

# THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG THUỘC NHÓM Á PHIỆN

## 1. PARACETAMOL:



Paracetamol (N-acetyl-M-aminophenol) là thuốc không có tác dụng trên cyclo-oxygenase, tuy nhiên một số tác giả vẫn xếp thuốc này vào nhóm NSAID (non-steroidal antiinflammatory drug, kháng viêm không steroids) do có đặc tính giảm đau và hạ sốt. Cơ chế tác dụng được cho là thông qua ức chế tổng hợp prostaglandin do ức chế enzyme COX-3 (biến thể của COX-1).

### 1.1 Dược động:

**1.1.1 Hấp thu:** Paracetamol được hấp thu rất tốt qua ruột non và có độ sinh khả dụng 70 – 90%. Hấp thu thuốc ở trẻ em chậm hơn người lớn. Không giống với các thuốc NSAIDs khác, paracetamol ít gây kích thích dạ dày, ít gắn với protein hơn và có thể tích phân phối lớn hơn. Thuốc qua nhau thai.

**1.1.2 Chuyển hóa:** Chuyển hóa tại gan thành chất chuyển hóa không hoạt tính, chủ yếu qua gắn kết với glucoronide (ngoài ra còn gắn kết với sulfate và cysteine). Một ít thuốc < 5% thải qua phân và nước tiểu. Một lượng nhỏ chất chuyển hóa có độc tính là N-acetyl-amino-benzoquinone imine, thường được kết hợp với glutathion để thành chất không độc. Nếu thiếu glutathion, chất

chuyển hóa này bị tích tụ và gắn với đại phân tử trong tế bào gan gây hoại tử. Thời gian bán thải là 2-3 giờ (2-5 giờ ở trẻ sơ sinh). Với liều độc gan, sự tổng hợp glucuronide của gan bị hư hại nên thời gian bán thải tăng tỉ lệ với mức độ hư hại gan.

**1.2 Tác dụng trên cơ quan:** Paracetamol có tác dụng giảm đau, hạ sốt nhưng không có tác dụng kháng viêm. Liều thông thường là 10 - 20 mg/kg.

**1.3 Chỉ định:** Điều trị đau nhẹ và vừa. Paracetamol có hiệu quả như aspirine và các thuốc NSAIDs để điều trị đau sau mổ, các đau không do viêm. Có thể phối hợp paracetamol với các thuốc phiện yếu như codein (Efferalgan-codeine) hay dextropropoxyphene (Di-antalvic).

**1.4 Tác dụng phụ:** Paracetamol có thể gây nhức đầu hoặc nổi mẩn da nếu sử dụng lâu dài

**1.5 Ngộ độc paracetamol:** Paracetamol gây độc do chất chuyển hóa có độc tính trên gan.

Liều độc ở người lớn là 10- 15 g hay 150 mg/kg. Với liều nhỏ hơn, thuốc cũng có khả năng gây độc gan nếu có uống rượu hay người bệnh đang trong tình trạng nhịn đói, suy dinh dưỡng

Ở liều rất cao, paracetamol có thể gây hoại tử ống thận cấp và hoại tử gan.

Các biểu hiện của quá liều paracetamol:

- Tri giác thường vẫn bình thường
- Buồn nôn và nôn ói
- Đau thượng vị
- Đỏ mề hôi

- Hồng ban, nổi mẩn da
- Thiếu máu tán huyết cấp tính
- Giãn mạch ngoại biên và shock nếu ngộ độc nặng
- Suy gan cấp sau khoảng 48 giờ, có thể trở thành suy gan tối cấp sau 3 – 7 ngày
- Xét nghiệm chức năng gan và đông cầm máu (INR) kém nhất sau khoảng 3 – 5 ngày
- Tắc mật

Điều trị ngộ độc: Tình trạng độc gan do paracetamol thường kèm với giảm glutathion. Tiền chất glutathion là cysteine, acetylcysteine, methionine có tác dụng ngừa hư hại gan do ngộ độc paracetamol. Acetylcysteine TM là thuốc điều trị ngộ độc paracetamol, nhưng phải cho sớm trong vòng 10 giờ sau khi uống liều độc và hiệu quả giải độc đạt hoàn toàn nếu cho trong vòng 8 giờ. Uống acetylcysteine hay methionine kém hiệu quả hơn có thể do hấp thu kém và do buồn nôn/nôn ói. Thuốc giải độc N-acetylcysteine (Fluimucil, NAC, Parvolec) - 150 mg/kg trong 200 ml dextrose 5%, truyền TM trong 15 phút - 50 mg/kg trong 500 ml dextrose 5% truyền TM trong 4 giờ kế tiếp - 100 mg/kg trong 500 ml dextrose 5% trong 16 giờ kế tiếp Tác dụng phụ của N-acetylcysteine: nổi mẩn đỏ, mề đay tại chỗ và toàn thân, co thắt phế quản, rối loạn HA. Nếu xảy ra tác dụng phụ, cách xử trí là tạm ngưng truyền và sử dụng thuốc kháng histamine đường TM. Nếu tình trạng lâm sàng ổn định, có thể thực hiện lại truyền TM N-acetylcysteine với tốc độ chậm hơn.

