

CHƯƠNG 7

TỔNG QUÁT

RỐI LOẠN CÂN BẰNG NƯỚC ĐIỆN GIẢI VÀ CÂN BẰNG TOAN KIỀM

Mục tiêu

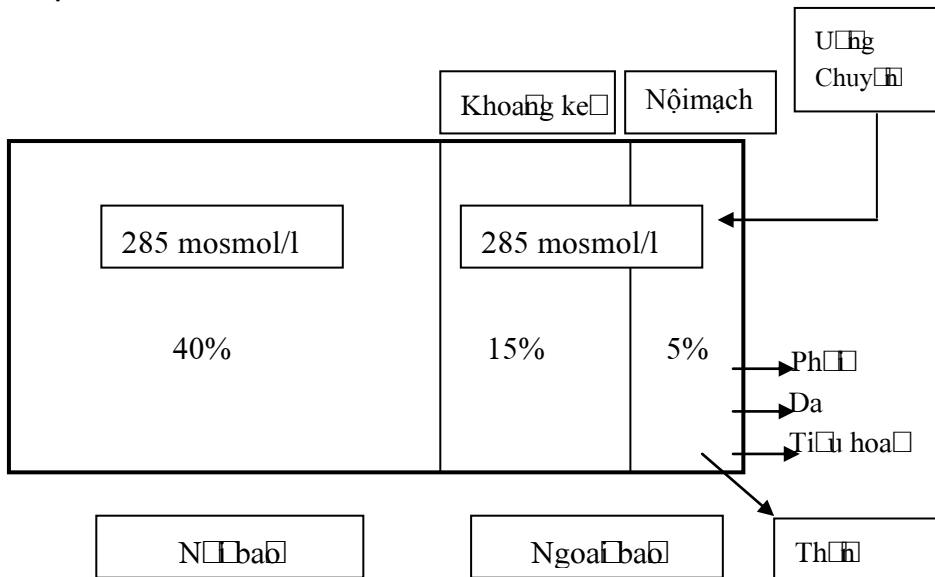
1. Trình bày được các cơ chế điều hòa của nước, điện giải, toan kiềm trong cơ thể
2. Chẩn đoán và xác định được nguyên nhân gây tăng Natri máu, hạ Natri máu, tăng Kali máu và hạ Kali máu.
3. Chẩn đoán được các loại nhiễm toan, nhiễm kiềm chuyển hóa, nhiễm toan, nhiễm kiềm hô hấp
4. Tính và điều trị được các rối loạn nước điện giải thông thường.
5. Điều trị được các rối loạn toan kiềm hô hấp và chuyển hoá.

Nội dung

I. NHẮC LẠI SINH LÝ VÀ CƠ CHẾ ĐIỀU HÒA CÂN BẰNG NƯỚC ĐIỆN GIẢI

1. Phân bố nước trong cơ thể

Ở người lớn bình thường, tổng lượng nước chiếm khoảng 60 % trọng lượng cơ thể, trong đó 40% ở nội bào và 20% ở ngoại bào. Trong 20% dịch ngoại bào thì 15% ở trong khoảng kẽ và 5% ở trong nội mạch. Lượng nước trong cơ thể ở nữ ít hơn nam và giảm dần theo tuổi. Nồng độ thẩm thấu giữa khoang nội bào và ngoại bào thường bằng nhau (khoảng chừng 285 mosmol/l). Vận chuyển của nước qua lại màng tế bào nhờ vào chênh lệch áp lực thẩm thấu (osmol), trong khi vận chuyển nước qua lại màng mao mạch thì phụ thuộc vào chênh lệch áp lực thủy tĩnh và áp lực keo. Các rối loạn cân bằng nước ở nội và ngoại bào là hậu quả của sự mất cân bằng của Bilan Natri và /hoặc Bilan nước.



Sơ đồ: Phân bố của nước trong cơ thể

2. Các cơ chế điều hoà nước điện giải, toan kiềm

Cơ chế này rất cần thiết và đòi hỏi sự nhạy cảm, chính xác để đảm bảo tính ổn định của nội môi: đó là điều kiện cần thiết cho sự sống. Có sự ưu tiên cho sự cân bằng thẩm thấu so với cân bằng thể tích nội môi. Hai mặt điều hòa cân bằng nước điện giải và cân bằng toan - kiềm có liên hệ mật thiết với nhau.

2.1. Điều hòa cân bằng thẩm thấu

Chủ yếu do cơ chế tiết hóc môn chống bài niệu ADH (Antidiuretic Hormone) và cơ chế khát. Kích thích tiết ADH là sự tăng áp lực thẩm thấu và sự giảm thể tích môi trường ngoại bào. Trung tâm khát ở vùng dưới đồi, tại đây có thụ thể áp lực thẩm thấu, sự giảm thể tích môi trường ngoại bào cũng kích thích gián tiếp trung tâm khát.

2.2. Điều hòa thể tích môi trường ngoại bào

Thể tích môi trường ngoại bào chủ yếu do Natri quyết định, do đó cơ chế điều hòa thể tích môi trường ngoại bào chủ yếu do điều hòa Natri ngoại bào, sự điều hòa Natri ngoại bào chủ yếu qua trung gian Aldostérone và thận.

2.3. Điều hòa cân bằng ion:

Ion Natri đã được nêu ở trên.

Ion Kali ngoại bào có liên hệ mật thiết với ion Natri và pH môi trường ngoại bào. Khi pH giảm, Kali đi từ nội bào ra ngoại bào làm Kali ngoại bào tăng và được thải nhiều ra ngoài nếu thận bình thường, hoặc ứ lại nếu thận bị suy, sự kiềm hóa môi trường ngoại bào có tác dụng ngược lại.

Ion Canxi được điều hòa nhờ hóc môn tuyến cận giáp (PTH), Vitamin D và liên quan mật thiết với nồng độ Phospho trong máu.

2.4. Điều hòa cân bằng kiềm toan

Trong cơ thể có các hệ thống đệm, có khả năng giới hạn sự thay đổi của pH ở mức độ nào đó để giữ cho pH máu được duy trì trong giới hạn bình thường, trong đó hệ đệm quan trọng nhất là hệ đệm Bicarbonat:



Hệ đệm Bicarbonat có vai trò rất lớn trong điều hòa thăng bằng kiềm toan của cơ thể vì cả hai yếu tố của hệ này có thể được điều chỉnh một cách dễ dàng: HCO_3^- bởi thận và CO_2 bởi phổi.

II. MẤT NƯỚC NGOẠI BÀO

1. Định nghĩa

Mất nước ngoại bào là tình trạng giảm thể tích của khoang ngoại bào, gồm 2 khoang kẽ và khoang nội mạch. Do mất Ion Natri tương đương với mất nước, cho nên Bilan Natri luôn âm tính. Nếu chỉ mất nước ngoại bào đơn thuần thì nồng độ thẩm thấu ngoại bào bình thường (285 mosmol/l) và thể tích nội bào không đổi (biểu hiện bởi nồng độ Natri máu bình thường).

2. Nguyên nhân

2.1. Nguyên nhân mất nước ngoài thận (đặc trưng bởi Natri niệu < 20 mmol/24 giờ)

Mất qua đường tiêu hoá: Nôn mửa kéo dài, ỉa chảy, lỗ dò đường tiêu hoá, dùng thuốc nhuận tràng,...hoặc mất nước qua da, niêm mạc: mồ hôi, bỏng diện rộng.

2.2. Mất nước qua đường thận (Natri niệu > 20 mmol/24 giờ)

- Bệnh lý thận: Bệnh lý thận kẽ, suy thận mạn giai đoạn cuối với tiết thực hạn chế muối nhiều, suy thận cấp giai đoạn tiêu nhiều.
- Bệnh lý ngoài thận: do tác dụng lợi tiểu thẩm thấu: đái tháo đường, truyền nhiều Mannitol, tăng Canxi máu, dùng các thuốc lợi tiểu, suy thượng thận cấp.

2.3. Mất nước vào "khoang thứ 3"

Do hình thành một khoang dịch ở ngoại bào: viêm phúc mạc, viêm tụy cấp, tắc ruột, và huỷ cơ vân do chấn thương.

3. Sinh lý bệnh

Mất nước và mất muối theo tỷ lệ đẳng trương, cho nên sẽ đưa đến giảm thể tích dịch ngoại bào mà không có thay đổi về nồng độ thẩm thấu, không có thay đổi thể tích dịch nội bào (nồng độ thẩm thấu huyết tương và Natri máu bình thường).

4. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định dựa vào khám lâm sàng và cận lâm sàng:

4.1. Triệu chứng lâm sàng

- Hạ huyết áp: lúc đầu là hạ huyết áp tư thế, sau đó là cả khi nằm.
- Nhịp tim nhanh.
- Sốc giảm thể tích máu khi lượng dịch mất trên 30%.
- Các tĩnh mạch nông bị xẹp.
- Thiếu niệu, vô niệu.
- Giảm cân.
- Dấu véo da (Casper) dương tính.
- Da khô, niêm mạc khô.
- Khát nước: có nhưng không nhiều như trong mất nước nội bào.

4.2. Triệu chứng cận lâm sàng

Không có xét nghiệm nào phản ánh trực tiếp tình trạng mất nước của khoang dịch kẽ, thường thấy mất nước đẳng trương ở khoang nội mạch: tăng Protid máu (>75g/l), tăng Hematocrite (>50%) và không có dấu xuất huyết, có thể có dấu suy thận cấp chức năng do giảm thể tích máu.

4.3. Chẩn đoán nguyên nhân

Thường đơn giản, phụ thuộc vào từng bối cảnh bệnh, triệu chứng lâm sàng và lượng Natri niệu trong 24 giờ.

- Mất nước điện giải do nguyên nhân ngoài thận:
 - + Thiếu niệu.

- + Natri niệu < 20 mmol/24 giờ.
- + Có hiện tượng cô đặc nước tiểu: Urê niệu / Urê máu > 10; Creatinine niệu / Creatinine máu > 40; thẩm thấu niệu > 500 mosmol / l.
- Mất nước, muối do mất qua đường thận:
 - + Lượng nước tiểu bình thường hoặc tăng (>1000 ml/24 giờ).
 - + Natri niệu tăng > 20 mmol/ 24 giờ.
 - + Nước tiểu không bị cô đặc: Urê niệu / Urê máu < 10; Creatinine niệu / Creatinine máu < 20.

III. Ứ NƯỚC NGOẠI BÀO

1. Định nghĩa

Ứ nước ngoại bào là một sự tăng thể tích dịch ở khoang ngoại bào, đặc biệt là ở khoang kẽ, dẫn đến phù toàn. Ứ nước ngoại bào thường do ứ nước và muối (với lượng tương đương), có Bilan Natri dương tính.

2. Nguyên nhân

- Ba nguyên nhân thường gặp nhất là: suy tim, xơ gan, hội chứng thận hư.
- Các nguyên nhân khác tại thận: viêm cầu thận cấp, suy thận cấp, mạn.
- Nguyên nhân ngoài thận: suy dinh dưỡng, giãn mạch ngoại biên nhiều như trong trường hợp có lỗ dò động tĩnh mạch, có thai, đang điều trị các thuốc giãn mạch.

3. Sinh lý bệnh

Sự vận chuyển của nước và Natri qua 2 bên màng của mao mạch tuân theo qui luật Starling. Thông thường phù là hậu quả của:

- Giảm áp lực keo nội mạch: gặp trong giảm Protid máu nặng. Nước và Natri đi từ nội mạch ra khoảng kẽ sẽ gây giảm thể tích lòng mạch.
- Tăng áp lực thủy tĩnh nội mạch: trường hợp này 2 khoảng kẽ và khoang nội mạch đều tăng thể tích, thường do suy tim hoặc 1 tình trạng ứ nước và muối do tổn thương thận.
- Phối hợp nhiều cơ chế: suy tim xung huyết, giảm thể tích máu làm thận tăng tái hấp thu nước, muối để tăng thể tích tổng máu. Trong xơ gan: phù là hậu quả của tăng áp cửa, và cũng do giãn mạch tạng.

4. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định chủ yếu dựa vào lâm sàng.

- Triệu chứng lâm sàng ứ nước ngoại bào:
 - + Phù: phù ngoại biên, trắng, mềm, không đau, dấu ấn lõm dương tính, có thể tràn dịch các màng (tim- phổi - bụng) hoặc khoang kẽ phổi.
 - + Các dấu chứng của ứ nước lòng mạch: tăng huyết áp hoặc phù phổi cấp.
 - + Tăng cân.

- Cận lâm sàng thường nghèo nàn: loãng máu (thiếu máu, giảm Protid máu), không hằng định và không có triệu chứng cận lâm sàng nào phản ảnh được thể tích khoang kẽ.
- Chẩn đoán nguyên nhân thường đơn giản bằng phân tích bối cảnh xuất hiện và triệu chứng lâm sàng.

IV. MẤT NƯỚC NỘI BÀO (TĂNG NATRI MÁU)

1. Định nghĩa

Mất nước nội bào là giảm thể tích ngoại bào do bilan nước âm tính với tăng nồng độ thẩm thấu huyết tương $> 300 \text{ mosmol/l}$. Sự tăng thẩm thấu này sẽ làm cho nước từ nội bào ra ngoại bào.

Biểu hiện chủ yếu trên xét nghiệm là tăng Natri máu.

Chú ý: Nồng độ thẩm thấu huyết tương có thể được ước lượng theo công thức:

$$P \text{ osmol} = [\text{Na}^+ \times 2] + \text{Glucose máu} = 285 \text{ mmol/l.}$$

2. Nguyên nhân

2.1. Mất nước nội bào có tăng Natri máu

- Mất nước mất bù: mất nước qua da, qua đường hô hấp, mất qua thận như trong đái tháo đường, dùng Mannitol nhiều, mất qua đường tiêu hoá như tiêu chảy, dùng thuốc nhuận tràng.
- Cung cấp nhiều Natri: trong hồi sức, trong thận nhân tạo.
- Giảm cung cấp nước: rối loạn vùng dưới đồi ở trẻ sơ sinh, người già, bệnh nhân hôn mê.

2.2. Mất nước nội bào nhưng không tăng Natri máu

- Tăng thẩm thấu máu thứ phát do rối loạn các chất có hoạt tính thẩm thấu: Glucose, Mannitol, Ethylene glycol.
- Các chất khuếch tán tự do vào tế bào như Urê, Ethanol,... sẽ không đưa đến rối loạn nước ở nội bào.

3. Sinh lý bệnh

- Bilan nước vẫn được cân bằng.
- Sự khát nước sẽ điều hoà lượng nước uống vào và hoạt động thận để đảm bảo ổn định độ thẩm thấu giữa 2 ngăn nội và ngoại bào.
- Sự bài tiết ADH được điều hoà chủ yếu bởi sự thay đổi nồng độ thẩm thấu huyết tương, bởi thể tích lòng mạch và bởi cơ chế khát. Khi ADH được tiết không đầy đủ, Bilan nước âm tính tạo ra cảm giác khát nước.

Chúng ta có thể gặp bilan nước âm tính và tăng thẩm thấu máu trong các trường hợp:

- Mất nước qua đường ngoài thận: da niêm mạc, hô hấp.
- Mất nước qua thận do thiếu ADH hoặc do giảm nhạy cảm của thận đối với ADH.
- Rối loạn trung tâm khát hoặc rối loạn các thụ thể về thẩm thấu ở vùng dưới đồi.

4. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định

- Triệu chứng lâm sàng
- + Thần kinh: Không đặc hiệu, liên quan với mức độ tăng Natri máu
- Lơ mơ, ngủ gà.
- Cảm giác mệt mỏi.
- Rối loạn ý thức ở dạng kích thích.
- Sốt.
- Co giật
- Hôn mê.
- Xuất huyết não - màng não.
- + Khát: đôi lúc rất dữ dội.
- + Niêm mạc khô: đặc biệt mặt trong của má.
- + Hội chứng uống nhiều, tiểu nhiều trong trường hợp nguyên nhân do thận.
- + Giảm cân.
- Triệu chứng cận lâm sàng:
 - + Thẩm thấu huyết tương > 300 mmol/l.
 - + Natri máu > 145 mmol/l.

V. Ứ NƯỚC NỘI BÀO

1. Định nghĩa

Ứ nước nội bào là tình trạng tăng thể tích dịch nội bào do bilan nước dương tính phối hợp với giảm thẩm thấu huyết tương, Natri máu giảm < 135 mmol/l.

2. Nguyên nhân

- Hấp thu nước nhiều hơn khả năng bài tiết: bệnh tâm thần uống nhiều.
- Bài tiết không thích hợp hormone ADH (SIADH).
- Do giảm bài tiết nước trong xơ gan, suy tim, hội chứng thận hư,...
- Trong suy thận mạn nặng (mức lọc cầu thận < 20 ml/phút).

3. Chẩn đoán

3.1. Triệu chứng lâm sàng

- + Rối loạn thần kinh: không đặc hiệu, liên quan đến mức độ Natri máu: buồn nôn, nôn mửa, chán ăn, nhức đầu, u ám ý thức, hôn mê, co giật.
- + Tăng cân vừa phải.
- + Không khát, ngược lại không thích uống nước.

3.2. Triệu chứng cận lâm sàng:

- + Thẩm thấu huyết tương < 270 mosmol/l.

+ Natri máu < 135 mmol/l.

VI. TĂNG KALI MÁU

1. Định nghĩa

Tăng Kali máu được định nghĩa khi nồng độ Kali máu trên 5,0 mmol/l. Tăng Kali máu đột ngột có thể đe dọa tính mạng người bệnh.

2. Triệu chứng

2.1. Triệu chứng tim mạch

Được biểu hiện chủ yếu trên điện tâm đồ

- Sóng T cao, nhọn và đối xứng.
- Bất thường dẫn truyền trong nhĩ (giảm biên độ sau đó là mất sóng P), rối loạn dẫn truyền nhĩ thất (Bloc xoang-nhĩ, Bloc nhĩ-thất).
- Sau đó: rối loạn dẫn truyền trong thất: phức bộ QRS giãn rộng.
- Nặng hơn: nhịp nhanh thất, rung thất và ngừng tim.

2.2. Triệu chứng thần kinh cơ

Thường không đặc hiệu: dị cảm ở đầu chi và ở quanh miệng. Nặng hơn có thể thấy yếu cơ hoặc liệt khởi phát ở chi dưới và tiến triển dần lên.

3. Nguyên nhân

3.1. Cung cấp quá nhiều Kali

Hiếm gặp ở người bình thường, thường do điều trị Kali đường tĩnh mạch hoặc đường uống.

3.2. Do Kali từ nội bào ra ngoại bào

- Nhiễm toan chuyển hoá.
- Tăng phân huỷ tế bào:
 - + Huỷ cơ vân và dập nát cơ.
 - + Bỏng nặng, tán huyết nặng.
 - + Huỷ khối u tự phát hoặc do hoá liệu phát.
 - + Xuất huyết tiêu hoá nặng.
- Hoạt động thể lực nặng.
- Các nguyên nhân do thuốc:
 - +Ức chế Beta không chọn lọc
 - + Ngộ độc Digital
 - + Ngộ độc Fluor và Cyanure.

3.3. Giảm tiết Kali qua thận

- Suy thận cấp.

- Suy thận mạn.
- Thiếu các Corticoides khoáng: Suy thượng thận.
- Do thuốc: kháng viêm không Steroide, Cyclosporine A, Heparine, ức chế men chuyển, ức chế thụ thể Angiotensin II.

4. Chẩn đoán

Tất cả các trường hợp nghi ngờ tăng Kali máu phải làm điện tâm đồ, điện giải đồ. Phải chẩn đoán sớm các rối loạn dẫn truyền để điều trị cấp cứu.

VII. HẠ KALI MÁU

1. Định nghĩa

Hạ Kali máu khi nồng độ Kali máu dưới 3,5 mmol/l. Nó có thể đe dọa đến tính mạng của bệnh nhân vì gây rối loạn tim mạch.

2. Triệu chứng

2.1. Tim mạch

Chậm tái cực thất do kéo dài thời kỳ tro.

- Triệu chứng điện tâm đồ tùy thuộc mức độ giảm Kali máu
 - + Đoạn ST lõm xuống.
 - + Sóng T đảo ngược.
 - + Xuất hiện sóng U.
 - + Kéo dài khoảng QU.
 - + Giãn QRS sau đó thì rối loạn nhịp trên thất hoặc nhịp thất (ngoại tâm thu, nhịp nhanh thất, xoắn đỉnh, rung thất.)

2.2. Triệu chứng cơ

- Chuột rút
- Đau cơ
- Yếu cơ, liệt.
- Khi nặng dẫn đến có thể huỷ cơ vân.

