

OPIOIDS

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 Quân Y 17 QK 5, Bộ Quốc Phòng (1985 – 2005).**



MỤC TIÊU – Sau khi học bài này, sinh viên nắm được

1. Thuật ngữ, phân loại, các thụ thể opioid, Protein G & β -arrestins
2. Dược động, dược lực, bậc thang & nguyên tắc giảm đau
3. Opioids tổng hợp - Các thuốc chủ vận và đối vận
4. Nhiễm độc cấp, quen, cai opioid, 'dịch' ma túy & chế tài pháp luật

NỘI DUNG

Dược lý Opioid cơ bản

Tóm lược, lịch sử, thuật ngữ & phân loại

I. Thụ thể Opioid, Protein G & β -arrestins

Thụ thể Opioid

Protein G

β -arrestins

II. Dược động học

III. Tác dụng dược lực

A. CNS.

1. Giảm đau
2. Gây ngủ
3. Gây khoái cảm

B. Hô hấp.

C. Tim mạch.

D. Dạ dày ruột.

E. Nội tiết.

F. Hệ tiết niệu sinh dục.

G. Rau thai.

H. Mắt.

I. Tác dụng trung ương khác

IV. Phân loại. Bậc thang, nguyên tắc giảm đau

V. Áp dụng điều trị

Morphine

1. Chỉ định
2. Chống chỉ định

Opioid tổng hợp

1. Chủ vận hoàn toàn
2. Thuốc chủ vận từng phần:
3. Thuốc đối vận:

VI. Nhiễm độc cấp, quen, nghiện, dịch ma túy & các chế tài pháp luật.

DƯỢC LÝ OPIOID CƠ BẢN

Tóm lược:

- Opioid là một nhóm thuốc giảm đau trung ương. Có ba thụ thể opioid cổ điển (DOP, KOP và MOP), trong khi thụ thể NOP mới được coi là một nhánh không opioid của họ thụ thể opioid. Opioid có thể hoạt động tại các thụ thể này như chất chủ vận, chất đối kháng hoặc chất chủ vận một phần.
- Các chất chủ vận opioid liên kết với các thụ thể opioid và kích hoạt không chọn lọc hai con đường truyền tín hiệu nội bào: con đường protein G gây giảm đau..., trong khi con đường β -arrestin chịu trách nhiệm điều hòa các phản ứng liên quan đến protein G.

Lịch sử :

- Hơn 6000 năm trước đây, thuốc phiện đã được người Soma ở tây Á sử dụng. Từ 2000 năm trước CN, người Trung Quốc đã biết dùng thuốc phiện.
- Năm 1806 Sertürner đã phân lập được morphin, lấy theo tên Thần giấc mơ Morpheus của thần thoại Hy Lạp.
- Năm 1847, công thức hóa học của morphin đã được suy ra.
- Năm 1973, Pert và Snyder; Simon và Terenius chứng minh được là có các loại thụ thể (receptor) riêng của morphin.
- Năm 1975, Hughes và cs đã phân lập được peptid nội sinh có tác dụng giống morphin (enkephalin, dynorphin, endorphin).



Thuật ngữ:

- *Opiat*: là các dẫn xuất từ *opium* (thuốc phiện), gồm các sản phẩm thiên nhiên morphin, codein và nhiều chất bán tổng hợp cùng loại.
- *Opioid*: là chất có đặc điểm chức năng và dược lý giống *opiat* (không kể cấu trúc). Gồm tất cả các hợp chất có liên quan về tác dụng với *opium*.
- *Các peptid opioid nội sinh* (endogenous opioid peptides): là các peptid tự nhiên trong cơ thể gắn được vào các receptor opioid

Phân loại:

Phân loại opioid theo quy trình tổng hợp

- Morphin là chiết xuất của *P. somniferum*, có bốn ancaloit nguồn gốc tự nhiên (amin có nguồn gốc thực vật) được phân lập từ nó là: *morphin*, *codein*, *papaverine* và *thebaine*.
- Sau khi Sertürner phân lập morphin, các thao tác hóa học đối với các ancaloit thuốc phiện cơ bản này bắt đầu tạo ra một loạt các opioid bán tổng hợp hữu ích trong y học lâm sàng (như *diamorphine*, *dihydrocodeine*, *buprenorphine*, *nalbuphine*, *naloxone* và *oxycodone*).
- Trong thế kỷ 20, một số opioid tổng hợp cũng được sản xuất theo thiết kế hoặc tình cờ. Các hợp chất tổng hợp này có thể được chia thành bốn nhóm hóa học: dẫn xuất morphinan (*levorphanol*, *butorphanol*), dẫn xuất diphenylheptan (*methadone*, *propoxyphen*), dẫn xuất benzomorphan (*pentazocine*, *phenazocine*) và dẫn xuất phenylpiperidine (*pethidine*).

Các hợp chất tự nhiên	Hợp chất bán tổng hợp	Hợp chất tổng hợp
Morphine	Diamorphine (heroin)	Pethidine
Codeine	Dihydromorphone	Fentanyl
Thebaine	Buprenorphine	Methadone
Papaverine	Oxycodone	Alfentanil
		Remifentanil
		Tapentadol

Phân loại theo tác dụng của opioid tại các thụ thể opioid

- Theo cách này, opioid có thể được coi là chất chủ vận, chất chủ vận một phần và chất đối kháng.
- Các chất chủ vận tương tác với một thụ thể để tạo ra phản ứng tối đa từ thụ thể đó (giảm đau sau khi dùng morphin là một ví dụ).
- Các chất chủ vận một phần liên kết với các thụ thể nhưng chỉ tạo ra một phản ứng chức năng một phần bất kể liều thuốc được sử dụng (buprenorphine).
- Ngược lại, chất đối kháng gắn với thụ thể nhưng không tạo ra đáp ứng chức năng, đồng thời ngăn cản chất chủ vận gắn với thụ thể đó (naloxone).

I. Các thụ thể OPIOID, GPCRs & β -Arrestins

1. Các thụ thể OPIOID (opioid receptors)

- + Về mặt cổ điển, có ba thụ thể opioid. Các thụ thể này là tất cả các thụ thể liên kết với protein G, và ban đầu được đặt tên là mu, delta và kappa.
- + Năm 1996, Liên minh Dược phẩm Quốc tế (IUPHAR) đã đổi tên các thụ thể OP1 (thụ thể delta), OP2 (thụ thể kappa) và OP3 (thụ thể mu).
- + Năm 2000, danh pháp này một lần nữa được đổi thành DOP, KOP và MOP
- + Tuy nhiên, hiện nay, do các tài liệu rộng rãi trước đây sử dụng danh pháp tiếng Hy Lạp cho các thụ thể opioid (δ , κ và μ), IUPHAR khuyến nghị sử dụng phân loại này và phân loại DOP, KOP và MOP của năm 2000.
- + Các thụ thể opioid cổ điển được phân bố rộng rãi trong hệ thống thần kinh trung ương và ở mức độ thấp hơn, ở khắp vùng ngoại vi, chiếm các vị trí trong ống dẫn tinh, khớp gối, đường tiêu hóa, tim và hệ thống miễn dịch, một số nơi khác.

Những thay đổi trong phân loại các thụ thể opioid cổ điển theo thời gian.

Nhân bản trước	Đăng nhân bản	IUPHAR 1996	IUPHAR 2000
δ	DOR	OP1	DOP
κ	KOR	OP2	KOP
μ	MOR	OP3	MOP

Cấu trúc phân tử của các thụ thể opioid theo phân loại cổ điển

A. MU receptor (MOP sau này).

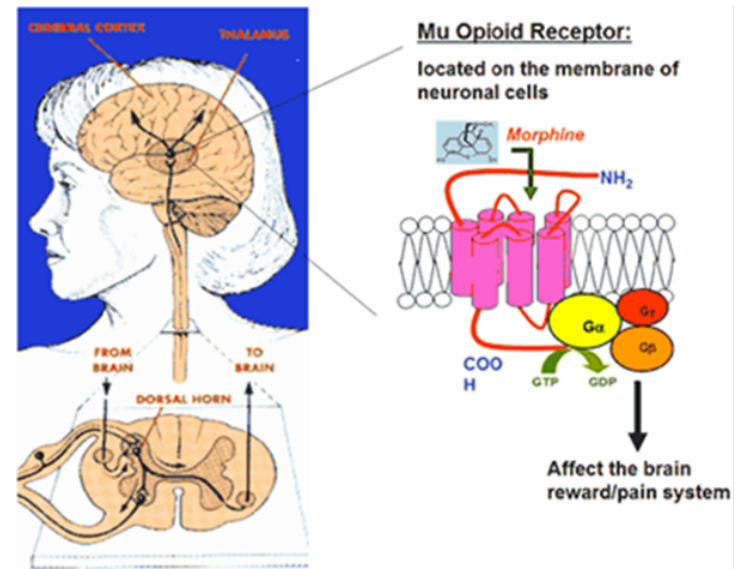
- Lúc đầu thấy có ái lực gắn mạnh với morphin nên đặt tên là mui (μ) (chữ đầu của morphin). Nhiều opioid nội sinh có ái lực cao với receptor μ . như β endorphin, dynorphin A, enkephalin.
- Tác dụng: giảm đau (ở tuỷ sống là μ_2 , trên tuỷ sống là μ_1), ức chế hô hấp (μ_2), táo bón do làm giảm nhu động ruột (μ_2), co đồng tử và sáng khoái

1. μ -1.

- Tác dụng chính của thụ thể này là giảm đau, nhưng còn gây thu hẹp đồng tử, nôn/mửa, tiểu không cầm, ngứa.
- Dạng nội sinh là enkephalins.

2. μ -2.

- Giảm hô hấp, phờn phơ, an thần, chậm nhịp & phụ thuộc là do thụ thể này.



B. Delta δ (DOP ?).

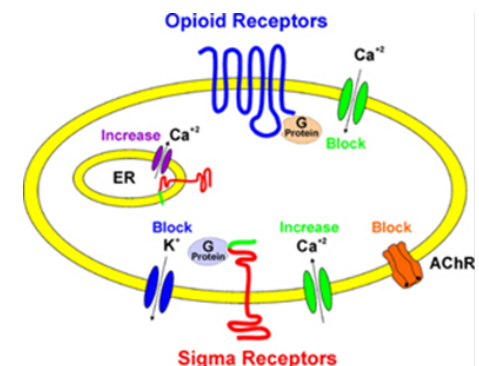
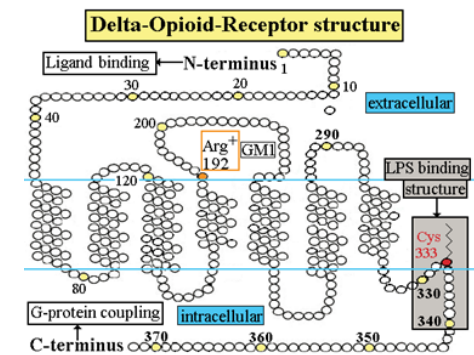
- Opioid nội sinh của receptor δ là endorphin.
- Tác dụng: giảm đau (ở tuỷ sống là $\delta 2$, mạnh hơn trên tuỷ sống). Các tác dụng khác còn chưa được rõ
- Tương tác với thụ thể mu trong giảm hô hấp, chậm nhịp, sáng khoái, quen

C. Kappa κ (KOP sau này).

- Dynorphin A là opioid nội sinh của K.
- Tác dụng: giảm đau (ở tuỷ sống là K1; trên tuỷ sống là K2). Vai trò của K2 còn chưa rõ, về tâm lý, không gây sáng khoái như μ mà gây hiệu quả bồn chồn, giống loạn tâm thần, mất định hướng, mất nhân cách. Giảm đau, an thần, khó chịu, tác dụng tâm thần là sản phẩm của thụ thể này.
- Các chất đồng vận kappa nguyên chất không làm giảm hô hấp.

D. Sigma Σ (?).

Trạng thái khó chịu, tăng trương lực, nhịp tim nhanh, thở nhanh, giãn đồng tử là tác dụng nguyên phát của thụ thể này.



- Ngay sau khi phát hiện ra các thụ thể opioid, một loạt các phối tử nội sinh hoạt động tại các thụ thể đã được phát hiện. (Phối tử - ligand: là các chất truyền tin hóa học (chemical signal) được tiết ra từ các tế bào truyền tín hiệu (signaling cells). Phối tử có thể là các chất hóa học, acid amin, protein, lipid, các hormone, các chất dẫn truyền TK, thuốc).
- Ba tiền chất pro-hormone cung cấp các hợp chất mẹ mà từ đó các phối tử nội sinh này được hình thành:
 - Proenkephalin bị phân cắt để tạo thành met-enkephalin và leu-enkephalin, chúng liên kết với thụ thể DOP.
 - Dynorphin A và B có nguồn gốc từ prodynorphin và là chất chủ vận tại thụ thể KOP.
 - Pro-opiomelanocortin (POMC) là hợp chất gốc của β -endorphin, một chất chủ vận tại thụ thể MOP, mặc dù nó có khả năng thể hiện hoạt động chủ vận ở cả ba thụ thể opioid cổ điển. Hai peptit nội sinh khác hoạt động như chất chủ vận tại thụ thể MOP, endomorphin 1 và 2, nhưng chưa có tiền chất nào được xác định. Có sự trao đổi chéo đáng kể giữa các chất chủ vận nội sinh và ba cơ quan thụ cảm cổ điển.
- Năm 1994, một thụ thể thứ tư giống như opioid nội sinh kết hợp với protein G được tìm thấy, và sau đó được đặt tên là thụ thể nociceptin (NOP). Người ta đã phân lập được chất phối tử nội sinh của nó, nociceptin / OFQ. Phối tử nội sinh này có nguồn gốc tương tự từ hợp chất tiền chất là polypeptide pre-pro-nociceptin. Mặc dù hệ thống N / OFQ / NOP không liên kết với naloxone, cũng như tác dụng của nó không bị naloxone đảo ngược, nhưng nó là hệ thống thụ thể kết hợp với protein G có điểm tương đồng rõ rệt với trình tự axit amin đã biết của các thụ thể opioid cổ điển. Nó đã được phân loại là thụ thể opioid thứ tư; tuy nhiên, do không đáp ứng với chất đối kháng opioid cổ điển (naloxone) IUPHAR coi thụ thể NOP là một nhánh không opioid của họ thụ thể opioid.

Các thụ thể opioid và các phối tử nội sinh và tiền chất của chúng.