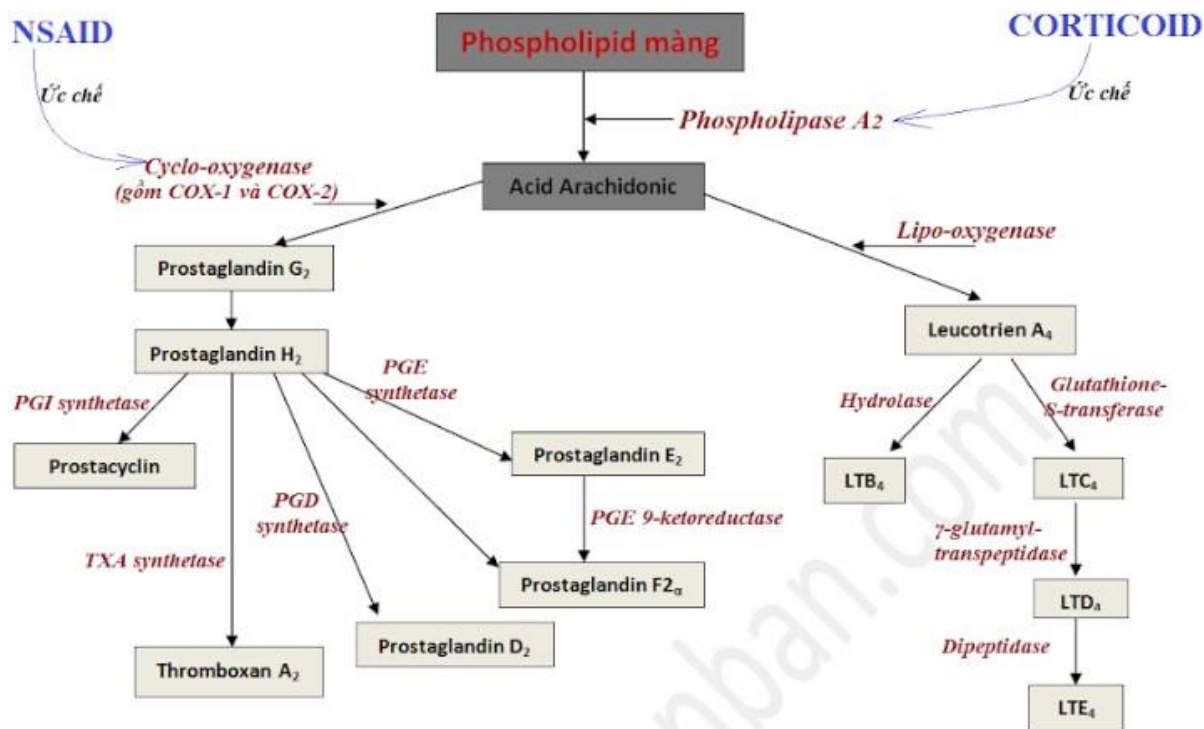
#### **1.6 Liều dùng:**

- Paracetamol 0,5 – 1g uống hoặc đặt hậu môn mỗi 4-6 giờ
- Liều truyền TM có thể sử dụng 1g mỗi 6 – 8 giờ
- Liều tối đa 4 g/ngày
- Trẻ em: 10 - 15 mg/kg mỗi 4-6 giờ.
- Proparacetamol (Prodafalgan, tiền chất của paracetamol): có thể dùng liều 1 g proparacetamol thay cho 500 mg paracetamol ◇Liều 1-2 g mỗi 4 -6 giờ.
- Prodafalgan có thể tiêm bắp, hoặc tiêm TM chậm trong 2 phút hoặc pha với 100 ml dextrose 5% (hoặc NaCl 0,9%) truyền TM trong 15 phút. .

#### **2. THUỐC KHÁNG VIÊM KHÔNG STEROIDS (NSAID):**

Thuốc NSAID được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng để điều trị đau mức nhẹ đến trung bình, giúp giảm sử dụng thuốc nhóm á phiện trong giai đoạn chu phẫu.