2.3. Triệu chứng tiêu hoá: bón (do liệt ruột)

2.4. Triệu chứng thận: giảm Kali máu mạn tính nặng có thể là

- Biểu hiện một hội chứng tiểu nhiều uống nhiều
- Nhiễm kiềm chuyển hoá.
- Bệnh thận kẽ mãn tính.

3. Nguyên nhân

3.1. Giảm cung cấp Kali.

3.2. Chuyển Kali từ ngoại bào vào nội bào

- Nhiễm kiềm chuyển hoá hoặc hô hấp
- Điều trị Insulin trong đái tháo đường.
- Các tác nhân kích thích β Adrenergic
 - + Pheochromocytome
 - + Salbutamol, Dobutamin, ngộ độc Theophylline
- Bệnh liệt chu kỳ gia đình.

3.3. Mất quá nhiều Kali

- Qua đường tiêu hoá: tiêu chảy, dò ruột non.
- Mất qua đường thận:
 - + Lợi tiểu quai và Thiazide
 - + Tăng tiết hóc môn Steroide tuyến thượng thận, cường Aldosterone nguyên phát, thứ phát.
- Bệnh thận kẽ
- Bệnh ống thận do nhiễm độc: Amphotericine B, Aminoglycoside.

4. Chẩn đoán

- Chẩn đoán xác định: dựa vào định lượng Kali máu và điện tâm đồ
- Chẩn đoán nguyên nhân: thương khó, phải dựa vào bối cảnh lâm sàng, vào tiền sử bản thân, gia đình và Kali niệu,...

VIII. NHIỄM TOAN CHUYỂN HOÁ

- 1. Định nghĩa**
- pH máu động mạch dưới 7,38.
 - HCO_3^- dưới 22 mmol/l.
 - PCO_2 giảm thứ phát do tăng thông khí bù.

2. Triệu chứng

- Hô hấp:
 - + Tăng thông khí
 - + Sau đó suy hô hấp khi nặng
- Tim mạch:
 - + Giảm cung lượng tim, thận, gan
 - + Loạn nhịp
 - + Giảm nhạy cảm với Catecholamine
- Thần kinh:
 - + Rối loạn ý thức, hôn mê.
- Xét nghiệm: Tăng Kali máu

IX. NHIỄM KIỀM CHUYỂN HOÁ

- 1. Định nghĩa**
- pH máu động mạch trên 7,4
 - HCO_3^- máu trên 27 mmol/l.

- Tăng PCO_2 thứ phát (bù).

2. Nguyên nhân

- Cung cấp quá nhiều chất kiềm trong điều trị.
- Rối loạn bài tiết chất kiềm của thận.
- Do giảm thể tích máu, kích thích hệ Renin-Angiotensin: thường phối hợp giảm Kali máu và cường Aldosterone thứ phát.
- Do cường Aldosterone nguyên phát, hội chứng Cushing...

3. Triệu chứng

- Thần kinh: nhức đầu, buồn ngủ, lú lẫn, co giật.
- Tim mạch: loạn nhịp thất hoặc trên thất, dễ ngộ độc Digital.
- Hô hấp: giảm thông khí.
- Thần kinh cơ: Chwostek (+), Trousseau (+), yếu cơ.
- Xét nghiệm: giảm K^+ máu, giảm Ca máu, giảm Mg máu, giảm Phosphat máu, pH máu trên 7,42; HCO_3^- trên 27 mmol/l.
- Thận: tiểu nhiều, khát nhiều, rối loạn cô đặc nước tiểu.

X. NHIỄM TOAN HÔ HẤP (PCO_2 trên 40 mmHg)

1. Nguyên nhân: khí phế thũng, phù phổi cấp, giảm hoạt của trung tâm hô hấp.

2. Lâm sàng: tím, thở nhanh nông, nhức đầu, run chân tay, rối loạn tâm thần.

3. Chẩn đoán: chủ yếu dựa vào bối cảnh lâm sàng có bệnh nguyên thích hợp và xét nghiệm ion đồ máu.

XII. NHIỄM KIỀM HÔ HẤP (PCO_2 dưới 40 mmHg)

1. Nguyên nhân: Histeria, tổn thương thần kinh trung ương (viêm não, trúng độc Salisilat...) thở gắng sức.

2. Lâm sàng: Thở nhanh, sâu, rối loạn ý thức.

3. Chẩn đoán: dựa vào xét nghiệm máu. Chẩn đoán phân biệt giữa các thể của rối loạn thăng bằng toan kiềm được tóm tắt theo bảng sau

Bảng 1: Chẩn đoán các dạng rối loạn cân bằng toan kiềm đơn giản

	pH máu	H^+	HCO_3^-	PCO_2
Toan chuyển hoá	↓	↑	↓	↓
Kiềm chuyển hoá	↑	↓	↑	↑
Toan hô hấp	↓	↓	↑	↑
Kiềm hô hấp	↑	↑	↓	↓

SHOCK NHIỄM TRÙNG

Mục tiêu

1. Phát hiện được các triệu chứng tiền choáng.
2. Theo dõi được bệnh nhân shock nhiễm trùng.
3. Liệt kê được cách đề phòng shock nhiễm trùng.
4. Trình bày được các biện pháp điều trị shock nhiễm trùng Gram âm

Nội dung

I. ĐỊNH NGHĨA

Shock nhiễm trùng là một trạng thái lâm sàng phát sinh do sự suy tuần hoàn những mô do nhiễm trùng huyết thường là Gram âm. Sự giảm tuần hoàn ở các tổ chức là nhiều yếu tố bệnh lý:

Sức cản ngoại biên tăng.

Ứ máu trong huyết quản.

Lưu lượng tim giảm.

Thiếu khí ở mô.

II. BỆNH NGUYÊN

Có khi do vi khuẩn Gr(+) nhưng ít trầm trọng Shock nóng mặc dù có hạ HA nhưng có giãn mạch ngoại biên, lưu lượng tim bóp và lưu lượng máu bình thường. Trong thực tế, Shock nhiễm trùng thường chỉ do Gr(-) nhất là trực khuẩn đường ruột, đứng đầu là Escherichia Coli, Streptococcus Faecali, vi khuẩn khác như Pseudomonas Aeruginosa, các Proteus, Klebsiella. Các vi khuẩn Gr(-) tiết nội độc tố gây các phản ứng bệnh lý và phụ trách trực tiếp Shock.

Sự phát triển của Shock nhiễm trùng Gr(-) thường có một số điều kiện làm dễ như:

Cơ địa xấu, người già, trẻ em, người có bệnh mạn tính

Sử dụng kháng sinh bừa bãi chống Gr(+) diệt hết Gr(+) làm trội vi khuẩn Gr(-).

III.SINH BỆNH HỌC

1.Nhắc lại khái niệm sinh lý cần thiết và sinh bệnh lý

1.1.Khái niệm về cơ quan tiếp thụ α và β của hệ trục giao cảm

α làm co mạch toàn bộ, kể cả tĩnh mạch nhưng tĩnh mạch co ít hơn vì cơ trơn ở thành tĩnh mạch mỏng.

β làm giãn mạch và kích thích tim mạch cả về tần số lẫn cường độ.

Sự phân phối hai cơ quan này rất khác nhau, α có nhiều ở huyết quản, da, cơ và cơ quan nội tạng nhưng ít ở não và tim.Ngược lại hệ β nhiều ở tim não mà ít ở các cơ quan khác.

1.2.Khái niệm về các cơ vòng ở mao mạch

Bình thường các cơ vòng ở đầu mao mạch đóng lại ở một số mao mạch. Các mao mạch này chịu tác dụng của nhiều chất khác nhau. Đặc biệt cơ vòng sau mao mạch chịu cơ bởi

catecholamine (Adrenaline và Noradrenaline). Cơ vòng đầu mao mạch mở ra bởi các chất chuyển hóa toan.

1.3. Các mạch nổi tắc của động mạch và tĩnh mạch

Bình thường các mạch nổi tắc đóng lại, nếu vì lý do gì cơ vòng mở ra như shock nhiễm trùng thì máu sẽ vào mạch nổi đưa đến hiện tượng nổi tắc làm cho các mô thiếu máu.

2. Cơ chế bệnh sinh

Ở người Shock nhiễm khuẩn có hai giai đoạn

Giai đoạn tăng vận động (xem bảng)

Nước và huyết tương ra ngoài khoảng kẽ.

Cung lượng tim (CO) giảm do giảm tuần hoàn trở về và giảm sức co bóp của cơ tim Sản sinh yếu tố MDF (Myocardial Depressant Factor). MDF do men tiêu tế bào tạo ra ở vùng ổ bụng bị thiếu máu. Tính chất của suy tim là suy tim trái (tăng áp lực cuối tâm trương trái).

Bệnh nhân thường có toan chuyển hóa.

Nếu không điều trị ngay, nhiều tạng sẽ bị suy: tim, phổi, thận, gan, ống tiêu hóa, tụy.

Bảng 1: Hai giai đoạn của Shock nhiễm khuẩn

Giai đoạn	CI	RPT	HA	CVP	MVO ₂	DAVO ₂	PH
Tăng vận động (Hyperkinetique)	Tăng	Giảm	Giảm nhẹ	Giảm nhẹ	Tăng	Giảm	Tăng
Giảm vận động (Hypokinétique)	Giảm	Tăng	Giảm	Thay đổi	Giảm	Giảm	Giảm

CI (Cardiac index): Chỉ số tim.

CO (Cardiac output) Số lượng tim đo bằng phương pháp nhiệt pha loãng.

CVP: (Central venous pressure): Áp lực tĩnh mạch trung tâm.

DAVO₂: Độ chênh lệch Oxy máu động - tĩnh mạch.

RPT: Sức cản ngoại vi toàn bộ.

MVO₂: Độ tiêu thụ Oxy.

Trên thực nghiệm người ta thấy rằng trong Shock nội độc tố tế bào bị tổn thương qua 4 cơ chế:

Tổn thương tế bào do nội độc tố.

Bạch cầu phóng thích ra men Lysosome (Men tiêu tế bào).

Hoạt hóa hệ thống bổ thể.

Rối loạn chuyển hóa do thiếu Oxy tế bào. Tổn thương của tế bào nội mạc, tiểu cầu bạch cầu gây:

Tăng tính thấm thành mạch. làm cho nước thoát ra khoảng kẽ làm giảm thể tích máu hữu hiệu.

Giảm tiểu cầu: tiểu cầu bị phá hủy sẽ phóng thích ra các chất trung gian như Serotonine, Adréraline, Thromboxan A2 gây co mạch.

Bạch cầu hạt giảm: Bạch cầu bị phá hủy phóng thích ra các men tiêu tế bào và các dẫn chất của Arachidonic qua đường bổ thể và đường Properdine

Đại thực bào sản xuất ra TNF và Interleukin gây giãn mạch nhanh, toan chuyển hóa, hoạt hóa hệ thống đông máu, xuất huyết tụy, thượng thận.

Thiếu Oxy tế bào gây ra:

Rối loạn chức năng tạo Glycogen, rối loạn chu trình Krebs, rối loạn tạo mật, tăng Lactate máu.

Nội độc tố

Gây co thắt cơ trơn trước và sau mao mạch (tác dụng lên thụ thể α làm ứ đọng máu ở phổi, bụng, thận).

Thông qua yếu tố Hageman (XII) làm hoạt hóa Bradykinine là chất giãn mạch gây ứ đọng máu ở tổ chức ngoại biên. Bradykinine còn làm tăng tính thấm mao mạch.

Người ta có nêu lên tác hại của Acide Arachidonic và opi nội sinh (Endorphine). Dùng Imidazole ngăn cản sự hình thành Thromboxan A2 hoặc dùng Prostacycline đối kháng với Thromboxan A2 sẽ không gây được Shock nội độc tố. Trên người thận và phổi là hai cơ quan bị Shock nội độc tố ảnh hưởng trước tiên: gọi là thận Shock, phổi Shock.

Giai đoạn đầu: sự tiết nội độc tố có tác dụng tương tự Catécholamine lượng vừa phải nên có tác dụng của α gây co mạch ở da, cơ, thận, các tạng và dồn máu cho tim, thận, não đồng thời kích thích β vừa phải làm tăng lưu lượng tim. Giai đoạn này có lợi cho bệnh nhân, tuy nhiên ở thận vì co mạch nên lượng nước tiểu đã ít dần.

Giai đoạn sau: Sự sản xuất nội độc tố quá nhiều làm co quá mức các huyết quản do tác dụng của α nhất là co cơ vòng sau mao mạch, máu ứ lại trong các mao mạch không về tim được làm giảm lưu lượng máu toàn cơ thể. Sự ứ máu toàn cơ thể đồng thời sẽ tạo sự thiếu Oxy trong các mô, trong tổ chức. Các tế bào sẽ phản ứng bằng chuyển hóa theo cơ chế kỵ khí dẫn đến sản xuất ra sản phẩm chuyển hóa toan làm mở rộng cơ vòng đầu mao mạch làm ứ máu thêm trong các mao mạch bình thường có máu và cả những mao mạch bình thường không có máu. Hậu quả là máu càng ứ đọng ở các mao mạch dẫn đến càng giảm thêm lưu lượng tuần hoàn. Đồng thời sự ứ trệ sẽ làm tăng áp lực thủy tĩnh, nước điện giải thoát ra khỏi thành mạch. Điều này sẽ làm lưu lượng máu càng giảm thêm. Từ đó gây hai hậu quả chính đó là giảm lưu lượng tuần hoàn và thiếu máu, thiếu Oxy ở mô. Mà hai hậu quả này chính là định nghĩa của Shock.

Các khâu trong cơ chế bệnh sinh càng xúc tác thúc đẩy cho nhau đi theo một vòng lẩn quẩn không hồi phục được do đó Shock nặng dần, cuối cùng sẽ dẫn đến đông máu rải rác nội mạch (CIVD: Coagulation intravasculaire disséminée) thương tổn lan tỏa của các mao mạch và huyết quản do thiếu Oxy làm máu đông tại chỗ ở các thành mạch do đó làm tiêu thụ hết các yếu tố đông máu dẫn đến chảy máu lan tỏa ở tất cả các cơ quan.

IV. TRIỆU CHỨNG VÀ CHẨN ĐOÁN SHOCK NHIỄM KHUẨN

1. Hoàn cảnh xuất hiện

Khái niệm:

- Bất kỳ nhiễm khuẩn khu trú hay toàn thân thường ở

+ Đường tiết niệu: sỏi, sau mổ.

- + Tiêu hóa: viêm mật quản, viêm phúc mạc ruột thừa, sau mổ.
- + Hô hấp: kể cả mở khí quản, viêm phổi.
- + Sinh dục: sau sinh, nạo phá thai.
- + Tĩnh mạch: thăm dò huyết động, truyền dịch.
- + Da: loét da, loét mông, viêm da.
- Đa số là gram âm.
- Thường gặp trong thủ thuật cấp cứu.
- 40% là nhiễm khuẩn máu.
- 60% Xảy ra trên cơ địa suy kém.

2.Một vài đặc điểm lâm sàng

2.1.Do não mô cầu: Shock xuất hiện nhanh, chảy máu dưới da, hội chứng màng não, CIVD, xuất huyết nhiều nơi: não, thượng thận, da như hội chứng Schwartzmann Sanarelli (do tiêm não mô cầu chết vào tĩnh mạch).

2.2.Do phế cầu: (Nhiễm khuẩn máu)

Ở trẻ nhỏ cơ địa suy giảm miễn dịch lâm sàng như não mô cầu. Cơ chế là do kháng nguyên vỏ phế cầu vào máu nhiều.

2.3.Do ngoại độc tố

Tụ cầu: Sau viêm da, chín mé, viêm sinh dục

Liên cầu β tan máu: viêm họng, viêm da.

2.4.Do vi khuẩn thương hàn: Liên quan tới kháng sinh liều cao làm tan vi khuẩn.

V. PHÒNG BỆNH

Điều trị tích cực các trường hợp nhiễm trùng Gram âm.

Tránh sử dụng bừa bãi các loại thuốc kháng sinh diệt vi khuẩn Gram dương.

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Tái lập khối lượng tuần hoàn và điều chỉnh thăng bằng kiềm toan

Có thể truyền dịch đẳng trương, có thể kèm một ít dung dịch Glucose để cung cấp năng lượng.

Dung dịch kiềm như Natri bicarbonate.

Khối lượng dịch truyền có thể rất lớn tùy nặng nhẹ.

Trong truyền dịch cần theo dõi đáp ứng, đề phòng ú nước, suy tim. Nếu có dung dịch Dextran là chất cao phân tử có trọng lượng phân tử lớn, tạo thành trong lòng huyết quản một lớp tráng làm tiểu cầu không dính vào đờc và chính nó ở lại trong lòng mạch lâu hơn.

2. Các thuốc vận mạch

Hiện nay người ta hay dùng Dopamine liều 5 - 20 μg /kg /phút truyền tĩnh mạch rất chậm.

Chú ý điều chỉnh toan khi sử dụng các thuốc vận mạch.

Trong trường hợp nhịp tim nhanh thì có thể dùng Dobutamine thay thế cho Dopamine.

Vấn đề sử dụng Adrenaline và Noradrenaline còn tùy theo trường phái, có thể phối hợp Dopamine với Noradrenaline khi Dopamine liều > 20 µg /kg /phút khi huyết áp tâm thu <90mmHg hoặc khi nhịp tim quá nhanh >130lần/phút.

3. Kháng sinh

Nguyên tắc là dùng sau khi cấy máu và dựa vào kháng sinh đồ, nhưng trong khi chờ đợi kháng sinh đồ nên dùng kháng sinh có phổ khuẩn rộng. Phải dùng liều cao nên tốt nhất là dùng bằng đường tĩnh mạch. (Lưu ý bệnh nhân có suy thận chức năng hoặc thực thể nên cần dè dặt với những kháng sinh độc cho thận như Streptomycine, Gentamicine).

Cần nắm vững loại kháng sinh đang sử dụng, dược động học, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ và tai biến do thuốc.

Theo dõi đáp ứng của kháng sinh, dự phòng đề kháng kháng sinh (vi khuẩn kháng thuốc).

Thời gian sử dụng kháng sinh phải hợp lý, kinh tế nhưng phải chất lượng

Các loại kháng sinh thường được sử dụng trong choáng nhiễm trùng Gr (-) là:

-Cephalosporin thế hệ III (Ceftriaxon, Cefomic.)

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, thuốc phân bố khắp cơ thể ngoại trừ dịch não tủy chỉ vào được khoảng 20% thuốc qua nhau thai và sữa mẹ, thải trừ qua nước tiểu. Thuốc tác dụng tốt trên nhiều vi khuẩn ruột như Escherichia Coli, Klebsiella, Proteus Mirabilis, Shigella, Salmonella.

Tác dụng phụ và độc tính: Có khoảng 0,05% dị ứng giống Penicilline, ngoài ra thuốc có thể gây rối loạn tiêu hoá như tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, nhiễm nấm.

Giảm bạch cầu, tiểu cầu, tăng men gan

-Aminoglycosides: (Streptomycin, Gentamicin, Tobramycin, Amykacin)

Là thuốc diệt khuẩn, thời gian bán huỷ tùy thuộc chức năng thận, không hấp thu bằng đường uống, thuốc khuếch tán vào phần lớn các tổ chức và thể dịch của cơ thể, trong đó tại nhu mô thận cao hơn huyết tương. Thuốc hấp thu kém ở mắt, tiền liệt tuyến, không qua hàng rào nhau thai, sữa mẹ và hàng rào máu não., hệ thần kinh trung ương và mật.

Thuốc thải trừ qua nước tiểu 65% sau 6 giờ, 85% sau 24 giờ.

Chỉ định

-Nhiễm trùng Gram âm tại thận và hệ tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết.

Tác dụng phụ và độc tính.

-Rối loạn thính giác: tiền đình bị độc gây chóng mặt, mất điều hoà, rung giật nhãn cầu, ù tai, giảm hoặc mất thính lực. Trường hợp nặng tổn thương sẽ không hồi phục.

-Độc với thận: thuốc thải trừ, tích lũy ở vỏ thận và gây bệnh ống thận cấp. Tác dụng này thường xảy ra ở người lớn tuổi, có bệnh thận hoặc một bệnh lý gây mất nước.

Liều lượng:

-Amikacin 15 mg/ kg / ngày chia 2 lần.

-Gentamicin 5 mg/ kg / ngày chia 2 - 3 lần / ngày.

Nhóm Nitroimidazole: (Metronidazole)

Là thuốc kháng khuẩn, hấp thu nhanh gần 80% sau 1 giờ, nồng độ trong huyết tương khi sử dụng bằng đường uống và đường tiêm tương đương nhau, thời gian bán hủy từ 8 - 10 giờ. Thuốc gắn vào Protein khoảng 20%, thuốc khuếch tán nhanh, mạnh ở phổi, gan mật dịch não tủy, thận nước bọt, tinh dịch, dịch âm đạo. Thuốc thấm qua nhau thai và sữa mẹ.