Receptor	Tiền thân	Peptit
DOP	Pro-enkephalin	[Met] -enkephalin
		[Leu] -enkephalin
KOP	Pro-dynorphin	Dynorphin-A
		Dynorphin-B
MOP	POMC	β -Endorphin
	không xác định	Endomorphin-1
		Endomorphin-2
NOP	Pre-pro-nociceptin	N / OFQ

- Trong thực hành lâm sàng, việc kích thích các thụ thể opioid khác nhau tạo ra một loạt các tác dụng, thường phụ thuộc vào vị trí của thụ thể, cùng với tác dụng giảm đau.
- Các chất chủ vận liên kết với các thụ thể MOP có thể gây giảm đau, nhưng cũng gây an thần, ức chế hô hấp, nhịp tim chậm, buồn nôn và nôn và giảm nhu động dạ dày.
- Kích hoạt các thụ thể DOP có thể gây giảm đau tủy sống và trên tủy sống và giảm nhu động dạ dày
- Trong khi kích thích thụ thể KOP có thể tạo ra giảm đau tủy sống, bài niệu và khó thở.
- Về mặt cột sống, thụ thể NOP (N / OFQ) có tác dụng giảm đau và tăng kali huyết, phụ thuộc vào nồng độ được sử dụng, và giảm dị ứng. Trên tủy sống, khi được sử dụng trong mạch máu, nó được cho là tạo ra tác dụng giảm đau chống cảm thụ thần kinh, do ức chế trương lực opioid nội sinh.

2. Các thụ thể kết hợp với protein G (G protein coupled receptors - GPCR)

- + Các thụ thể kết hợp với protein G (GPCR) là các protein màng tích hợp được tế bào sử dụng để chuyển đổi các tín hiệu ngoại bào thành các phản ứng nội bào, bao gồm các phản ứng với hormone, chất dẫn truyền thần kinh, cũng như các phản ứng với tín hiệu thị giác, khứu giác và vị giác.
- + Các thụ thể này tạo thành một siêu họ protein màng bao gồm năm họ riêng biệt trên cơ sở trình tự và sự tương đồng về cấu trúc của chúng: rhodopsin (họ A), secretin (họ B), glutamate (họ C), kết dính và Frizzled / Taste2 (2009).
- + Tất cả chúng đều có chung các mô-típ cấu trúc, trong đó bảy vòng xoắn xuyên màng (transmembrane - TM) được kết nối với ba vòng ngoại bào và ba vòng nội bào.
- + Truyền tín hiệu bằng GPCR là cơ bản cho hầu hết các quá trình sinh lý, bao gồm thị giác, khứu giác và vị giác đến các chức năng thần kinh, tim mạch, nội tiết và sinh sản, do đó, làm cho họ GPCR trở thành mục tiêu chính cho can thiệp điều trị.
- + GPCR là một mục tiêu quan trọng của thuốc và khoảng 34% tất cả các loại thuốc được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt nhắm vào 108 thành viên của gia đình này. Doanh số bán hàng toàn cầu cho các loại thuốc này ước tính là 180 tỷ đô la Mỹ vào năm 2018 .

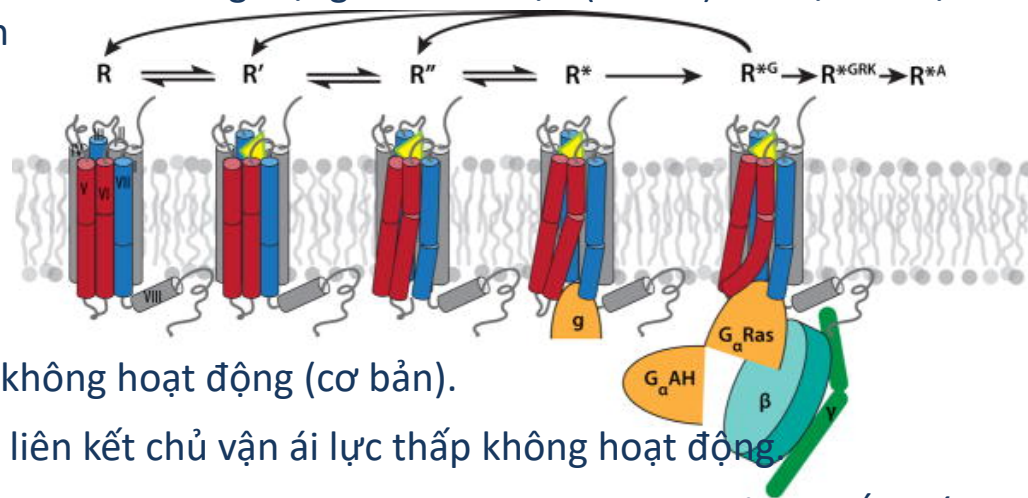


- + Việc xác định cấu trúc đầu tiên của phức hợp giữa thụ thể liên kết với protein G (GPCR) và trimer G-protein ($G\alpha\beta\gamma$) là vào năm 2011.

Kích thước chính xác của siêu họ GPCR vẫn chưa được biết, nhưng ít nhất 831 gen người khác nhau (hoặc ~ 4% của toàn bộ bộ gen mã hóa protein) đã được dự đoán để mã hóa chúng từ phân tích trình tự bộ gen. Mặc dù nhiều phương án phân loại đã được đề xuất, siêu họ được chia cổ điển thành ba lớp chính (A, B và C) mà không có sự tương đồng về trình tự được chia sẻ có thể phát hiện giữa các lớp.

- + Giải Nobel Hóa học 2012 đã được trao cho Brian Kobilka và Robert Lefkowitz vì công trình "quan trọng giúp hiểu được cách thức hoạt động của các thụ thể liên kết với protein G". Đã có ít nhất bảy giải Nobel khác được trao cho một số khía cạnh của tín hiệu qua trung gian protein G.
- + Tính đến năm 2012, hai trong số mười loại thuốc bán chạy nhất toàn cầu hoạt động bằng cách nhắm mục tiêu vào các thụ thể liên kết với protein G.

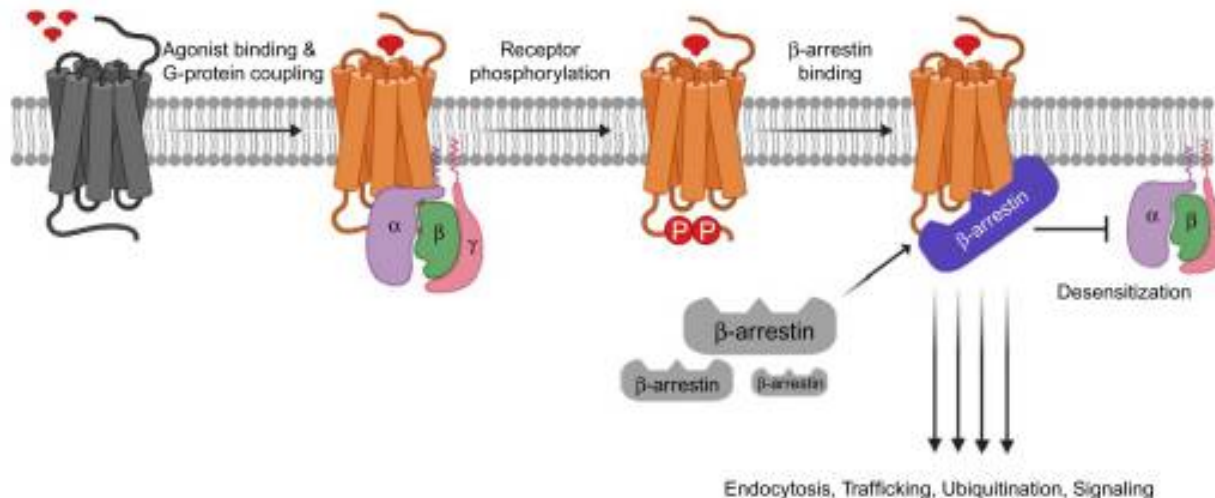
- Khung cấu trúc kích hoạt GPCR.
- + Vô số dữ liệu sinh hóa, lý sinh và cấu trúc cho thấy rằng hầu hết các GPCR tồn tại ở trạng thái cân bằng động giữa trạng thái không hoạt động (R, R') và trạng thái hoạt động (R'', R^*), có thể được chuyển đổi thêm sang trạng thái tín hiệu (R^*G) với sự có mặt của protein G biến dị, như hình



- + R đại diện cho trạng thái không hoạt động (cơ bản).
- + R' đại diện cho trạng thái liên kết chủ vận ái lực thấp không hoạt động.
- + R'' đại diện cho (các) trạng thái được kích hoạt, được đặc trưng bởi sự sắp xếp lại toàn cầu đáng kể của các vòng xoắn và các công tắc vi mạch chuỗi bên ở phía bên trong tế bào để lộ ra, ít nhất một phần, kẽ hở liên kết protein G.
- + R^* đại diện cho các chất nền đã được kích hoạt với sự chèn ban đầu của chuỗi xoắn α ở đầu C của protein G (hoặc g bắt chước thay thế của nó) vào kẽ hở nội bào (IC).
- + Cuối cùng, R^*G là một cấu trúc tín hiệu protein G riêng biệt của một thụ thể, có thể đạt được khi có sự tham gia và hoạt hóa đầy đủ của phức hợp GPCR- $G\alpha\beta\gamma$.
- + Các trạng thái hoạt động khác biệt về mặt cấu trúc khác (không được mô tả) cũng có thể tồn tại, ví dụ như liên kết GPCR với kinase thụ thể protein G (R^*GRK) và với β -arrestin (R^*A).

3. Cấu trúc và chức năng của β -arrestins

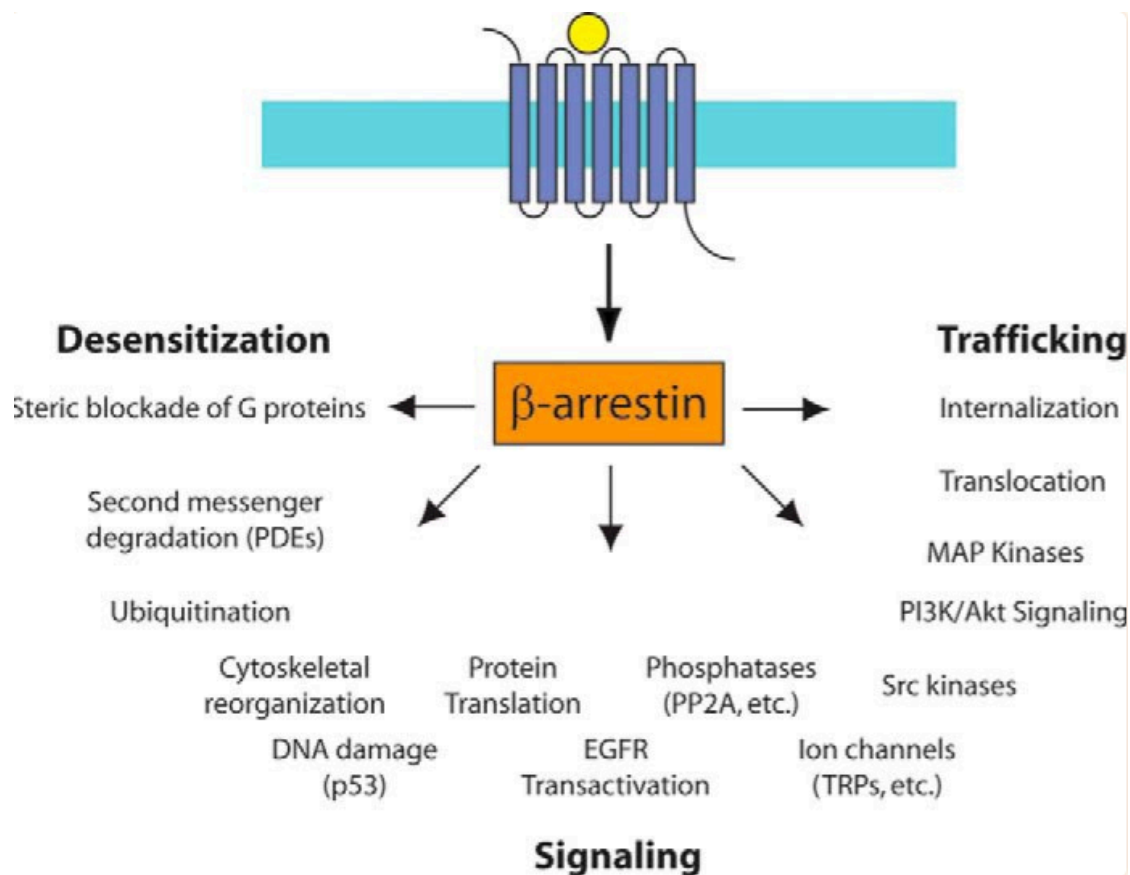
- β -Arrestins (β arrestins) ban đầu được xác định là các protein ngăn chặn sự kết hợp 7TMR để tạo ra các protein G dị dưỡng và do đó tạo ra sự giải mẫn cảm của thụ thể.
- Trong mô hình cổ điển về tín hiệu và điều hòa GPCR, các β arrestins được sử dụng như một trong những cơ chế chính để chấm dứt sự kết hợp protein G dị dưỡng với các GPCR liên kết chủ vận thông qua cơ chế dựa trên cản trở chỉ đạo, chúng trực tiếp hoặc gián tiếp điều chỉnh hạ nguồn của GPCR



- Một biểu diễn giản đồ cho thấy vai trò nhiều mặt của β -arrestins trong việc điều chỉnh và báo hiệu GPCR. Kích thích chủ vận dẫn đến sự thay đổi cấu trúc trong GPCR, sau đó là sự tương tác và hoạt hóa của các protein G biến dị. Sau đó, GPCRs được phosphoryl hóa bởi GPCR kinase (GRK), tạo điều kiện thuận lợi cho việc liên kết các β -arrestins. Tương tác GPCR- β -arrestin một mặt chấm dứt sự tiếp hợp thêm protein G thông qua cơ chế cản trở steric trong khi mặt khác, nó khởi động quá trình nội hóa thụ thể và truyền tín hiệu qua trung gian β -arrestin.