**Hình 1.** Tổng hợp prostaglandin



(Nguồn: Pharmacology for Anaesthesia and Critical Care, 4th)

Các thuốc NSAID có tác dụng giảm đau do viêm hay do các chất trung gian gây viêm trong chấn thương, nhiễm trùng, phản ứng miễn dịch hay phóng thích chất trung gian thần kinh.

## 2.1 Cơ chế tác dụng:

Các thuốc NSAID ức chế enzyme cyclo-oxygenase (COX), từ đó ngăn chặn sản xuất cả prostaglandin (bao gồm prostacyclin) và thromboxanes từ màng phospholipids (xem Hình 1). Thromboxanes do tiểu cầu tiết ra khi bị ức chế do tiếp xúc với adenosine, collagen hoặc adrenaline, gây đông máu do co mạch và kết tập tiểu cầu. Prostacyclin do tế bào nội mô tiết ra có tác dụng ngược lại, gây giãn mạch và ức chế kết tập tiểu cầu. Aspirin liều thấp phòng ngừa thuyên tắc mạch máu do ức chế chọn lọc quá trình sản xuất thromboxane của tiểu cầu. Các thuốc NSAID khác ức chế COX có hồi phục, gây giảm PGE2 và PGF2 (đặc tính kháng viêm) và giảm thromboxane (đặc tính chống kết tập và kết dính tiểu cầu). Giảm tổng hợp prostaglandin tại tế bào niêm mạc dạ dày gây ra loét niêm mạc. Có hai loại enzyme COX là COX-1 và COX-2. Phần lớn các thuốc NSAID ức chế đồng thời COX-1 và COX-2. Ức chế COX-1 gây ra các tác dụng phụ của NSAID. Các thuốc ức chế COX-2 được coi là ít tác dụng phụ trên dạ dày, thận, mạch máu. Các thuốc NSAID có tác dụng giảm đau do viêm hay do các chất trung gian gây viêm trong chấn thương, nhiễm trùng, phản ứng miễn dịch hay phóng thích chất trung gian thần kinh.

## 2.2 Tác dụng phụ

**2.2.1 Hệ tiêu hóa:** Kích thích dạ dày – loét tiêu hóa (không chỉ dạ dày) là vấn đề thường gặp khi sử dụng thuốc NSAID kéo dài. Các tổn thương này gây ra một loạt các vấn đề từ đau (mức độ trung bình) cho đến thiếu máu thiếu sắt và xuất huyết tiêu hóa nặng, có khả năng tử vong. Loét hay thủng dạ dày là do không ức chế sự tiết acid dạ dày, giảm tiết chất nhầy và bicarbonate, giảm lưu lượng máu niêm mạc dạ dày và thay đổi màng nhầy dạ dày làm ion H<sup>+</sup> đi vào tế bào niêm mạc dạ dày. Một số biểu hiện của tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa như buồn nôn, ói, tiêu chảy có thể xảy ra. Để phòng ngừa các biến chứng này nên dùng NSAID kèm các thuốc như misoprostol, kháng H<sub>2</sub> (cimetidine, ranitidine), hay ức chế bơm proton (omeprazole, lansoprazole).

**2.2.2 Thận:** Quá trình sản xuất prostaglandin tại thận là rất quan trọng để duy trì tưới máu thận tốt khi nồng độ các chất co mạch (renin, angiotensin, noradrenaline) trong máu đang ở mức cao. Aspirin và các thuốc NSAID khác có thể làm rối loạn cơ chế sinh lý này do làm giảm sản xuất, gây giảm tưới máu thận, có thể dẫn đến suy thận cấp (đặc biệt trong các trường hợp mất máu cấp, tụt huyết áp, xơ gan, suy tim, hội chứng thận hư, viêm cầu thận cấp hoặc đang sử dụng thuốc lợi tiểu kèm theo). Nếu sử dụng thuốc NSAID kéo dài, có thể gây hoại tử nhú thận và xơ hóa mô kẽ thận, gây bệnh thận mạn do thuốc.