Thuốc chuyển hoá qua gan, nồng độ cao ở gan và mật. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và có một lượng nhỏ khi thải trừ còn nguyên hoạt tính nên làm cho nước tiểu có màu đỏ nâu.

Tác dụng phụ và độc tính:

-Nổi mào đay, ngứa, chán ăn, buồn nôn, có vị kim loại ở miệng, viêm miệng, đại tiện phân lỏng, nhức đầu chóng mặt, giảm bạch cầu đa nhân, viêm dây thần kinh và nếu dùng kéo dài có thể rối loạn tâm thần.

Nhóm Quinolone: là thuốc diệt khuẩn bao gồm:

Thế hệ 1: các Nalidixic acide, Oxonilic acide, Pipemidic

Thế hệ 2: (Fluoroquinolone) Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Levofloxacin.

Thế hệ 3: Sparfloxacin (Zagam)

Hấp thu tốt nhưng có ái lực với kim loại nặng, bị ức chế khi dùng chung với Fe, Canxi, và một số Cation. Đạt nồng độ cao khi dùng trước ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ

Hấp thu: thuốc được hấp thu nhanh và rất tốt hầu như đạt 100% nồng độ cao nhất đạt trong huyết tương sau uống 6 giờ, thời gian bán hủy 6 - 8 giờ. Thuốc được phân bố khắp tổ chức và dịch như phổi, da, cổ tử cung, buồng trứng, mô và dịch tiền liệt tuyến, đàm. Thuốc thải chủ yếu qua thận (80%).

Tác dụng phụ và độc tính

-Rối loạn tiêu hoá, đau vùng thượng vị, buồn nôn, nhức đầu, chóng mặt, ngủ gà, ảo giác, lú lẫn, co giật.

-Đau cơ, đau khớp, nổi mào đay phát ban

-Tăng men SGOT, SGPT và LDH, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

-Tăng tác dụng của Theophyllin, Warfarin.

-Zagam gây rối loạn nhịp tim trong trường hợp QT kéo dài nên không được với Cordarone.

Chống chỉ định

Có thai, đang cho con bú, trẻ sơ sinh, người già trên 70 tuổi suy gan suy thận, người đang mắc bệnh tâm thần, thiếu men G6 PD.

Không nên dùng khi đang lái xe, người đang làm việc trên cao, sử dụng máy móc.

4. Biện pháp khác

- Corticoide tiêm tĩnh mạch liều cao chống sự thấm qua màng mao mạch.

- Hỗ trợ hô hấp bằng Oxy liều cao, thông khí cơ học, khai thông đường hô hấp trên cho bệnh nhân.
- Thuốc tăng sức co bóp cơ tim.
- Huyết tương tươi, máu tươi có thể giúp cho bệnh nhân khôi phục lượng máu, chống chảy máu.
- Cuối giai đoạn II, đầu giai đoạn III được dùng Heparine để chống đông máu nhưng khá nguy hiểm. Hiện nay người ta có thể dùng Acide Aminocaproide.
- Điều trị loại bỏ ổ nhiễm trùng như cắt túi mật, điều trị ổ áp xe...

TRÚNG ĐỘC CẤP THUỐC TRỪ SÂU GỐC PHOSPHORE HỮU CƠ

Mục tiêu

1. Mô tả được cơ chế bệnh sinh và các yếu tố làm nặng thêm tình trạng ngộ độc
2. Trình bày được các triệu chứng lâm sàng cận lâm sàng.
3. Chẩn đoán xác định và điều trị được trúng độc theo các mức độ.

Nội dung

I. DỊCH TỄ HỌC

Thuốc trừ sâu gốc phospho hữu cơ được sử dụng rộng rãi trong nông nghiệp, chúng được dùng để diệt côn trùng do tiếp xúc trực tiếp hoặc qua hệ thống của cây cỏ do côn trùng ăn phải các loại cây cỏ này. Ngoài ra người ta còn sử dụng các thuốc này để diệt một số ký sinh trùng ở người và súc vật như chí, rận. Do việc phát triển và sử dụng các thuốc này ngày càng phổ biến, nên việc trúng độc cấp loại thuốc này ngày càng nhiều ở nước ngoài cũng như trong nước. Các chất phospho hữu cơ có thể gây ra các triệu chứng trầm trọng chết người. Do đó trúng độc phospho hữu cơ là một loại trúng độc nguy hiểm vì vậy cần được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời, đúng và đầy đủ mới tránh được tử vong.

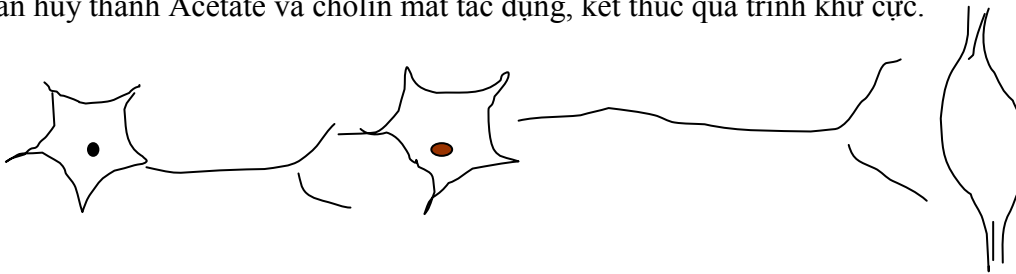
Ngộ độc phospho hữu cơ thường xảy ra nông thôn nhiều hơn thành phố vì nơi đây thuốc được sử dụng một cách rộng rãi, nhất là những người làm nông nghiệp và thường xảy ra về mùa hè nhiều hơn mùa đông. Gặp ở thanh niên nhiều hơn là ở phụ nữ. Ở những người bị nhiễm độc mạn thường có nồng độ nhiễm độc thấp hơn người chưa từng bị ngộ độc. Ở người già, phụ nữ có thai và có bệnh mạn có sẵn thường bị ngộ độc nặng hơn người thường.

II. CƠ CHẾ BỆNH SINH

1. Đại cương về sự dẫn truyền qua synape

Khi nơron bị kích thích, tế bào khử cực, xung động được dẫn truyền theo sợi trục đến nút tận cùng, tại đây xung động tạo nên một kích thích mới làm cho các túi chứa Acetylcholin chuyển động Brown và vào nhau vỡ ra giải phóng Acetylcholin, Acetylcholin đi qua khe synape đến tiếp xúc với thụ thể của màng sau synape (màng tế bào cơ...), gây khử cực tại đây, và gây co cơ.

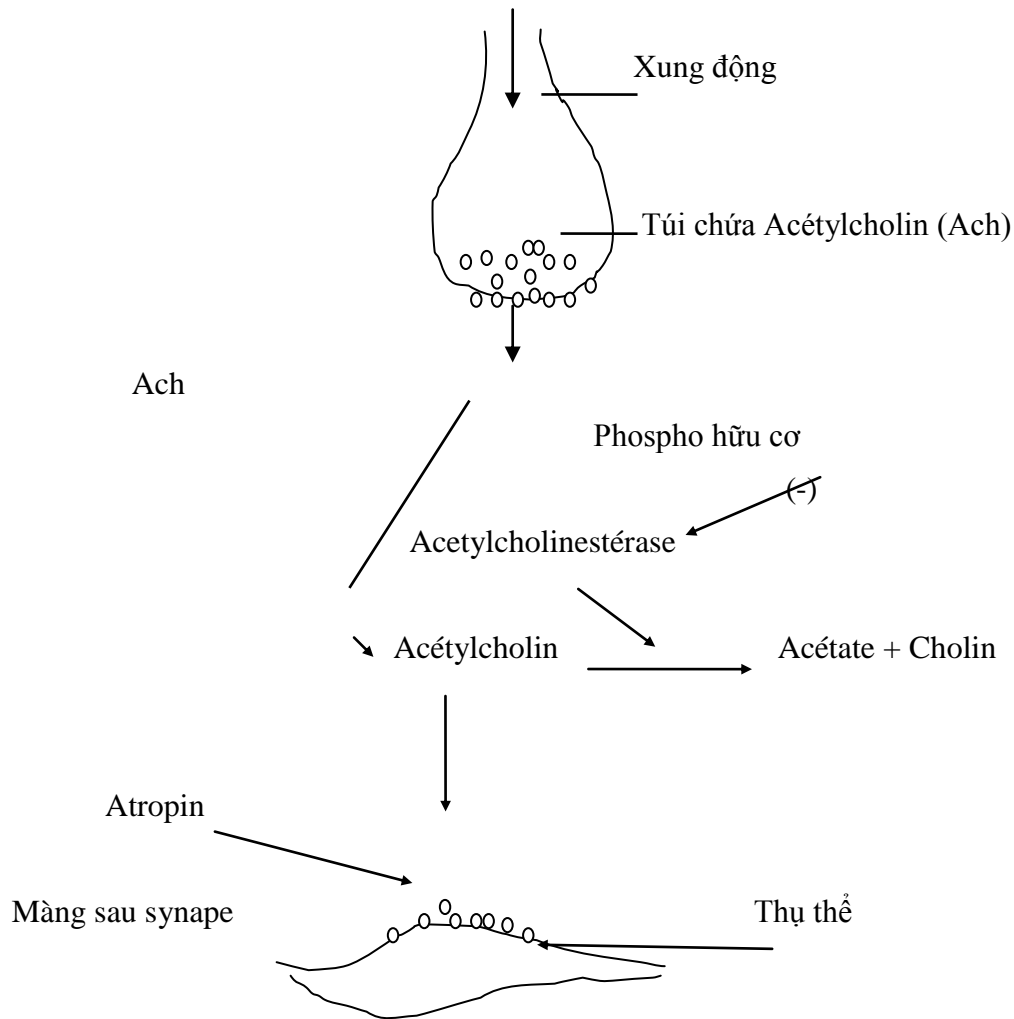
Ở khe synape, sau khi gây khử cực ở màng sau synape, Acetylcholin bị Acetylcholinestérase phân hủy thành Acétate và cholin mất tác dụng, kết thúc quá trình khử cực.



Synape giữa 2 nơron

Synape thần kinh-cơ

Hình 1: Synape là nơi tiếp giáp giữa 2 nơron (tế bào thần kinh), hoặc giữa nơron với thần kinh cơ.



Hình 2: Sơ đồ sự dẫn truyền qua synape và các yếu tố ảnh hưởng

2. Cơ chế tác dụng của thuốc trừ sâu gốc phospho hữu cơ

2.1. Cơ chế gián tiếp

Thuốc trừ sâu gốc phospho hữu cơ vào cơ thể phối hợp với acetylcholinesterase thành một phức thể bền, tốc độ phân li xem như bằng không. Do đó acetylcholinesterase mất hẳn tác dụng thủy phân Acetylcholine.

Acetylcholinesterase bị bất hoạt hóa, chỉ được bù lại do sự tân tạo Acetylcholinesterase, sự tái tạo này xảy ra rất chậm sau nhiều ngày, có thể hàng tuần, thậm chí hàng tháng.

Acetylcholine không được Acetylcholinesterase bất hoạt hóa, tích tụ lại ở những nơi bình thường nó được tiết ra trong trạng thái bị kích thích cũng như trong trạng thái nghỉ đó là:

- Giao thoa của toàn hệ đối giao cảm.
- Giao thoa hạch giao cảm và tủy vận động

- Giao thoa liên thần kinh trung ương

2.2. Cơ chế tác dụng trực tiếp

Trên các vị trí tiếp thụ Acetylcholine. Nếu thuốc trừ sâu gốc phospho hữu cơ nồng độ cao và tác dụng kéo dài thì có thể làm cho tâm vận động thoái hóa khó hồi phục.

3. Kết quả tác dụng của thuốc trừ sâu gốc phospho hữu cơ

Do cơ chế tác dụng ức chế men cholinesterase không hồi phục, phospho hữu cơ tạo ra 3 loại tác dụng sau:

3.1. Tác dụng dạng Muscarine

Là kết quả tác dụng kích thích lên các giao thoa đối giao cảm gây ra những dấu chứng hưng phấn đối giao cảm trên các cơ trơn, các tuyến, tim...Hệ thần kinh trung ương chịu tác dụng này không đặc hiệu. (Kích thích hay ức chế)

3.2. Tác dụng dạng Nicotine

Là kết quả tác dụng trên các giao thoa hạch giao cảm và tâm vận động cơ vân trong đó quan trọng nhất là cơ hô hấp. Tác dụng Nicotine có tính kích thích lúc ban đầu, kéo dài một thời gian ngắn, nhưng sau đó lại làm liệt các cơ quan chịu ảnh hưởng khi sự nhiễm độc nặng và kéo dài.

3.3. Tác dụng trên thần kinh trung ương

Có tính kích thích rồi làm liệt khi cường độ và thời gian nhiễm độc tăng. Quan trọng nhất là tác dụng trên các trung tâm sinh thực.

Tác dụng dạng Muscarine được trung hòa dễ dàng bởi Atropine, ít chịu ảnh hưởng của các oximes.

Tác dụng Nicotine chịu ảnh hưởng rất ít của Atropine và Oximes trừ tâm vận động, chịu ảnh hưởng rất tốt của Oximes.

Tác dụng thần kinh trung ương chịu ảnh hưởng khá tốt của Atropine, không chịu tác dụng của Oximes.

4. Sự xâm nhập-hấp thụ-biến đổi và thải trừ thuốc trừ sâu gốc phospho hữu cơ

Phần lớn các thuốc trừ sâu gốc phospho hữu cơ đều tan mạnh trong lipid, nên chúng được hấp thụ dễ dàng qua da và niêm mạc như niêm mạc mắt, tiêu hóa, hô hấp, chúng thường được dùng dưới dạng khí dung, sau khi đã pha loãng hàng trăm, hàng ngàn lần.

Thuốc xâm nhập bằng mọi đường

- Da, niêm mạc, nhất là khi có sẵn tổn thương như dùng để xúc ghè, bắn vào mắt, tiếp xúc da khi sử dụng thuốc

- Hô hấp: như hít phải hơi thuốc khi mở bình thuốc kín, hít phải khí dung khi bơm thuốc

- Tiêu hóa: do tự tử hay uống nhầm.

Sự hấp thụ rất dễ dàng bằng mọi đường kể trên rất nhanh và hoàn toàn, nhanh nhất là qua đường hô hấp, chậm nhất là qua da. Chúng có thể bị trung hòa phần nào bởi chất kiềm và Hypochlorite.

Trong cơ thể chúng bị thoái biến bởi các men thủy phân và oxy hóa, nhất là trong gan, nhưng sự thoái biến này rất chậm. Đối với chất phospho hữu cơ đã phối hợp với Acetylcholinestérase, chỉ thải dưới dạng đã thoái biến thành Paranitrophenol.

5. Độc tính

Trong các phospho hữu cơ thì thiophot (parathion) là có độc tính lớn nhất, trung bình là méthyl parathion (wolfatox) và nhẹ hơn là malathion. ví dụ liều ngộ độc của parathion là <5mg/kg thể trọng, méthyl parathion là 5-50mg/kg thể trọng, malathion là 50-500mg/kg thể trọng. Độc tính này tăng gấp lên hàng chục lần khi 2 thứ thuốc được phối hợp với nhau.

III.TRIỆU CHỨNG

1. Thời gian tiềm tàng: thay đổi tùy theo nhiều yếu tố.

1.1. *Đường xâm nhập:* từ nhanh đến chậm: hô hấp, tiêu hóa, da.

1.2. *Độ trầm trọng của sự nhiễm độc:* càng nặng thì thời gian tiềm tàng càng ngắn. Ví dụ ngộ độc trung bình thì các triệu chứng lâm sàng thường xuất hiện sau 1 giờ, nhưng những trường hợp nặng thì ngắn hơn chỉ sau 15- 30 phút và trong trường hợp rất nặng nhiều lúc chỉ 30 phút đến 1 giờ bệnh nhân đã chết.

1.3. *Thể trạng bệnh nhân:* càng nhỏ tuổi thời gian tiềm tàng càng ngắn (vì nồng độ AchE thấp). Người già triệu chứng ngộ độc càng nặng hơn.

1.4. *Yếu tố nhiễm mạn:* Người đã bị ngộ độc nhẹ tiềm tàng trước đó cũng bị trúng độc nhanh hơn. Người đã bị ngộ độc mạn tính, dấu nhiễm độc nhanh và nặng hơn nếu có nhiễm cấp.

1.5. *Bụng đói, uống rượu:* cũng làm trúng độc bằng đường tiêu hóa xảy ra nhanh hơn.

1.6. *Phối hợp nhiều đường nhiễm độc:* làm ngắn thời gian tiềm tàng.

2. Thứ tự xuất hiện các dấu chứng

Dấu chứng dạng Muscarine xuất hiện trước tiên. Dấu chứng dạng Nicotine và thần kinh trung ương thường khó phân tách hơn, xuất hiện chậm hơn. Nhưng nếu trúng độc trầm trọng thì cả 3 loại dấu chứng xuất hiện đồng thời.

3. Các dấu chứng trên các cơ quan

3.1. *Mắt:* có dấu Muscarine rõ nhất, sung huyết kết mạc, teo đồng tử có thể rất mạnh bằng đầu kim găm, nhưng vẫn còn đáp ứng với ánh sáng, hỗn loạn điều tiết, giảm áp lực nội nhãn. Dấu teo đồng tử là dấu Muscarine rất nhạy nên có thể là một trong những dấu để đánh giá độ trầm trọng lúc ban đầu, trừ trường hợp mắt bị tác dụng trực tiếp của trừ sâu do thuốc bắn trực tiếp vào mắt thì dấu này sớm và nặng nhưng có thể dấu nhiễm độc toàn thân không nặng.

3.2. *Da:* cũng là nơi biểu hiện dấu dạng Muscarine rõ, sung huyết, chảy mồ hôi.

3.3. *Tiêu hóa:* dấu chứng dạng Muscarine. Tiết nước bọt rất nhiều, tăng tiết dịch tiêu hóa nhất là dịch dạ dày, tăng nhu động, co thắt trơn tiêu hóa gây đau quặn bụng, khó nuốt, buồn nôn, nôn. Nếu trúng độc trầm trọng có ảnh hưởng đến thần kinh trung ương thì có dấu đại tiện vô ý thức.

3.4. *Dấu hô hấp:* biểu hiện 3 loại tác dụng: Muscarine, Nicotine, thần kinh trung ương.

Tác dụng muscarine làm tăng tiết dịch phế quản gây ho, tăng tiết đàm giải, bí phế quản gây khó thở, nghe ran nổ ướt to nhỏ hạt, đồng thời làm co thắt cơ trơn phế quản gây khó thở thêm.

Tác dụng Nicotine giai đoạn liệt sẽ làm liệt cơ hô hấp gây suy hô hấp nặng. Tác dụng này cũng làm liệt cơ lưỡi từ đó gây tụt lưỡi làm bí đường hô hấp.

Tác dụng thần kinh trung ương giai đoạn liệt sẽ làm liệt trung tâm hô hấp, tăng các tác dụng nói trên.

Suy hô hấp cấp, đó là biểu hiện tất nhiên của trúng độc nặng, là nguyên tử vong chính.

3.5. *Dấu tuần hoàn*: cũng biểu hiện phối hợp 3 loại tác dụng.

Tác dụng Muscarine làm mạch chậm, huyết áp hạ.

Tác dụng Nicotine và thần kinh trung ương: gây cường trực giao cảm và kích thích các trung tâm điều hòa tim mạch, ít nhất là trong giai đoạn kích thích đưa đến mạch nhanh, huyết áp cao. Trong giai đoạn liệt của tác dụng Nicotine, thần kinh trung ương, các dấu chứng có thể ngược chiều trở lại đó là trụy tim mạch.

3.6. *Dấu cơ vân*: biểu hiện tác dụng Nicotine và thần kinh trung ương.

- Giai đoạn kích thích

Rung cơ, thật sự là rung các thớ cơ là một dấu chứng quan trọng cho biết trúng độc khá trầm trọng, cần tìm kỹ để phát hiện nhất là cơ ngực, bụng, cánh tay, vai và đùi. Cần phân biệt với rung cơ vì lạnh.

- Giai đoạn liệt cơ: yếu cơ rồi đến liệt cơ, quan trọng nhất là cơ hô hấp làm ngừng thở.

Nếu trúng độc kéo dài, làm tâm vận động bị thoái hóa thì liệt cơ sẽ kéo dài rất lâu.

3.7. *Dấu thần kinh trung ương*: biểu hiện do cả 3 loại tác dụng

- Muscarine và Nicotine gây thiếu khí não, và tác dụng thần kinh trung ương trực tiếp của phospho hữu cơ.

