi dùng với liều chống viêm và liều độc.
- Các thuốc khác nhau về độ thải trừ, t/ 2 huyết tương thay đổi từ 1 - 2 giờ (aspirin, nhóm propionic) đến vài ngày (pyrazol, oxamic).
- Nhóm salicylic dùng cho đau nhẹ (đau răng) hoặc các viêm cấp tính. Các NSAIDs có thời gian bán thải dài được dùng cho viêm mạn tính với liều 1 lần/ngày.
- Dựa theo thời gian bán thải của thuốc, có thể chia các NSAIDs làm 3 nhóm:
 - Các thuốc có thời gian bán thải ngắn, dưới 10 giờ, cần uống 3 lần/ngày
 - Các thuốc có thời gian bán thải dài, trên 30 giờ, chỉ cần dùng 1 lần/ngày
 - Các thuốc có thời gian bán thải trung gian, dễ dùng và ít tác dụng phụ hơn

IV. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

A. TÁC DỤNG CHÍNH

() NSAID thường được sử dụng để điều trị đau và viêm do chấn thương, bệnh gút, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, đau đầu, đau răng và đau bụng kinh. NSAID cũng được sử dụng để hạ sốt. NSAID có tác dụng phụ và có thể không phù hợp với những người có vấn đề về dạ dày, hen suyễn, các vấn đề về tim, gan hoặc thận.*

1. Tác dụng hạ sốt

a. Đặc điểm

Tác dụng lên trung tâm: tiêm thuốc thẳng vào trung khu điều hòa thân nhiệt (nhân Caudatus) thì thấy tác dụng hạ sốt rõ rệt. Thuốc không gây hạ thân nhiệt ở người bình thường.

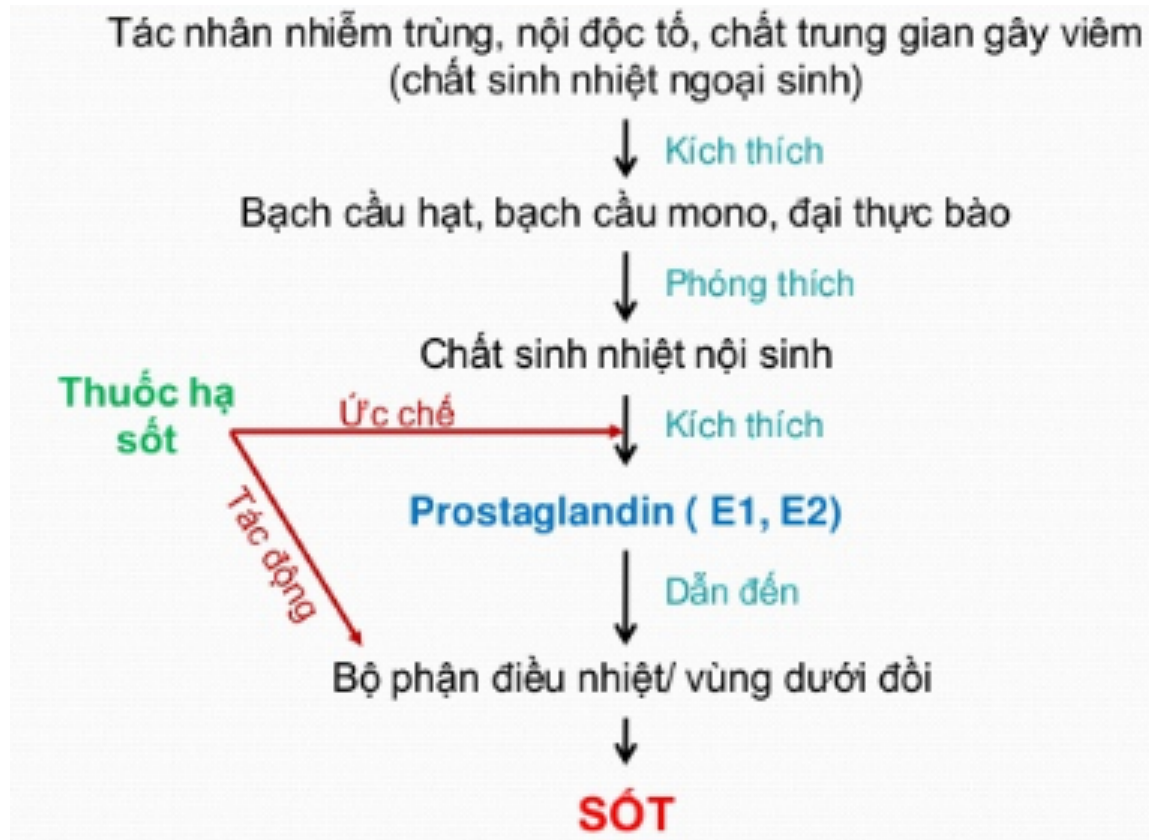
Thuốc làm tăng quá trình thải nhiệt như: giãn mạch da, tăng tiết mồ hôi, và không tác dụng trên quá trình sinh nhiệt.

Thuốc tác dụng trực tiếp lên cơ chế gây sốt: Khi vi khuẩn, nấm, độc tố.. (gọi chung là chất gây sốt - pyrogen ngoại lai) xâm nhập vào cơ thể sẽ kích thích bạch cầu sản xuất các chất gây sốt nội tại, chất này hoạt hóa men cylo-oxygenase (COX), làm tổng hợp PG (nhiều nhất là PG E1 và E2) từ acid arachidonic của vùng dưới đồi, PG sẽ gây sốt - do làm tăng quá trình tạo nhiệt (rung cơ, tăng hô hấp, tăng chuyển hóa) và giảm quá trình thải nhiệt (co mạch da...).

Thuốc không tác động lên nguyên nhân gây sốt nên chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng.

b. Cơ chế:

Thuốc hạ sốt tác dụng lên trung tâm & ức chế COX làm giảm tổng hợp PG do đó làm giảm quá trình gây sốt nên có tác dụng hạ sốt.



2. Tác dụng chống viêm

a. Đặc điểm

Tác dụng lên hầu hết các loại viêm không kể nguyên nhân.

Chỉ ở liều cao mới có tác dụng chống viêm.

Thuốc có tác dụng lên thời kỳ đầu của quá trình viêm.

b. Cơ chế

Thuốc có tác dụng ức chế sinh tổng hợp PG do ức chế men cyclo-oxygenase (COX) làm giảm tổng hợp PG.

Thuốc còn làm bền vững màng lysosom do đó hạn chế giải phóng các enzyme của lysosom trong quá trình thực bào, nên có tác dụng chống viêm.