**2.2.3 Chức năng tiểu cầu:** Chức năng tiểu cầu bị ức chế có thể có lợi ích trong một số trường hợp như nhồi máu cơ tim cấp hoặc trong phòng ngừa đột quỵ não do nhồi máu não. Tuy nhiên, tiểu cầu bị ức chế trong giai đoạn chu phẫu có thể làm tăng chảy máu. Việc giảm sản xuất endoperoxidase vòng và thromboxane A<sub>2</sub> sẽ ngăn được việc tiểu cầu bị kết tập và co mạch máu. Điều này dẫn đến quá trình đông cầm máu bị ức chế. Tác dụng của aspirin lên tiểu cầu là vĩnh viễn do tiểu cầu không có khả năng tạo mới COX và quá trình ức chế này là không hồi phục. Các thuốc NSAID khác ức chế tiểu cầu có hồi phục. Sự ức chế kéo dài bằng thời gian thuốc đạt nồng độ tác dụng trong plasma. Thuốc NSAID gây kéo dài thời gian prothrombine (PT) ở BN đang dùng thuốc kháng đông uống.

**2.2.4 Suyễn và co thắt phế quản:** Co thắt phế quản có thể xảy ra trong bệnh cảnh phản vệ sau khi dùng NSAID gây phóng thích histamine và bradykinine. Ngoài ra, thuốc NSAID ức chế COX, gây tích tụ acid arachidonic và tăng chuyển hóa acid này thành leukotriene, có tác dụng gây co thắt phế quản. Aspirin cũng có thể gây phản ứng bất thường trên tiểu cầu người bệnh nhạy cảm, gây phóng thích các chất trung gian gây độc tế bào.

**2.2.5 Thần kinh:** Liều cao aspirine thường xuyên có thể làm hư thần kinh VIII gây ù tai, giảm thính lực, chóng mặt. Quá liều aspirine gây kích thích tủy và tăng thông khí. Liều cao hơn hay dùng kéo dài gây toan huyết và ức chế hô hấp. Hội chứng Reyes, một dạng bệnh não kèm theo nhiễm mỡ gan, xảy ra đặc biệt với aspirine và gần như chỉ xảy ra ở trẻ < 12 tuổi kèm với nhiễm siêu vi và sốt.

**2.2.6 Hệ sinh dục:** NSAID ức chế co thắt tử cung, làm chuyển dạ kéo dài. Ở đàn ông, nồng độ prostaglandine trong dịch túi tinh tương ứng với khả năng sinh con.

**2.2.7 Ống động mạch:** PGE<sub>2</sub> là chất dẫn ống động mạch. Indomethacine gây đóng sớm ống động mạch, đôi khi được dùng cho trẻ thiếu tháng.

### 2.3 Dược động:

NSAID là acid yếu, chủ yếu ở dạng không ion hóa trong môi trường acid dạ dày nên hấp thu dễ dàng. Tuy nhiên, sự hấp thu xảy ra phần lớn ở ruột non. Đa số có pKa < 5 và 99% ở dạng ion hóa ở pH = 7. Đa số NSAID không tan trong nước ở pH sinh lý. Ketorolac dễ tan nhất, có thể chích tĩnh mạch hay tiêm bắp mà không gây đau. Tenoxicam (Tilcotil) và ketoprofen (Profenid) có thể chích tĩnh mạch chậm, diclofenac (Voltaren) truyền tĩnh mạch chậm 30 phút. Cả tenoxicam, ketoprofen và diclofenac có thể tiêm bắp (lưu ý: diclofenac có thể gây áp-xe do thuốc). Khả năng gắn kết với proteine ở mức cao (85-99%). Aspirine gắn trên albumine cùng vị trí với warfarin nên làm tăng tương tác thuốc. Chuyển hóa NSAID được oxid hóa hay thủy phân, bài tiết qua nước tiểu. Một số chất chuyển hóa có hoạt tính.

### 2.4 Chọn lựa NSAID:

Thuốc NSAID có tác dụng giảm đau, đặc biệt là đau sau viêm và thường hiệu quả hơn trong đau sau mổ răng, phẫu thuật chỉnh hình, nhất là khi phối hợp với thuốc phiện. Trong số các NSAID, ibuprofen là thuốc có ít tác dụng phụ trong khi ketorolac là thuốc sử dụng tiêm TM rất tốt vì tính hòa tan cao.

Chọn thuốc ức chế COX -2 vì có tác dụng giảm đau hiệu quả như diclofenac, ít bị tác dụng phụ trên dạ dày. Tác dụng ức chế tiểu cầu ít xảy ra với liều cao gấp 50 lần liều điều trị hiệu quả.

## 2.5 Chỉ định:

- Giảm đau, đặc biệt là đau do viêm, chấn thương như đau sau mổ, viêm khớp, đau bụng khi hành kinh.

- Hạ sốt - Chống kết dính tiểu cầu: ngừa nhồi máu cơ tim (aspirin).