- Trong giai đoạn đầu là kích thích, bất an, co giật.

- Trong giai đoạn cuối, giảm phản xạ gân xương, rồi mất phản xạ, hôn mê, liệt các trung tâm thần kinh sinh thực.

- Sốt có thể dấu chứng nhiễm độc thần kinh trung ương của phospho hữu cơ.

IV. TIẾN TRIỂN

1. Không điều trị

Có thể tự lành nếu trúng độc nhẹ. Nhưng nếu là trúng độc khá nặng thì các dấu chứng sẽ tăng dần đưa đến hôn mê, suy hô hấp và chết.

2. Có điều trị đúng mức

Các dấu Muscarine giảm và biến mất trước, sau đó hai dấu chứng Nicotine và thần kinh trung ương cũng thuyên giảm dần. Nhưng nếu trúng độc quá trầm trọng hay điều trị chậm, thì ban đầu các dấu chứng Muscarine giảm, bệnh nhân có thể tỉnh lại, nhưng sau đó các dấu Nicotine và thần kinh trung ương ngày càng nặng và đưa đến suy hô hấp và tử vong.

Nguyên nhân tử vong chính là suy hô hấp trong hầu hết các trường hợp.

V. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán xác định

Căn cứ vào hỏi bệnh, hỏi thân nhân bệnh nhân nhất là dựa vào mùi hôi đặc biệt của thuốc trừ sâu trong hơi thở, trong chất mửa, trên áo quần, da bệnh nhân, dựa vào các dấu chứng lâm sàng đặc hiệu, nhất là dấu Muscarine có phối hợp hay không với dấu Nicotine và thần kinh trung ương.

Cận lâm sàng cần cho những trường hợp nhẹ, không rõ loại ngộ độc bằng cách định lượng butyrylcholinesterase trong huyết tương hay Acetylcholinesterase trong hồng huyết cầu. Hai tỉ lệ này giảm. Thật ra, sự giảm hai tỉ lệ này không phản ánh trung thực, mà tỷ Acetylcholinesterase trong các mô là tỷ quyết định độ trầm trọng của sự trúng độc: Tỉ cholinesterase giảm < 30% là ngộ độc nhẹ, 50% là ngộ độc vừa, giảm > 70% là nặng.

2. Chẩn đoán độ trầm trọng

Căn cứ vào hỏi bệnh:

- Thể trạng bệnh nhân.
- Đường nhiễm độc. Nhất là đường uống và bụng đói.
- Lượng thuốc đã xâm nhập cơ thể.
- Điều kiện trúng độc (tự độc, hay ngộ độc).
- Thời gian từ lúc nhiễm độc đến lúc được loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể (súc dạ dày) và được điều trị đúng mức.
- Điều trị tuyền dưới tốt hay không.

Nói tóm lại, tất cả những điều kiện nào làm cho lượng thuốc ngấm vào cơ thể càng lớn, điều trị đúng mức càng chậm, càng làm độ trầm trọng tăng thêm.

Chẩn đoán độ trầm trọng còn căn cứ vào dấu lâm sàng, các dấu Nicotine và thần kinh trung ương nặng thì độ trầm trọng càng cao.

Sự giảm tỷ butyrylcholinesterase và Acetylcholinesterase không phản ánh hoàn toàn trung thực độ trầm trọng.

Trong thực tế, hỏi bệnh nhân và khám lâm sàng kỹ có thể ước tính độ trầm trọng khá đúng đắn.

2.1. *Nhẹ*: dấu Muscarine nhẹ hay đơn thuần.

2.2. *Vừa*: dấu Muscarine nặng kết hợp với dấu Nicotin và dấu thần kinh trung ương vừa.

2.3. *Nặng*: dấu Nicotin và thần kinh trung ương nặng, dấu muscarine có thể có hay không.

Hoặc dấu trúng độc vừa kèm yếu tố nặng do hỏi bệnh.

3. Chẩn đoán phân biệt

3.1. *Ngộ độc Carbamate*: Lâm sàng giống ngộ độc phosphore hữu cơ. Cơ chế cũng giống. Điều trị bằng Atropin, nhưng không dùng PAM vì làm nặng thêm tình trạng ngộ độc.

3.2. *Ngộ độc DDT* (Dichloro-Diphenyl-Trichloetan): Là chất dẫn xuất của clorobenzen, không thấm qua da chỉ thấm qua niêm mạc tiêu hóa. Triệu chứng ngộ độc là gây rối loạn tiêu hóa, xuất hiện 1-6 giờ sau như nôn mửa, ỉa chảy, đau bụng. Tác dụng trên hệ thần kinh, gây nhức đầu, dị

cảm, run, co giật, cường độ co giật tùy thuộc vào nồng độ DDT trong não. Dầu từ nhẹ đến nặng là rung cơ, tăng phản xạ, co cứng toàn thân, co giật, suy hô hấp, ngừng thở, ngừng tim và chết.

3.3. *Ngộ độc 666*: Là dẫn xuất của Cyclohexan cũng gây các triệu chứng nhiễm độc giống như DDT, nhưng thời gian tiềm tàng ngắn hơn.

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Xác định độc chất: để xác định có phải là Phospho hữu cơ hay không cần dựa vào hỏi bệnh nhân, người nhà hoặc người chung quanh; đây là loại thuốc diệt sâu bọ khác với các loại thuốc khác thường dụng hiện nay là thuốc diệt nấm và thuốc diệt cỏ. Tên thuốc thường dựa vào bảng danh mục các thuốc phospho hữu cơ thường bày bán trên thị trường. Màu sắc, mùi vị và cấu tạo của thuốc: Thường trình bày dưới dạng lỏng, có màu trắng nhất là khi hoà với nước có màu trắng đục như sữa và có mùi nồng nặc rất đặc biệt, khác với mùi của các loại thuốc sát trùng khác.
- Giới hạn lượng chất độc hấp thu vào cơ thể và loại bỏ chất độc ra khỏi cơ thể.
- Trung hòa tác dụng của thuốc độc đã được hấp thu.
- Phóng thích Acetylcholinesterase khỏi phức thể Acetylcholinesterase-Phosphore hữu cơ.
- Điều trị triệu chứng nhiều lúc rất quan trọng và có thể cứu sống bệnh nhân như động kinh, tụt huyết áp, ngừng thở bằng thở máy.

2. Điều trị cụ thể

2.1. Loại bỏ chất độc: tùy theo đường ngộ độc

- Tẩy sạch thuốc khỏi da và niêm mạc: cởi bỏ quần áo dính thuốc, lau sạch thuốc ở da, rửa da thật sạch bằng xà phòng, hay tốt hơn nước có pha bằng Bicarbonate hay Hypochloride.
- Nếu thuốc dính vào mắt thì rửa mắt thật sạch.
- Nếu trúng độc bằng đường hô hấp thì lập tức đưa bệnh nhân ra khỏi vùng ngộ độc, đặc bệnh nhân vào khu vực thoáng mát, tăng thông khí phổi để loại bỏ thuốc qua đường hô hấp.
- Súc rửa dạ dày: áp dụng cho trúng độc do đường tiêu hóa. Muốn có hiệu quả và không nguy hiểm, cần thực hiện trong những trường hợp sau đây:
 - + Súc rửa càng sớm càng tốt. Thực hiện trước 6 giờ kể từ khi bị nhiễm độc.
 - + Bệnh nhân không mê.
 - + Trước khi súc phải tiêm Atropine trước, liều thích hợp với độ trầm trọng thường là 2mg và cần thực hiện ít nhất là 4 phút (nếu tiêm tĩnh mạch) và 10 phút (nếu tiêm bắp), vì khi súc dạ dày có thể làm tăng trạng thái cường đối giao cảm sẵn có và gây phản xạ ức chế chết người.
 - + Súc dạ dày phải được thực hiện nhẹ nhàng, tránh tăng kích thích đối giao cảm thêm. Dùng nước pha Bicarbonate, lượng nước súc khá nhiều cho đến khi hết mùi hôi. Thường có thể đến vài chục lít nước súc rửa dạ dày.

2.2. Atropine liều cao dùng sớm

- Cơ chế tác dụng: Atropine là thuốc ức chế đối giao cảm hiệu quả nhất trong trúng độc cấp thuốc trừ sâu gốc photpho hữu cơ.

Atropine có tác dụng

+ Đối kháng mạnh trên các dấu chứng dạng Muscarine biểu hiện các cơ quan thực hành ngoại biên.

+ Tác dụng đối kháng yếu hơn trên dấu chứng thần kinh trung ương, trên các dấu chứng dạng Nicotine ở hạch giao cảm, và hoàn toàn vô hiệu đối với sự liệt cơ vân do tác dụng tại tâm vận động.

- Tốc độ tác dụng: Liều trung bình 2mg Atropine Sulfate hay Tartrate tiêm bằng đường tĩnh mạch: 1 phút sau bắt đầu có tác dụng, nếu tiêm bắp hay dưới da thì 8 phút sau, và đạt tác dụng tối đa sau 6 phút đối với tiêm tĩnh mạch và 35 phút nếu tiêm bắp hay dưới da.

- Thời gian và liều lượng dùng Atropine: Khi sự trúng độc đã được xác định, thì tiêm Atropine càng sớm càng tốt.

+ Trúng độc nhẹ: Dù chưa có dấu chứng trúng độc vẫn tiêm bắp 1-2mg Atropine, lặp lại nếu cần cách nhau 30 phút. cho đến khi hết dấu chứng Muscarine và có dấu no Atropine. Sau đó duy trì trạng thái no Atropine nhẹ vừa trong 24 giờ hay hơn. Chú ý: giảm liều trước, giãn thời gian sau.

+ Khi trúng độc vừa: tiêm tĩnh mạch 3-5mg Atropine, lặp lại liều 2-4mg cách nhau khoảng 10-15 phút cho đến khi dấu chứng Muscarine biến mất và có no Atropine nhẹ. Sau đó duy trì Atropine nhẹ hoặc vừa trong vòng 48 giờ hay hơn.

+ Trúng độc nặng: Nhất là khi có khó thở, co giật, hoặc hôn mê thì tiêm tĩnh mạch 5 đến 8mg Atropine ngay. Lặp lại liều 5mg cách khoảng 5-8 phút cho đến khi hết co giật và giảm tiết dịch phế quản và tiết nước bọt. Sau đó trở lại phát đồ điều trị trúng độc nặng vừa, cho đến khi hết dấu chứng Muscarine và có no Atropine. Duy trì trạng thái Atropine vừa hoặc nhiều trong vòng 48 giờ hay hơn.

- Đáp ứng với Atropine và theo dõi bệnh nhân: Atropine liều cao dùng sớm cải thiện rõ bệnh cảnh lâm sàng, làm mất dấu Muscarine, cải thiện thông khí phổi, làm chậm sự liệt trung tâm thần kinh nên cải thiện được hôn mê, co giật và khó thở, nhưng trong những trường hợp rất nặng, thì sự cải thiện chỉ nhất thời. Bệnh nhân sau đó bị liệt hô hấp và Atropine hoàn toàn vô hiệu đối với sự liệt tâm vận động.

Đối với những trường hợp trúng độc vừa hay nặng, khi sử dụng Atropine liều cao, cần theo dõi bệnh nhân thật sát để điều chỉnh liều lượng, để phát hiện dấu chứng báo hiệu tăng độ trầm trọng trở lại, khi giảm liều Atropine. Theo dõi sát sẽ phát hiện sự tái xuất hiện các dấu chứng trúng độc.

Trúng độc Atropine

+ Trúng độc nhẹ: khô miệng, môi, họng, gây khó nuốt, cảm giác nóng chủ quan, mặt phùng đỏ, tim nhanh, khó tiểu, giãn động tử, làm nhìn gần khó.

+ Trúng độc vừa: các dấu chứng trên tăng nhiều đặc biệt nhiệt độ ngoại biên tăng cao, buồn ngủ nhiều, bón, bí tiểu, chóng mặt, bất an, nói nhiều.

+ Trúng độc nặng: ngoài những dấu chứng trên, dấu chứng thần kinh trung ương nặng, rõ hơn với sốt cao, mất định hướng, ảo giác dấu chứng tâm thần, quá kích thích, nói sáng chạy bậy.

- Nguyên tắc giảm liều Atropine: Cần giảm liều từ từ và theo dõi sát các dấu Muscarine tái phát hoặc xuất hiện dấu Nicotine nặng; do đó cần giảm theo kiểu bậc thang nhỏ và cần giảm liều trước khi giảm lần tiêm Atropine.

2.3. Pralidoxime (P2AM = Pyridine 2 - Aldoxime Methiodide)

- Cơ chế tác dụng: Pralidoxime có đặc tính tác dụng với phức thể AchE - PHC để kết hợp với phospho hữu cơ giúp giải phóng AchE tự do tái hoạt động. Nhưng oximes cần được dùng sớm thì mới hiệu quả. Tác dụng oximes rõ nhất trên tâm vận động.

- Tốc độ tác dụng: Tiêm tĩnh mạch, P2AM có tác dụng rất nhanh, yếu cơ và rung cơ giảm chỉ sau 5-30 giây, tối đa sau 5-10 phút.

- Thời gian và liều lượng dùng: P2AM được tiêm trước 36 giờ. Tiêm tĩnh mạch 1000-2000mg chậm (500mg/phút) có thể lặp lại nhiều lần. Tuy nhiên trong trường hợp trúng độc nặng và có nguồn phospho tích lũy lâu trong cơ thể như trong trường hợp trúng độc qua đường tiêu hoá được súc rửa chậm thì có thể dùng PAM liều cao và kéo dài đến 5-7 ngày. Trong trường hợp trúng độc vừa thì liều PAM là 2 đến 4 gam/ngày bằng đường tĩnh mạch chia làm 4 lần. Trong trường hợp trúng độc nặng và có nguồn tích lũy thì dùng liều cao phối hợp tiêm và chuyển qua đường tĩnh mạch để duy trì liều cao của PAM trong máu, liều thường dùng là 6 đến 8 gam/ngày và kéo dài hàng tuần.

- Đáp ứng với P2AM: dấu chứng thuộc tâm vận động đáp ứng tốt nhất.

2.4. Hỗ trợ hô hấp

- Khai thông đường hô hấp: hút đờm giải khí có dấu suy hô hấp dù nhẹ, nếu ít đáp ứng điều trị thì nên đặt ống nội khí quản.

- Thở Oxy: khi có suy hô hấp cung lượng cao 8-10L/phút hay 3-4L/phút tùy theo độ trầm trọng (nếu có suy hô hấp mạn thì thở oxy cung lượng thấp 1-3L/phút.)

- Hô hấp nhân tạo: là phương tiện điều trị cần thiết trong những trường hợp nặng, đáp ứng không hoàn toàn với điều trị, suy hô hấp cấp. Hô hấp nhân tạo cần được kéo dài rất lâu có thể 2-3 tuần. Do đó cần phải có máy thở mới đảm bảo hô hấp nhân tạo tốt và kéo dài, cần khai thông khí quản và cho thở máy đúng lúc và kịp thời.

Cấm dùng Aminophylline hay thuốc tương tự vì Aminophylline có tác dụng phụ là gây nôn mửa, chóng mặt, hỗn loạn tinh thần, co giật hạ huyết áp.

2.5. Các biện pháp điều trị khác

- Chống sốc: bằng những phương tiện thường lệ dè dặt khi dùng các thuốc tăng huyết áp. Kinh nghiệm cho thấy nếu giải quyết tốt các khâu khác thì vấn đề chống sốc ít được đặt ra. Nếu tụt huyết áp cần bù dịch đủ và cho thuốc nâng huyết áp như Dopamine và Dobutamine.

- Truyền dịch: không nhằm thải chất độc mà chỉ nhằm chống sốc nếu có, bù lượng nước mất qua mồ hôi, mửa, tiết dịch và nuôi dưỡng. Loại dịch và lượng dịch truyền sẽ thay đổi tùy theo nhu cầu. Truyền dịch cũng là một phương tiện để đưa Atropine vào cơ thể và để nuôi dưỡng bệnh nhân.

- Chống co giật: bất an, lo lắng, có thể dùng thuốc chống động kinh như diphénylhydantoine, các thuốc an thần nhẹ, tránh làm liệt các cơ quan thần kinh sinh thực. Cấm dùng Morphine vì làm suy hô hấp mà thường đã được làm dễ do hội chứng Muscarine..

- Dự phòng bội nhiễm: nhất là ở phổi nên dùng kháng sinh có hoạt phổ rộng như nhóm Céphalosporine thế hệ 3 như Cefotaxime, Ceftriazone liều 2-3 gam/ ngày hoặc Quinolone thế hệ 2 như Ofloxacin hoặc Ciprofloxacin bằng đường chuyển tĩnh mạch.

- Chống các thức ăn có chứa lipide như sữa vì làm giảm sự hấp thu của thuốc.

2.6. Theo dõi bệnh nhân

- Theo dõi thật sát không những khi bệnh nhân hôn mê, mà ngay cả khi tỉnh, có đáp ứng điều trị.
- Theo dõi phát hiện các dấu chứng và biến chứng nặng xuất hiện, hay các dấu chứng nặng tái xuất hiện trở lại sau khi giảm liều Atropine, để có thái độ xử trí kịp thời.

VII. PHÒNG NGỪA

1. Quản lý chặt chẽ sự phân phối và sử dụng thuốc trừ sâu gốc phosphore hữu cơ.
2. Phổ biến rộng rãi các khái niệm về độc tính của thuốc cho dân chúng nhất là nông dân và những người bảo quản thuốc.
3. Phổ biến các nét lớn về điều trị xuống tận tuyến dưới. Nhất là việc súc ruột và điều trị sớm bằng atropine bằng liều cao.

VIII. TIÊN LƯỢNG

Nếu được điều trị sớm, đúng mức, thì những trường hợp nhẹ vừa có tiên lượng tốt, nhưng tiên lượng những trường hợp nặng vẫn xấu, nhất là có suy hô hấp kéo dài. Những trường hợp trúng độc nặng và cấp bệnh nhân hôn mê và rối loạn trung tâm sinh thực rất sớm gây tử vong nhanh làm không kịp hồi sức thường là chết tại chỗ hay trên đường di chuyển bệnh nhân đến bệnh viện với ngừng tim, ngừng thở.

IX. KẾT LUẬN

Trúng độc cấp thuốc trừ sâu gốc photpho hữu cơ là một cấp cứu nội khoa trầm trọng, cần được đánh giá đúng mức về độ trầm trọng, xử trí, đúng mức thật sớm với các biện pháp loại bỏ chất độc. Atropine liều cao, tái lập nhiều lần, P2AM liều cao và liên tục đồng thời cần phối hợp và hỗ trợ hô hấp nhân tạo nhất là thở máy kéo dài để chống suy hô hấp và ngừng thở. Ngoài ra các biện pháp chống choáng, ngăn ngừa bội nhiễm và nuôi dưỡng cũng là những biện pháp hỗ trợ quan trọng giúp cứu sống bệnh nhân.

BỆNH TỰ MIỄN

Mục tiêu

1. Trình bày được cơ chế bệnh sinh bệnh tự miễn
2. Chẩn đoán được các bệnh tự miễn thường gặp.

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh tự miễn là tình trạng bệnh lý xảy ra do bộ máy miễn dịch mất khả năng phân biệt các kháng nguyên bên ngoài và tự kháng nguyên. Tự kháng nguyên là thành phần của cơ thể, vì lý do nào đó trở thành vật lạ, tự kháng thể của cơ thể chống lại các tự kháng nguyên này làm bệnh tự miễn xảy ra.

Cần phân biệt bệnh tự miễn với phản ứng tự miễn, phản ứng tự miễn làm xuất hiện các tự kháng thể nhưng không gây bệnh, như các tự kháng thể được tạo sau sự hoại tử mô góp phần loại bỏ các chất phân huỷ.

Bệnh còn được mang nhiều tên khác nhau như: Bệnh do tự kháng thể, bệnh do tự công kích, bệnh do tự duy trì, bệnh tự dị ứng, bệnh tự mãn cảm, tên gọi thường được dùng nhiều nhất là bệnh tự miễn.

II. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Chưa có cơ chế nào có thể giải thích tất cả các trường hợp bệnh tự miễn, có thể cơ chế thay đổi theo bệnh.