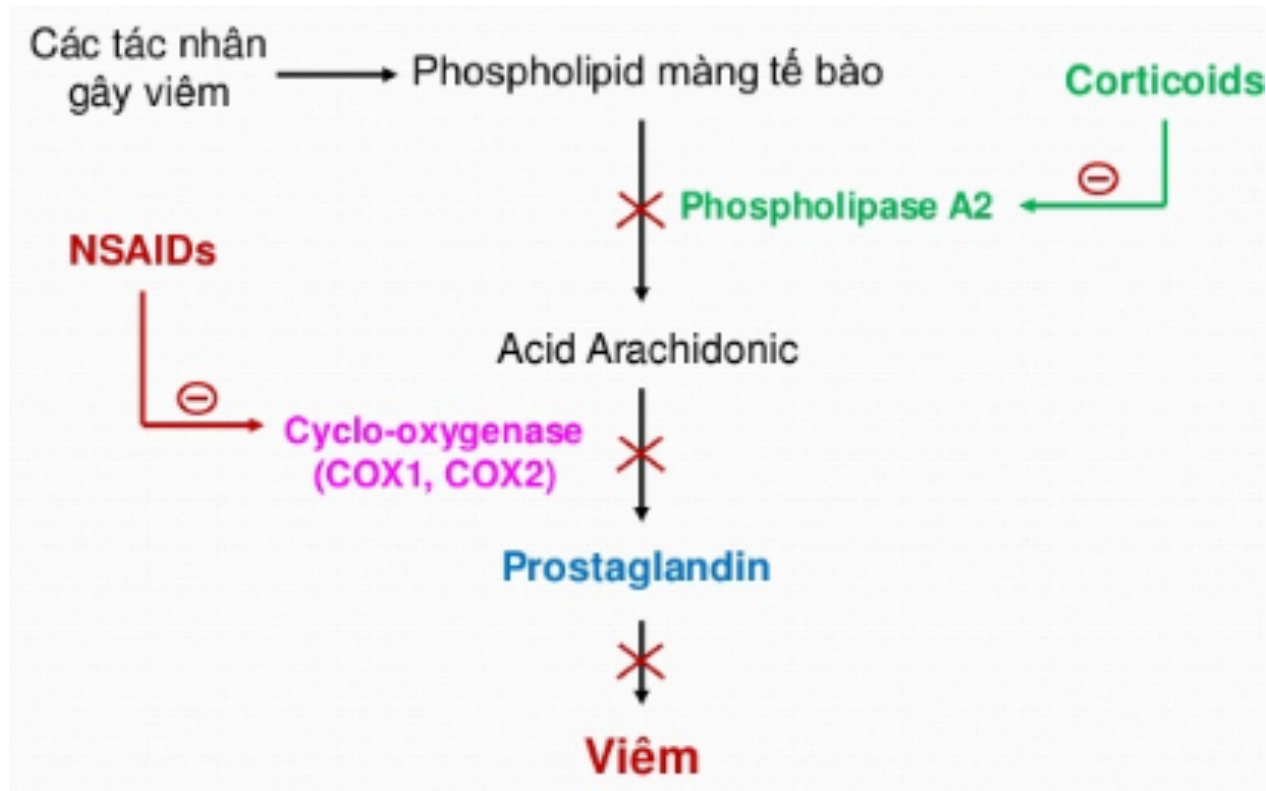
Ngoài ra thuốc còn ức chế các chất trung gian hóa học của quá trình viêm như các kinin huyết tương, ức chế cơ chất của enzyme, ức chế sự di chuyển của bạch cầu, ức chế phản ứng kháng nguyên - kháng thể.

Riêng nhóm salicylat còn làm tăng giải phóng steroid nên làm tăng tác dụng chống viêm.

Tác dụng chống viêm của các thuốc khác nhau, lấy aspirin làm chuẩn thì Voltaren, Flurbiprofen, Indomethacin có tác dụng chống viêm mạnh gấp 10 lần, Naproxen, Piroxicam, Pirprofen gấp từ 6,5 - 4,9 đến 3,9 lần.

Cơ chế

- Thuốc ức chế men cyclo-oxygenase (COX), làm bền vững màng lysosom, ức chế các chất trung gian hóa học của quá trình viêm như các kinin huyết tương, ức chế cơ chất của enzyme, ức chế sự di chuyển của bạch cầu, ức chế phản ứng kháng nguyên - kháng thể. Riêng nhóm salicylat còn làm tăng giải phóng steroid nên làm tăng tác dụng chống viêm.



3. Tác dụng giảm đau

a. Đặc điểm

Thuốc tác dụng lên các cơn đau nông nhẹ, khu trú hoặc lan tỏa như đau đầu, đau cơ, đau răng, đau khớp.

Đặc biệt có tác dụng tốt đối với đau do viêm. Không có tác dụng lên các đau nội tạng như morphine.

Không gây ngủ, không gây khoái cảm, không gây nghiện.

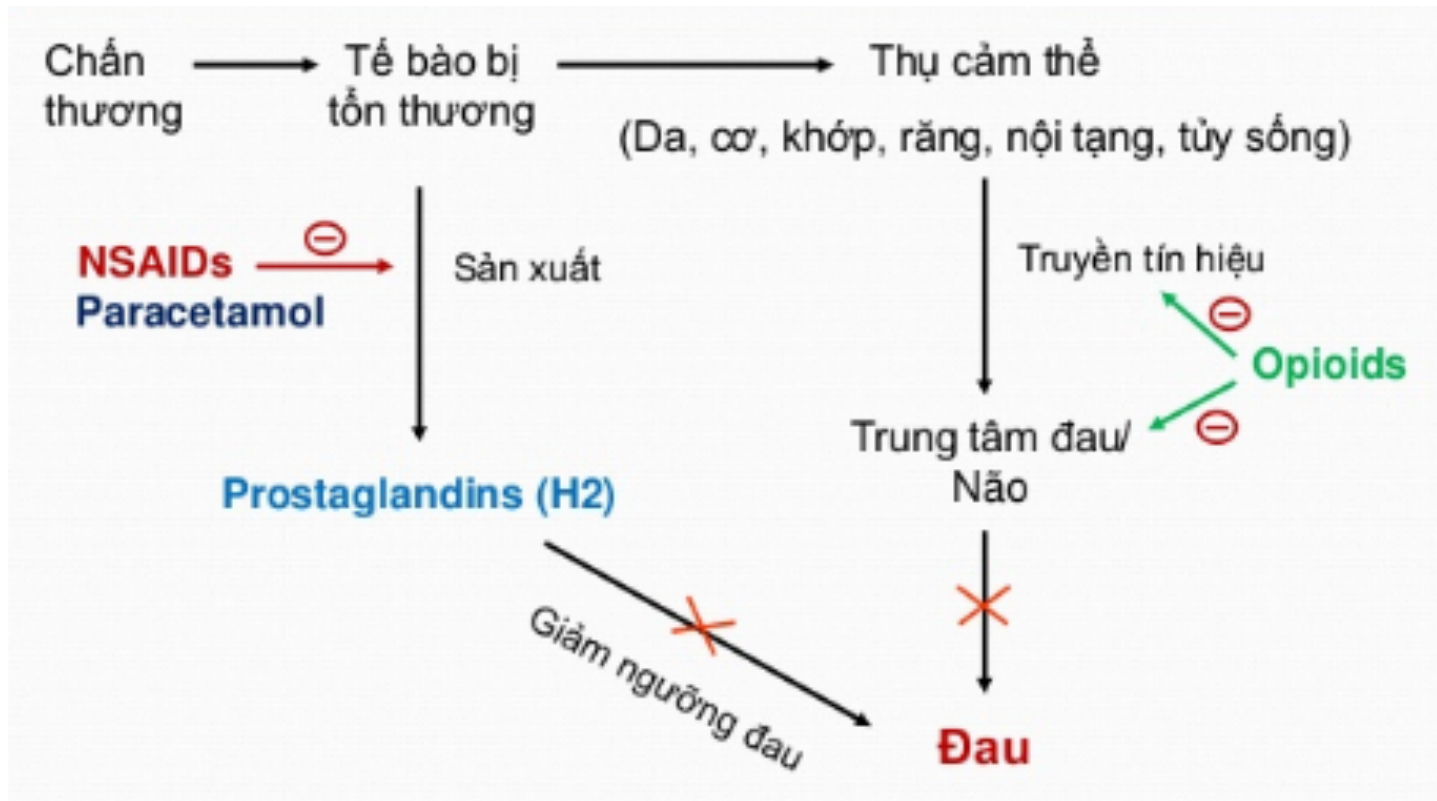
Tác dụng giảm đau của thuốc NSAIDs liên quan mật thiết với tác dụng chống viêm.