- Để phản ứng với một kích thích, GPCRs kích hoạt các protein G dị hóa. Để tắt phản ứng này, hoặc thích ứng với một kích thích dai dẳng, các thụ thể hoạt động cần được giải miễn cảm.
- Bước đầu tiên trong quá trình giải miễn cảm là quá trình phosphoryl hóa thụ thể bằng một lớp serine / threonine kinase được gọi là kinase thụ thể kết hợp với protein G (GRK). Quá trình phosphoryl hóa GRK đặc biệt chuẩn bị cho thụ thể được kích hoạt để liên kết với arrestin.
- β arrestin liên kết với thụ thể ngăn chặn thêm tín hiệu qua trung gian protein G và nhắm mục tiêu các thụ thể để nội hóa, và chuyển hướng tín hiệu sang các con đường thay thế không phụ thuộc vào protein G, chẳng hạn như tín hiệu β -arrestin.
- Cơ chế $\sim \beta$ arrestin ngăn chặn sự kết hợp GPCR với protein G theo hai cách:
 - + Đầu tiên, arrestin liên kết với mặt tế bào chất của thụ thể làm tắc vị trí liên kết đối với protein G dị hóa, ngăn cản sự hoạt hóa của nó (giải miễn cảm).
 - + Thứ hai, arrestin liên kết thụ thể với các phần tử của bộ máy nội hóa, clathrin và bộ điều hợp clathrin AP2, giúp thúc đẩy quá trình nội hóa thụ thể thông qua các hố được phủ và vận chuyển tiếp theo đến các khoang bên trong, được gọi là nội tạng. Sau đó, thụ thể có thể được hướng đến các ngăn phân hủy (lysosome) hoặc được tái chế trở lại màng sinh chất, nơi nó có thể phát tín hiệu một lần nữa.

- Giờ đây, các nghiên cứu mới cho rằng các β arrests điều chỉnh một loạt các quá trình tế bào bao gồm truyền tín hiệu MAPK, truyền thụ thể, vận chuyển thụ thể và điều hòa phiên mã ngoài các vai trò kinh điển của giải mẫn cảm và nội hóa GPCR. Những nghiên cứu này đã tiết lộ phổ hiện tại của các quá trình tế bào qua trung gian β arr ở hạ nguồn của GPCR ~ β arrests điều chỉnh một loạt các con đường xuống phía dưới của GPCR như *PDE* - phosphodiesterase; *EGFR* - thụ thể EGF; *PP2A* - protein phosphatase 2A; *TRP* - điện thế thụ thể thoáng qua ... :



II. TÁC DỤNG DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA OPIOIDS

1. Dược động học morphin :

Thời gian loại bỏ đối với morphin sau khi tiêm bolus là khoảng 1,7-4,5 giờ. Thời gian khởi động sau bolus tương đối chậm (15-30 phút) vì:

- Morphine thể hiện độ hòa tan lipid tương đối thấp khoảng 2,5% so với fentanyl (Sublimaze)
- Ở pH sinh lý, morphine, một bazơ yếu với pKa khoảng 8,0, chủ yếu được ion hóa. Dạng ion hóa không ủng hộ việc đi qua màng lipid; theo đó, chỉ có khoảng 10% - 20% phân tử không bị ion hóa qua màng và có tác dụng.
- Độ thanh thải tương đối cao (15-40 ml / kg / phút) có liên quan đến cơ chế thanh thải ngoài cơ thể, rất có thể chủ yếu là thận.



2. Dược động học Fentanyl (Sublimaze) :

- Fentanyl (Sublimaze) hòa tan lipid hơn đáng kể, và có tác dụng nhanh hơn so với morphin (fentanyl cũng là một bazơ yếu và ở pH sinh lý chỉ có khoảng 10% phân tử không bị ion hóa).
- Độ thanh thải khoảng 10-20 ml / kg / phút phù hợp với cơ chế gan nguyên phát.

- Thời gian tác động ngắn của Fentanyl sau khi tiêm bolus được giải thích do sự phân phối lại nhanh chóng từ não sang các khoang khác như cơ xương và mỡ.
- Tuy nhiên, nếu fentanyl được sử dụng bằng cách truyền IV liên tục hoặc nhiều liều IV, các khoang không CNS khác sẽ bão hòa, và fentanyl còn lại từ CNS sẽ góp phần vào trầm cảm sau phẫu thuật.

3. Dược động học Sufentanil (Sufenta):

- Sufentanil (Sufenta), cũng tương tự như fentanyl, dược động học được thể hiện tốt nhất bằng mô hình đa ngăn (3 ngăn).
- IV bolus sufentanil có tác dụng khởi phát nhanh, tương tự như fentanyl, với sự phân phối lại nhanh chóng dẫn đến thời gian tác dụng tương đối ngắn.
- Thời gian tồn tại là khoảng 2,7 giờ và có liên quan đến độ thanh thải cao (khoảng 13 ml / kg / phút) chủ yếu phụ thuộc vào lưu lượng máu của gan.
- Thời gian tác động có phần ngắn hơn so với fentanyl mặc dù sufentanil mạnh hơn khoảng 5-10 lần.
- Hiệu lực sufentanil tăng so với fentanyl có lẽ liên quan đến một phần nào đó khả năng hòa tan lipid lớn hơn và ái lực với thụ thể cao hơn. Ái lực của thụ thể cao hơn có nghĩa là để đạt được tỷ lệ phần trăm nhất định của thụ thể, cần phải có nồng độ thuốc thấp hơn.



- Sufentanil, là một bazơ yếu với pKa khoảng 8, cho thấy ở pH sinh lý, khoảng 20 phần trăm các phân tử sufentanil không bị ion hóa, và do đó có thể dễ dàng đi qua màng lipid hai lớp.
- Sự giảm nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ phụ thuộc vào cả phân phối lại cho các khoang ngoại vi (không phải não) và chuyển hóa.
- Sufentanil có thể gây ức chế hô hấp và nhịp tim chậm đáng kể so với fentanyl.
- Sufentanil được dùng với liều lượng lớn và đặc biệt nếu dùng nhanh, có thể gây ra tình trạng cứng cơ xương hô hấp đáng kể làm ảnh hưởng kỹ năng thông khí của Bs GM...

4. Dược động học Alfentanil (Alfenta):

- Alfentanil ngược lại với sufentanil và fentanyl ở giá trị pKa trên pH sinh lý, pKa của alfentanil là thấp hơn (6,5).
- Do đó, ở pH sinh lý, hầu hết các phân tử alfentanil đã mất hydro chuẩn độ và không bị ion hóa, tức là không tích điện.
- Vì dạng không tích điện dễ dàng đi qua lõi màng lipophilic và cho tỷ lệ cung cấp cao hướng vào não, không có gì đáng ngạc nhiên khi alfentanil sau khi tiêm tĩnh mạch cân bằng nhanh với các vị trí đích của não trong khoảng 1,5 phút.
- Thời gian tác động ngắn xảy ra là kết quả của sự phân phối lại nhanh chóng từ não đến các khoang khác.



- Thời gian tác dụng ngắn ở mức độ này làm cho alfentanil rất phù hợp để chặn phản ứng sinh lý đối với một can thiệp ngắn, đơn giản như đặt nội khí quản...
- Dựa trên dược động học của alfentanil, chế độ sau đây là một ví dụ về cách alfentanil có thể được sử dụng trong gây mê. Khởi mê: tiêm tĩnh mạch 150-300 mcg / kg. Duy trì: truyền alfentanil liên tục (0.5 - 1.5 mcg / kg / phút, IV) cùng với thuốc mê hít.

5. Dược động học Remifentanil (Ultiva):

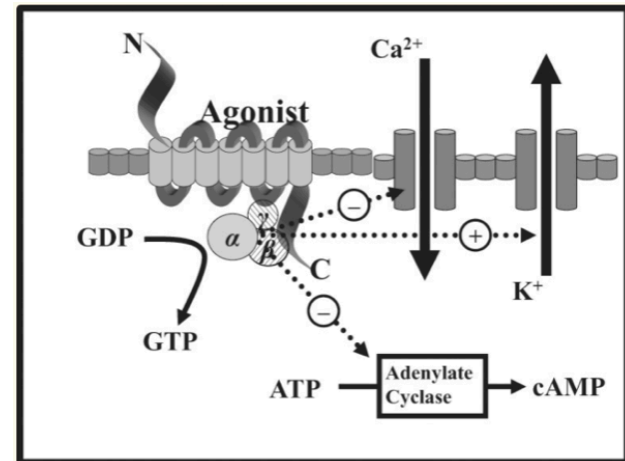
- Remifentanil (Ultiva) là duy nhất trong số các opioid được sử dụng trong gây mê IV chủ yếu vì tính miễn cảm với quá trình thủy phân este, nó có phần ít hòa tan hơn các opioid khác, là yếu tố góp phần vào sự khởi đầu nhanh chóng, thời gian duy trì tác dụng khoảng bốn phút và không phụ thuộc vào thời gian tiêm truyền.
- Nhờ đặc điểm dược động học của Remifentanil (Ultiva) dẫn đến ứng dụng lâm sàng quan trọng: (1) Hoạt tính dược lý rất ngắn và chính xác thời gian cho phép chuẩn độ liều lượng cẩn thận để có hiệu lực. (2) Thuốc không tích lũy (Tích lũy là một mối quan tâm điển hình sau khi sử dụng nhiều loại thuốc khác). (3) Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục, phục hồi nhanh chóng hạn chế khả năng suy hô hấp sau phẫu thuật hoặc các biến chứng khác.



III. TÁC DỤNG DƯỢC LỰC HỌC CỦA OPIOIDS

- Cơ chế hoạt động:

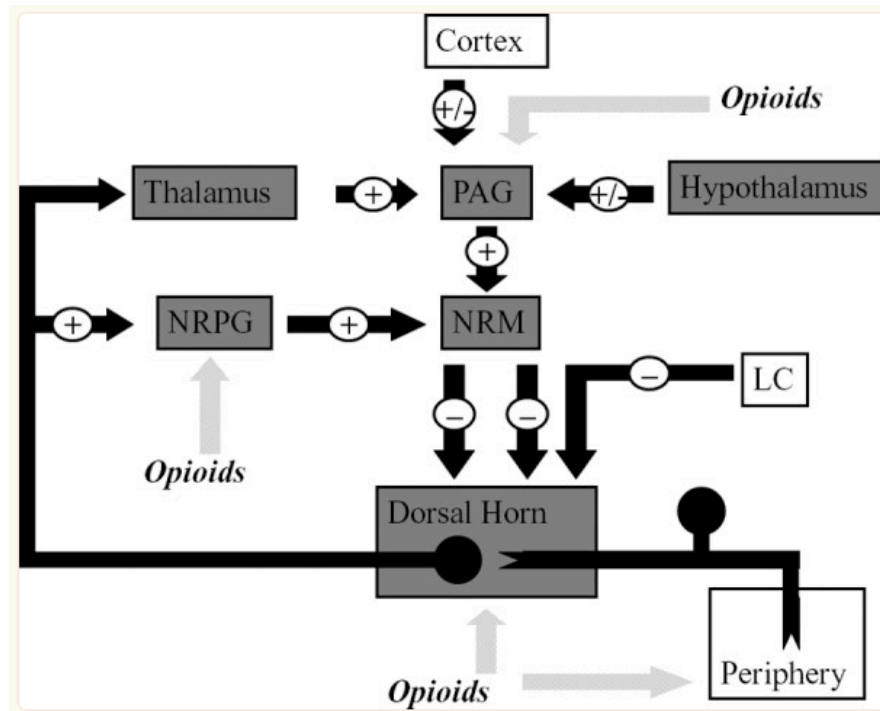
- Chất chủ vận opioid liên kết với thụ thể protein G (GPCRs) trên phần xuyên màng của thụ thể khiến tiểu đơn vị α của protein G trao đổi phân tử guanosine diphosphate (GDP) liên kết với guanosine triphosphate nội bào (GTP). Sau đó, điều này cho phép phức hợp α -GTP phân ly khỏi phức hợp $\beta\gamma$. Cả hai phức hợp này (α -GTP và $\beta\gamma$) sau đó đều tự do tương tác với các protein đích.
- Trong trường hợp chất chủ vận opioid cổ điển liên kết với thụ thể G-protein của nó, dẫn đến việc ức chế adenylyl cyclase. Điều này đến lượt mình lại làm giảm mức adenosine monophosphate (cAMP) trong tế bào. Ngoài ra, các phức chất này tương tác với một số kênh ion, tạo ra sự hoạt hóa độ dẫn điện của kali và ức chế độ dẫn điện của canxi.
- Ở một số loại tế bào, việc kích hoạt các thụ thể opioid cũng có thể dẫn đến việc tăng nồng độ canxi nội bào một cách nghịch lý..
- Ảnh hưởng thực của những thay đổi này là giảm cAMP nội bào, giảm giải phóng chất dẫn truyền thần kinh & ức chế hoạt động của tế bào thần kinh.



A. Các tác dụng trên hệ TKTW (CNS) của opioid

1. Tác dụng giảm đau qua trung gian opioid

- Các thụ thể opioid được phân bố khắp hệ thống thần kinh trung ương và trong mô ngoại vi có nguồn gốc thần kinh và không thần kinh.
- Ở trung tâm, nhân xám trung tâm (periaqueductal grey - PAG), vùng locus ceruleus (LC) và nhân lưới (nucleus reticularis paragigantocellularis - NRPG) cho thấy nồng độ cao của các thụ thể opioid và các thụ thể opioid cũng có trong chất gelatinosa của sừng lưng tuỷ sống (the substantia gelatinosa of the dorsal horn).
- *Trong hệ thống thần kinh trung ương, sự kích hoạt các thụ thể MOP ở não giữa được cho là cơ chế chính của việc giảm đau do opioid gây ra.*
- Ở đây, các chất chủ vận MOP hoạt động bằng cách gián tiếp kích thích các con đường ức chế giảm dần hoạt động lên nhân xám trung tâm (PAG) và nhân lưới (NRPG) với tác dụng thực sự là kích hoạt các tế bào thần kinh ức chế giảm dần. Điều này dẫn đến lưu lượng dẫn truyền thần kinh lớn hơn qua nhân raphe magnus (NRM), tăng kích thích các tế bào thần kinh chứa 5-hydroxytryptamine và enkephalin kết nối trực tiếp với chất gelatinosa của sừng lưng tuỷ sống. Do đó, điều này dẫn đến việc giảm sự truyền cảm giác từ ngoại vi đến đồi thị. Chuỗi sự kiện và cơ chế tế bào này tạo ra phần lớn tác dụng giảm đau thường thấy sau khi dùng thuốc chủ vận MOP.



Hình này cho thấy sơ đồ các con đường ức chế giảm đau.

- + Các khu vực được tô màu xám cho thấy sự biểu hiện cao của các thụ thể opioid và các phối tử nội sinh của chúng.
- + Các chất chủ vận MOP tạo ra tác dụng giảm đau bằng cách gián tiếp làm tăng dẫn truyền thần kinh thông qua con đường giảm đau tại NRPG và PAG, hoặc bằng cách ức chế trực tiếp các yếu tố kích thích cảm giác ở ngoại vi.
- + Các chất chủ vận MOP hoạt động tại NRM để gián tiếp ức chế sự lan truyền đau đến cột sống và ngoài ra, làm giảm đau sự nhận biết ở cột sống. PAG = nhân xám trung tâm; NRPG = nhân lưới; NRM = nhân raphe magnus; LC = vùng locus ceruleus..