Bình thường các thành phần của cơ thể trong thời kỳ bào thai đã tiếp xúc với hệ lưới nội mô, sau này tiếp xúc lại sẽ được nhận biết là của cơ thể, không làm phát sinh kháng thể chống lại, đó là tính dung nạp miễn dịch. Tính dung nạp miễn dịch này và làm phát sinh bệnh tự miễn trong 4 trường hợp sau:

1. Trường hợp 1

Có sự trùng hợp ngẫu nhiên giữa một kháng nguyên lạ với một thành phần của cơ thể. Cơ thể sản xuất kháng thể chống lại kháng nguyên này (ví dụ vi khuẩn) đồng thời chống luôn bộ phận có cấu trúc giống kháng nguyên. Ví dụ bệnh thấp tim, chất hexosamine có trong liên cầu (tan huyết nhóm A cũng có trong glucoprotein ở van tim, do đó kháng thể kháng liên cầu, kháng luôn van tim).

2. Trường hợp 2

Do tác động của nhiễm độc, nhiễm khuẩn, chấn thương, một số tế bào của cơ thể bị tổn thương và thay đổi cấu trúc trở thành vật lạ, các tế bào miễn dịch coi chúng là kháng nguyên lạ và sản xuất kháng thể chống lại. Ví dụ viêm gan virus.

3. Trường hợp 3

Một số bộ phận của cơ thể máu không tiếp xúc trực tiếp, tế bào miễn dịch không đến được, khi chúng xuất hiện trong máu (ví dụ chấn thương) cơ thể sẽ tạo kháng thể chống lại, như trong bệnh nhân mắt, khi bị tổn thương một bên làm xuất hiện kháng thể chống luôn mắt kia gây nên bệnh viêm mắt giao cảm (ophtalmie sympathique).

4. Trường hợp 4

Do tổn thương hoặc suy yếu khả năng kiểm soát của chính các tế bào miễn dịch. Hệ thống ức chế tổng hợp tự kháng thể bị suy yếu, do vậy các tế bào miễn dịch phát triển và sản xuất kháng thể chống lại các thành phần vốn vẫn quen thuộc của cơ thể. Ví dụ một số bệnh của hệ liên võng nội mô thường có kèm thiếu máu huyết tán do xuất hiện các kháng thể hồng cầu tự sinh.

III. CÁC LOẠI TỰ KHÁNG THỂ, HẬU QUẢ CÁC PHẢN ỨNG TỰ MIỄN

1. Các loại tự kháng thể

Các tự kháng thể trong bệnh tự miễn tác động gây bệnh bằng nhiều cách như huỷ hoại, làm thương tổn, có khi lại kích thích cơ quan đích gây nên những biểu hiện khác nhau. Có hai loại tự kháng thể

- Tự kháng thể chính: gây bệnh thật sự như tự kháng thể chống bề mặt hồng cầu, chống bạch cầu, chống màng nèn, chống thụ thể acetylcholine.

- Tự kháng thể phụ: đi kèm bệnh tự miễn chứ không quyết định sự gây bệnh. Ví dụ: tự kháng thể chống tế bào thành dạ dày trong bệnh Hashimoto là một tự kháng thể không đặc hiệu cho cơ quan bệnh là giáp, tự kháng thể chống các hạt nhân, chống ti lạp thể, chống cơ tim.

2. Hậu quả của các phản ứng tự miễn

- Tiêu tế bào do thực bào, bỏ thể, lympho T độc tế bào (thiếu máu tan máu)
- Lắng đọng phức hợp miễn dịch tại các mô đích (lupus ban đỏ hệ thống)
- Viêm mạn với thâm nhiễm tế bào đơn nhân (Hashimoto)
- Hoại tử tế bào, thoái hóa dạng tơ huyết (viêm cầu thận cấp)
- Kích thích tế bào (Basedow).

IV. ĐẶC TÍNH CHUNG CỦA CÁC BỆNH TỰ MIỄN

Với quan niệm về bệnh tự miễn như đã nêu trên do đó có sự lạm dụng trong chẩn đoán, ngoài vẫn còn có nhiều ý kiến ngược nhau trước nhiều bệnh có thật sự là bệnh tự miễn hay không ? Nói chung hiểu biết về bệnh vẫn còn phải tiếp tục tìm hiểu để thống nhất. Sau đây là một số đặc điểm của bệnh tự miễn:

- Bệnh thường gặp ở người trẻ hoặc đứng tuổi (thường từ 20 đến 40 tuổi). Trẻ em và người già ít gặp hơn. Nữ gặp nhiều hơn nam. Thường có yếu tố di truyền, có tính chất gia đình.

- Bệnh tiến triển từng đợt, nặng dần (vì vậy bệnh có tên là bệnh tự duy trì) diễn tiến thường phức tạp, đa dạng từ cấp tính, tối cấp đến nhẹ, dai dẳng.

- Có thể tổn thương đồng thời nhiều cơ quan.

- Không có nguyên nhân trực tiếp rõ rệt. Tuy nhiên bệnh có thể xảy ra sau các tình huống sau: Nhiễm độc, nhiễm trùng cấp, mạn, thai nghén, sang chấn tinh thần hoặc thể chất, tác nhân vật lý như cháy nắng, K, sau dùng một số thuốc, bệnh có thể đáp ứng khá tốt với một số thuốc ức chế miễn dịch nhất là corticoide.

Về phương diện chẩn đoán, không có tiêu chuẩn chung cho các bệnh tự miễn tuy nhiên bệnh cảnh lâm sàng, diễn tiến và một số xét nghiệm gợi ý hướng đến bệnh tự miễn như giảm vô cơ

hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu có thể kèm tăng lympho, tăng tốc độ lắng máu, tăng gamma - globulin...

Chẩn đoán chính xác dựa trên sự phát hiện các tự kháng thể, càng đặc hiệu, càng chính xác, điều này chỉ có thể được thực hiện ở các trung tâm chuyên sâu.

V. XẾP LOẠI

Những bệnh tự miễn là tập hợp một nhóm bệnh không đồng nhất, cơ chế sinh bệnh chưa được hiểu rõ hoàn toàn và sự xếp loại còn tranh cãi. Sau đây là sự xếp loại được nhiều người đồng ý:

1. Các bệnh tự miễn chắc chắn

Đã phát hiện được tự kháng nguyên và tự kháng thể. Bệnh đã có thể thực nghiệm được, ví dụ bệnh Lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Goodpasture, bệnh nhược cơ, viêm tuyến giáp Hashimoto.

2. Các bệnh rất có thể là tự miễn

Đã phát hiện được tự kháng thể, ví dụ thiếu máu ác tính với tự kháng thể chống yếu tố ngoại lai và chống tế bào thành của niêm mạc dạ dày.

3. Các bệnh có thể là tự miễn

Do các biểu hiện lâm sàng và sự cải thiện sau điều trị bằng ức chế miễn dịch, ví dụ viêm loét đại tràng xuất huyết.

4. Phản ứng tự miễn

Gồm nhiều bệnh, đã phát hiện được tự kháng thể nhưng người ta không rõ các tự kháng thể này có đóng vai trò gây bệnh hay chỉ đơn thuần như một dấu chỉ điểm của bệnh. Ví dụ kháng thể kháng myeline trong bệnh xơ cứng rải rác.

VI. MỘT SỐ BỆNH TỰ MIỄN CHÍNH

1. Các bệnh chất tạo keo

1.1. Lupus ban đỏ hệ thống

Do các tự kháng thể chống các kháng nguyên nhân, như ADN, Ro, Sm. Thường xảy ra ở nữ, trẻ (90%). Tổn thương nhiều cơ quan. Da: ban hình cánh bướm ở mặt, loét niêm mạc miệng, rụng tóc. Cơ xương khớp: viêm, đau cơ, viêm nhiều khớp. Thận: gây hội chứng thận hư. Thần kinh: tổn thương nhiều nơi của thần kinh. Tim mạch: viêm màng ngoài tim khô, có dịch, co thắt, viêm cơ tim, viêm nội tâm mạc, nhồi máu cơ tim do viêm mạch vành, huyết khối mao mạch. Phổi: viêm phổi kèm theo xẹp, xơ phổi, viêm màng phổi. Huyết học: rối loạn đông máu, thiếu máu, tan máu. Tiêu hóa: tiêu chảy, thủng ruột, giả tắc ruột, viêm tụy cấp, tăng men gan. Mắt: viêm mạch máu võng mạc gây mù, viêm loét kết mạc, viêm thần kinh thị, khô mắt.

1.2. Viêm khớp dạng thấp

Do tự kháng thể kháng HLA DR4, DR1, nguyên nhân khởi phát có thể là virus Epstein Barr.

1.3. Hội chứng Sjorgen

Do tự kháng thể chống tế bào thượng bì ống nước bọt, tự kháng thể chống kháng nguyên nhân, gây hội chứng khô (mắt, nước bọt, mũi).

2. Bệnh nội tiết

2.1. Viêm tuyến giáp mạn Hashimoto

Bệnh do tự kháng thể chống Thyroglobulin, chống Thyroperoxidase, vi tiểu thể. Thường xảy ra ở nữ, tuyến giáp có thể lớn hay không, thâm nhiễm lympho. Giai đoạn đầu có thể có cường giáp thoáng qua sau đó suy giáp, diễn tiến chậm, có thể kèm các bệnh tự miễn khác.

2.2. Bệnh Basedow

Do tự kháng thể TSI, TBII, TGI.

2.3. Đái tháo đường typ 1

Do tự kháng thể kháng đảo Langerhans, kháng glutamic acid decarboxylase, kháng tế bào bê ta.

2.4. Một số bệnh nội tiết tự miễn khác

- Addison tiên phát: TKT chống vỏ thượng thận.
- Suy cận giáp tiên phát: TKT chống tế bào chính của tuyến cận giáp.
- Vô tinh trùng tiên phát tự miễn: TKT chống tinh trùng.

3. Huyết học

3.1. Thiếu máu ác tính Biermer

Do TKT chống tế bào thành, TKT chống FI và TKT chống FI + Vitamin B12 gây thiếu máu ưu sắt, teo niêm mạc lưỡi, dạ dày kèm thâm nhiễm lympho.

3.2. Thiếu máu tan máu tự miễn

Do TKT chống KN bề mặt hồng cầu tự nhiên, biểu hiện tan máu cấp hay mạn, xảy ra ở mọi lứa tuổi. Cấp, thường xảy ra ở trẻ em sau một số bệnh cấp như: viêm phổi do Mycoplasma, Eaton, quai bị, zona, thủy đậu, cúm, viêm gan siêu vi... Mạn, thường xảy ra ở người lớn sau các bệnh mạn như bạch cầu lympho mạn, lupus ban đỏ hệ thống, Hodgkin, nhược cơ, viêm đại trực tràng chảy máu, Basedow, xơ gan...

3.3. Giảm tiểu cầu tự miễn

Do TKT chống tiểu cầu, bệnh ít gặp hơn, gây ban xuất huyết giảm tiểu cầu mạn đơn độc hay kết hợp một số bệnh mạn như bệnh bạch cầu lympho mạn, Hodgkin, lympho không Hodgkin, u tuyến ức, thiếu máu tan máu tự miễn, lupus ban đỏ hệ thống...

3.4. Bất sản tủy do tự kháng thể chống tế bào mầm tủy xương.

3.5. Giảm bạch cầu do tự kháng thể chống bạch cầu.

4. Thần kinh

4.1. Bệnh nhược cơ

4.2. Xơ cứng rải rác

Do tự kháng thể chống myeline thường xảy ra ở người trẻ (15-40 tuổi) với các thương tổn thần kinh đa dạng, rối loạn cảm giác vận động, tiểu não, các thương tổn về mắt, thương tổn tủy xương, với các bất thường về tinh thần. Bệnh diễn tiến từng đợt nặng dần.

4.3. Hội chứng Guillain - Barré

Viêm đa rễ dây thần kinh, chưa hiện rõ về tự kháng thể, gây liệt ngoại biên hai chi dưới, dịch não tủy có phân ly đậm - tế bào.

5. Tiêu hóa gan mật

5.1. Xơ gan do mật tiên phát do tự kháng thể kháng Mitochondrie

5.2. Viêm gan mạn tân công do tự kháng thể chống cơ trơn, tự kháng thể chống lipoprotein của tế bào gan.

5.3. Bệnh Coeliakie do tự kháng thể chống Reticuline.

5.4. Viêm loét đại tràng xuất huyết: chưa tìm thấy tự kháng thể.

5.5. Bệnh Crohn gây hẹp từng đoạn đường tiêu hóa nhất là đại tràng, lâm sàng và cận lâm sàng dễ lẫn với lao đại tràng, chưa tìm thấy tự kháng thể.

6. Thận

6.1. Một số bệnh viêm cầu thận và viêm ống thận kẽ: do tự kháng thể chống kháng nguyên nhân và kháng nguyên u, kháng IgG.

6.2. Hội chứng Goodpasture: do tự kháng thể chống màng nền cầu thận.

7. Phổi

Hội chứng Goodpasture: do tự kháng thể chống màng nền phế nang phổi. Viêm phế nang xơ hóa vô căn. Bệnh u hạt của Wegener, hai bệnh sau này chưa rõ tự kháng thể.

8. Da

Pemphigus thật sự: Tự kháng thể chống chất liên bào của thượng bì. Pemphigus Botu: tự kháng thể chống màng nền của thượng bì. Vitiligo tự kháng thể chống melanocyte.

9. Viêm mạch

Như các bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh u hạt của Wegener, bệnh Churg Strauss, viêm nút quanh động mạch. Các bệnh này chưa rõ tự kháng thể.

VII. KẾT LUẬN

Bệnh tự miễn là một tập hợp bệnh phức tạp mà nguyên nhân gây bệnh, cơ chế bệnh sinh còn nhiều điều chưa rõ, do đó điều trị còn nhiều điều chưa như ý muốn, trong tương lai điều trị đặc hiệu bằng kháng thể đơn dòng có nhiều hứa hẹn.

LIỆU PHÁP KHÁNG SINH

Mục tiêu

1. Trình bày được các loại kháng sinh thường sử dụng trên lâm sàng.
2. Mô tả được cơ chế tác dụng, dược động học của từng loại kháng sinh
3. Xác định được những chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ của các loại kháng sinh
4. Trình bày được các cơ chế, nguy cơ và biện pháp nhằm hạn chế đề kháng kháng sinh.

Nội dung

I. ĐỊNH NGHĨA KHÁNG SINH

Kháng sinh là những tác nhân kháng khuẩn có nguồn gốc từ vi sinh vật, hữu hiệu ở nồng độ thấp. Hiện nay kháng sinh được xem như là những hợp chất hóa học kháng khuẩn hoặc diệt khuẩn tác động ở mức phân tử, hữu hiệu với liều lượng thấp và sử dụng để điều trị bệnh nhiễm trùng.

II. MỘT SỐ NGUYÊN TẮC KHI CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH

1. Phát hiện và xác định nhiễm trùng

Dựa vào khám xét lâm sàng (tiêu điểm tiên phát và thứ phát nhiễm khuẩn), cận lâm sàng (công thức bạch cầu), xét nghiệm vi khuẩn (nhuộm Gram, cấy máu, CRP...)

2. Tình huống lâm sàng chỉ định kháng sinh

Cấp cứu, điều trị nhiễm trùng thông thường hay điều trị dự phòng.

3. Chọn lựa loại kháng sinh

Hiểu rõ cơ chế tác dụng loại kháng sinh đang sử dụng, tìm hiểu cơ quan bị nhiễm khuẩn, loại vi khuẩn.

5. Tình trạng người bệnh (chức năng thận và gan)

Khi men gan >2.5 lần nồng độ bình thường cần thận trọng các kháng sinh gây độc tính cho gan.

Đánh giá hệ số thanh thải creatinine (ml/phút)

$$\text{nam} = [(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân (kg)}] / [\text{Ccrea} (\mu\text{mol/l}) \times 0,8]$$

$$\text{nữ} = 0,85 [(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân (kg)}] / [\text{Crea} (\mu\text{mol/l}) \times 0,8]$$

Bảng 1: Các giai đoạn suy thận

Giai đoạn suy thận	Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	Độ thanh thải (ml/phút)
Giai đoạn khởi đầu	13 - 300	30 - 50
Giai đoạn tiến triển	300 - 600	15 - 30
Giai đoạn sau cùng	600 - 1000	< 15
Chạy thận nhân tạo	-	< 10

Khi chức năng thận giảm cần giảm liều lượng kháng sinh thải qua thận.

5. Phối hợp kháng sinh hay dùng đơn độc (chú ý đề kháng thuốc)

6. Đường vào của kháng sinh (tại chỗ, uống, tiêm bắp, tĩnh mạch, chuyên tĩnh mạch...)

7. Theo dõi đáp ứng của kháng sinh: dự phòng đề kháng kháng sinh và tác dụng phụ của kháng sinh, biết cách xử trí các tai biến do thuốc.

8. Thời gian sử dụng kháng sinh: hợp lý, kinh tế nhưng phải chất lượng.

III. PHÂN LOẠI KHÁNG SINH

1. Nhóm beta lactamin

1.1. *Phân nhóm penicillin* (Penicilin G, V, M, A...)

1.2. *Penemes* (Thienamici và imipeneme - meropenem)

1.3. *Cephemes* (cephalosporine thế hệ 1, 2 và 3). Cephamycine, oxacepheme...

2. Nhóm kháng sinh có phổ khuẩn rộng

Tetracycline

Phenicole (Chloramphenicol)

Rifamycine

Fosfomycine

3. Nhóm Aminocide

Streptomycine, gentamycine, amikacine, tobramycine, netilmycine, dibekacine, isepamicine, aminocyclitol, spectinomycine.

4. Nhóm kháng sinh có phổ khuẩn trung bình

Macrolide (erythromycine, spiramycine, josamycine, midecamycine) Fusidamine.

Glycopeptide: Vancomycine và Teichoplanine

5. Nhóm kháng sinh có phổ khuẩn hẹp

Lincosamide (Lincomycine, clindamycine)

Polypeptide cyclique (Polymycine B, E, Bacitracine, Mupirocine)

6. Nhóm ức chế sinh tổng hợp vi khuẩn

Thuốc chống phong: Sisulone (Dapsone), Clofazimine (Lamprene)

Sulfamide (Đơn thuần, phối hợp (sulfamide + trimethoprim)

Kháng sinh đường tiêu. Quinolone (thế hệ 1, 2 và 3),

Nitrofurane

Kháng sinh đường ruột. 5 nitro imidazole (metronidazole, nimorazole, ornidazole, tenonitrozole, tinidazole, secnidazole...) 8 hydroxyquinoline: Broxyquinoline (entercine), Tibroquinol (intetrix)

Kháng lao (rifampicine, Isoniazide, ethambutol, pyrazinamide...)

IV. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA KHÁNG SINH

1. Ức chế tổng hợp vách tế bào

Nhóm Beta lactamine (penicilline, cephalosporine): ức chế sự liên kết ngang cuối cùng của cấu

trúc Mucopeptide của vách tế bào làm vi khuẩn dễ bị tan.

- Vancomycine, Bacitracine: ức chế hình thành Mucopeptide của vách

2. Ức chế màng nguyên tương

- Nhóm Polymycine (Polymycine B), Gramicine A: tác động lên cấu trúc hóa học đặc biệt của màng gây phá vỡ màng.

3. Ức chế tổng hợp protein

- Nhóm Phenicol: Ức chế tác động của peptidyl transferaza làm cản trở kết hợp Aa vào chuỗi peptide mới sinh ở đơn vị 50S của ribosome.

- Nhóm Cyline: ức chế sự gắn của aminoacyl tRNA vào phức hợp m RNA của đơn vị 30S ribosome.

- Nhóm Macrolide và Lincosamide: kết hợp với tiểu đơn vị 50S ribosome

- Nhóm Aminocide: bằng cách gắn vào protein tiếp nhận trên đơn vị 30S của ribosom làm đọc sai thông tin của RNA.

- Nhóm Mupirocin (polypeptide): Ức chế Isolosine tRNA synthetase

4. Ức chế chuyển hóa tế bào

Bactrime: cạnh tranh ức chế enzyme liên quan 2 giai đoạn của sinh tổng hợp acid folic.

- Sulfonamide do có cấu trúc tương tự như PABA (acid para aminobenzoic) là một chất chuyển hóa cần thiết trong quá trình tổng hợp acid folic giúp tổng hợp Purine và DNA) đi vào phản ứng thay cho PABA nhưng không có hoạt tính sinh học, kết quả ngăn cản sự phát triển vi khuẩn.

- Trimethoprim: ức chế men Dihydrofolic reductaza, men này biến đổi acid dihydrofolic thành acid Tetrahydrofolic, một giai đoạn trong chuỗi phản ứng tổng hợp purin và DNA.