Tác dụng giảm đau của các thuốc Voltaren, Flurbiprofen, Indomethacin mạnh gấp 6-31 lần so với Aspirin.

Tác dụng giảm đau với liều trung bình được xếp theo thứ tự như sau: Voltaren > Indomethacin > Flurbiprofen > Analgin > Amidopirin > Piroxicam > Pirprofen > Naprofen > Naproxen > Ibuprofen > Butadion > Aspirin > Ketoprofen.

b. Cơ chế

- Thuốc làm ức chế tổng hợp PGE₂ nên giảm tính cảm thụ của các ngọn dây cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin.

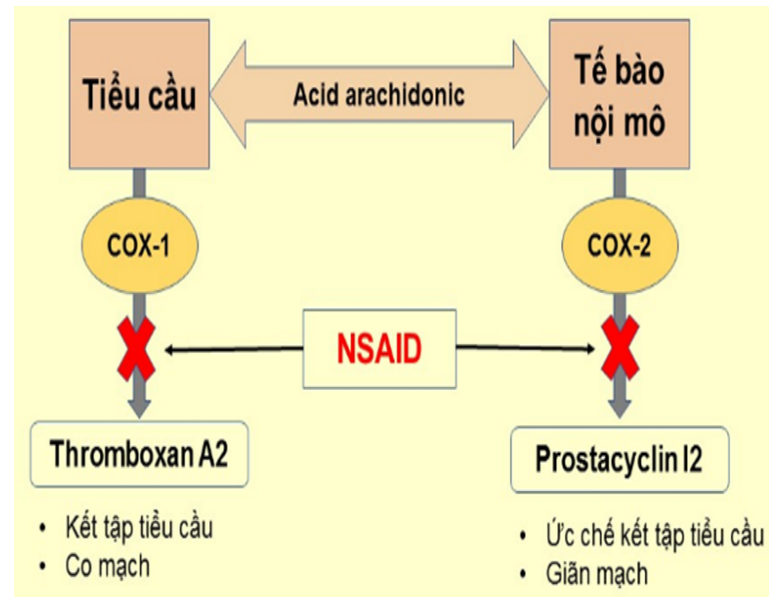


4. Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu & chống đông máu

Trong màng tiểu cầu có chứa nhiều thromboxan synthetase là enzyme chuyển endoperocycd của PGG₂/H₂ thành thromboxan A₂ (chỉ tồn tại trong 1 phút) có tác dụng làm đông vón tiểu cầu. Nhưng ở tế bào nội mạc lại có prostacyclin synthetase là enzyme tổng hợp PGI₂ (prostacyclin) có tác dụng đối kháng với thromboxan A₂.

Vì vậy tiểu cầu chảy trong thành mạch bình thường không bị đông vón. Khi nội mạc mạch bị tổn thương thì PGI₂ giảm, mặt khác tiểu cầu tiếp xúc với nội mạc bị tổn thương sẽ giải phóng ra thromboxan A₂ đồng thời phóng ra các giả túc làm dính các tiểu cầu lại với nhau, đó là hiện tượng ngưng kết tiểu cầu làm cho máu đông lại.

- Aspirin ở liều thấp (0,3-1g) làm ức chế mạnh cyclo-oxygenase (COX) của tiểu cầu, làm giảm tổng hợp thromboxan A₂ (chất làm đông vón tiểu cầu) nên có tác dụng chống kết tập tiểu cầu và chống đông máu.
- Liều cao (>2g) lại ức chế COX của thành mạch làm giảm tổng hợp PGI₂ (prostacyclin - là chất chống đông vón tiểu cầu) nên có tác dụng ngược lại làm tăng kết tập tiểu cầu và tăng đông máu. nhưng trong đó tác dụng làm giảm thromboxan A₂ là chính.



5. Tác dụng khác

Ngoài tác dụng ức chế tổng hợp PG, các thuốc NSAIDs còn có thể có nhiều cơ chế khác. Các thuốc NSAIDs là các phân tử ưa mỡ, dễ thâm nhập vào màng tế bào hoặc màng ty thể, nhất là vào các bạch cầu đa nhân, nên có thể:

Ức chế tiết các enzym của các thể tiêu bào.

Ức chế sản xuất các gốc tự do.

Ức chế lắng đọng và kết dính các bạch cầu đa nhân trung tính.

Ức chế các chức phận màng của đại thực bào như ức chế NADPH oxydase, phospholipase c, protein G, sự vận chuyển các anion qua màng..

B. Tác dụng phụ của NSAID

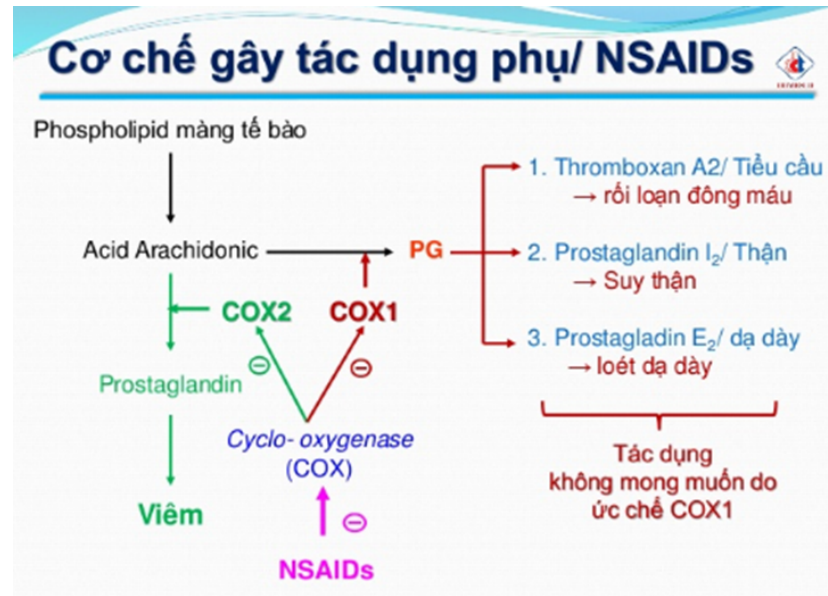
Người ta thấy rằng sự an toàn của thuốc kháng viêm phụ thuộc vào khả năng ức chế chuyên biệt, ức chế ưu thế, ức chế chọn lọc hay không ức chế chọn lọc men COX-2.

1. Tác dụng phụ do ức chế Enzym

Cyclooxygenase (COX)

Đường tiêu hóa: do ức chế tổng hợp các PG bảo vệ niêm mạc (Cytoprotecteur); kích thích niêm mạc dạ dày – tá tràng, loét, xuất huyết tiêu hóa, Dyspepsia.

Rối loạn đông máu: do ức chế tổng hợp TXA₂, PGI₂; chống kết tập tiểu cầu làm tăng thời gian chảy máu.



- Thận: do ức chế tổng hợp các PG làm rối loạn lượng máu qua thận, sự lọc cầu thận, sự chuyển vận các ion trong ống thận, gây phù, suy thận cấp và mạn.