Ngoài tác dụng giảm đau, thoát động tại các thụ thể opioid cũng gây ra nhiều tác dụng phụ thường thấy khi sử dụng chúng:

2. Tác dụng gây ngủ

Tác dụng an thần gây ngủ của opioid chỉ rõ khi dùng liều thấp hơn liều giảm đau và chỉ rõ ở người cao tuổi.

Thuốc ít gây buồn ngủ ở người trẻ tuổi.

Ngược lại có nhiều trường hợp lại thấy bồn chồn, bứt rứt, thậm chí nếu dùng liều cao cho trẻ em có thể gây co giật

3. Tác dụng gây khoái cảm

- Morphin là thuốc giảm đau mạnh, đồng thời làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau, làm mất mọi lo lắng, bồn chồn căng thẳng, người dùng cảm thấy thanh thản, thư giãn, sảng khoái, thậm chí có những giấc mơ đẹp. Vì vậy, thuốc dễ gây nghiện
- Với liều điều trị, opioid tạo ra một cảm giác lâng lâng, khoái cảm, lạc quan, yêu đời, nhìn màu sắc thấy đẹp, nghe tiếng động thấy dễ chịu
- Mất cảm giác đói.
- Hết buồn rầu sợ hãi.

B. Tác dụng trên hô hấp

- Liều thấp gây kích thích hô hấp. Liều cao hơn thì ức chế hô hấp - các opioid tác dụng trên receptor μ_2 ở hành tủy, làm trung tâm này giảm nhạy cảm với tác dụng kích thích của CO₂ nên cả tần số và biên độ hô hấp đều giảm gây thở chậm và sâu, thở kiểu Cheyne-Stokes hoặc làm liệt hoàn toàn hô hấp.
- Khi nhiễm độc, nếu chỉ cho thở O₂ ở nồng độ cao có thể gây ngừng thở, Tình trạng ức chế hô hấp làm CO₂ trong máu tăng dẫn đến nhiễm toan hô hấp và giảm bão hòa O₂ máu não làm giãn mạch não và gây tăng áp lực sọ não.
- Trẻ em dưới 5 tuổi, hàng rào máu-não chưa trưởng thành, người có tổn thương hàng rào máu-não, người cao tuổi: morphin dễ thấm vào thần kinh trung ương, ức chế mạnh trung tâm hô hấp..
- Morphine còn gây ức chế trung khu ho... tác dụng làm co phế quản được tăng cường bởi thuốc phong tỏa β (như propranolol).
- Những người có tổn thương chức phận hô hấp (khí thũng phổi, tật gù vẹo, béo bệu, các bệnh phổi như hen) cần thận trọng khi dùng opioid vì thuốc ức chế trung tâm hô hấp sẽ làm mất cơ chế bù trừ sinh lý).
- Morphine và các opioid đều bị chuyển hoá ở gan. Những người có suy gan, suy thận sẽ dễ bị tích lũy thuốc gây suy hô hấp nặng sau khi dùng...

C. Tim:

- Chậm nhịp (kích thích nhân phế vị trong hành tuỷ); mạch nhanh nếu dùng meperidine;
- Giảm tiểu động mạch & tĩnh mạch (giảm huyết áp tư thế); giải phóng histamine (morphine & meperidine); suy giảm tim (meperidine).
- Liều cao làm hạ huyết áp do ức chế trung khu vận mạch, nhưng liều điều trị thì không ảnh hưởng.
- Gây giãn mạch da (mặt, cổ, nửa thân trên trở nên đỏ) và ngứa. Một phần cơ chế của tác dụng này là do opioid làm giải phóng histamin

D. Dạ dày ruột:

- Trên cơ trơn: do hoạt hóa thụ thể μ của ống tiêu hóa nên Morphin làm tăng trương lực cơ gây co các cơ thắt như: cơ oddi, cơ vòng môn vị, cơ thắt hồi manh tràng, cơ thắt hậu môn, cơ vòng bàng quang... nên gây táo bón gặp trong 100% trường hợp do giảm nhu động và giảm bài tiết dịch ruột. Vì vậy khi dùng morphine phải phối hợp với atropin để giãn cơ.
- Buồn nôn và nôn ngay từ liều đầu: 30- 60% do kích thích trung tâm nôn ở sán não thất thứ tư. Có thể dự phòng bằng thuốc an thần kinh liều thấp như haloperidol uống 0,5- 1 mg. Những người không thấy có tác dụng này, khi dùng morphin dễ bị nghiện hơn

E. Nội tiết.

- Tăng tiết Histamine. Ngay tại vùng dưới đồi, opioid ức chế giải phóng GnRH (Gonadotropin - releasing hormone) và CRF (corticotropin - releasing factor). Vì vậy, làm giảm LH, FSH, ACTH và β endorphin. Vì thế có thể ngăn chặn các kích ứng do phẫu thuật ở liều cao (Gây mê ANS).
- Kích thích receptor μ làm tăng tiết ADH, trong khi chất chủ vận của receptor K lại làm giảm tiết ADH, gây lợi niệu.

F. Hệ tiết niệu sinh dục.

- Tăng trương lực cơ vòng niệu quản & bàng quang, có thể gây khó đi tiểu, bí đái (có thể làm đảo ngược với atropine).
- Làm giảm tiết dịch, giảm tiết niệu, tăng tiết mồ hôi.

G. Rau thai. Có thể xuyên qua rau thai & làm suy giảm hô hấp thai nhi.

H. Mắt

- Gây co đồng tử: do kích thích các receptor μ và K trên trung tâm dây thần kinh III. Liều độc, gây co rất mạnh, đồng tử chỉ còn nhỏ như đầu đinh ghim. Đây là dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán phân biệt với các nhiễm độc thuốc ức chế thần kinh khác.
- Nhưng khi morphin ức chế trung tâm hô hấp, gây ngạt thở thì đồng tử giãn. Trong cơn ngạt thở, đồng tử giãn là dấu hiệu "thiếu" morphin.

I. Tác dụng trung ương khác:

- Làm giảm oxy hóa, gây tích lũy acid trong máu, giảm dự trữ kiềm, người nghiện mặt bị phù, móng tay và môi thâm tím.
- Trên vùng dưới đồi, opioid làm mất thăng bằng cơ chế điều nhiệt làm thân nhiệt giảm nhẹ. Tuy nhiên, dùng liều cao kéo dài gây tăng nhiệt.
- Opioid và các morphin nội sinh gây động tác cứng đờ (catalepsia) do tác dụng giao thoa với các receptor ở các nhân xám trung ương của hệ dopaminergic và hệ GABAergic
- Vùng nhân lục (locus coeruleus) chứa các nơron noradrenalin và rất nhiều receptor với opioid. Vùng này có vai trò trong các phản ứng "báo động" sợ hãi, lo âu, bồn chồn. Opioid nội sinh và ngoại sinh ức chế hoạt động của vùng này.
- Ngứa (do làm giải phóng histamin), toát mồ hôi, lú lẫn, ác mộng, ảo giác, bí đái...

IV. PHÂN LOẠI THUỐC GIẢM ĐAU. BẬC THANG & NGUYÊN TẮC DÙNG THUỐC GIẢM ĐAU

Phân loại các thuốc giảm đau

Các thuốc giảm đau được chỉ định trong các trường hợp đau cấp tính (đau sau mổ, đau do chấn thương, do viêm cấp...) và đau mạn tính (đau do viêm xương khớp, do ung thư...).

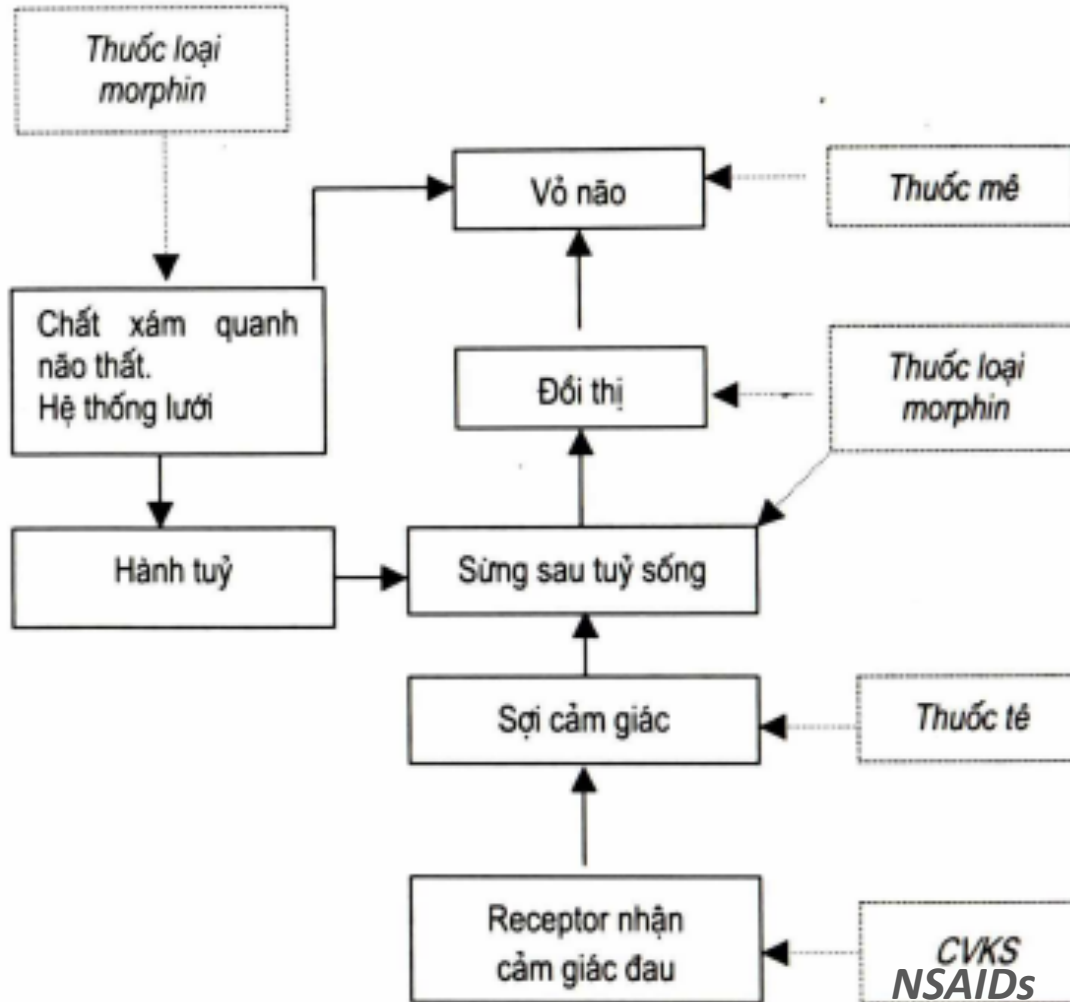
Các thuốc được chia thành 3 nhóm lớn.

- Thuốc giảm đau loại morphin.
- Thuốc giảm đau không phải loại morphin như paracetamol và thuốc chống viêm không phải steroid (NSAIDs).
- Thuốc giảm đau hỗ trợ: là những thuốc có tác dụng làm tăng hiệu quả giảm đau của thuốc loại morphin và thuốc NSAIDs, hoặc làm giảm nhẹ các tác dụng không mong muốn của các thuốc trên. Đó là một số thuốc hướng thần như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống động kinh.

Ngoại trừ thuốc tê, thuốc mê, các thuốc giảm đau còn có thể được phân loại theo vị trí tác dụng:

- Thuốc giảm đau trung ương (tác dụng ở tuỷ sống, thân não, não): morphin, các opioid.
- Thuốc giảm đau ngoại biên (tác dụng ở các receptor và dây thần kinh ngoại biên): aspirin, paracetamol và các thuốc NSAIDs.
- Thuốc giảm đau vừa trung ương, vừa ngoại biên: morphin dùng tại chỗ, paracetamol, ketoprofen

Sơ đồ đường dẫn truyền cảm giác đau và vị trí tác dụng chính của thuốc giảm đau



Bậc thang giảm đau

Tổ chức Y tế Thế giới đưa ra khái niệm bậc thang giảm đau như là một cách khuyến khích việc sử dụng thích hợp các Opioid giảm đau ở các quốc gia ít sử dụng loại thuốc này. Bảng này nhấn mạnh trong các cơn đau dữ dội cần cho thuốc giảm đau mạnh (Thí dụ: các loại thuốc Opioides) và không giới hạn liều tối đa. Liều hợp lý là liều mang lại hiệu quả giảm đau mà không có rối loạn nào do tác dụng phụ của thuốc.