5. Ức chế tổng hợp acide nhân hoặc hoạt động

- Rifampin: ức chế tổng hợp DNA (ức chế RNA polymeraza phụ thuộc DNA)

- Nhóm Quinolone: ức chế tổng hợp DNA (ức chế tiểu đơn vị A của DNA gyraza)

- Nhóm Imidazole: ức chế tổng hợp DNA

- Novobiocin: ức chế tổng hợp DNA

V.CÁC LOẠI KHÁNG SINH THƯỜNG DÙNG TRÊN LÂM SÀNG

1. Nhóm Penicilline

1.1 Cơ chế tác dụng: Diệt khuẩn bằng cách liên kết với protein của vách vi khuẩn thông qua ức chế liên kết ngang của vách tế bào, làm tan vách do cơ chế thẩm thấu.

1.2 Dạng trình bày: Benzylpenicillin, penicillin G, procaine penicillin, benzathyl penicillin, Phenoxypenicillin.

1.3. Dược động học

Penicillin phân bố các tổ chức. (thấp ở mắt, tuyến tiền liệt, tổ chức xương và dịch não tủy (ngoại trừ trong viêm màng não).Thuốc thải qua nước tiểu (60 - 90% trong 6 giờ). Penicilline thải qua thận (10% lọc cầu thận và 90% tiết ống thận và bị ức chế một phần bởi Probenecid. Thuốc

qua nhau thai và có trong sữa mẹ. Thuốc nhạy cảm với liên cầu, phế cầu, lậu cầu, não mô cầu, trực khuẩn gram dương, xoắn khuẩn (*Leptospira*, *Giang Mai*, *Borrelia*), vi khuẩn kỵ khí. Thuốc bị đề kháng tự nhiên với trực khuẩn gram âm (*Bacteroides*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium*...). Đề kháng với tụ cầu (85 - 95%), lậu cầu (15%), và phế cầu.

Penicilline được chỉ định trong nhiễm trùng do liên cầu, phế cầu, não mô cầu, xoắn khuẩn (*treponeme*), *clostridium perfringens* và dự phòng nhiễm trùng hoại thư. Nhiễm trùng hô hấp, răng miệng, tai mũi họng, thận, sinh dục, da, tổ chức mềm, nội tâm mạc, nhiễm trùng máu với các vi khuẩn nói trên.

1.4. Liều dùng

Penicillin G: 2 - 4 triệu ĐV / TM 4giờ thường chỉ định trong giang mai thần kinh.

Penicillin V: 250 - 500 mg/ lần/ ngày 4 lần.viêm thanh quản do liên cầu nhóm A.

Benzathine penicilline 1,2 - 2,4 triệu ĐV/ 3 - 4 tuần 1 lần hiện sử dụng trong dự phòng thấp tim, viêm cầu thận, viêm thanh quản do liên cầu..

Procaine penicillin ; hiện ít dùng.

Viêm màng não hoặc viêm nội tâm mạc: 10 - 24 triệu ĐV / ngày, dùng tĩnh mạch ngắt quãng 2-4 giờ lần.

2. Nhóm Penicillin có phổ rộng

Trình bày: Aminopenicillin, Carboxypenicillin, Uredopenicillin;

Dược động học: Penicilline A có khuẩn phổ rộng đối cầu khuẩn ruột và trực khuẩn gram âm. Thuốc phân bố khắp các tổ chức và dịch có thể (30% dịch não tủy), thải trừ trong nước tiểu (75% trong 6 giờ), đường mật (20%) qua nhau thai và sữa mẹ.

Chỉ định: Penicilline A có chỉ định viêm màng não, nhiễm trùng tai, mũi, họng, phổi, thận, sinh dục, đường mật, tiêu hóa, nội tâm mạc, nhiễm trùng huyết, thương hàn, bệnh Lyme, bệnh pasterella, bệnh do listeria.

Ampicilline:250-500 mg/ 6 giờ đường uống trong viêm xoang, viêm thanh quản, viêm tai giữa, đường tiểu.

Liều ampicilline 2 - g/ TM 4 - 6 giờ nhiễm trùng gram (-) nặng

3. Dạng kết hợp

Nhóm penicillin + ức chế beta lactamase (clavulanic, sulbactam,tazobactam).

Augmentine (Amoxicilline + Acide clavulanique.) viêm xoang, viêm tai giữa và nhiễm trùng da.

Unasyn (ampicillin + sulbactam): kỵ khí, viêm đường hô hấp trên và dưới do gram (-), đường tiết niệu, nhiễm trùng ở tổ chức mềm,

Timentin (Ticarcillin + clavulanic acid) vi khuẩn kỵ khí, vi khuẩn ruột, nhiễm trùng tại tổ chức mềm

Zosyn (piperacillin + tazobactam) chỉ định như trên

4. Nhóm Penicillin đề kháng penicillinase

Trình bày: Methicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Nafcillin..

Dược động học: Penicilline M ngoài chỉ định như trên còn được chỉ định đối tụ cầu ở các cơ quan cơ, khớp, tổ chức mềm, phổi, sinh dục, nội tâm mạc, nhiễm trùng huyết. Penicilline M hấp thu qua đường uống (ngoại trừ meticilline) tác dụng đối với tụ cầu.

Tác dụng phụ độc tính của penicilline và dẫn chất

Choáng phản vệ, viêm thận kẽ, thiếu máu, giảm bạch cầu. Viêm gan (oxacillin và nafcillin)

Dị ứng: biểu hiện ngoài da (ngứa, nổi mề đay, hồng ban), bệnh huyết thanh (sốt, viêm khớp, hạch to, lách to, giảm bạch cầu). Loạn khuẩn ruột: tiêu chảy (Amocillin).

Đau tại chỗ, viêm huyết khối, nhiễm Na, Kali. Chích Penicilline gân thần kinh tọa cũng gây tác dụng tương tự. Bệnh não cấp; rối loạn ý thức, co cơ, tăng phản xạ, co giật, hôn mê. Dùng liều cao penicillin (> 20 triệu), liều cao oxacillin, cloxacillin, ticarcillin. Xuất huyết khi dùng > 40 triệu penicillin/ngày, carbenicillin, ticarcillin, azlocillin, piperacillin (trên 3 tuần).

Liều cao Nafcillin gây giảm bạch cầu, ticarcillin, mezlocillin và piperacillin gây giảm kali kiềm hóa, tăng men gan và ức chế ngưng tập tiểu cầu

5. Nhóm cephalosporine

5.1. Trình bày và phân loại

- Thế hệ I: cefazolin, cephalothin, cephalpirin, cephradine, cefadroxyl.

- Thế hệ II:

+ cefuroxime, cefonicid, cefamandole

+ cefoxitin, cefotetan

+ cefmetazole

+ cefuroxime axetil, cefprozyl, cefdinir, cefaclor, loxaracarbef

- Thế hệ III: cefotaxim,, ceftriaxone, ceftizoxime, cefoperazone)

- Thế hệ IV: Cefepime

5.2. Dược động học

Cephalo I hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (chủ yếu là cephalaxine, cefadroxil, cefatrizine, cefradine), thuốc phân bố khắp cơ thể ngoại trừ dịch não tủy, thải trừ qua nước tiểu, thuốc qua nhau thai và sữa mẹ.

Thuốc tác động trên nhiều khuẩn ruột (Klebsiella, Escherichia coli, Proteus miabilis, shiigella, salmonella), Haemophilus Influenzae, tụ cầu, liên cầu, bạch cầu clostridium perfringens, xoắn khuẩn, leptospira. Đề kháng một vài chủng của E.coli (10%), Klebsiella (10%), P.Mirabilis (15%), H. Influenza.

Cepha I và II được chỉ định bệnh nhiễm trùng các vi khuẩn nhạy cảm ở đường hô hấp, tai mũi họng, tiết niệu sinh dục, xương khớp, da, tổ chức mềm, nhiễm trùng nặng ngoại trừ viêm màng não.

5.3. Liều lượng

Cefazolin: 1-2 g/ TM, TB/ 8 giờ.

Cephalothin, cephalpirin, cepharadine: 1-2 g/ TB. TM / 4 giờ

Cefadroxyl, cephalixin, cephadrine: 500 - 1000mg/ 6 giờ/ đường uống.

Cephalo II không hấp thu qua đường tiêu hóa (ngoại trừ cefuroxime), tác dụng tốt hơn thế hệ I, nhưng cũng không qua màng não.

Cefuroxime 1,5 g/ TM, TB mỗi 8 giờ. Cefonicid 1-2 g/ ngày, cefamandole 1-2 gam TM. TB/ 4-6 giờ bệnh lý nhiễm trùng đường hô hấp, vi khuẩn kỵ khí.

Cefoxitin 1-2 g/ TM mỗi 4 - 8 giờ, cefotelan 1 - 3 g/ TM mỗi 12 giờ, cefmetazole 2 gam TM / 6 - 12 giờ.

Cefuroxime axetyl 250 - 500 mg/ uống mỗi 12 giờ, cefdinir 300 mg/ uống mỗi 12 giờ, cefaclor 250 - 500 mg/ uống mỗi 12 giờ.

Cephalo III và IV có tác dụng tốt và có khuẩn rộng hơn so với thế hệ I và II. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 20% huyết tương, bán hủy 1 giờ, thải trong nước tiểu và mật dạng không đổi (60% trong 24 giờ).

Cephalo III ceftriaxone 1-2 g / TB, TM mỗi 12 - 24 giờ., cefotaxime 1-2 g/ TB, TM mỗi 4 - 12 giờ, ceftizoxime 1 4 gam/ TB, TM 8- 12 giờ, cefoperazone 2 - 4 g/TM mỗi 12 giờ

Cephalosporine thế hệ IV. Cefepine (500 mg - 2 gam/ TM hoặc TB mỗi 8 - 12 giờ dùng trong những trường hợp nhiễm trùng nặng, đề kháng, thường phối hợp metronidazole nhiễm trùng tiêu hoá nặng.

5.4. Tác dụng phụ và độc tính

Choáng phản vệ, viêm thận kẽ, thiếu máu, giảm bạch cầu. Cephalosporine thế hệ III có thể gây sỏi bùn và bệnh gan mật và thế hệ II gây xuất huyết.

Dị ứng (0,05%) giống penicilline Rối loạn tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, nhiễm nấm, giảm tiểu cầu, tăng men gan.

Độc cho thận do cephaloridine. Dùng đường tĩnh mạch có thể gây đau, viêm huyết khối tại chỗ (chủ yếu cephalothine), viêm não kèm rối loạn ý thức, co giật (liều cao ở bệnh nhân suy thận). Giảm prothrobine (dự phòng với vitamine K)

6. Nhóm Macrolide

6.1. Tên thuốc trên thị trường

Erythromycin, Dirithromycin, Propiocrine, Oleandomycin, Spiramycin

6.2. Cơ chế tác dụng

Tác động trên tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị 50S ribosom

6.3. Dược động học

Tác dụng kiềm khuẩn Hấp thu đường tiêu hóa không đều. Phân bố các tổ chức (ngoại trừ não, dịch não tủy và nước tiểu), thải trừ chủ yếu qua dịch mật.

Thuốc tác dụng đối cầu khuẩn và gram âm, một vài trực khuẩn gram âm, kỵ khí. Đề kháng tự nhiên với vi khuẩn ruột (pseudomonas, Mycoplasma hominis). Đề kháng chéo với haemophilus influenzae (60%), cầu khuẩn ruột (50 - 70%), tụ cầu (15 - 30%), phế cầu (22%), lậu cầu, trực khuẩn.

6.4. Chỉ định

Các bệnh lý thường được chỉ định như viêm họng, viêm xoang, viêm xương, viêm phế quản, viêm phổi, nhiễm trùng da (mụn trứng cá).

6.5. Tác dụng phụ và độc tính

Rối loạn tiêu hóa, đau thượng vị, nôn, tiêu chảy, đau bụng. Tổn thương gan miễn dịch dị ứng: ứ mật, vàng da. Ứ tai và kích thích mạch (chuyển tĩnh mạch).

Tăng tác dụng thuốc chống đông, digoxin, theophyllin, kháng histamin, cyclosporine (do ức chế cytochrome P450).

Erythromycine 250 - 500 mg/ mỗi 6 giờ hoặc 0,5 - 1 g/ TM mỗi 6 giờ.

Tránh liều trên 4 gam/ ngày.

Dirithromycin 250 - 500 mg/ uống mỗi 12 giờ

Clarithromycin 250 - 500 mg/ uống mỗi 12 giờ

Azithromycin 500 mg uống/ ngày đầu rồi 250 mg/ ngày trong 4 ngày

7. Lincosamide

7.1. Tên thị trường

Lincomycin (lincocine), clindamycin (dalacine)

7.2. Cơ chế tác dụng

Trên sự tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị 50S ribosom

7.3. Dược động học

Tác dụng diệt khuẩn, hấp thu đường tiêu hóa hoàn toàn (clindamycine tốt nhất), thuốc phân bố khắp cơ thể đặc biệt ở xương và khớp (rất kém ở dịch não tủy), chuyển hóa ở gan, thải trừ qua mật và phân, lượng ít hơn ở nước tiểu. Clindamycine có tác dụng tốt hơn.

Tác dụng đối với nhóm kỵ khí, liên cầu, phế cầu, tụ cầu. Đề kháng tự nhiên đối với Haemophilus influenzae, lậu cầu, não mô cầu và vi khuẩn gram âm. Nhạy cảm không thường xuyên đối với tụ cầu vàng đề kháng erythromycine và methicilline, một số clostridia (10 - 30%) và bacteroides (20%).

7.4. Chỉ định

Nhiễm trùng nặng đặc biệt do tụ cầu và vi khuẩn kỵ khí (ngoại trừ viêm màng não, nhiễm trùng thận và hệ tiết niệu).

7.5. Liều lượng

Liều Clindamycin 20 - 30 mg / kg / ngày (chia 2 lần)

7.6. Tác dụng phụ và độc tính

Rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, viêm ruột kết màng giả (tiêu chảy, co cứng thành bụng, sốt, mất nước và điện giải, xuất huyết ruột). Nôn, ngứa hậu môn, viêm miệng, viêm lưỡi, rối loạn vị giác. Viêm tĩnh mạch, hạ huyết áp, rối loạn nhịp tim, ngừng tim (khi tiêm tĩnh mạch nhanh). Thương tổn tế bào gan, cơ quan tạo máu (giảm 1 đến 3 dòng). Dị ứng: ngứa, nổi mề đay, phát ban, hội

chứng Lyell và Stevens Johnson.

8. Nhóm cycline

8.1. Tên thị trường

Tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline.

8.2. Cơ chế tác dụng

Tác động trên sự tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị 50S ribosom

8.3. Dược động học

Thuốc có tác dụng kiềm khuẩn, thuốc phân phối tổ chức nội và ngoại bào (ngoại trừ não, dịch não tủy và khớp), thuốc ít bị chuyển hóa (ngoại trừ doxycycline), thải trừ dưới dạng hoạt tính qua đường mật và trong nước tiểu.

Thuốc hấp thu không đều qua đường tiêu hóa, hấp thu kém khi dùng chung aluminum hydroxide, giảm tác dụng khi dùng Ca, Fe.

8.4. Chỉ định

Bệnh Brucella, sốt hồi quy, sốt Q, viêm phổi không điển hình, bệnh mắt hột, nhiễm trùng cơ quan sinh dục, bệnh hột xoài (Nicolas favre) dịch hạch. Sốt rét đề kháng chloroquine, mụn trứng cá. Thuốc có phổ khuẩn rộng. Đề kháng tự nhiên với Seratia, vi khuẩn ruột, một vài loại proteus, Pseudomonas aeruginosa, mycobacterium. Đề kháng hiện nay với vi khuẩn kỵ khí (80%), trực khuẩn ruột (75%), liên cầu nhóm B (50%), liên cầu nhóm C và G (45%), liên cầu nhóm A (30%), phế cầu (16%), tụ cầu (30%), Escherichia coli (50%), Klebsiella (50%), Salmonella (25%), Shigella (40%).

8.5. Tác dụng phụ và độc tính

Di ứng. Rối loạn tiêu hóa, viêm miệng - hầu họng - thực quản, Viêm gan, suy thận, tăng áp nội sọ. Dùng Demeclocyclin gây đái tháo nhạt (ức chế ADH), tăng ure máu nếu dùng chung với lợi tiểu. Gắn vào xương, răng ở trẻ em gây chậm phát triển xương, hồng răng, vàng răng. Thuốc qua nhau thai gây tác dụng tương tự cho bào thai. Rối loạn nhịp tim. Choáng phản vệ khi dùng đường tĩnh mạch (doxycycline), hiện tượng cảm quang. Rối loạn tiền đình, nhiễm nấm candidose tiêu hóa.

9. Nhóm Phenicol

9.1. Tên thị trường

Chloramphenicol, Thiamphenicol. (hiện không dùng tại Mỹ).

9.2. Cơ chế tác dụng

Tác động trên sự tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị ribosom 50S

9.3. Dược động học

Tác dụng kìm khuẩn, thuốc khuếch tán các tổ chức và thể dịch (dịch não tủy 50%), Thuốc thải dưới dạng còn hoạt tính trong nước tiểu (70% đối với thiamphenicol và 15% đối với chloramphenicol) trong mật (5 - 6%) và trong phân (20%). Thuốc qua nhau thai và có trong sữa mẹ. Thuốc đề kháng tự nhiên với pseudomonas, Acinetobacter, Mycobacterium...

9.4. Chỉ định

Nhiễm trùng cấp tính đường hô hấp, gan mật, màng não (Haemophilus), niệu đạo (gonococcus), tiêu hóa như do thương hàn hoặc salmonella, vi khuẩn kỵ khí.

9.5. Liều lượng

12,5 - 25 mg/kg/ TM mỗi 6 giờ, liều tối đa 1 gam/ TM mỗi 6 giờ.

9.6. Tác dụng phụ và độc tính

Thiếu máu: Tùy thuộc vào liều dùng và thời gian sử dụng, đặc biệt người có suy gan, sẽ hồi phục sau vài tuần.. Bất sản tủy: không phụ thuộc liều dùng cũng như thời gian dùng, tiên lượng nặng. Hội chứng xám: gặp ở trẻ em và trẻ em đẻ non, nôn, nhịp thở nhanh, tím nhanh, phân xanh, ngủ lịm, trụy mạch và tử vong. Dùng kéo dài gây viêm thần kinh thị giác, viêm thần kinh ngoại vi, rối loạn tiêu hóa, gây nổi mề đay và phát ban. Tránh khi có thai, cho con bú, trẻ sơ sinh, suy gan, thiếu máu.

10. Nhóm Aminoglycoside

10.1. Tên thị trường

Streptomycin, gentamycin, tobramycin, amykacin, neltimycin, framycetin, sisomicin, paromomycin, kanamycin, dibekacin...

10.2. Cơ chế tác dụng

Tác động trên sự tổng hợp protein bằng cách liên kết tiểu đơn vị ribosome 30S.

10.3. Dược động học

Thời gian bán hủy tùy thuộc chức năng thận., Không hấp thu bằng đường uống. Thuốc khuếch tán vào phần lớn tổ chức và thể dịch của cơ thể, trong đó tại nhu mô thận cao hơn huyết tương. Thuốc hấp thu kém ở mắt, tuyến tiền liệt, không qua hàng rào nhau thai, sữa mẹ và hàng rào máu não, hệ thần kinh trung ương, mật. Thuốc thải qua nước tiểu siêu lọc chủ yếu (65% sau 6 giờ, 85% trong 24 giờ).

- Chỉ định: Nhiễm trùng vi khuẩn gram âm tại thận và hệ tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng da, nhiễm trùng hô hấp và khớp xương.

10.4. Liều dùng

Streptomycine: 15 - 25 mg / kg / ngày. Chia 1 - 2 lần

Amikacin: 15 mg / kg / ngày.. chia 2 lần.

Gentamycin 5mg / kg / ngày. chia 1 - 3 lần ngày.

Tobramycin 5 - 7 mg / kg / ngày. Chia 2 - 3 lần ngày.

Spectinomycin 40 mg / kg / ngày (Dùng 1 lần)

10.5. Tác dụng phụ và độc tính

Rối loạn thính giác: tiền đình bị độc gây chóng mặt, mất điều hòa, rung giật nhãn cầu, ù tai giảm hoặc mất thính lực, nặng gây tổ thương không hồi phục. Yếu tố thuận lợi như là dùng một số thuốc có độc tính với thính giác (furosemide, vincomycin), người cao tuổi, suy thận, thai nghén (ảnh hưởng thai nhi).

Độc với thận: Thuốc thải qua thận, tích lũy ở vỏ thận và gây bệnh ống thận cấp, thường xảy ra người lớn tuổi, có bệnh thận, bị mất nước.

Giãn cơ vân: Gây liệt mềm, ảnh hưởng cơ quan hô hấp xảy ra ở người bị bệnh nhược cơ, gây mê có curate, tiêm thuốc nhóm aminoside vào màng bụng, màng phổi, có sử dụng canxi phối hợp. Dị ứng: choáng phản vệ.