2. Các tác dụng phụ khác:

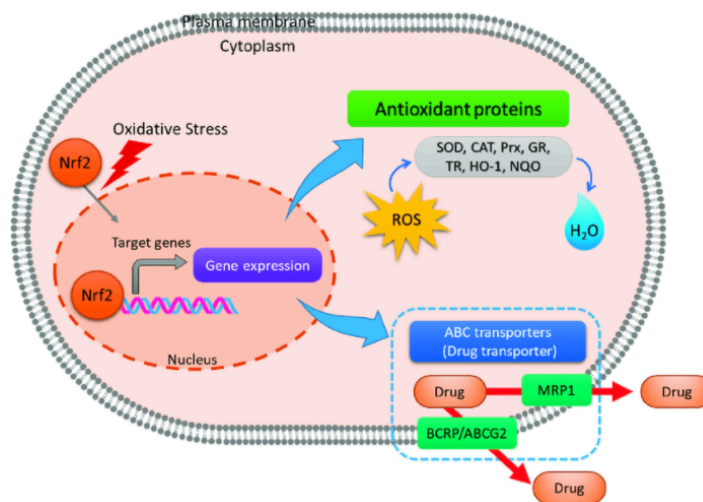
- Với phụ nữ có thai: Trong 3 tháng đầu, thuốc SAIDs dễ gây quái thai. Trong 3 tháng cuối, thuốc NSAIDs dễ gây các rối loạn ở phổi liên quan đến việc đóng sớm ống động mạch của bào thai trong tử cung. Mặt khác, do làm giảm PGE và F, thuốc SAIDs có thể kéo dài thời gian chữa và làm chậm chuyển dạ vì PGE và F làm tăng co bóp tử cung. Trước khi đẻ vài giờ, sự tổng hợp các PG này tăng rất mạnh. (FDA khuyến cáo tránh sử dụng NSAID trong thai kỳ 20 tuần hoặc muộn hơn vì chúng có thể dẫn đến nước ối thấp; Sử dụng NSAID trong thời kỳ mang thai gây rối loạn chức năng thận, thiếu năng thận & suy thận ở trẻ sơ sinh).
- Mọi thuốc NSAIDs đều có khả năng gây cơn hen giả (pseudo- asthma) và tỷ lệ những người hen không chịu thuốc là cao vì có thể là thuốc ức chế cyclooxygenase nên làm tăng các chất chuyển hóa theo đường lipooxygenase
- Gây huyết khối tắc mạch: Nhóm thuốc ức chế ưu tiên COX-2 (các coxib) do làm giảm tạo thành PGI₂ của tế bào nội mạc mạch máu hơn làm giảm TXA₂ của tiểu cầu rất nhiều nên làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch.
- FDA tăng cường cảnh báo về nguy cơ đau tim và đột quỵ đối với thuốc chống viêm không steroid
- Phản ứng dị ứng: Tổn thương da: ban xuất huyết, mụn bọng nước;
- Độc tính đối với tủy, máu: nhóm Pyrazol
- Rối loạn thần kinh – giác quan: nhóm Indol
- Dùng liều càng cao hoặc thời gian dùng càng kéo dài nguy cơ bị tác dụng phụ càng cao.

C. Tổng hợp về yếu tố 2 (NRF2)

(NRF2, nuclear factor-erythroid 2-related factor-2)

Các nghiên cứu, phát hiện mới:

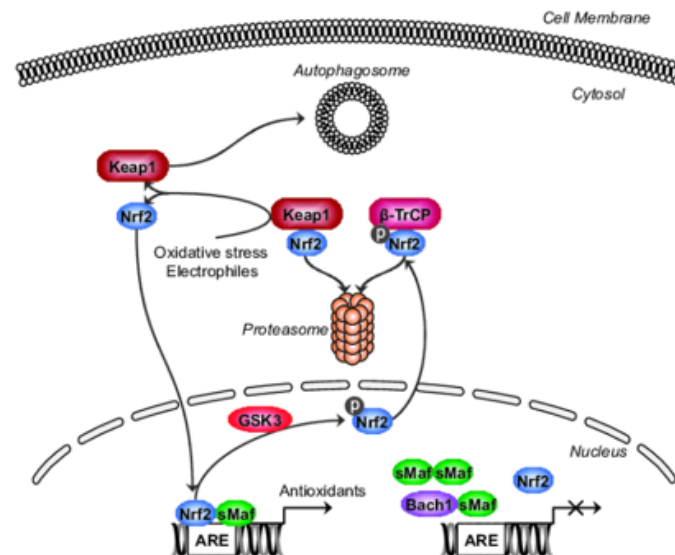
- Cho đến nay, tác dụng chống viêm của NSAID được cho là chỉ phát sinh thông qua việc ức chế một số enzym. Nhưng cơ chế này không giải thích cho nhiều kết quả lâm sàng khác nhau giữa các loại thuốc. Ví dụ, một số NSAID ngăn ngừa bệnh tim trong khi một số NSAID khác gây ra bệnh này, một số NSAID có liên quan đến việc giảm tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng và các NSAID khác nhau có thể có nhiều tác dụng đối với bệnh hen suyễn.
- Các nhà nghiên cứu của Yale đã phát hiện ra một cơ chế khác biệt đó là chỉ một số NSAID - gồm indomethacin, được sử dụng để điều trị viêm khớp và bệnh gút, và ibuprofen - cùng kích hoạt một protein gọi là *yếu tố hạt nhân-erythroid 2 liên quan đến yếu tố-2*, hoặc NRF2, trong số nhiều tác dụng của nó, có tạo ra quá trình chống viêm trong cơ thể.
- NRF2 kiểm soát một số lượng lớn các gen liên quan đến một loạt các quá trình, bao gồm chuyển hóa, phản ứng miễn dịch và viêm. Và protein có liên quan đến quá trình lão hóa, kéo dài tuổi thọ và giảm căng thẳng tế bào.
- Một số thử nghiệm lâm sàng đang đánh giá liệu các loại thuốc kích hoạt NRF2 có hiệu quả trong điều trị các bệnh viêm nhiễm như bệnh Alzheimer, hen suyễn và các bệnh ung thư.
- Ngoài ra, NSAID có thể được kê đơn hiệu quả hơn trong tương lai, với *NSAID kích hoạt NRF2* và *NSAID không kích hoạt NRF2* được áp dụng cho các bệnh mà chúng có khả năng điều trị cao nhất.



Cơ chế điều hòa Nrf2.