BẬC III: Đau tột bậc, dùng Morphine, Fentanyl, Oxycodone

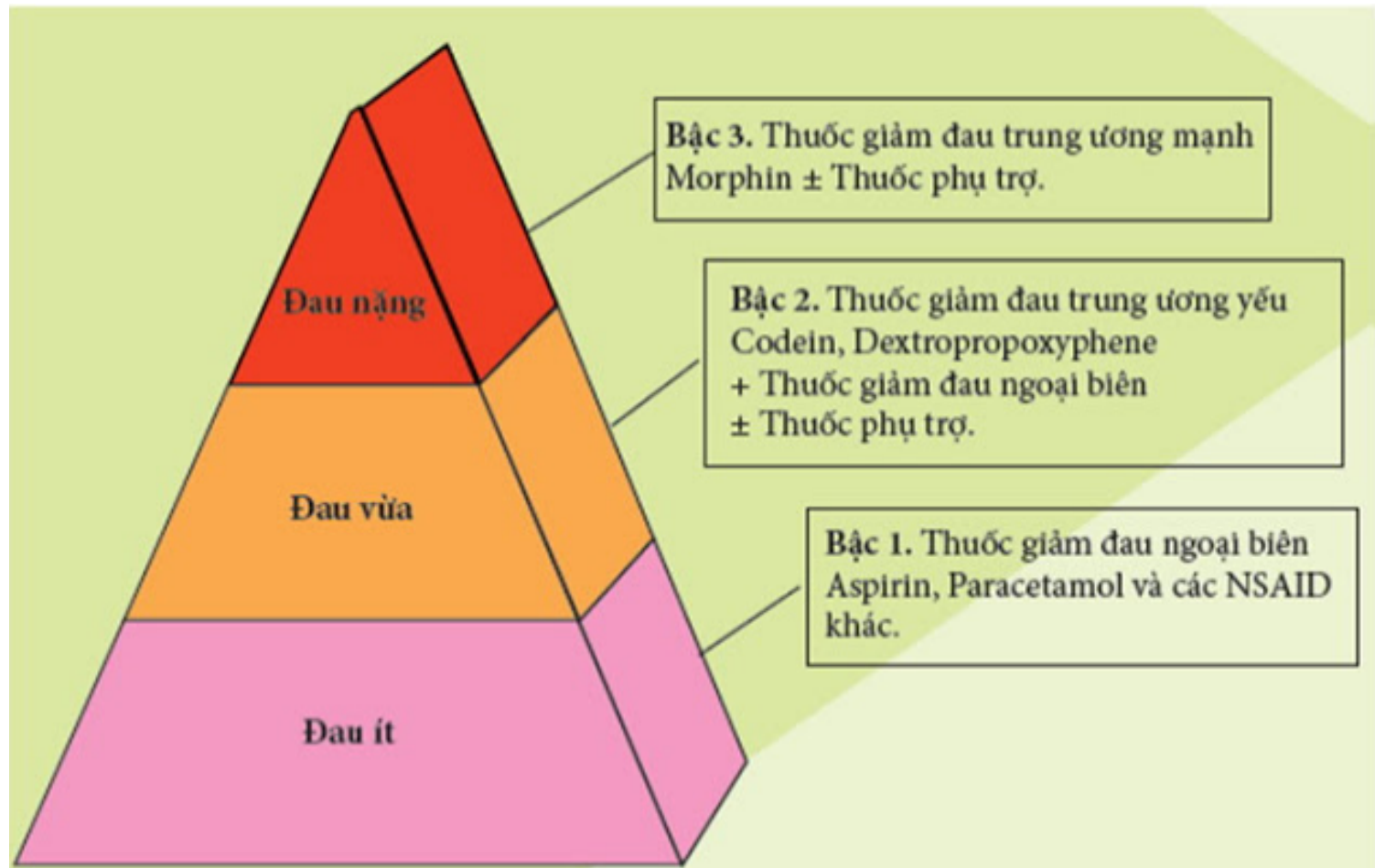
BẬC II: Đau dữ dội: Codeine, Tramadol, NSAID'S.

BẬC I: Đau vừa phải dùng Paracetamol, Aspirin, NSAID'S.

Nguyên tắc dùng thuốc giảm đau:

Ngăn chặn đau, dự phòng đau tốt hơn là điều trị đau

- 1. Theo đường uống:** Dùng đơn giản, dễ dàng nhất.
- 2. Theo bậc thang:** Bước đầu tiên là dùng thuốc không có Opioid, nếu đau không giảm thì dùng Opioid nhẹ rồi đến mạnh (morphine).
- 3. Theo giờ:** Không chờ đến khi bệnh nhân đau một cách rõ ràng hoặc đã chuẩn xác, nên cho thuốc giảm đau đều đặn để liều kế tiếp có tác dụng trước khi cơn đau xảy ra.
- 4. Theo từng cá thể:** Không có liều chuẩn cho những thuốc họ morphine, liều đúng là liều có tác dụng giảm đau cho bệnh nhân.



V. ÁP DỤNG ĐIỀU TRỊ

MORPHINE

1. Chỉ định dùng Morphine

- Giảm đau trong các đau cấp dữ dội như đau do chấn thương, do ung thư, đau sau phẫu thuật.
- Chống shock (do chấn thương, sau khi đẻ, hoặc do tiêm thuốc...)
- Hen tim, phù phổi cấp thể nhẹ và vừa.
- Tiền mê trước phẫu thuật, bổ xung trong mê, giảm đau khi mổ.
- Làm dễ thở trong suy tim.
- Giảm ho, chữa khái huyết do morphine làm co mao quản.
- Rối loạn thần kinh: vật vã, mê sảng...
- Chống đi lỏng (rất tốt như Cao Opi - Opizoic_Hiện đã không dùng).

Liều dùng chuyên khoa GMHS:

- Tiền mê 5 – 10 mg;
- Trong mổ 0,2 mg/kg;
- Giảm đau sau mổ: 5-10mg/bt 4-6 giờ lần;
- Tê TS liều 0.01 mg.kg;
- Tê NMC 0,1 mg/kg hay 2-4 mg/lần;
- PAC 5-50 mg/giờ.



- Morphin dùng theo đường uống là đường được chọn lựa cho điều trị giảm đau. Ở người lớn, liều đầu tiên thường là 60mg/ngày, cách 12 giờ uống 1 viên 30 mg loại giải phóng chậm; hoặc cách 4 giờ uống 10 mg dạng viên nén hoặc dung dịch. Khi chưa đạt hiệu quả giảm đau, có thể tăng liều dần. Khi chưa đạt hiệu quả giảm đau, có thể tăng liều dần. Không có giới hạn trên cho morphin khi chưa có tác dụng không mong muốn (táo bón, buồn nôn, mơ màng).
- Morphin phóng thích có kiểm soát (Skenan), phóng thích Morphin từ từ trong một thời gian dài và cho một nồng độ ổn định. Skenan có liều 10 mg, 30 mg, 60 mg. Skenan LP 2 lần/ngày uống hoặc bơm sonde dạ dày. Thường cho 1 liều từ 8-12 giờ là an toàn. Việt Nam hiện tại chỉ có loại morphine tác dụng ngắn, 4h, viên 30 mg được dùng phổ biến.

- Khi các thuốc Opioids uống cũng không có tác dụng nữa, để điều trị cơn đau một cách hiệu quả phải dùng Morphin tiêm. Với liều lượng nhỏ được tiêm 4 giờ/lần, 5-10 mg Morphin dưới da..
- Liều truyền tĩnh mạch đầu tiên bằng 1/3 liều uống.
- Không nên dùng đường tiêm bắp vì bắt buộc phải vận động cho bệnh nhân đang bị đau và suy nhược. Hơn nữa vị trí tiêm thường là vùng dễ bị loét.
- Dùng Morphin thường gây buồn nôn và bón nên kèm theo thuốc chống nôn như Ondansetron, Dexamethasone, Haloperidol về chế độ ăn chống táo bón hoặc các loại thuốc nhuận tràng như : Bisacodyl, Coloxyl, với Senna 2 viên tối, Oxid Magne 5g, ngày 2 lần.
- Mê sảng hay hoang tưởng là một tác dụng phụ thường xảy ra khi cho Morphin nhưng nó sẽ nhẹ đi khi giảm liều hoặc sau khi dùng 1 đến 2 ngày. Nếu vẫn còn nghiêm trọng, có thể cho Morphin dưới da liều thấp có thể làm giảm dấu hiệu này.

2. Chống chỉ định dùng morphine

Tuyệt đối:

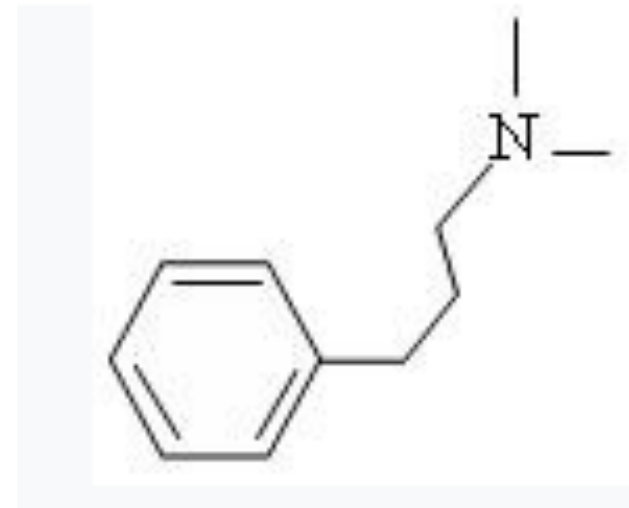
- Hội chứng đau bụng cấp chưa rõ nguyên nhân & đặc ứng.
- Trẻ em dưới 5 tuổi, phụ nữ có thai tuyệt đối không dùng.

Tương đối:

- Chức năng hô hấp bị suy giảm.
- Thương tổn ở đầu và mô sọ não.
- Hen phế quản.
- Phù phổi cấp thể nặng có thở Cheyne-Stokes.
- Các bệnh gan thận mạn tính.
- Ngộ độc rượu, thuốc ngủ, CO và những thuốc ức chế hô hấp khác.

OPIOID TỔNG HỢP

- Là các thuốc tổng hợp có tác dụng gần giống morphine, nên gọi là opioid. Các thuốc này cùng với morphine có hiện tượng quen thuốc chéo, tức là người nghiện thuốc này cũng có thể dùng thay thế bằng các thuốc khác. Trong cấu trúc của morphine, phần quyết định tác dụng dược lý của morphine là:
 - + Nhân thơm.
 - + Nhân piperidin.
 - + Nhân thơm nối với chức amin bậc 3 bởi chuỗi ba carbon.
- Trong đó xương sống quyết định tác dụng morphinic của opiat được trình bày đơn giản như hình vẽ
- Trên cơ sở ấy người ta đã tổng hợp được nhiều loại opioid có tác dụng trội hơn morphine trong khi giảm được nhiều tác dụng phụ.
- Dựa trên ái lực của thuốc đối với các thụ thể morphin, chia thành 3 nhóm: Chủ vận hoàn toàn - Chủ vận từng phần - Đối vận



1. Chủ vận hoàn toàn (giống morphine).

Thuốc chủ vận hoàn toàn như morphin, tức là khi tăng liều có thể đạt được hiệu quả tối đa

1.1 Dolargan (Meperidin, Pethidin)

Dược lực học - kích thích receptor μ trên thần kinh trung ương và ruột

- Giảm đau kém morphine 6-10 lần, ít độc hơn 3 lần, ít gây nôn, ít gây táo bón, không gây giảm ho, tác dụng chống co thắt ruột và cơ trơn như atropin và papaverin. Tăng nhịp tim; giảm tiết nước bọt; gây nôn & buồn nôn, tăng tiết histamine & giảm tiết phế quản.
- Nói chung, meperidin hydroclorid 75-100 mg cho theo đường tiêm có tác dụng giảm đau tương đương 10 mg morphin. Và với liều giảm đau tương đương, mependin có tác dụng an thần, ức chế hô hấp và sáng khoái mạnh hơn morphin. Tác dụng giảm đau theo đường uống bằng một nửa đường tiêm.
- Khác với morphin, liều độc meperidin gây rung giật cơ và cơn co giật do tác dụng của chất chuyển hóa normeperidin.
- Giống morphin, tác dụng ức chế hô hấp sẽ làm tích lũy CO₂ trong máu, và chính CO₂ sẽ gây giãn mạch não, làm tăng áp lực dịch não tủy.



- Trên tử cung, với liều điều trị, meperidin không làm chậm chuyển dạ, đôi khi còn làm tăng nhẹ tần số, biên độ và thời lượng của cơn co. Meperidin qua được hàng rào rau thai cho nên ngay chỉ với liều giảm đau cũng đã có thể có tác dụng ức chế hô hấp thai nhi. Tuy nhiên, tác dụng yếu hơn morphin. Naloxon đối kháng được tác dụng này.

Dược động học:

- Hấp thu qua tiêu hóa 50%, nồng độ tối đa trong máu sau 1-2 giờ. Tiêm bắp, thời gian này chỉ là 45 phút.
- Chuyển hóa chủ yếu ở gan với thời gian bán thải khoảng 3 giờ. Gắn vào protein huyết tương 60%. Một chất chuyển hóa quan trọng là normeperidin có thời gian bán thải là 15 - 20 giờ nên có thể tích lũy, gây độc như đã nói trên.
- Do meperidin có tác dụng kháng muscarinic nên không dùng cho người có nhịp tim nhanh. Do có chất chuyển hóa độc nên hiện nay không dùng cho đau mạn tính, không dùng quá 48 giờ hoặc liều cao hơn 600 mg/24h
- Liều dùng trong GMHS:
 - + 50-100 mg / bt 4 giờ lần để giảm đau & tiền mê;
 - + Trong mê cho 1-25 mg/TM 30' lần;
 - + Tê TS: 1,2 – 1,4 mg/kg; Tê NMC: 2 mg/kg.

1.2 Fentanyl



- Tác dụng giảm đau nhanh, nhưng ngắn hơn morphin. Giảm đau mạnh hơn morphin 80- 100 lần (100 mcg fentanyl có tác dụng giảm đau tương tự 10 mg morphin hay 75mg meperidin).
- Vì tác dụng ngắn nên không còn dùng để giảm đau sau mổ, trái lại rất thường dùng để giảm đau trong khi mổ, trong gây mê và để an thần. Tuy nhiên, do có tác dụng gây cứng cơ (do tác dụng trên hệ dopaminergic ở thể vân) nên đôi khi làm cản trở việc đặt ống nội khí quản.
- Thời gian tác dụng của thuốc ngắn là do thuốc được phân phối lại từ thần kinh trung ương ra cơ và mô mỡ. Không thể tăng liều để kéo dài thời gian giảm đau vì thuốc sẽ ức chế trung tâm hô hấp. Tác dụng ức chế hô hấp còn dài hơn tác dụng giảm đau vì thể đòi hỏi người dùng các thuốc này phải có kinh nghiệm.
- Fentanyl liều cao vẫn duy trì chức năng tim ổn định và làm giảm biến chứng nội tiết do stress.
- Fentanyl giảm đau nhanh tối đa khoảng 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài khoảng 1 - 2 giờ đồng thời ức chế hô hấp., có thể làm cơ co cứng và tim đập chậm.

- Fentanyl chuyển hóa ở gan và mất hoạt tính. Khoảng 10% được đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu. Khoảng 80% fentanyl liên kết với protein huyết tương; fentanyl phân bố một phần trong dịch não tủy, nhau thai và một lượng rất nhỏ trong sữa.
- Fentanyl thấm qua da nên có thể dùng dưới dạng dán. Loại Fentanyl dán này cung cấp 1 lượng thuốc chậm qua da kéo dài đến 3 ngày. Tại Việt Nam, miếng dán hàm lượng 25mcg/h được dùng khi có chỉ định.

Liều dùng của fentanyl :

Liều lượng dao động tùy theo phẫu thuật và đáp ứng của người bệnh.

Dùng cho tiền mê:

50 - 100 microgam có thể tiêm bắp 30 - 60 phút trước khi gây mê, tuy nhiên thường hay tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất từ 1 đến 2 phút.