11. Nhóm Quinolone

11.1. Cơ chế tác dụng

Tác động trên sự tổng hợp DNA bằng cách ức chế DNA gyrase (tiểu đơn vị A)

11.2. Trình bày

Thế hệ 1: Flumequin, các acid nalidixic, oxolinic, pipemidic.

Thế hệ 2 (fluoroquinolone): norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin.

Thế hệ 3: Sparfloxacin (Zagam)

Thế hệ 4: Trovofloxacin.

11.3 Dược động học

Hấp thu tốt nhưng có ái lực với kim loại nặng, bị ức chế khi dùng chung với Fe, Ca và một số cation, nên dùng 1 giờ trước và 2 giờ sau ăn. Tác dụng diệt khuẩn, Thuốc được hấp thụ nhanh tốt hầu như 100%, đạt nồng độ cao sau khi uống khoảng 6 giờ, thuốc phân bố khắp các tổ chức và dịch như phổi, da, mụn nước, cổ tử cung, buồng trứng, mô và dịch tuyến tiền liệt, đàm. Thuốc thải chủ yếu qua đường thận 80%, thời gian bán hủy từ 6 - 8 giờ.

11.4. Chỉ định

Các nhiễm khuẩn gram dương, âm và kỵ khí (nhiễm trùng da, tiết niệu, cơ quan sinh dục, hô hấp và lao

11.5. Tác dụng phụ và độc tính

Rối loạn tiêu hóa, đau vùng thượng vị, buồn nôn. Nhức đầu, chóng mặt, ngủ gà, ảo giác lú lẫn, co giật. Đau khớp, đau cơ, vú to. Nổi mề đay, phát ban, hiện tượng cảm quang. Tăng men gan SGOT, SGPT, và LDH, tăng bạch cầu acid, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu. Zagam gây rối loạn nhịp tim trong trường hợp QT kéo dài (không được phối hợp với cordarone). Tăng tác dụng của theophylline.

11.6. Chống chỉ định

Có thai, đang cho con bú, trẻ sơ sinh, người già trên 70 tuổi. Suy gan, suy thận, bệnh nhân bị tâm thần, thiếu men G6PD. Người lái xe, làm việc trên cao, sử dụng máy móc.

12. Nhóm Nitroimidazole

12.1. Cơ chế tác dụng

Tác động trên tổng hợp DNA bằng cách tích lũy các chất chuyển hoá độc tích ảnh hưởng trên nhiều tiến trình sinh học

12.2. Trình bày

Metronidazole, Ornidazole, Tinidazole, Secnidazole

12.3. Dược động học

Thuốc kháng khuẩn, hấp thu nhanh, ít nhất 80% sau 1 giờ, nồng độ huyết tương khi sử dụng bằng đường uống và tiêm truyền gần giống nhau, thời gian bán hủy từ 8 - 10 giờ. Liên kết với protein khoảng 20%. Thuốc khuếch tán nhanh, mạnh với nồng độ cao ở phổi, thận, gan, mật, dịch não tủy, nước bọt, tinh dịch, dịch tiết âm đạo. Thuốc qua nhau thai và sữa mẹ.

Thuốc chuyển hóa qua gan, nồng độ cao ở gan và mật, thấp ở ruột, ít bài tiết qua phân, mà chủ yếu qua nước tiểu và có màu nâu.

12.4. Chỉ định

Bệnh do Amibe, Trichomonas, Giardia intestinalis, vi khuẩn kỵ khí

12.5. Tác dụng phụ và độc tính

Nổi mề đay, ngứa. Chán ăn, buồn nôn, vị kim loại ở miệng, viêm miệng, niêm lưỡi, lưỡi đen, đi lỏng. Nhức đầu chóng mặt, có thể gây viêm não và co giật, viêm tụy. Giảm bạch cầu đa nhân, giảm bạch cầu nếu dùng kéo dài. Viêm đa dây thần kinh (cảm giác và vận động). Thận trọng: phụ nữ có thai (3 tháng đầu), đang cho con bú, bệnh tâm thần và thiếu máu. Gây ung thư ở súc vật thí nghiệm.

13. Nhóm sulfamide

13.1. Cơ chế tác dụng

Ức chế chuyển hoá acid folic bằng cách cạnh tranh ức chế các enzyme trong 2 giai đoạn sinh tổng hợp acid folic.

13.2. Trình bày

Sulfamides + Trimethoprim: Bactrim (Cotrimoxazole)

Sulfamide: Adiazine (sulfadiazine), sulfamide chậm (fanasyl, fansidar)

13.3. Dược động học:

Bactrim có khả năng diệt khuẩn, hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn (90%), phân bố khắp các tổ chức như dịch não tủy, tuyến tiền liệt, mật, tai giữa, phổi. Thoái biến ở gan, thải ra trong nước tiểu, dịch mật và phân. Thuốc có khuẩn phổ rộng đối với vi khuẩn đường ruột (E coli, proteus, citrobacter, salmonella, shigella, vibrio cholera, listeria, pneumocystis carinii, toxoplasma gondii). Nhạy cảm không thường xuyên với (Klebsiella, vi khuẩn ruột, liên cầu, phế cầu, tụ cầu).

Đề kháng vi khuẩn kỵ khí, một vài loại cầu khuẩn ruột như pseudomonas aeruginosa, campylobacter, xoắn khuẩn, leptospirase, mycoplasma...

Sulfamide: Thuốc có tác dụng kiềm khuẩn, dung nạp tốt bằng đường uống, phân phối khắp các tổ chức kể cả dịch não tủy, thải trừ qua nước tiểu và đường gan mật.

13.4. Chỉ định

Bactrim có chỉ định trong nhiễm trùng do vi khuẩn nhạy cảm ở hệ tiết niệu, tuyến tiền liệt, hô hấp, tai giữa, tiêu hóa, thương hàn, viêm đại tràng. Nhiễm trùng do Pneumocystis carinii và do toxoplasma gondii.

Sulfamide (Adiazine) chỉ định trong nhiễm trùng đường tiểu cấp do các chủng nhạy cảm. Fansidar dùng trong điều trị sốt rét kháng thuốc.

13.5. Tác dụng phụ và độc tính

Phát ban, ngứa, thương tổn niêm mạc bong biểu bì dạng bọt nước (hội chứng Lyell, hội chứng Stevens Johnson). Sốt, giảm bạch cầu, thiếu máu, tan huyết, viêm gan. Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, tiêu chảy. Thần kinh: mệt, mất ngủ, nhức đầu, ù tai. Tiết niệu: tiểu ít, tiểu máu

13.6. Chống chỉ định

Dị ứng sulfamide, thiếu G6PD, suy gan, suy thận, có thai, đang cho con bú, trẻ sơ sinh.

14. Nhóm glycopeptide

14.1. Cơ chế tác dụng

Tác động trên vách tế bào bằng cách đưa vào những tiểu đơn vị vách mới (muramyl pentapeptide)

14.2. Trình bày

Vancomycin, teicoplanin

14.3. Dược động học

Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế sinh tổng hợp vách tế bào, thay đổi tính thấm của màng tế bào. Thay đổi sự tổng hợp ARN của vi khuẩn. Thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa, phân bố khắp các tổ chức ngoại trừ dịch não tủy, thải ra trong nước tiểu (90% trong 24 giờ). Thuốc nhạy cảm với tụ cầu vàng, cầu khuẩn ruột, clostridium, liên cầu, phế cầu, não mô cầu, lậu cầu, bạch hầu.

Đề kháng tự nhiên đối với các trực khuẩn gram âm, mycobacter và các vi nấm.

14.3. Chỉ định

Nhiễm trùng do tụ cầu vàng đề kháng meticilline (ngoại trừ viêm màng não), viêm nội tâm do liên cầu, trực khuẩn ruột, tụ cầu. Chỉ định khi có sốt ở người bị giảm bạch cầu, viêm phúc mạc trong quá trình thẩm phân.

14.4. Liều lượng

20-30 mg/kg/ngày chia 2 hoặc 3 lần, chích tĩnh mạch 10 mg/kg trên 20 phút. thời gian bán hủy có thể lên đến 8 ngày.

14.5. Tác dụng phụ và độc tính

Phản ứng liên quan đến tiêm truyền (giống như choáng phản vệ, nổi mề đay, ngứa). Truyền chậm (1 gam/ chuyên trên 60 phút) → độc tính trên thận do liều lượng cao. Độc cho tiền đình ốc tai. Gây điếc và chóng mặt (nồng độ huyết tương quá 80 µg/ml). Giảm bạch cầu (2%), Viêm tĩnh mạch, các phản ứng khác (sốt, buồn nôn, lạnh run, hội chứng Stevens Johnson).

15. Nhóm thuốc kháng lao

15.1. Isoniazid

+ Cơ chế tác dụng: ức chế tổng hợp thành phần lipid của vách tế bào vi khuẩn

+ Dược động học: Thuốc thu tốt qua đường tiêu hóa, Phân bố khắp các tổ chức kể cả thần kinh trung ương. Thải trong nước tiểu.

+ Liều trung bình 15 mg/kg/ ngày, người lớn 300 mg/ ngày, tối đa 900 mg/ngày

+ Tác dụng phụ: mất ngủ, bất an, đau cơ, tăng phản xạ, co giật, động kinh. Viêm gan (20%) ngừng thuốc khi men tăng gấp 3 lần. Viêm dây thần kinh ngoại biên (phối hợp Pyridoxin 25 - 50 mg/ ngày) đặc biệt người già, có thai, đái tháo đường, suy thận, nghiện rượu, tâm thần.

15.2. Rifampin

- Cơ chế tác dụng: Tác động trên sự tổng hợp DNA bằng cách ức chế enzyme polymerase RNA phụ thuộc DNA (DNA- dependent RNA polymerase).

- Dược động học: Phân bố khắp tốt chức kể cả thần kinh trung ương (nồng độ 50% so với huyết tương), Thải chủ yếu qua gan và ít hơn ở nước tiểu

- Liều lượng:

Rifampin: 10 - 20 mg/kg (600 mg/ ngày)

Rifabutin: (300 mg/ ngày) dành cho bệnh nhân nhiễm HIV.

Rifapentine (600 mg/ 2 lần một tuần trong 2 tháng)

- Giao thoa thuốc: Thuốc làm tăng chuyển hóa thuốc chống đông, thuốc ngừa thai, Thuốc làm giảm nồng độ một số thuốc methadone, ketoconazole, chloramphenicol, thuốc hạ đường huyết, thuốc chống loạn nhịp và ciclosporine.

- Tác dụng phụ như phát ban da, rối loạn tiêu hoá, viêm gan, viêm thận kẽ, tăng acid uric (rifapentine).

15.3. Pyrazinamide

- Cơ chế tác dụng: diệt vi khuẩn trong đại thực bào nhưng cơ chế không rõ

Tác dụng diệt khuẩn Phân bố khắp các tổ chức kể cả màng não (tương đương huyết tương)

- Liều 15 - 30 mg/kg/ ngày, tối đa 2 gam.

- Liều duy trì 50 - 75 mg/ 2 lần tuần, tối đa 4 gam

- Tác dụng phụ như nôn, buồn nôn, sốt, tăng acid uric. Liều cao gây độc tính cho gan

15.4. Ethambutol

- Cơ chế tác dụng: tác dụng kiềm khuẩn nhưng không rõ cơ chế

Hấp thu qua đường tiêu hóa, Thải qua thận 20% và qua phân 50%, thẩm qua màng não kém.

- Liều lượng: 15 - 25 mg/kg/ ngày

- Liều duy trì 50 - 75 mg/ 2 lần tuần tối đa 2,5 gam.

- Tác dụng phụ: Tăng acid uric, viêm thần kinh thị, giảm thị lực, giảm thị trường.

15.5. Streptomycine.(xem nhóm Amonoglycoside)

15.6. Một số thuốc kháng lao khác

- Aminosalicylic acid (PAS)

- Clofazimine.

- Capreomycin.

- Cycloserine.

- Ethionamide
- Fluoroquinolones (ofloxacin 750 mg/ ngày 2 lần và ciprofloxacin 400 mg/ ngày 2 lần.).

VI. PHỐI HỢP KHÁNG SINH

1. Mục đích

- Giảm khả năng xuất hiện chủng đề kháng (đề kháng đột biến) trong điều trị lao
- Nhằm điều trị trong trường hợp nhiễm nhiều loại vi khuẩn (viêm phúc mạc, viêm nội tâm mạc, phế quản phế viêm, absces não...)
- Tăng khả năng diệt khuẩn, nhất là trường hợp nhiễm trùng nặng
- Người bệnh giảm sức đề kháng (suy giảm miễn dịch, đái tháo đường...)

2. Kết quả

- Tăng tác dụng phụ
- Tác dụng đối kháng

PNG tác động giai đoạn vi khuẩn đang nhân lên, Tetracycline ức chế phát triển tế bào.

Khi phối hợp dẫn đến tác dụng đối kháng như phối hợp Erythromycine + Lincomycine hoặc Clindamycine + Chloramphenicol. Hay có tác dụng đối kháng do có cùng tác động vào một đích.

Giảm hoạt tính do tương kỵ thuốc: gentamycine + Penicilline hòa cùng dịch chuyển (Gentamycine bị mất hoạt tính bởi Penicilline) làm giảm tác dụng.

- Tác dụng hiệp đồng

Ức chế các giai đoạn khác nhau trong cùng một chu trình chuyển hóa của vi khuẩn.

Bactrime (Sulfamethoxazole + Trimethoprim)

Augmentine (Amoxilline + acide clavulanicque) chất sau có tác dụng ức chế men beta lactamase (beta lactamine không bị phân hủy, phát huy tác dụng).

Mỗi loại kháng sinh tác động vào một trong những quá trình của tổng hợp vách vi khuẩn

Khi phối hợp làm tăng tác dụng (Ampicilline + Oxacilline, Ampicilline + Ticarcilline)

Kháng sinh tác động vào vách tạo điều kiện cho kháng sinh khác xâm nhập nội bào. Phối hợp Penicilline + Streptomycine.

Oxacilline + Gentamycine (Tobramycine) điều trị tụ cầu.

Carbenicilline hoặc Ticarcilline + gentamycine điều trị Pseudomonas aeruginosa.

Cephalothine + Gentamycine điều trị Klebsiella.

3. Cách thức phối hợp (Đã được thực nghiệm trên lâm sàng)

Nhóm Penicilline + nhóm Penicilline hoặc chất ức chế Beta lactamase

Nhóm Penicilline + nhóm Nitroimidazole hoặc nhóm Aminoglycoside

Nhóm Penicilline + Aminoglycoside + Nitroimidazole hoặc Licosamide

Nhóm Cephalosporine + nhóm Penicilline

Nhóm Cephalosporine + nhóm Penicilline+ Licosamide

Nhóm Aminoglycoside + Licosmide hoặc Nitroimidazole

VII. ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

1. Cơ chế kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn.

1.1 Tăng phá hủy hoặc biến đổi cấu trúc của thuốc kháng sinh

Do men (qua trung gian của Plasmid); men betalactamaza đề kháng nhóm beta lactamine; men cephalosporinaza đề kháng cephalosporine; men phosphorylaza, adevylaza, acetylaza bất hoạt aminoside; men acetylaza bất hoạt chloramphenicol.

1.2. Biến đổi thụ thể của thuốc

Làm biến đổi protein đặc hiệu với thuốc ở Ribosome làm thay đổi sự gắn vào thụ thể của thuốc, vì thế VK trở nên đề kháng với kháng sinh (kháng aminoside, Erythromycine, rifampicin, Bactrime...)

1.3. Giảm tính thấm ở màng nguyên tương

Do mất (kháng aminoside) hoặc làm thay đổi hệ thống vận chuyển ở màng nguyên tương (kháng Beta lactamine, chloramphenicol, quinolone, tetracycline, bactrime...) làm cho kháng sinh không thấm vào nội bào được.

1.4. Tăng sự tạo thành một men mới

Một số vi khuẩn có mang plasmid kháng thuốc, có khả năng tạo nên một men mới có ái lực mạnh hơn (kháng sulfonamide).

2. Các loại đề kháng kháng sinh

2.1. Đề kháng giả

- Hệ thống miễn dịch của cơ thể suy giảm (dùng corticoide, tia xạ...)
- Vi khuẩn ngoan cố ở trong trạng thái nghỉ (không nhân lên, không phân bào do thiếu oxy, pH tổ chức bị thay đổi).
- Vật cản (do tuần hoàn bị ứ trệ) kháng sinh không thấm tới ổ viêm.

2.2. Đề kháng thật sự

2.2.1. Đề kháng tự nhiên

Do một số vi khuẩn bản chất không chịu tác dụng của một số kháng sinh (E.Coli đề kháng Erythromycin, Pseudomonas đề kháng Penicillin...). Vi khuẩn không có vách như Mycoplasma không chịu tác dụng của kháng sinh ức chế quá trình tổng hợp vách (penicillin, cephalosporin, vancomycin).

2.2.2. Đề kháng thu được

Do biến cố di truyền, vi khuẩn từ chỗ không trở thành có gen đề kháng. Gen đề kháng có thể nằm trên nhiễm sắc thể trên plasmid hoặc Transposon.

+ Plasmid “là 1 phân tử AND tự sao chép nhỏ hiện diện trong nguyên tương của vi khuẩn. Một Plasmid có thể chứa một hoặc nhiều gen đề kháng gọi là R plasmid.

Các plasmid của vi khuẩn thường mang trên nó các gen cho phép chúng gắn vào bề mặt niêm

mạc, tạo ra độc tố và xâm nhập. Các plasmid kháng thuốc có thể truyền cho nhau giữa các vi khuẩn làm lan nhanh sự đề kháng thuốc.

+ Transposon là những gen có khả năng di chuyển, còn gọi là gen nhảy, là những đoạn DNA chứa gen đề kháng, có thể nhảy từ plasmid vào nhiễm sắc thể và ngược lại hoặc từ plasmid này sang plasmid khác.

+ Đột biến gen: xảy ra trước hoặc sau khi tiếp xúc kháng sinh (phụ thuộc vào việc có hay không tiếp xúc với kháng sinh).

Đột biến một bước:

Mức độ đề kháng không phụ thuộc vào nồng độ kháng sinh được tiếp xúc, có thể chỉ sau 1 lần đột biến vi khuẩn đề kháng rất cao. Nồng độ ức chế tối thiểu có thể lên đến 100(g/ml (đề kháng SM, Lincomycine, INH).

Đột biến nhiều bước:

Mức độ đề kháng liên quan đến nồng độ kháng sinh sau mỗi lần đột biến nồng độ ức chế tối thiểu cao hơn lần trước (PNG, Cephalosporine, tetracycline, chloramphenicol, aminoside, sulfamide...) Gen đề kháng sau khi xuất hiện sẽ lan truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác, cùng với sự phân chia của tế bào vi khuẩn.

3. Nguy cơ cho việc điều trị do vi khuẩn đề kháng

Gây thành dịch (thương hàn);

Bệnh mạn tính (bệnh đường tiết niệu, hô hấp);

nhiễm khuẩn bệnh viện (liên quan sử dụng kháng sinh ban đầu, điều trị dự phòng, công tác vô trùng, dụng cụ y tế nhiễm khuẩn...)

VIII. DỰ PHÒNG ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

Không nên lạm dụng kháng sinh, chỉ dùng kháng sinh khi chắc chắn bị nhiễm khuẩn

Tăng cường biện pháp vô trùng.

Cần cân nhắc điều trị dự phòng hoặc phối hợp kháng sinh.

Chọn kháng sinh theo kháng sinh đồ, đặc biệt kháng sinh có phổ hẹp và đặc hiệu.

Chọn kháng sinh khuếch tán tốt vào điểm nhiễm khuẩn, chú ý đến dược động học của kháng sinh.

Phối hợp kháng sinh hợp lý.

Tôn trọng thời gian dùng thuốc, cần có cơ sở để ngưng thuốc (diễn biến tốt trên lâm sàng, sự trở lại bình thường của công thức bạch cầu, tốc độ máu lắng, CRP, X quang...)

Theo dõi liên tục tình hình đề kháng của vi khuẩn để xử trí kịp thời.

TIÊU SỢI HUYẾT, HEPARINE VÀ KHÁNG VITAMINE K

Mục tiêu

1. Trình bày tác dụng, liều lượng, chỉ định, chống chỉ định, các tác dụng phụ và xử trí của tiêu sợi huyết trong điều trị bệnh tim mạch.
2. Trình bày tác dụng, liều lượng, chỉ định, chống chỉ định, các tác dụng phụ và xử trí của heparine trong điều trị bệnh tim mạch.
3. Trình bày tác dụng, liều lượng, chỉ định, chống chỉ định, các tác dụng phụ và xử trí của các thuốc kháng vitamine K trong điều trị bệnh tim mạch.