Mechanisms of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) regulation

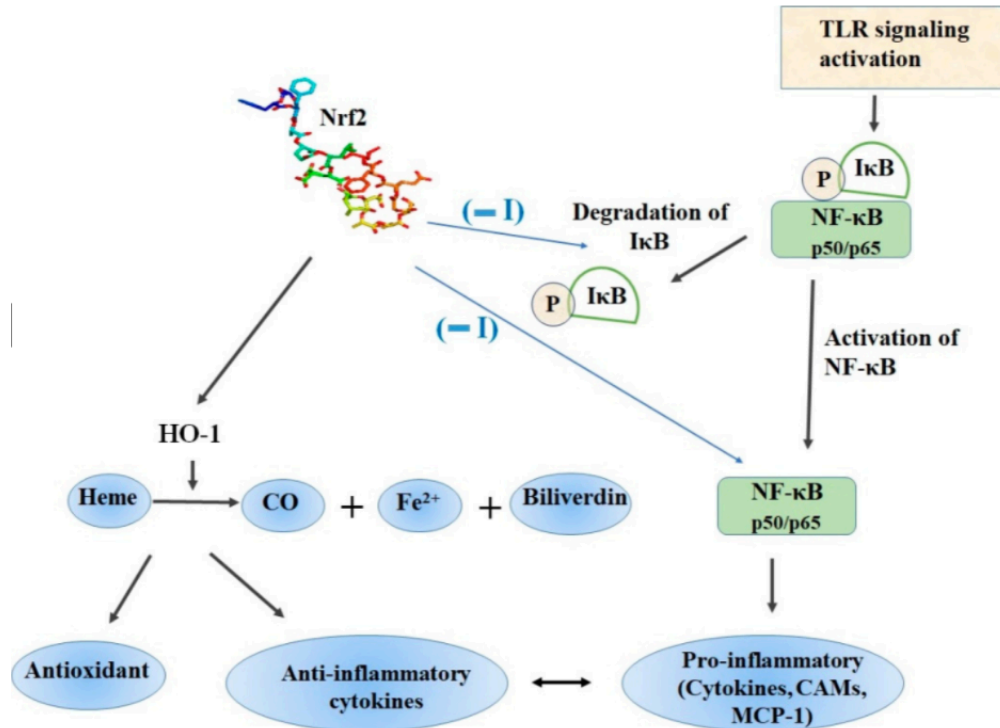
- Trong điều kiện bình thường, Nrf2 được liên kết trong tế bào bằng chất điều hòa âm tính của nó, protein 1 liên kết với ECH giống kelch (Keap1), và được nhắm mục tiêu cấu thành để phân hủy protein.
- Tiếp xúc với stress oxy hóa hoặc electrophin làm cho Nrf2 phân ly khỏi Keap1 (bị phân hủy bởi quá trình autophagy), cho phép Nrf2 chuyển vị trí vào hạt nhân, nơi nó dị hóa với các protein Maf nhỏ (sMaf) để liên kết với các phần tử phản ứng chống oxy hóa (ARE) trong vùng khởi động của các gen mục tiêu chống oxy hóa.
- Sự sẵn có của sMaf điều chỉnh liên kết Nrf2 với DNA, và BTB và tương đồng CNC 1 (Bach1) điều chỉnh tiêu cực liên kết Nrf2 với DNA bằng cách cạnh tranh với Nrf2 để tạo dị bản với sMaf.



Về vai trò của Nrf2 đối với viêm.

- Viêm là nguyên nhân chính gây ra nhiều bệnh lý như dị ứng, ung thư, bệnh Alzheimer và nhiều bệnh khác, và tình trạng hiện tại của các loại thuốc hiện có đã thúc đẩy các nhà nghiên cứu khám phá các mục tiêu điều trị mới.
- Bằng chứng tích lũy chỉ ra rằng yếu tố phiên mã Nrf2 đóng một vai trò quan trọng kiểm soát sự biểu hiện của các gen chống oxy hóa cuối cùng thực hiện chức năng chống viêm.

- Nrf2 chống lại phản ứng viêm do NF- κ B điều khiển. Ảnh hưởng qua lại của trục Nrf2 / HO-1 và NF- κ B trong viêm. Nrf2 gây ra sự gia tăng biểu hiện HO-1 của tế bào và ức chế sự hoạt hóa NF- κ B qua trung gian oxy hóa và ngăn chặn sự suy thoái của I κ B- α ...



V. CHỈ ĐỊNH-CHỐNG CHỈ ĐỊNH

1. Chỉ định

NSAIDs thường được sử dụng để điều trị các chứng đau, viêm cấp hoặc mạn tính; đôi khi được sử dụng ngăn ngừa ung thư trực tràng, chống đông vón tiểu cầu và trong bệnh lý tim mạch. Nhìn chung, NSAIDs được chỉ định trong các bệnh sau:

Bệnh thấp khớp

Bệnh viêm khớp dạng thấp

Các bệnh tự miễn.

Bệnh gút cấp

Đau bụng kinh

Đau xương do ung thư di căn.

Đau đầu

Đau nhẹ và vừa do chấn thương hoặc viêm mô.

Sốt

Tắc ruột

Cơ đau quặn thận

Dự phòng tắc mạch do đông vón tiểu cầu trong bệnh lý tim mạch.

2. Chống chỉ định

Loét dạ dày – tá tràng.

Rối loạn đông máu.

Suy gan, suy thận.

Phụ nữ có thai.

Dị ứng với NSAID.

3. Nguy cơ làm tăng tác dụng phụ (viêm loét)

Trên 60 tuổi.

Tiền sử bị viêm loét.

Phối hợp NSAID.

Thuốc lá, rượu.

Helicobacter Pylori.

Corticosteroid.

Thuốc chống đông máu.

VI. PHÂN LOẠI

1. Loại ức chế COX không chọn lọc

1.1 Nhóm acid salicylic

- Aspirin

1.2 Nhóm indol

- Indometacin, sulindac
- Etodolac (riêng thuốc này lại ức chế chọn lọc $COX-2$)

1.3 Nhóm pirazon

- Phenylbutazon

1.4 Nhóm acid enolic

- Oxicam (piroxicam, meloxicam)

1.5 Nhóm acid propionic

- Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, fenoprofen

1.6 Nhóm dẫn xuất acid phenylacetic

- Diclofenac

1.7 Nhóm dẫn xuất acid heteroarylacetic

- Tolmetin, ketorolac

2. Loại ức chế chọn lọc COX - 2

2.1 Nhóm furanon có nhóm thế diaryl

- Rofecoxib

2.2 Nhóm pyrazol có nhóm thế diaryl

- Celecoxib

2.3 Nhóm acid indol acetic

- Etodolac

2.4 Nhóm sulfonanilid

- Nimesulid

3. Dẫn xuất para- aminophenol:

- Acetaminophen (Paracetamol)

1. Thuốc chống viêm không steroid loại ức chế COX không chọn lọc

1.1 Dẫn xuất acid salicylic

Acid salicylic; Methyl salicylat; Natri salicylat; Acid acetyl salicylic (Aspirin). Cho đến nay, aspirin vẫn được coi là thuốc chuẩn để đánh giá, so sánh với thuốc khác.

Hiện nay do có nhiều thuốc mới tốt hơn, Aspirin thường chỉ còn được dùng để chống đông vón tiểu cầu.



- Tác dụng chống viêm chỉ xuất hiện với liều > 3g/ngày, vì thế dễ gặp tác dụng phụ nên thường thay bằng thuốc khác.
- Tác dụng giảm đau: nhức đầu, đau cơ, đau kinh, đau xương khớp. Liều như liều hạ sốt: 0,5g X 4- 6 lần/ngày. Trẻ em 50- 75 mg/kg, chia làm 4- 6 lần/ngày.
- Với liều 100 mg/ngày, aspirin ức chế lắng đọng tiểu cầu bằng cách phong tỏa không hồi phục cyclooxygenase của tiểu cầu, làm giảm TX A2 cho nên tác dụng kéo dài suốt cuộc sống của tiểu cầu (8 - 12 ngày).
- Trên thải trừ acid uric: với liều thấp (1-2 g/ngày), aspirin làm giảm thải trừ acid uric qua nước tiểu do làm giảm bài xuất chất này ở ống lượn xa. Liều cao (2- 5 g/ngày) làm tăng thải trừ do ức chế tái hấp thu acid uric ở ống lượn gần. Tuy nhiên, aspirin không được dùng để chống viêm trong các cơn gout, vì có thuốc khác đặc hiệu hơn.
- Tai biến tiêu hóa khoảng 50%

1.2. Nhóm indol: indometacin và sulindac

Indometacin (1963)

Tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison 4 lần.