Bổ trợ trong gây mê:

- Liều lượng có thể thay đổi tùy theo loại phẫu thuật và có hỗ trợ hô hấp hay không. Với người bệnh tự thở: 50 - 200 mcg, sau đó tùy theo tình hình có thể bổ sung 50 mcg, 30 phút sau.
- Với liều trên 200 mcg, suy hô hấp đã có thể xảy ra. Với người bệnh được hô hấp hỗ trợ có thể dùng liều khởi đầu từ 300 - 3500 mcg (tới 50 mcg/kg thể trọng), sau đó từng thời gian bổ sung 100 - 200 mcg tùy theo đáp ứng của người bệnh.
- Liều cao thường áp dụng trong mổ tim và các phẫu thuật phức tạp về thần kinh và chỉnh hình có thời gian mổ kéo dài.

Giảm đau sau phẫu thuật:

- 0,7 - 1,4 mcg/kg thể trọng, có thể nhắc lại trong 1 - 2 giờ nếu cần. Dùng phối hợp với droperidol để gây trạng thái giảm đau an thần (neuroleptanalgesia) để có thể thực hiện những thủ thuật chẩn đoán hoặc phẫu thuật nhỏ như nội soi, nghiên cứu X quang, băng bó vết bỏng, trong đó người bệnh có thể hợp tác làm theo lệnh thầy thuốc.
- Liều dùng: 1 - 2 ml (tối đa 8 ml). Loại ống tiêm chứa 50 mcg fentanyl và 2,5 mg droperidol/ml. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Tuổi

- Với người cao tuổi phải giảm liều.
- Với trẻ em (từ 2 - 12 tuổi): Trường hợp không có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu từ 3 - 5 mcg/kg thể trọng, liều bổ sung 1 mcg/kg; trường hợp có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu có thể tăng lên là 15 mcg/kg thể trọng. Hoặc có thể dùng liều 2 - 3 mcg/kg ở trẻ em 2 - 12 tuổi.

Thời gian gần đây, có nhiều ý kiến trong chính giới Mỹ cho rằng nguyên nhân vấn đề lạm dụng fentanyl tại nước này là do chính phủ Trung Quốc đã không làm hết sức trong việc trấn áp các hành vi buôn lậu fentanyl từ Trung Quốc vào Mỹ.

Hồi cuối tháng 7.2019, Tổng thống Mỹ Donald Trump cũng chỉ trích Chủ tịch Trung Quốc Tập Cận Bình thất bại trong việc thực hiện lời hứa ngăn chặn việc buôn lậu fentanyl vào Mỹ.

Fentanyl còn được gọi là “thuốc xác sống”. Năm 2017 đã có hơn 30.000 người Mỹ tử vong vì sử dụng fentanyl và những dược chất liên quan.

1.3 Sufentanil:

Mạnh hơn fentanyl 10 lần, thời gian bán thải là 2- 3 giờ. Thuốc gây cứng cơ nhưng có thể dùng cura chống lại..

1.4 Alfentanil:

Tác dụng yếu hơn fentanyl, nhưng khởi phát nhanh hơn (1- 2 phút) và thời gian giảm đau ngắn hơn, thời gian bán thải là 2 giờ. Thường dùng để khởi mê và giảm đau, duy trì gây mê với barbituric, nitơ oxyd.

1.5 Remifentanyl:

Cường độ giảm đau tương đương fentanyl, mạnh hơn alfentanil 20- 30 lần. Là chất duy nhất bị chuyển hóa bởi esterase huyết tương, thời gian bán thải là 8- 20 phút. Thời gian hết tác dụng khoảng 15 phút sau truyền

1.6 Loperamid (Imodium)

Rất ít được hấp thu qua đường tiêu hóa và khó thấm qua hàng rào máu não nên không có tác dụng giảm đau trung ương và không gây nghiện.

Khi uống, gây tác dụng trên các receptor opioid ở ruột, làm giảm nhu động, giảm tiết dịch ruột. Dùng chữa tiêu chảy. Thời gian bán thải khoảng 7-14 giờ. Liều chống tiêu chảy 4- 8 mg/ngày, không vượt quá 16 mg/ngày.

1.7 Dextropropoxyphene và codein

Là 2 thuốc thuộc nhóm opiat có tác dụng giảm đau ở mức độ trung gian giữa morphine và nhóm giảm đau non-steroid, nhưng không gây nghiện nên được sử dụng rộng rãi trong điều trị.

Các thuốc này ít được sử dụng đơn độc mà thường được phối hợp với paracetamol, sự phối hợp này mang lại tác dụng hiệp đồng tối ưu, được chỉ định trong các chứng đau mức độ vừa phải như: Đau do viêm thấp khớp, đau dây thần kinh ngoại vi, đau lưng, đau đầu hoặc đau nửa đầu, đau do gãy xương...

1.8 Methadon - Methadon có tác dụng trên receptor μ

Dược động học:

- Methadon dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ tối đa trong máu sau 4 giờ, gắn vào protein huyết tương khoảng 90%. Trong não, nồng độ tối đa đạt được sau tiêm dưới da hoặc tiêm bắp là 1- 2 giờ. Methadon cũng gắn mạnh vào protein của mô và não. Thời gian bán thải dài tới 15- 40 giờ. Methadon bị chuyển hóa mạnh ở gan, chỉ một lượng nhỏ bị thải qua thận và ruột dưới dạng tự do chưa chuyển hóa.



Tác dụng dược lý:

- Methadon có thời gian tác dụng kéo dài, hạn chế chuyển hóa lần đầu, sinh khả dụng cao và khả năng gây hưng phấn hạn chế hơn, thường được sử dụng như một chất thay thế opioid đường uống ở những người nghiện opioid tiêm tĩnh mạch. Ngoài vai trò của nó trong thuốc cai nghiện, methadone đôi khi được sử dụng trong điều trị đau mãn tính, nơi hoạt động đối kháng được công nhận của nó tại Thụ thể N -methyl-d-aspartate (NMDA) có thể giải thích một số hiệu quả của nó trong các trạng thái đau thần kinh.
- An thần, giảm ho, giảm đau mạnh, ít gây táo bón. Dùng để “chữa ngộ độc” heroin, vì nếu nghiện methadon sẽ ít bị ràng buộc, ít bị làm suy yếu hơn heroin.
- Tác dụng giảm đau sau tiêm là 10- 20 phút và sau uống là 30- 60 phút. Liều dùng cũng tùy thuộc từng cá thể và tính chất của đau, thường uống từ 2,5- 15 mg và tiêm từ 2,5- 10 mg. Nồng độ tối thiểu có tác dụng giảm đau trong máu là 30 ng/ml. Nên nhớ là thuốc có tích lũy và thời gian bán thải dài nên liều càng thấp, khoảng cách giữa các liều càng dài càng tốt. Nói chung, tác dụng giảm đau của liều uống bằng khoảng nửa liều tiêm.

2. Thuốc chủ vận từng phần: Pentazoxin (Fortal); Buprenorphin; Nalbuphin

- Đây là thế hệ opiat mới, nằm giữa loại opi yếu (như codein) và loại mạnh (như morphin).
- Thuốc có hai mặt tác dụng: dương tính (chủ vận) và âm tính (đối vận), do đó hiệu quả của thuốc này có giới hạn (gọi là hiệu ứng trần) nghĩa là nếu tăng liều đến giới hạn nào đó thì hiệu quả giảm đau sẽ không tăng nữa.
- Thuốc nhóm này ít gây nghiện, có thể điều trị lâu dài.

Bao gồm các thuốc sau:

2.1 Pentazoxin (Fortal)

- Trong cấu trúc có nhiều điểm giống morphine.
- Tác dụng giảm đau như morphine, nhưng không gây khoái cảm và cũng không gây nghiện, do đó đây là thuốc giảm đau lý tưởng trong nhóm opiat.
- Tác dụng phụ: buồn nôn, nôn, liều cao ức chế trung khu hô hấp, nalorphin không chữa được ngộ độc pentazoxin



2.2 Buprenorphine

- Buprenorphine là một đồng vận bán phần của thụ thể μ opioid và là một loại thuốc giảm đau hiệu quả, được đánh giá có dược lực mạnh tới 25 – 40 lần so với morphine (Cowan & cs. 1977).
- FDA chấp thuận dùng Buprenorphine trong điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện (CCDTP).
- Hiện có 2 dạng ngậm dưới lưỡi (buprenorphine và viên kết hợp buprenorphine và naloxone) và dạng chích (Buprenex). Dạng chích sắp tới có thể dùng dưới da hoặc chích tĩnh mạch.
- Thuốc chiếm chỗ ở thụ thể morphin nhưng không gây nghiện, tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 50 lần, kéo dài từ 6-8 giờ.
- Biệt dược Temgesic viên đặt dưới lưỡi 0,2 mg, ống tiêm 1ml/0,3 mg. Dùng trong các chứng đau vừa và nặng như đau sau mổ, đau do ung thư, do bệnh thận, đau do nhồi máu cơ tim & cai nghiện.



2.3 Nalbuphin (Nubain)

- Giảm đau ngang morphin, chỉ dùng đường tiêm.
- Ống tiêm 2ml-20 mg tiêm dưới da, bắp thịt hay tĩnh mạch, liều dùng 1 ống mỗi 3-6 giờ.



3. Thuốc đối vận: Nalorphine ; Naloxone, Naltrexon

- Chúng có thể được sử dụng để đạt được sự đảo ngược này thông qua hoạt động của chúng như là chất đối kháng tại cả ba thụ thể opioid cổ điển. Tuy nhiên, chúng không liên kết với thụ thể NOP, và do đó sẽ không điều chỉnh tác dụng của bất kỳ chất chủ vận NOP nào trong tương lai hoặc chất chủ vận một phần.
- Vì vậy gọi là đối kháng là chưa hoàn toàn chính xác, thực ra là chất chủ vận từng phần hay đối vận.
- Chất đối vận (như Naloxon) khi được cố định trên thụ thể sẽ không hoạt hóa thụ thể này mà còn ngăn một loại thuốc chủ vận tác động vào, qua đó những thuốc này làm mất một số tác dụng chủ yếu của opiat (giảm đau, ức chế hô hấp, co đồng tử...) và làm mất những triệu chứng gặp khi cai nghiện.



3.1 Nalorphine ống 2ml 10 mg

- Tính đối kháng: kém naloxon 10 lần, nó đối kháng với một số tính chất của opioid về tác dụng giảm đau, ức chế hô hấp, co đồng tử, tác dụng trên tim mạch & cơ trơn
- Tính cạnh tranh: giống tác dụng của opioid nhưng yếu hơn (cũng làm giảm đau, ức chế hô hấp, co đồng tử ...) nên ngày nay ít dùng



3.2 Naloxone ống 1 ml 0,4 mg

- Đối kháng opioid hoàn toàn & đặc thù. 1-4 mcg/kg IV sẽ làm đảo ngược tác dụng giảm đau & suy giảm hô hấp của opi. tiêm bắp td kéo dài 2 giờ.
- Truyền liên tục, 5 mcg/kg/giờ, sẽ ngăn ngừa được tác dụng suy giảm hô hấp mà không làm thay đổi tác dụng làm giảm đau của opi trên trục thần kinh.
- Tác dụng ngoại ý. đối kháng ngay lập tức có thể hoạt hoá giao cảm, dẫn đến kích thích tim.



VI. NHIỄM ĐỘC CẤP, QUEN THUỐC, NGHIỆN THUỐC & MA TÚY

1. Nhiễm độc cấp opioids

- Nhiễm độc cấp thường do tự tử hoặc dùng quá liều. Hay gặp khi:
 - + Sau chích, hút, hít hoặc do đường qua da.
 - + Sau khi đối tượng chuyển sang người bán khác.
 - + Do tăng liều để đạt khoái cảm.
 - + Do tự sát hoặc bị mưu hại.
 - + Trẻ em có thể bị tai nạn
 - + Người không nghiện ma túy thì do cố tình (tự tử) hoặc do tai nạn điều trị.
- Không có liều độc chung vì mức độ cảm thụ rất khác nhau theo từng cá thể: với methadon là 40- 60 mg theo đường uống, với morphin là trên 120 mg (uống) hoặc trên 30 mg (tiêm) mới xuất hiện triệu chứng nặng dẫn đến tử vong.
- Ba dấu hiệu đặc hiệu của ngộ độc opioid là hôn mê, đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim và ức chế hô hấp mạnh (nhịp thở rất chậm, xen kẽ ngừng thở, tím tái).
- Huyết áp lúc đầu bình thường, sau giảm dần, thân nhiệt hạ, da lạnh, cơ nhẽo (có thể làm trể hàm, tụt lưỡi). Trẻ em có thể có co giật.
- Chết do suy hô hấp (đồng tử sẽ giãn dần).

- Triệu chứng
 - Ưc chế thần kinh trung ương - Là dấu hiệu kinh điển thứ nhất
 - Đồng tử co nhỏ - Là dấu hiệu kinh điển thứ hai
 - Ưc chế hô hấp - Là dấu hiệu kinh điển thứ ba của ngộ độc opioid.
 - + Thở nhanh nông có thể thấy ở bệnh nhân phù phổi cấp tổn thương.
 - + Do tác dụng ức chế TKTW của opioid, phải xét chẩn đoán viêm phổi do sặc.
 - Tác dụng trên hệ tim mạch
 - + Sốc, trụy tim mạch: bệnh nhân ngộ độc heroin do tiêm chích có thể vào viện trong tình trạng sốc. Sốc có thể là do suy tim toàn bộ cấp, hoặc do tiêm độc chất vào tuần hoàn (hội chứng sốc do độc tố - toxic shock syndrome).
 - + Các biến chứng tim mạch khác là loạn nhịp chậm và loạn nhịp nhanh do quinine, rung nhĩ kịch phát, QT kéo dài, viêm nội tâm mạc, ngừng tim do tăng kali máu, tâm trương kéo dài, phình mạch dạng nắm.
 - Hiếm gặp co giật do quá liều opioid tinh chế ngoại trừ ở trẻ em hoặc ngộ độc propoxyphene và meperidine.
 - Trương lực cơ thường không thay đổi nhưng có thể tăng nếu do quá liều meperidine hay fentanyl.