## 2.6 Liều dùng: (xem thêm Bảng 1)

- Aspirine: 500-1000 mg mỗi 4-6 giờ (uống). Liều tối đa 4 g/ ngày (trẻ em 10-15 mg/kg mỗi 4-6 g)

- Ibuprofen (Nurofen, Advil, Motrim): 200-400 mg mỗi 4-6 giờ (uống). Liều tối đa 2,4 g/ngày (trẻ em: 10 mg/kg mỗi 4-6 giờ).

- Diclofenac (Voltarene): 50 mg mỗi 8 -12 giờ (uống), truyền TM 75 mg trong 30 phút- 2 giờ hay tiêm bắp. Liều tối đa 150 mg/ngày.

- Ketoprofen (Profenid): 100 mg truyền TM chậm trong 20 phút (trong 100ml dung dịch dextrose 5% hoặc NaCl 0,9%). Liều tối đa 300 mg/ngày trong 48 giờ (chỉ dùng cho người lớn)

- Tenoxicam (Tilcotil): 20 mg /ngày TM (dùng cho người lớn)

- Ketorolac 30-60 mg/6 giờ TM trong 72 giờ.

- Meloxicam (Mobic): 7,5-15 mg/ngày (uống hoặc tiêm bắp sâu)

- Celecoxib (Celebrex): 100-200 mg/ngày (uống)

**Bảng 1. Các dữ liệu lâm sàng và dược động học của thuốc NSAID**

| Thuốc      | Liều tối đa mỗi ngày | Thời gian bán thải (giờ) | Gắn kết protein (%) | Loét tiêu hóa trên |
|------------|----------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|
| Aspirin    | 4g                   | Biến đổi                 | 85                  | +++                |
| Ibuprofen  | 1,2/2,4g             | 2                        | 99                  | ++/++++            |
| Naproxen   | 1g                   | 12 – 17                  | 99                  | ++++               |
| Ketorolac  | 40mg                 | 5                        | 99                  | ++++               |
| Diclofenac | 150mg                | 1 – 2                    | 99                  | ++                 |
| Tenoxicam  | 20mg                 | 72                       | 99                  | +                  |
| Meloxicam  | 15mg                 | 20                       | 99                  | +                  |
| Celecoxib  | 400mg                | 11                       | 97                  | +                  |
| Etoricoxib | 120mg                | 22                       | 92                  | +                  |
| Parecoxib  | 80mg                 | 22 phút                  | 98                  | +                  |

## 3. NEFOPAM (ACUPAM, PANAGESIC):

Nefopam: Là thuốc giảm đau không thuộc nhóm á phiện, có cấu trúc hóa học không giống với các thuốc giảm đau khác.



### 3.1 Cơ chế tác dụng:

Nefopam ức chế sự bắt lại các chất dopamine, noradrenaline, serotonin ở khe tiếp hợp. Nefopam không có tác dụng ức chế naloxone gắn vào thụ thể

morphine trong hệ thần kinh trung ương. Thuốc không gây nghiện, lờn thuốc hay hội chứng cai thuốc, không có tác dụng kháng viêm hay hạ sốt, không ức chế hô hấp, không làm chậm nhu động ruột. Nefopam có tác dụng kháng phó giao cảm nhẹ. Thuốc làm tăng mạch và huyết áp nhẹ và thoáng qua (tác dụng giống giao cảm).

### **3.2 Dược động:**

Sau khi tiêm tĩnh mạch 20 mg, đỉnh tác dụng đạt sau 30 phút-1 giờ, kéo dài 4 giờ. Thời gian bán thải là 4 giờ. Thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Tỷ lệ nefopam gắn với protein là 70%. Sau khi chuyển hóa, thuốc được thải chủ yếu qua thận.

### **3.3 Tác dụng phụ:**

- Buồn nôn, vã mồ hôi, khó chịu
- Tác dụng phụ giống atropine: khô miệng, nhịp tim nhanh, hồi hộp, bí tiểu, bứt rứt
- Không dùng cho người bệnh đang dùng IMAO và thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

### **3.4 Chỉ định:**

Giảm đau sau mổ và trong ung thư

### **3.5 Liều dùng:**

- Người lớn: 10-20 mg TM chậm trong 30 phút hay TB mỗi 4-6 giờ. Liều tối đa 120 mg/ngày.
- Người già: 10 mg TM hay TB 3 lần/ ngày.
- Uống: 30-90 mg chia 3 lần/ngày.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

1. Aitkenhead, Robotham, Smith (2001), "Analgesic drugs". Textbook of Anesthesia. Churchill Livingstone, 4th Edition, pp.219-22.
2. Peck TE and Hill SA (2014), "Analgesics". Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care, Cambridge University Press, 4th edition, pp.126-153