Tác dụng giảm đau liên quan mật thiết với tác dụng chống viêm. Tỷ lệ liều chống viêm/ liều giảm đau bằng 1 .

Không dùng để hạ sốt đơn thuần vì nhiều độc tính. Hai độc tính thường gặp là loét tiêu hóa (dù dùng bằng đường tiêm vì có chu kỳ gan-ruột) và nhức đầu vùng trán (do công thức tương tự như serotonin).

Ngoài ra còn gặp giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, phản ứng quá mẫn. Độc tính có thể gặp trên 35- 50% người dùng thuốc.

Liều dùng: Indometacin (Indocid, Indocin) viên nén hoặc viên nang, liều đầu 15 mg X 2 lần/ngày, tăng dần đến 100-150 mg/ngày. uống vào lúc đi ngủ, chịu thuốc dễ hơn .



Sulindac

- Sulindac là "tiền thuốc" ("prodrug"): bản thân nó không có hoạt tính, vào cơ thể được chuyển hóa thành dẫn chất sulfur có hoạt tính sinh học mạnh, ức chế cyclooxygenase mạnh 500 lần hơn sulindac. Về cấu trúc hóa học, sulindac là indometacin đã được thay methoxy bằng fluor và thay clor bằng gốc methylsulinyl (CH₃SO -).
- Trong thực nghiệm, tác dụng dược lý của sulindac bằng một nửa indometacin; trong thực tế lâm sàng, tác dụng chống viêm và giảm đau của sulindac tương tự aspirin.



Trong cơ thể, sulindac bị 2 phản ứng sinh chuyển hoá chính: oxy hoá thành sulfon và rồi khử thuận nghịch thành Sulfid, là chất chuyển hoá có hoạt tính. Thời gian bán thải của sulindac là khoảng 7 giờ, nhưng thời gian bán thải của Sulfid dài tới 18 giờ. Vì vậy, tuy thời gian bán thải ngắn nhưng hiệu quả giảm đau của sulindac vẫn dài.

Thuốc được chỉ định chủ yếu cho viêm khớp dạng thấp, thoái hoá xương khớp và viêm cứng đốt sống. Một chỉ định mới của sulindac là polyp đại tràng di truyền, thuốc làm giảm được cả số lượng và cả kích cỡ của polyp.

Tỷ lệ và mức độ độc tính kém indometacin. Độc tính tiêu hóa khoảng 20 %, thường nhẹ.

Chế phẩm: Arthrocin, Artribid, Clinoril viên 150 và 200 mg; mỗi ngày uống 1-2 viên, liều tối đa 400 mg/ngày, là liều tương đương với 4g aspirin, 125mg indometacin.

1.3. Nhóm pyrazolon: Phenylbutazon (1949)

- Hiện chỉ còn dùng phenylbutazone. Các dẫn xuất khác như phenazon (Antipyrin), aminophenazon (Pyramidon), metazon (Analgin), oxy-phenbutazon không dùng nữa vì có nhiều độc tính và đã có nhiều thuốc khác thay thế.
- Phenylbutazon có tác dụng chống viêm tốt, đặc biệt là với viêm dính khớp, thời gian bán thải dài, trên 3 ngày.
- Với liều 600 mg, Phenylbutazon (hoặc dẫn chất chuyển hóa ở gan là gammahydroxyphenylbutazon) có tác dụng thải trừ acid uric do làm giảm tái hấp thu acid này ở ống lượn gần. Tác dụng tương tự như sulfinpirazon, làm giảm sốt và giảm viêm nhanh trong các cơn cấp tính của bệnh gout.
- Độc tính thường gặp và nặng: loét dạ dày dù dùng bằng đường tiêm, giữ natri gây phù, tăng huyết áp, phản ứng dị ứng, giảm bạch cầu, suy tuỷ.
- Chế phẩm và liều lượng: Phenylbutazon, Butazolidin, viên 50 và 100 mg. Uống từ liều thấp 100- 200 mg, tăng dần đến 400-600 mg tùy theo tình trạng bệnh và sự chịu thuốc của người bệnh. Mỗi đợt không quá 15 ngày, nghỉ 1 tuần, uống lại.
- Vì nhiều độc tính nên chỉ dùng phenylbutazon khi các thuốc khác tỏ ra kém tác dụng, và phải cân nhắc kỹ các khả năng tai biến cho bệnh nhân..



1.4. Nhóm acid enolic - Dẫn xuất oxicam: piroxicam và tenoxicam

Là nhóm thuốc giảm viêm mới, có nhiều ưu điểm:

- Tác dụng chống viêm mạnh vì ngoài tác dụng ức chế COX còn ức chế proteoglycanase và collagenase của mô sụn, liều điều trị chỉ bằng 1/6 so với các thuốc thế hệ trước. Tác dụng giảm đau xuất hiện nhanh, nửa giờ sau khi uống.
- Thời gian bán thải dài (2-3 ngày) cho phép dùng liều duy nhất trong 24 tiếng. Gắn vào protein huyết tương tới 99%. Tác dụng điều trị tối đa đạt được sau 2 tuần.
- Ít tan trong mỡ so với các thuốc NSAIDs khác cho nên dễ thấm vào mô bao khớp bị viêm, ít thấm vào các mô khác và vào thần kinh, giảm được nhiều tai biến. Các tai biến thường có tỷ lệ khoảng 20 %. Thường chỉ định trong các viêm mạn tính vì thời gian bán thải dài.

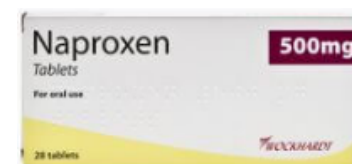
Chế phẩm và liều lượng:

- Piroxicam (Felden): 10-40 mg/ngày. Viên nang 10 mg, 20 mg; ống tiêm 20 mg/ml. Ức chế sinh tổng hợp PG tương đương indometacin. Tai biến tiêu hóa cao nên nhiều nước đã bỏ.
- Tenoxicam (Tilcotil): 20 mg/ngày. Viên nén 20 mg; ống tiêm 20 mg/ 2 ml. Liều dùng 20mg X 1 lần/ngày.
- Meloxicam (Mobic): viên nén 7,5 và 15 mg. Liều tối đa 15 mg/ngày. In vivo, Ức chế COX- 2 mạnh hơn COX- 1 chỉ 10 lần, nên không còn được coi là thuốc ức chế ưu tiên COX- 2 nữa



1.5. Nhóm dẫn xuất acid propionic

- Liều thấp có tác dụng giảm đau, liều cao hơn có tác dụng chống viêm.
- So với aspirin, indometacin và pirazolol các thuốc trong nhóm này có ít tác dụng phụ hơn, nhất là trên tiêu hóa, vì vậy được dùng nhiều trong trường hợp viêm khớp mạn tính. Các thuốc thường khác nhau về mức độ ức chế COX (ibuprofen, fenoprofen bằng aspirin, naproxen > 20 lần).
- Chế phẩm và liều lượng:
 - + Ibuprofen: viên 200-300-400mg. Uống 1.2-1.6 g/ngày.
 - + Naproxen: viên 250 mg. Uống 250 mg X 2 lần/ngày.
 - + Fenoprofen: viên 300-600 mg. Uống 600 X 4 lần/ngày.
 - + Ketoprofen: viên 50 mg. Uống 50 mg X 2-4 lần/ngày.
- Trong các thuốc NSAIDs, ketoprofen là thuốc có cả tác dụng giảm đau ngoại biên và trung ương do thuốc thấm qua được hàng rào máu-não và đạt được nồng độ tác dụng tại trung tâm nhận cảm & dẫn truyền đau ở tuỷ sống và trên tuỷ sống.
- Tại các trung tâm này, thuốc cũng ức chế COX, làm giảm tổng hợp PG, do đó làm giảm giải phóng các chất trung gian gây đau (chất p, glutamat).
- Do có cơ chế trung ương, ketoprofen có thể dùng theo đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 100-200 mg/ngày. Chỉ định cho giảm đau sau mổ, nhất là trong chỉnh hình và mổ đường niệu.