- Các tác dụng trên hệ tiêu hóa
 - + Buồn nôn và nôn; dùng các liều tiếp theo lại có tác dụng ức chế vùng này và sau đó rất khó gây nôn.
 - + Nhu động ruột giảm trong khi trương lực các cơ thắt tăng dẫn đến hấp thu thuốc rất chậm và làm cho thải trừ thuốc qua đường tiêu hóa có thể chậm tới 27 giờ sau khi uống.
- Các biến chứng khác: Tiêu cơ vân, hạ đường máu, tăng thân nhiệt...
- Xét nghiệm - Hiện hay dùng Que thử ma túy tổng hợp 4 chân phát hiện chính xác cùng lúc nhiều nhóm ma túy:
 - Cách làm: Nhúng đầu que thử có mũi tên vào cốc nước tiểu (chỉ nhúng ngập đến vạch có mũi tên) đếm từ 1 đến 30 thì bỏ ra đặt que thử trên mặt phẳng nằm ngang từ 3 - 5 phút, chờ cho đến khi các vạch đỏ xuất hiện. Đọc kết quả thử trong 5 phút: Kết quả Âm tính (không sử dụng ma túy) nếu trong ô kết quả xuất hiện 2 vạch đỏ. Kết quả Dương tính (có sử dụng ma túy) nếu trong ô kết quả chỉ xuất hiện 1 vạch đỏ.
 - Đọc chân theo thứ tự 1, 2, 3, 4 đếm từ trái sang phải:
 - Chân số 1: MET - Methamphetamin (Ma túy đá)
 - Chân số 2: THC (Cần sa - Tài mà)
 - Chân số 3: MDMA (Nhóm thuốc lắc....)
 - Chân số 4: MOP - Heroin, Morphine



- Điều trị

- Hồi sức hô hấp:

- + Đặt NKQ nếu có chỉ định. Dùng ôxy và có thể phải thở PEEP.
 - + Digitalis và lợi tiểu không có nhiều tác dụng vì là phù phổi cấp tổn thương.

- Dùng thuốc đối kháng với opioid:

- + Naloxon: có tác dụng rất đặc hiệu, nhưng cần cẩn thận khi dùng cho người nghiện vì làm hội chứng cai xuất hiện nhanh, mạnh, gây tai biến tim mạch.
 - + Nên bắt đầu từ liều thấp: 0,4 mg truyền chậm vào tĩnh mạch. Sau 1-2 phút nhịp thở tăng, nếu huyết áp thấp sẽ trở về bình thường, bệnh nhân tỉnh dần. Nếu không thấy tác dụng, dùng liều bổ sung. Thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều dùng, thường là từ 1 đến 4 giờ. Tác dụng đối kháng của naloxon nhiều khi lại "quá mức": hô hấp nhanh hơn bình thường, thượng thận giải phóng catecholamin gây tăng huyết áp, tăng nhịp tim, loạn nhịp tim, phù phổi.
 - + Dạng thuốc: Naloxon (Narcan) ông tiêm 0,4- 1,0 mg/ml.

- Hồi sức tim mạch:

- + Theo dõi liên tục điện tim.
 - + Dùng vận mạch cho các bệnh nhân tụt HA.
 - + Theo dõi sát tăng gánh thể tích, chú ý đánh giá lượng dịch vào và ra. Không truyền nhiều dịch ở bệnh nhân phù phổi.

2. Quen thuốc (tolerance)

- Khi dùng morphin hoặc opioid nhiều lần với liều điều trị thì hiệu quả sẽ giảm dần, đòi hỏi phải dùng tăng liều mới giữ được hiệu quả như ban đầu. Hiện tượng này gọi là quen thuốc. Nếu dùng liều cao, với khoảng cách ngắn, quen thuốc sẽ xuất hiện nhanh. Để làm giảm thiểu sự quen thuốc, phải dùng liều thấp và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc dài hơn. Sự quen thuốc thường xảy ra nhanh với tác dụng giảm đau, sáng khoái và ức chế hô hấp.
- Với người không quen thuốc, liều 60 mg morphin có thể làm ngừng hô hấp; nhưng với người quen thuốc, liều 2000 mg dùng trong khoảng 2- 3 giờ vẫn chưa gây dấu hiệu ức chế hô hấp có ý nghĩa.
- Tác dụng sáng khoái và ức chế hô hấp sẽ trở lại vài ngày sau khi ngừng thuốc, nhưng tác dụng gây nôn thì phải nhiều tháng sau. Tốc độ xuất hiện và mất đi cũng như mức độ quen thuốc có khác nhau giữa các thuốc trong nhóm opioid: methadon lâu quen và mức độ cũng thấp hơn so với morphin. Tuy nhiên, có hiện tượng quen chéo giữa các thuốc opioid

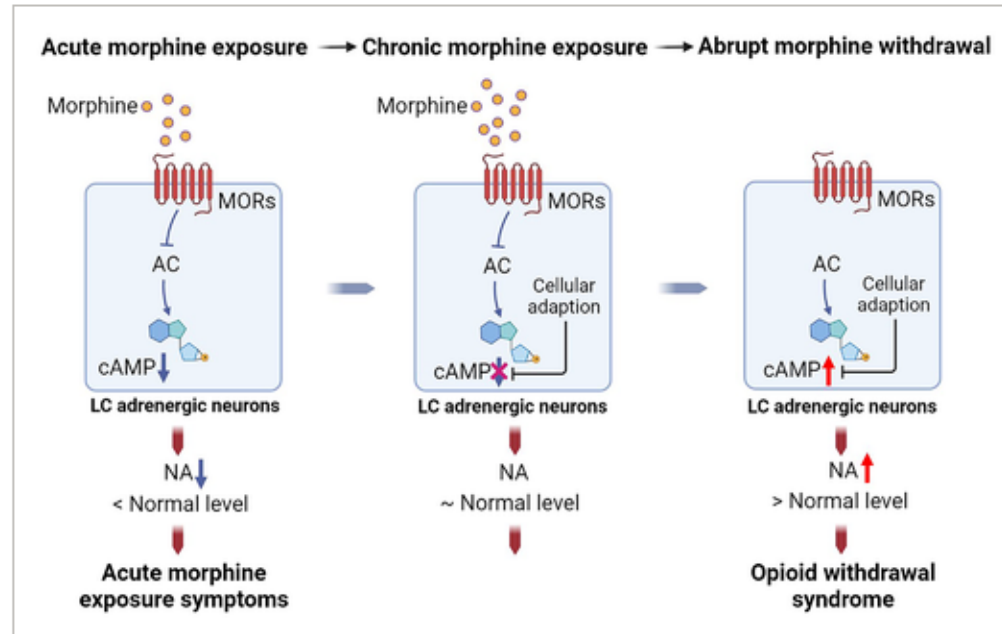


3. Nghiện thuốc & hội chứng cai thuốc

- Nghiện thuốc hay phụ thuộc vào thuốc còn phân làm hai loại:
 - + Phụ thuộc sinh lý (physiologic dependence)
 - + Phụ thuộc tâm lý (psychologic dependence).
- Phụ thuộc sinh lý :
 - + Luôn đi theo sự quen thuốc do dùng nhắc lại thuốc nhóm opioid. Khi ngừng thuốc đột ngột sẽ xảy ra hội chứng cai thuốc, phản ánh các triệu chứng ngược lại quá mức của các tác dụng của morphin
 - + Hội chứng thiếu thuốc (cai thuốc/opioid withdrawal syndrome - OWS), gồm: chảy nước mắt, nước mũi, ngáp, ớn lạnh, nổi da gà, thở nhanh, sốt, giãn đồng tử, dị cảm, đau cơ, đau xương (cảm giác dò bò), nôn, tiêu chảy, vật vã, hành vi thù địch. Khi dùng thuốc, mọi triệu chứng đều ngừng ngay.
 - + Triệu chứng cai thường bắt đầu xuất hiện vào 6 - 10 giờ sau liều thuốc cuối cùng; mạnh nhất sau 36 - 48 giờ rồi giảm dần. Sau 5 ngày, phần lớn các dấu hiệu đều mất, nhưng một số triệu chứng có thể tồn tại tới hàng tháng tùy theo từng người (ngáp, đau cơ, mất ngủ). Với meperidin ($t/2 = 3-4$ giờ), triệu chứng cai mạnh nhất chỉ trong vòng 24 giờ, trong khi với methadon ($t/2 = 27$ giờ) là vài ngày. Vì vậy, methadon được dùng làm thuốc cai nghiện thay thế heroin.
- Phụ thuộc tâm lý:
 - + Thường là do các thuốc opioid có tác dụng giảm đau gây ra tình trạng sáng khoái, thờ ơ, lãnh đạm, an thần, nhất là khi dùng theo đường tiêm tĩnh mạch.

- Nguyên nhân & Cơ chế nghiện opioid:
 - + *Hai nguyên nhân chính:* (1) là do các thụ thể Mu-opioid (Mu-opioid receptors - MORs) đóng vai trò điều tiết quan trọng trong mạch tưởng thưởng, qua đó opioid phát huy tác dụng bổ ích và khoái lạc của chúng (điều này khơi mào và thúc giục người sử dụng ma túy liên tục theo đuổi cảm giác hưng phấn do ma túy mang lại); (2) và do sự xuất hiện của các triệu chứng cai nghiện (opioid withdrawal syndrome - OWS), gồm các triệu chứng đau nhức, co thắt cơ, đau quặn bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó chịu, mất ngủ, nhịp tim nhanh, chảy nước mắt, đổ mồ hôi và chảy máu cam (nhiều bệnh nhân cuối cùng không thể chịu đựng được quá trình cai nghiện, dẫn đến tái nghiện opioid).
 - + *Cơ chế cơ bản (underlying mechanism):* hiệu ứng tưởng thưởng qua trung gian MOR và hội chứng cai nghiện có tầm quan trọng sống còn để hiểu bản chất của nghiện opioid và cũng cung cấp cơ sở lý thuyết cho việc nhắm mục tiêu MORs để điều trị nghiện ma túy.
 - + *Mạch tưởng thưởng:* Nghiện ma túy thường là một quá trình theo giai đoạn, trong đó ban đầu người sử dụng ma túy có phản ứng kích thích hoặc hưng phấn với thuốc, nhưng sau khi sử dụng nhiều lần, họ phát triển các hành vi tìm kiếm và sử dụng ma túy. Ma túy bị lạm dụng thường kích hoạt mạch tưởng thưởng của não, đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh hành vi theo chủ nghĩa khoái lạc và bắt đầu nghiện. Các vùng não và hạt nhân tham gia vào mạch tưởng thưởng và các hiệu ứng khen thưởng qua trung gian MORs được phân bố rộng rãi trong hệ thần kinh trung ương...

- + *Hội chứng cai nghiện (OWS)*: một khía cạnh không thể thiếu khác của nghiện opioid là OWS, thường dẫn đến thất bại trong nỗ lực cai nghiện opioid và củng cố hành vi nghiện. OWS và sự phụ thuộc opioid chủ yếu được cho là do những thay đổi trong locus coeruleus (LC), được điều hòa bởi sự hoạt hóa mãn tính của MORs / Hình minh họa). Phần lớn các tế bào thần kinh trong LC là tế bào thần kinh adrenergic hoặc tế bào thần kinh chứa norepinephrine (NA). Khi morphin được sử dụng lâu dài, sự thích ứng của tế bào thần kinh LC adrenergic dẫn đến bình thường hóa mức cAMP nội bào. Khi ngừng cung cấp morphin, tác dụng ức chế của morphin đối với AC giảm đi, dẫn đến việc sản xuất dư thừa cAMP và giải phóng NA, gây ra hội chứng cai morphin, bao gồm các triệu chứng đau nhức, co thắt cơ, lo lắng, v.v



4. Ma túy & 'đại dịch' nghiện opioid



a. Khái niệm

- Ma túy, mà đại diện điển hình là thuốc phiện, đã xuất hiện từ rất lâu trước đây. Hơn 6000 năm trước đây, thuốc phiện đã được người Soma ở tây Á sử dụng, người ta đã biết được những khoái cảm và sự thoải mái hết sức mà thuốc phiện mang lại khi dùng. Ở thời kỳ này, người ta mới chỉ chú trọng đến những khoái cảm, những tác dụng trong chữa bệnh mà thuốc phiện mang lại chứ chưa chú ý tới mặt trái của nó, đó là tác dụng gây nghiện khó cai
- Theo khái niệm khoa học: Ma túy là các chất có nguồn gốc tự nhiên (morphin...); bán tổng hợp (heroin được bán tổng hợp từ morphin) hay tổng hợp (amphetamine). Những chất này khi đưa vào cơ thể sống sẽ có tác dụng lên thần kinh trung ương gây cảm giác như giảm đau, hưng phấn hay cảm thấy dễ chịu... mà khi dùng nhiều lần thì sẽ phải sử dụng lại nó nếu không sẽ rất khó chịu, đó là tác dụng gây nghiện và rất khó cai.
- Vào năm 2019, gần 50.000 người ở Hoa Kỳ đã chết vì sử dụng quá liều opioid. Việc lạm dụng và nghiện opioid — bao gồm thuốc giảm đau theo toa, heroin và opioid tổng hợp như fentanyl — là một cuộc khủng hoảng quốc gia nghiêm trọng ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng cũng như phúc lợi xã hội và kinh tế. FDA ước tính rằng tổng "gánh nặng kinh tế" của việc lạm dụng opioid theo toa chỉ tính riêng ở Hoa Kỳ là 78,5 tỷ đô la mỗi năm, bao gồm chi phí chăm sóc sức khỏe, giảm năng suất, điều trị nghiện và liên quan đến tư pháp hình sự.

b. Phân loại - Dựa theo nguồn gốc sản sinh thì các chất ma túy gồm có:

– Ma túy tự nhiên

+ Ví dụ thuốc phiện, cần sa... Đây là các chất ma túy có sẵn trong tự nhiên, là những ancaloit của một số loài thực vật như: thuốc phiện, cần sa, coca...

+ Nguồn gốc:

* Từ nhựa cây thuốc phiện (cây anh túc, anh tử túc, nha phiến...), có trồng ở 12 tỉnh miền núi phía Bắc Việt Nam

* Từ lá, hoa, quả cây cần sa (còn gọi là bồ đề, cây gai dầu) được trồng ở một số tỉnh giáp ranh biên giới Việt Nam – Campuchia và ở Tây Nguyên

* Từ lá cây coca, chế ra chất cathinone, có nhiều ở Nam Mỹ

– Ma túy bán tổng hợp

+ Ví dụ như heroin

– Ma túy tổng hợp

+ Nguồn gốc: Các loại ma túy tổng hợp từ hóa chất độc hại thuộc nhóm amphetamin, ketamin, methamphetamin...