1.6. Nhóm dẫn xuất của acid phenylacetic

Đại diện duy nhất là diclofenac (Voltaren).

- Tác dụng ức chế COX mạnh hơn indometacin, naproxen và nhiều thuốc khác.
- Ngoài ra có thể còn làm giảm nồng độ acid arachidonic tự do trong bạch cầu do ngăn cản giải phóng hoặc thu hồi acid béo.
- Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nhưng chỉ 50% vào được tuần hoàn và bị chuyển hóa trong quá trình hấp thu, thời gian bán thải là 1 - 2 giờ, nhưng tích lũy ở dịch bao khớp nên tác dụng vẫn giữ được lâu.
- Chỉ định trong viêm khớp mạn tính. Còn dùng giảm đau trong viêm cơ, đau sau mô và đau do kinh nguyệt.
- Tác dụng phụ ít, chỉ khoảng 20%, có thể làm tăng aminotransferase gan gấp 3 lần nhưng hồi phục được.
- Chế phẩm và liều lượng: viên 50 - 100 mg. Uống 100 - 150 mg/ngày.



1.7. Nhóm dẫn xuất acid heteroarylacetic

Tolmetin

- Tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt tương tự aspirin nhưng dễ dung nạp hơn. Tác dụng phụ: 25- 40%, thường gặp đau thượng vị (15%), khó tiêu, buồn nôn, chóng mặt, mất ngủ.
- Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, thuốc được giữ lại trong bao hoạt dịch tối 8 giờ sau 1 liều duy nhất.
- Tác dụng chống viêm, giảm đau ở liều 0,8- 1 , 6 g/ngày. Liều tối đa là 2 g/ngày chia làm 3- 4 lần.

Ketorolac

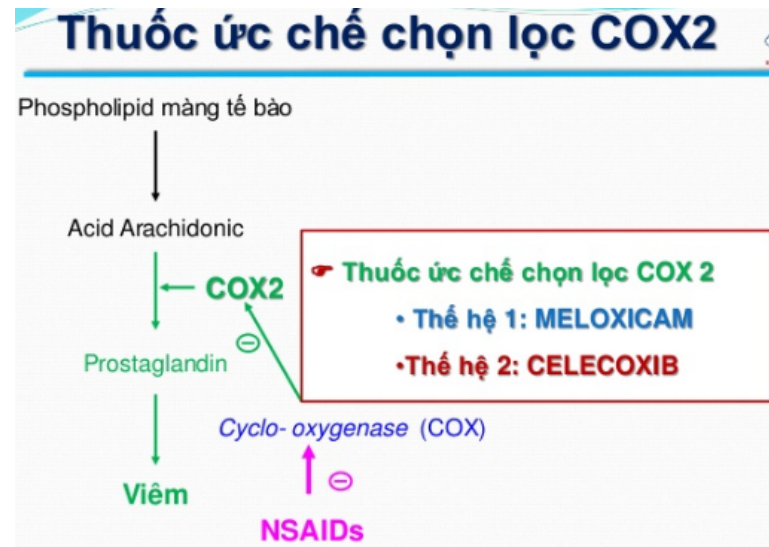
- Là thuốc có tác dụng giảm đau mạnh hơn chống viêm. Khác opioid, tác dụng giảm đau của ketorolac không gây quen thuốc và dấu hiệu cai thuốc, không ức chế trung tâm hô hấp. Có tác dụng chống viêm tại chỗ, dùng nhỏ mắt.
- Hấp thu nhanh qua đường uống, đạt nồng độ huyết tương tối đa sau 30- 50 phút, là một trong số ít thuốc NSAIDs có thể dùng đường tiêm.
- Tác dụng phụ gặp 2 lần placebo, thường là ngủ gà, chóng mặt, nhức đầu, khó tiêu, nôn, đau chỗ tiêm.
- Chỉ định để giảm đau ngắn hạn, dưới 5 ngày như đau sau mổ: tiêm bắp 30- 60 mg; tiêm tĩnh mạch 15-30mg và uống 5-30 mg.
- Không dùng cho đau trong sản khoa. Không dùng cho đau nhẹ và đau mạn tính.



2. Thuốc chống viêm không steroid loại ức chế chọn lọc COX- 2

Các thuốc loại này có những đặc điểm sau:

- Ức chế chọn lọc trên COX - 2 nên tác dụng chống viêm mạnh, vì ức chế COX- 1 yếu nên các tác dụng phụ về tiêu hóa, máu, thận, cơ hen... giảm đi rất rõ rệt, chỉ còn từ 0,1 - 1 %.
- Thời gian bán thải dài, khoảng 20 giờ cho nên chỉ cần uống mỗi ngày 1 lần.
- Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, dễ thấm vào các mô và dịch bao khớp nên có nồng độ cao trong mô viêm, chỉ định tốt cho viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp.
- Vì kết tập tiểu cầu phụ thuộc duy nhất vào COX-1, nên các thuốc nhóm này không dùng để dự phòng được nhồi máu cơ tim. vẫn cần dùng aspirin.
- Qua thực tế sử dụng, vẫn thấy có tác dụng phụ do ức chế COX-1 cho nên nhiều tác giả đề nghị không dùng từ ức chế "chọn lọc" mà nên thay bằng từ ức chế "ưu tiên" COX- 2 thì đúng hơn.



2.1 Nhóm coxib

2.1.1. Celecoxib (Celebrex)

- Thuốc ức chế COX-2 mạnh hơn COX- 1 từ 100 đến 400 lần.
- Hấp thu qua tiêu hoá. Gắn mạnh vào protein huyết tương.
- Liều thường dùng là 100 mg X 2 lần/ngày. Trong thấp khớp có thể tăng tới 200 mg X 2 lần/ngày. Thận trọng với người có bệnh mạch não, mạch vành.



2.1.2. Parecoxib (Dynastat)

- Parecoxib là tiền thuốc, vào cơ thể bị khử oxy và methyl hoá thành valdecoxib có hoạt tính.
- Đây là thuốc duy nhất thuộc nhóm coxib được dùng dưới dạng tiêm, thuận tiện cho giảm đau sau mổ khi người bệnh chưa thể uống thuốc được. Việt Nam chưa cho lưu hành.



2.1.3. Lumiracoxib

- Thuốc được hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh huyết tương sau 1-3 giờ. Là thuốc ức chế ưu tiên trên COX-2 mạnh nhất trong nhóm coxib hiện nay.
- Đến nay hầu hết các nước đã thu hồi..



2.1.4. Etoricoxib (Arcoxia)

- Thuốc được phép dùng ở trên 70 nước (trừ Mỹ) để điều trị viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp cấp dạng gout (acute gouty arthritis), đau cơ, đau sau mổ, đau kinh nguyệt.
- Liều thường dùng: uống 60-90 hoặc 120 mg/ngày/lần.



22. Nhóm acid indol acetic

Etodolac (Xem I.2).

2.3. Nhóm sulfonanilid

Nimesulid

- Là hợp chất của sulfonanilid
- Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn: khởi phát tác dụng nhanh sau uống 15 phút.
- Ngoài tác dụng ức chế COX-2, còn ức chế hoạt hoá bạch cầu trung tính làm giảm sản xuất cytokin có tác dụng chống oxy hoá và ức chế các enzym huỷ protid.
- Tác dụng không mong muốn: tiêu chảy, nôn, ngứa phát ban, chóng mặt, đắng miệng, suy gan.
- Liều dùng: viên nén 100mg, mỗi ngày uống 1 - 2 viên
- Không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.
-



3. Dẫn xuất para- aminophenol: acetaminophen

Paracetamol Là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin.

- Tác dụng

- Paracetamol có cường độ và thời gian tác dụng tương tự aspirin về giảm đau và hạ sốt. Không có tác dụng chống viêm nên không được xếp vào nhóm thuốc NSAIDs, tuy cơ chế tác dụng vẫn là ức chế COX - 1 và COX - 2 .
- Paracetamol không có tác dụng chống viêm do tại ổ viêm có nhiều peroxid, làm mất tác dụng ức chế COX, trong khi ở não nồng độ peroxid rất thấp (Marshall, 1987). Mặt khác acetaminophen không ức chế hoạt hóa bạch cầu trung tính như các NSAIDs khác (Abramson, 1989).
- Cơ chế giảm đau của paracetamol chưa hoàn toàn biết rõ, nhưng đã thấy ngoài cơ chế ngoại biên, thuốc còn có tác dụng giảm đau trung ương do thẩm nhanh được vào dịch não tủy, ức chế COX-1 , COX-2 và hoạt hoá hệ opioid nội sinh (Bjorkman,1994) tại tuỷ sống và não.

- Dược động học

- Paracetamol được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn qua đường uống, đạt đỉnh huyết tương sau 30- 90 phút, sinh khả dụng là 90 - 98%, hầu như không gắn vào protein huyết tương, chỉ với nồng độ độc cấp tính mới gắn khoảng 20- 50%.
- Chuyển hóa phần lớn ở gan và một phần nhỏ ở thận, cho các dẫn xuất glucuro- hợp 60% và sufo - hợp 35%, phản ứng liên hợp với cystein chỉ 3%
- Thải trừ qua thận. Thời gian bán thải khoảng 2 giờ.
-

- Độc tính

- Với liều điều trị thông thường hầu như không có tác dụng phụ, không gây tổn thương đường tiêu hóa, không gây mất thăng bằng kiềm toan, không gây rối loạn đông máu, không gây tai biến tim mạch và hô hấp, rất ít gặp phản ứng quá mẫn.
- Tuy nhiên, khi dùng liều cao (trên 10g), sau thời gian tiềm tàng 24 giờ, xuất hiện hoại tử tế bào gan, có thể tiến triển tới chết sau 5- 6 ngày.
- Liều độc\ người lớn uống một lần 5g; trẻ em uống một lần 100 mg/kg thể trọng.
- Các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm: thường không có triệu chứng trong 12 - 24 giờ đầu. Nếu liều cao, có thể gặp nôn, tiêu chảy, đau bụng, rối loạn tri giác và toan huyết do chuyển hóa. Ngày thứ hai đến thứ tư đau hạ sườn phải, gan to, vàng da thứ phát do hiện tượng tiêu hủy tế bào gan vùng trung tâm múi gan. Nặng hơn nữa là hôn mê gan do tăng amoniac máu, có thể kèm theo hạ đường huyết, toan huyết và các dấu hiệu chảy máu (đông máu rải rác nội mạc mạch và giảm tiểu cầu), dẫn tới hôn mê và có thể chết vào ngày thứ bảy.
- Tổn thương ống thận, thể hiện bằng viêm ống thận cấp trong vòng khoảng 24- 72 giờ. Cơ chế của tổn thương này là do tế bào thận có khả năng khử acetin của paracetamol để thành para aminophenol, độc với thận..
- Điều trị: không có phương pháp điều trị đặc hiệu. Rửa dạ dày trong 6 giờ đầu và uống than hoạt. Trung hòa chất chuyển hóa có tác dụng gây hại để giải độc cho gan: dùng N- acetyl- cystein (NAC) là chất tiền thân của glutathion có dưới 2 dạng: Mucomyst (uông) và Fluimucil (tiêm tĩnh mạch), dùng càng sớm càng tốt

- Liều lượng

- Liều uống thông thường: 350- 1000 mg/lần.
- Đặt hậu môn: 650 mg. Không dùng quá 4000 mg/ngày.
- Liều cho trẻ em: 40-480 mg/lần (hoặc 0 mg/kg). Không dùng quá 5 lần mỗi ngày.

- Các chế phẩm:

- Viên nén, viên nang, viên sủi: 80-150-300 và 500 mg.
- Gói chứa bột pha uống: 80 mg/ gói và 120 mg/ gói.
- Dung dịch uống cho trẻ em: 150 mg/5 ml- Lọ 90 ml.
- Dạng tiêm:
 - + Prodafalgan: lọ thuốc bột 1 g + dung môi. Pha ngay trước khi dùng, tiêm bắp sâu hoặc tiêm chậm tĩnh mạch trong vòng 2 phút. Liều dùng 1 - 2 g/ lần, cách 4-6 giờ. Không dùng quá 8 g/ ngày.
 - + Perfalgan: là dung dịch paracetamol tan hoàn toàn, ổn định, không bị thủy phân hay oxy hoá, dùng được ngay. Perfalgan lg có tương đương sinh học với 2g prodafalgan và có tác dụng giảm đau tương đương với ketorolac 30 mg, diclofenac 75 mg tiêm bắp, morphin 10 mg tiêm bắp. Liều dùng: lg X 2-4 lần/ ngày. Không dùng quá 4 g/ ngày. Phối hợp perfalgan và morphin trong giảm đau sau mổ sẽ làm giảm được 40-50% liều morphin do thuốc có tác dụng giảm đau trung ương theo cơ chế khác nhau, đồng thời làm giảm được tác dụng ức chế thần kinh trung ương của morphin.



TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Mai Phương Mai (2010). Dược lý học 1,2, NXB Y học.
2. Đào Văn Phan (2012). Các thuốc giảm đau - chống viêm, NXB Y học.
3. Đào Văn Phan (2006). Dược lý học lâm sàng, NXB Y học
4. Dược thư Quốc gia Việt Nam, 2017, NXB Y học
5. Goodman & Gilman's (2001)-(2006) and (2011). The pharmacological basis of therapeutics - 10th - 11th and 12th edition - McGraw - Hill "Morphine sulfate". The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 2 May 2015. Retrieved 1 June 2015.
6. MIMS annual VIETNAM - 1999/2000, 2001/ 2002, 2010.
7. Courtwright, David T (2017). Forces of habit drugs and the making of the modern world (1 ed.). Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
8. Clayton J. Mosher (2013). Drugs and Drug Policy: The Control of Consciousness Alteration. SAGE Publications. 2017.
9. Fisher, Gary L. (2009). Encyclopedia of substance abuse prevention, treatment, & recovery. Los Angeles: SAGE. p. 564. ISBN 978-1-4522-6601-5. Archived from the original on 8 September 2017.
10. Ronald Miller, Lars Eriksson, Lee Fleisher, Jeanine Wiener-Kronish, Neal Cohen, William Young (2014). Miller's Anesthesia, 2-Volume Set 8th Edition. Saunders.

QA TRẮC NGHIỆM NSAIDs: <https://forms.gle/iH8ZrvrENwbZjRch9>