+ Độc lực: Các chất ma túy tổng hợp thường độc hại hơn thuốc phiện 500 lần. Dựa theo tác động lâm sàng tới tâm sinh lý người sử dụng

+ Các dạng: ecstasy, ma túy đá (hay là crystal meth), Lysergic acid diethylamide (viên giấy, bùa lười), bánh lười, cỏ Mỹ

c. Khái niệm về 'Ma túy'

- Cho đến nay, trên thế giới không có một khái niệm thống nhất về “ma túy”. Công ước thống nhất về các chất ma túy năm 1961 (gọi tắt là Công ước 1961) không đưa ra khái niệm “chất ma túy” mà thay vào đó áp dụng phương pháp liệt kê để xác định trực tiếp danh mục các chất ma túy bị kiểm soát.
- Theo quy định của pháp luật Việt Nam, tại khoản 2, khoản 3, khoản 5 Điều 2 luật phòng chống ma túy hợp nhất số 13/VBHN-VPQH của Quốc hội nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam thông qua ngày 23/7/2013 thì các khái niệm được định nghĩa như sau:
 - + Chất ma túy là các chất gây nghiện, chất hướng thần được quy định trong các danh mục do Chính phủ ban hành.
 - + Chất gây nghiện là chất kích thích hoặc ức chế thần kinh, dễ gây tình trạng nghiện đối với người sử dụng.
 - + Chất hướng thần là chất kích thích, ức chế thần kinh hoặc gây ảo giác, nếu sử dụng nhiều lần có thể dẫn tới tình trạng nghiện.
 - + Tiền chất là các hóa chất không thể thiếu được trong quá trình điều chế, sản xuất chất ma túy, được quy định trong danh mục do Chính phủ ban hành.
 - + Người nghiện ma túy là người sử dụng chất ma túy, thuốc gây nghiện, thuốc hướng thần và bị lệ thuộc vào các chất này.
 - + Còn thuốc gây nghiện, thuốc hướng thần là các loại thuốc chữa bệnh được quy định trong các danh mục do Bộ y tế ban hành.

- Phân loại chất hướng thần (Psychoactives), gồm các nhóm sau:
 - + Anxiolytics - Chất bình thần (giúp bình tĩnh, giảm lo âu, hồi hộp)
 - + Euphoriant - Chất gây hưng phấn (VD: MDMA, MDA...)
 - + Stimulants - Chất kích thích (VD: amphetamine, caffeine, cocaine, nicotine)
 - + Depressants - Chất giảm đau (VD: thuốc phiện)
 - + Hallucinogens
- Theo Công ước 1961, Việt Nam cũng đưa ra danh sách các chất ma túy và tiền chất, được chia làm 4 danh mục:
 - + Danh mục I: Các chất ma túy tuyệt đối cấm sử dụng trong y học và đời sống xã hội; việc sử dụng các chất này trong phân tích, kiểm nghiệm, nghiên cứu khoa học, điều tra tội phạm theo quy định đặc biệt của cơ quan có thẩm quyền. LSD, DMT, mescaline, MDMA, MDA, heroin, ... nằm trong danh mục này.
 - + Danh mục II: Các chất ma túy được dùng hạn chế trong phân tích, kiểm nghiệm, nghiên cứu khoa học, điều tra tội phạm hoặc trong lĩnh vực y tế theo quy định của cơ quan có thẩm quyền. Trong danh mục này có 2C-B, amphetamine, cocaine, codein, morphine...
 - + Danh mục III: Các chất hướng thần được dùng trong phân tích, kiểm nghiệm, nghiên cứu khoa học, điều tra tội phạm hoặc trong lĩnh vực y tế theo quy định của cơ quan có thẩm quyền. Trong danh mục này có Diazepam và Ketamine.
 - + Danh mục IV: Các tiền chất.

d. Chế tài Pháp luật

- Theo Bộ luật hình sự, mức phạt tối thiểu cho Tội tàng trữ, vận chuyển, mua bán trái phép hoặc chiếm đoạt chất ma túy là 7 năm tù, đối với các lượng ma túy dưới đây (trích đoạn)
 - g) Nhựa thuốc phiện, nhựa cần sa hoặc cao côca có trọng lượng từ năm trăm gam đến dưới một kilôgam;
 - h) Hêrôin hoặc côcain có trọng lượng từ năm gam đến dưới ba mươi gam;
 - i) Lá, hoa, quả cây cần sa hoặc lá cây côca có trọng lượng từ mười kilôgam đến dưới hai mươi lăm kilôgam;
 - k) Quả thuốc phiện khô có trọng lượng từ năm mươi kilôgam đến dưới hai trăm kilôgam;
 - l) Quả thuốc phiện tươi có trọng lượng từ mười kilôgam đến dưới năm mươi kilôgam;
 - m) Các chất ma túy khác ở thể rắn có trọng lượng từ hai mươi gam đến dưới một trăm gam;
 - n) Các chất ma túy khác ở thể lỏng từ một trăm mililít đến dưới hai trăm năm mươi mililít;

- Với lượng ma túy ít hơn, theo Thông tư liên tịch số 17/2007/TTLT-BCA-VKSNDTC-TANDTC-BTP ngày 24 tháng 12 năm 2007 thì sẽ không coi là tội phạm hình sự:

3.6. Người nào tàng trữ, vận chuyển trái phép hoặc chiếm đoạt chất ma túy với số lượng sau đây không nhằm mục đích mua bán hay sản xuất trái phép chất ma túy khác thì áp dụng khoản 4 Điều 8 BLHS, theo đó không truy cứu trách nhiệm hình sự nhưng phải bị xử lý hành chính:

- a) Nhựa thuốc phiện, nhựa cần sa hoặc cao côca có trọng lượng dưới một gam;
- b) Hêrôin hoặc côcain có trọng lượng dưới không phẩy một gam;
- c) Lá, hoa, quả cây cần sa hoặc lá cây côca có trọng lượng dưới một kilôgam;
- d) Quả thuốc phiện khô có trọng lượng dưới năm kilôgam;
- đ) Quả thuốc phiện tươi có trọng lượng dưới một kilôgam;
- e) Các chất ma túy khác ở thể rắn có trọng lượng dưới một gam;
- g) Các chất ma túy khác ở thể lỏng từ mười mililít trở xuống.

e. Dấu hiệu thường gặp ở các người nghiện ma túy:

1. Thay đổi bất thường giờ giấc sinh hoạt: thức khuya, ngủ ít, ngủ ngày...
2. Hay tụ tập, đi lại với những người không có công ăn việc làm, không lao động, không học hành, hay chơi thân với người nghiện ma túy.
3. Đi lại có quy luật, mỗi ngày cứ đến một giờ nhất định nào đó dù có đang bận việc gì cũng tìm cách kiếm cớ để "đi".
4. Thích ở một mình, ít hoặc ngại tiếp xúc với mọi người (kể cả người thân trong gia đình).
5. Tâm trạng thường lo lắng, bồn chồn, đôi khi nói nhiều, nói dối, hay có biểu hiện chống đối, cáu gắt.
6. Hay ngáp vặt, người lừ đừ, mệt mỏi, lười lao động, không chăm lo vệ sinh cá nhân, thường trốn học, lực học giảm sút, ngồi học hay ngủ gà ngủ gật.
7. Nhu cầu tiêu tiền ngày một nhiều, thường xuyên xin tiền, hay bán đồ đạc cá nhân và của gia đình, nợ nần nhiều, ăn cắp vặt.
8. Túi quần, áo, cặp sách, phòng ở thường có nhiều thứ như: giấy bạc, thuốc lá, kẹo cao su, bật lửa ga, bơm xi lanh, kim tiêm, ống thuốc,..
9. Có dấu kim tiêm trên mạch máu ở mu bàn tay, cổ tay, mặt trên khủy tay, mặt trong mắt cá chân, bẹn, ở cổ.
10. Đối với người đã nghiện nặng, ngoài các dấu hiệu trên còn biểu hiện: sức khỏe giảm sút rõ rệt; thường xuyên ngáp vặt; mắt lờ đờ, da tái, môi thâm, cơ thể hôi hám, ít tắm giặt, ăn mặc luộm thuộm.

f. Tác dụng phụ của ma túy (với một số ma túy thường gặp)

- Đối với hệ hô hấp: ức chế hô hấp, nhất là khi dùng quá liều. Nhiều trường hợp ngưng thở nếu không cấp cứu kịp thời sẽ dẫn đến tử vong, đôi khi ngưng thở rất đột ngột do cây bao heroin dưới da để thuốc phóng thích từ từ, nhưng bao thuốc đột nhiên vỡ và phóng thích quá nhiều gây ngộ độc. Có thể gây phù phổi cấp, tràn khí màng phổi, tràn khí trung thất, xuất huyết phế nang, viêm tiểu phế quản tắc nghẽn, viêm phổi, cơn hen phế quản...
- Đối với hệ tim mạch: Các chất ma túy sẽ kích thích làm tăng nhịp tim, ảnh hưởng trực tiếp lên tim, gây co thắt mạch vành có thể tạo nên cơn đau thắt ngực, nặng hơn có thể gây nhồi máu cơ tim. Chúng cũng là nguyên nhân của các rối loạn nhịp đe dọa tính mạng người dùng ma túy. Ngoài ra còn gây nên tình trạng co mạch làm tăng huyết áp.
- Đối với hệ thần kinh: Ngoài tác dụng kích thích thần kinh giai đoạn đầu gây hưng phấn, sáng khoái, lệ thuộc thuốc..., cũng có thể gây các tai biến như: co giật, xuất huyết dưới nhện, đột quỵ...
- Đối với hệ sinh dục: Ở người nghiện ma túy, khả năng tình dục bị suy giảm một cách rõ rệt, và hậu quả này vẫn tồn tại sau khi ngưng dùng thuốc một thời gian khá lâu. Ở những nam giới dùng ma túy trong thời gian dài sẽ bị chứng vú to (gynecomastia) và bất lực. Còn ở phụ nữ sẽ bị rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, rong kinh, tăng tiết sữa bất thường và vô sinh.
- Ngoài ra, người dùng ma túy còn phải chịu những tác hại khác như: hoại tử tế bào gan, ảo thính, ảo thị...

g. Cai nghiện ma túy

- Là việc áp dụng các hoạt động điều trị, tư vấn, học tập, lao động, rèn luyện nhằm giúp cho người nghiện ma túy phục hồi về sức khỏe, nhận thức, tâm lý và hành vi, nhân cách để trở về tình trạng bình thường.
- Theo Khoản 4 Điều 1 Luật sửa đổi, bổ sung một số điều của Luật Phòng chống ma túy năm 2008, thì có các biện pháp và hình thức cai nghiện ma túy như sau:

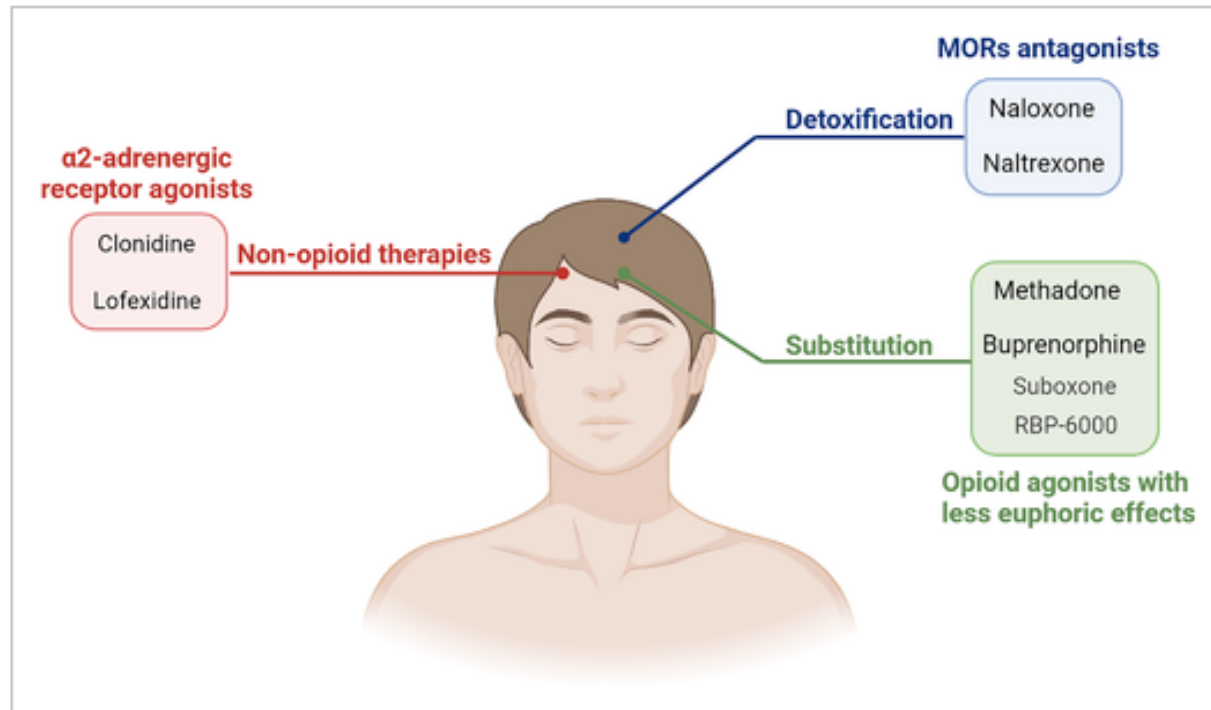
1. Các biện pháp cai nghiện ma túy bao gồm:

- a) Cai nghiện ma túy tự nguyện;
- b) Cai nghiện ma túy bắt buộc.

2. Các hình thức cai nghiện ma túy bao gồm:

- a) Cai nghiện ma túy tại gia đình; thực hiện theo Điều 8, 9 Nghị định số 94/2010/NĐ-CP ngày 09/9/2010 quy định về tổ chức cai nghiện ma túy tại gia đình...
- b) Cai nghiện ma túy tại cộng đồng; thực hiện theo Điều 16, 17 Nghị định số 94/2010/NĐ-CP ngày 09/9/2010 quy định về tổ chức cai nghiện ma túy tại cộng đồng...
- c) Cai nghiện ma túy tại cơ sở cai nghiện”; thực hiện theo Khoản 1, 2 Điều 1 Nghị định số 136/NĐ-CP ngày 09/9/2016 của Chính phủ sửa đổi, bổ sung một số điều của Nghị định số 211/2013/NĐ-CP ngày 30/12/2013 của Chính phủ quy định chế độ áp dụng biện pháp xử lý hành chính đưa vào cơ sở cai nghiện bắt buộc...

- Các chiến lược dược lý hiện tại để giải quyết nghiện và lệ thuộc opioid chủ yếu có thể được phân loại thành các loại sau:
 - (1) liệu pháp cai nghiện bằng cách sử dụng các chất đối kháng opioid;
 - (2) điều trị thay thế opioid bằng cách sử dụng chất chủ vận MORs tác dụng lâu hơn với ít tác dụng hưng phấn hơn (methadone và BUP, v.v.);
 - (3) liệu pháp không opioid, nghĩa là, chất chủ vận thụ thể α_2 -adrenergic clonidine và lofexidine



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 OPIOIDS: <https://forms.gle/2UwWgbZgivQchyvW7>