Nội dung

I. TIÊU SỢI HUYẾT

1. Đại cương

- Tiêu sợi huyết là sự ly giải cục máu đông chứa fibrine và tiểu cầu.
- Tiêu sợi huyết (TSH) chủ yếu được sử dụng trong nhồi máu cơ tim (NMCT) và thuyên tắc phổi.

Cục máu đông fibrine tiểu cầu bao gồm một lưới fibrine giữ các tiểu cầu. Sự phá huỷ cục máu đông cần phải ly giải lưới fibrine trước hết. Điều này thực hiện nhờ plasmine là một dẫn chất của một tiền chất bất hoạt gọi là plasminogene. Plasminogen có hai loại: loại lưu hành dưới dạng tự do và loại dính vào fibrine của cục máu đông.

Hoạt hoá plasminogen thành plasmine là một quá trình sinh lý, chậm, qua trung gian tPA (hoạt hoá plasminogen mô) hoặc nhanh hơn nhờ TSH.

Các chất TSH thường khác nhau về:

- Nguồn gốc: hoặc xuất phát từ vi khuẩn (streptokinase, anistreplase) làm cho chúng có khả năng kháng gene mạnh do đó thường chống chỉ định khi sử dụng liên tiếp TSH quá gần nhau và khi dùng cần phải kết hợp một cách hệ thống với corticoid. Hoặc có nguồn gốc từ công nghệ gene nên không có những bất lợi trên.
- Khác nhau về tính đặc hiệu của plasminogen gắn với fibrine. Điều này giải thích tác dụng TSH mạnh hơn và sự tiêu fibrine toàn bộ thường yếu hơn (do plasminogen lưu hành ít hoạt hoá). Tuy vậy lại ít bị tai biến xuất huyết hơn, có khả năng phối hợp đồng thời với heparin và không cần theo dõi fibrinogen.

2. Các chất TSH

Alteplase (Actilyse) là chất thường dùng nhất trong NMCT và nhồi máu phổi do đảm bảo tỉ lệ nguy cơ xuất huyết / tính hiệu quả (tái thông suốt) tốt nhất. Các TSH hiện nay như reteplase (rapilyse) ngoài những đặc tính trên còn có tính năng sử dụng cao hơn như chỉ cần liều mạnh trong 30 phút thay vì chuyền trong 90 phút).

Bảng 1: Một số tiêu sợi huyết thông dụng

Tên chất TSH	Nguồn gốc	Đặc hiệu lên fibrine của cục máu đông	Chỉ định và liều dùng
Alteplase (Actilyse)	Công nghệ gen	Có	NMCT: 15mg TM sau đó 0.75mg/kg/30ph rồi duy trì 0.5 mg/kg/60 ph (tổng liều < 100 mg). Nhồi máu phổi(NMP): 90 mg/kg/120 ph
Anistreplase (Eminase)	Vi khuẩn	Trung bình	NMCT: 30 đv/ 5 ph
Retepase (Rapilysine)	Công nghệ gen	Có	NMCT: 10 đv (2 liều mạnh cách nhau 30 ph)
Streptokinase (Streptase)	Công nghệ gen	Không	NMCT: 1.5 triệu đv/ 45ph NMP: 100.000đv/giờ trong 12giờ đến 24 giờ
Urokinase (Urokinase)	Công nghệ gen	Không	NMP: 2.000 đến 4.400 đv trong 12 đến 24 giờ

Lưu ý: Sử dụng Heparine tĩnh mạch (TM) liên tục kết hợp TSH nhằm tránh sự tái tắc ở các mạch máu đã tái thông. Heparine dùng ngay khi bắt đầu alteplase, reteplase (1000 đv/ giờ) và xa hơn với các loại khác như khi fibrinogen > 1g/l đối với streptokinase hoặc 4 giờ với antitreplase.

Hemisuccinate hydrocortisone 100 mg TM rồi 50 mg/ 6 giờ được cho một cách hệ thống với anistreplase, streptokinase và urokinase nhằm tránh các tác dụng phụ dị ứng

3. Chỉ định

3.1. Nhồi máu cơ tim

- NMCT dưới 12 giờ với các tiêu chuẩn như sau: đau thắt ngực > 30 phút, đề kháng trinitrine, ST chênh lên > 2 mm trong 2 chuyển đạo trước tim, > 1 mm đối với ngoại biên hoặc bloc nhánh trái.
- Một số trường hợp có thể cho giữa giờ thứ 12 và giờ thứ 24, nếu còn đau thắt ngực và ST còn chênh lên do khả năng NMCT diện rộng.

TSH đảm bảo tái thông trong khoảng 70% trường hợp, hạn chế diện nhồi máu, giảm sự xuất hiện suy tim và tử vong về sau. Tuy vậy phương pháp nong mạch vành vẫn ưu thế hơn TSH nhất là trong NMCT có choáng. Cần kết hợp hệ thống TSH với aspirine và heparine.

3.2. Thuyên tắc phổi

- Chỉ chỉ định trong thuyên tắc phổi mới xảy ra < 7 ngày và có rối loạn huyết động.
- Không cải thiện dự hậu trung hạn và dài hạn do nguy cơ tâm phế mạn.

TSH cải thiện dự hậu ngắn hạn những nhồi máu phổi (NMP) có biến chứng như choáng do tắc nghẽn cấp một nhánh của động mạch phổi.

3.3. Tác tĩnh mạch gần

- Chỉ định không qui ước: dù có cải thiện nhanh những dấu chứng tại chỗ viêm tĩnh mạch, TSH không giảm sự xuất hiện những biến chứng về sau (bệnh tĩnh mạch sau viêm) và có nguy cơ xuất huyết không bỏ qua.
- Chỉ định chủ yếu trong một số trường hợp tắc tĩnh mạch gần, ở vùng chẻ hai, mới xảy ra < 5 ngày, không tắc hoặc không biến chứng NMP.

Liều tương tự trong NMP và luôn phối hợp heparine.

3.4. Tác van nhân tạo

Điều trị chủ yếu là thay van. TSH thường chống chỉ định khi có tắc mạch não thoáng qua hoặc tai biến mạch não. Chỉ chỉ định khi bệnh nhân có nguy cơ cao phẫu thuật hoặc khi chờ phẫu thuật.

3.5. Tác tĩnh mạch trung tâm

TSH tại chỗ với 2 mg Actilyse.

4. Chống chỉ định

Khi có chống chỉ định phải chọn phương án thay thế TSH như: nong van trong NMCT, lấy cục máu đông bằng phẫu thuật trong NMP. Sốc điện ngoài lồng ngực không phải là một chống chỉ định của TSH.

Bảng 2: Các chống chỉ định của TSH

Tuyệt đối	Trương đối
<ul style="list-style-type: none"> - Xuất huyết não - màng não. - Tai biến mạch não(TBMN) kiểu thiếu máu, ngay cả TBMN thoáng qua (6 tháng). - Phẫu thuật não - màng não (3 tháng), mắt (3 tháng), mạch máu có đặt dụng cụ (2 tháng), nội tạng hoặc chỉnh hình nặng (1tháng), tổng quát (15 ngày). - Chấn thương não mới xảy ra. - Xuất huyết mới xuất hiện. - Bệnh võng mạc đái tháo đường nặng. - Loát dạ dày- tá tràng tiến triển. - THA nặng không kiểm soát 	<ul style="list-style-type: none"> - Chọc động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm không có ép (10 ngày), sinh thiết gan hoặc thận, chọc màng phổi hoặc tủy sống. Chích bắp. (48 giờ). - Hồi sức tim- phổi kéo dài (xoa bóp tim ngoài lồng ngực, đặt nội khí quản do chấn thương) - Tuổi > 75. - Suy thận, suy gan nặng. - Giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu. - Thai nghén.

Chống chỉ định đối với streptase, eminease, anistreptase: nhiễm liên cầu mới mắc, đã xử dụng thuốc < 6 tháng, hen phế quản, dị ứng thuốc.

5. Tác dụng phụ

- Xuất huyết nặng (3-4%) nhất là xuất huyết màng não (1%, nguy cơ liên quan tuổi) và tiêu hoá. Phải ngừng TSH và heparine, nếu xuất huyết không kiểm soát phải cho aprotinine (antagosan), acid aminocaproique (hemocaprol), acid tranexamique (exacyl). Nếu cần phải chuyển máu, điều trị tổn thương xuất huyết.

- Xuất huyết nhẹ như chảy máu cam, u máu, xuất huyết chỗ chích.
- Dị ứng thuốc.

II. HEPARINE

Chia làm hai loại: heparine không phân đoạn (HKPĐ) và heparine tiêu chuẩn có trọng lượng phân tử thấp (HPTT).

1. Dược động học

1.1. Đặc điểm

- Tác dụng chống đông: các HKPĐ là những glycosaminoglycan, polymere trọng lượng phân tử cao tạo với kháng thrombine III thành một phức hợp ức chế sự tạo thành thrombine do ngăn cản các chất hoạt hoá của nó như: yếu tố IXa, Xa, XIa (tác dụng chống Xa)., ức chế tác dụng thrombine (tác dụng kháng IIa).

Các HPTT được tạo thành do sự phân đoạn của sự đồng phân HKPĐ và sự chọn lọc các chuỗi ngắn. Sự mất các dài heparine tạo ra sự mất một phần tác dụng kháng IIa, tác dụng kháng Xa vẫn duy trì (tỉ lệ kháng IIa/Xa đi từ 1 trong HKPĐ đến 3 đối với HPTT). Thật vậy, sự ức chế thrombine cần có những chuỗi dài có nhiệm vụ liên kết đồng thời với thrombine và kháng thrombine III.

- Những tác dụng khác của heparine: chống viêm, chống ngưng kết tiểu cầu, hoạt hoá tPA, ức chế sự tăng sinh nội mạc, hoạt hoá lipoproteine lipase, kháng aldosterone, hoạt hoá sự ly giải collagen.

2.2. Dược động học

- HKPĐ: bất hoạt khi uống, chỉ cho bằng đường tĩnh mạch hoặc dưới da, không chích vào trong cơ do nguy cơ tụ máu. Sau khi qua huyết tương, sự cố định vững chắc vào protein và mô giải thích lợi ích khi cho liều tấn công và cần phải giảm liều heparine trong những ngày sau nhằm duy trì ở ngưỡng điều trị. Heparine có thời gian bán huỷ 90 phút khi chích TM cho đến 10 giờ nếu chích dưới da (calciparine, chích hai ba lần mỗi ngày). Heparine loại trừ qua gan, thải qua thận. Heparine không qua hàng rào nhau thai do có trọng lượng phân tử cao.

- HPTT: có những đặc tính tương tự HKPĐ. Sự phân bố sinh học tối ưu do cố định mô thấp. Thời gian bán huỷ kéo dài 4 giờ đường TM, 12 giờ đến 20 giờ khi chích dưới da.

2. Các loại Heparine

- HKPĐ chích tĩnh mạch: Heparinate de sodium: 1ml- 5.000 đv.

- HKPĐ chích dưới da: Heparinate de calcium (Calciparine) 1 ml: 25.000 đv.

- HPTT:

+ Dalteparine (Fragmine) ống 2500, 5000 và 10.000 đv kháng Xa.

+ Enoxaparine (Lovenox) ống 20,40, 60, 80 và 100 mg (100mg= 10.000đv kháng Xa)

+ Nadroparine (Fraxiparine) ống 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 1 ml(1ml= 10250 đv kháng Xa)

+ Reviparine (Clivarine) ống 1750 và 4200 đv kháng Xa.

+ Tinzaparine (Innohep) ống 0.5, 0.7 và 0.9 ml (1ml= 20.000 đv kháng Xa)

3. Chỉ định

Bảng 3. Chỉ định và liều lượng

	Chỉ định	Liều lượng
HKPD	Dự phòng bệnh lý tắc mạch: - Nguy cơ vừa. - Nguy cơ cao	Calciparine TDD 5000 đv 2 giờ trước đó rồi chích mỗi 8 giờ. - Calciparine TDD mỗi 8 giờ với TCA gấp 1.5 lần chứng.
	Điều trị bệnh lý tắc mạch: - NMCT cấp. - TBMN thiếu máu - Tắc động mạch. - Đông máu rải rác nội mạch	- Heparine TM: 500 đv/kg/ngày +/- liều tấn công 100 đv/kg TM chuyển TM liên tục hoặc gián đoạn (IVD/ 2giờ) - Calciparine TDD 5000 đv/ kg/ngày trong 3 lần chích liên tiếp.
HPTT	Dự phòng bệnh lý thuyên tắc - Nguy cơ vừa: chích trước mũi thứ nhất dưới da 4 giờ rồi chích mỗi ngày 1 mũi. - Nguy cơ cao: chích mũi thứ nhất 12 giờ trước rồi 1 mũi/ ngày.	- Fragmine 2.500 đv - Lovenox 20 mg - Clivarine 1750 đv - Fragmine 5000 đv - Lovenox 40 mg - Clivarine 4200 đv
	Điều trị: Đau thắt ngực không ổn định	-Fragmine 100đv/kg 2 lần/ngày - Lovenox 1mg/kg/2 lần/ngày - Clivarine 175 đv/kg 2 lần/ ngày

4. Chống chỉ định

- Tuyệt đối: Dị ứng Heparine, xuất huyết đang tiến triển nhất là xuất huyết não (< 2 tuần) hoặc xuất huyết nội tạng (< 10 ngày), phẫu thuật thần kinh- nhãn khoa hoặc chấn thương sọ não nặng (< 3 tuần), rối loạn cầm máu (bệnh tiêu sợi huyết, giảm tiểu cầu), chích vào bắp thịt hoặc vào khớp.

- Tương đối: Hậu phẫu, THA nặng, loét dạ dày tiến triển, dùng phối hợp thuốc kháng viêm không steroid, aspirine, ticlopidine; viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trừ phi thay van cơ học hoặc rung nhĩ ; viêm màng ngoài tim, bóc tách động mạch, tác dụng phụ.

5. Biến chứng và xử trí

5.1. Xuất huyết

- Nhẹ: điều trị triệu chứng, kiểm soát thời gian cephalin (TCA) hoặc hoạt hoá kháng anti Xa, việc ngừng heparine ít khi cần thiết trừ khi quá liều hoặc không kiểm soát xuất huyết được.

Nặng: điều trị triệu chứng, kiểm soát TCA hoặc hoạt hoá kháng anti Xa, ngừng heparine, dùng chất đối kháng nếu quá liều: protamine 1m TM/ 100 đv heparine.

5.2. Giảm tiểu cầu do heparine

- liên quan đến các loại heparine, thường gặp với HKPD, chiếm 1%.

- Giảm nhẹ.

- Giảm nặng: triệu chứng nhằm với xuất huyết giảm tiểu cầu: tắc mạch nhiều ổ ở các mạch máu lớn, trung bình(TBMN, NMCT, thiếu máu chi dưới...) hoặc TM (TTP), thường nhiều lần dù có chống đông hiệu quả, hiếm khi xuất huyết. Nặng hơn đưa đến tử vong > 50%.

Thái độ xử trí: xác định khả năng giảm tiểu cầu bằng ống nghiệm EDTA, ngừng ngay heparine, xác định khả năng miễn dịch dị ứng của sự giảm tiểu cầu: tìm kháng thể tiểu cầu dính với tiểu cầu khi có heparine (lưu ý xét âm tính không loại bỏ chẩn đoán). Điều trị bắt đầu với Hirudine (Refludan) hoặc Heparinoid tổng hợp (Orgaran) duy trì sau đó bằng kháng vitamine K.

Dự phòng: Không dùng heparine nếu bệnh nhân dị ứng. Thay thế bằng kháng vitamine K liều hữu hiệu vào ngày thứ 7 nhưng trước đó phải khởi đầu 1-2 ngày trước. Trong tháng đầu cần kiểm tra tiểu cầu mỗi 3 ngày.

Bảng 4. Đặc điểm và xử trí giảm tiểu cầu

	Giảm tiểu cầu nhẹ	Giảm tiểu cầu miễn dịch dị ứng
Cơ chế	Ngưng kết tiểu cầu	Phá huỷ tiểu cầu
Ngày	Thứ 2 và thứ 5	Thứ 7 và thứ 20
Đặc điểm	- Vừa (>100.000tiểu cầu/ml) - Từ từ - Lành tính. - Không triệu chứng. - Thường gặp (10%)	- Rõ rệt (< 50.000 tiểu cầu/phút) - Dữ dội - Trầm trọng (30% tử vong) - Thuyên tắc động-tĩnh mạch nhiều nơi. - Hiếm (1%)
Thái độ xử trí	- Tiếp tục heparine - Định lượng tiểu cầu hằng ngày cho đến khi bình thường	- Ngừng ngay và xác định về mặt sinh học của sự dị ứng. - Dùng heparinoid hoặc hirudine sau đó duy trì bằng kháng vitamine K.

5.3. Các tác dụng phụ khác

- Loãng xương và tăng kali máu.

- Nổi ban da.

- Tăng men gan.

6. Cách cho thuốc

6.1. Trước khi điều trị

Phát hiện bất thường cầm máu đông máu. Tìm xem có suy thận, suy gan không. Dự kiến sự thay thế bằng kháng vitamine K sớm nếu cần.

6.2. Trong khi điều trị

Bảng 5. Theo dõi lâm sàng: tìm dấu xuất huyết. Định lượng tiểu cầu mỗi 3 ngày.

	Trắc nghiệm	Giới hạn hiệu quả	Điều chỉnh liều lượng	Số lần làm trắc nghiệm
HKPD TM liên tục, HKPD TM/2 giờ	TCA	1.5 - 3 lần chứng tương ứng TCA # 45-90 giây	< 1.5: tăng 1000đv/giờ	- 4 giờ sau khi bắt đầu chuyển hoặc 4 giờ sau khi chích mũi thứ 2.
HKPD dưới da			3-4: giảm 100đv/giờ	
			> 4: ngừng 1 giờ sau đó giảm 100 đv/ml	
			< 1.5: tăng 0.05 ml/lần chích. 3-4: giảm 0.05đv/lần chích > 4: bỏ qua 1 lần chích sau đó giảm 0.05 ml	- tương tự sau khi thay đổi chuyển. - hằng ngày
HPTT điều trị	Kháng Xa	0.5 -1 đv kháng Xa/ml	Có thể 10-20 đv kháng Xa/kg/ngày	4 giờ sau khi chích mũi thứ 2
HPTT dự phòng	Không, trừ phi	trừ khi có suy thận,	suy gan, xuất huyết	

7. Duy trì kháng Vitamine K và Heparine

Cần làm sớm vào ngày thứ 1 hoặc ngày thứ 2. Dùng liều heparine hữu hiệu cho đến khi INR (International Normalized Ratio) trong giới hạn điều trị. INR vào giờ 48- 72 sau khi bắt đầu kháng vit K hoặc sau khi chỉnh liều. Ngừng heparine khi liều INR đầu tiên hiệu quả.

Bảng 6. Một số tình huống xử trí khi duy trì kháng vitamine K/ heparine

INR	TCA	Thái độ xử trí
Thích hợp hoặc cao quá	Bình thường, quá thấp hoặc quá cao	Ngừng heparine. Giảm liều kháng vitamine K nếu cần
	Quá thấp	Tăng liều heparine Tăng kháng vitamine K
Quá thấp	Bình thường	Heparine như cũ Tăng kháng vitamine K
	Quá cao	Giảm Heparine Gia tăng kháng vitamine K

III. KHÁNG VITAMINE K

Có hai nhóm, nhóm coumarine (coumadine, apegmone, sintrom, tromexane) và các dẫn xuất indanedione (previscan, pindione) có tác dụng ức chế tương tranh vitamine K trong tế bào gan.

1. Dược lý học

- Tác dụng chống đông gián tiếp liên quan đến sự giảm tổng hợp tại gan các yếu tố phụ thuộc vitamine K: prothrombine (II), proconvertine (VII), yếu tố Stuart (X) và chống hemophilie (IX) cũng như protein C và S.
- Tác dụng chống đông được đánh giá qua chỉ số INR (international normalized ratio) giúp tiêu chuẩn hoá những kết quả chống đông nghĩa là không phụ thuộc vào labô xét nghiệm.
- Các kháng vitamine K có lợi là hấp thu mạnh qua đường tiêu hoá, di chuyển trong máu nhờ sự cố định mạnh protein rồi sau đó được chuyển hoá tại gan. Những đặc điểm này giải thích những tương tác thường gặp giữa các loại thuốc khác lên kháng vitamine K như hấp thu tại dạ dày, cố định lên gan, thoái biến tại gan, biến đổi sự tổng hợp những yếu tố đông máu nhất là chu kỳ gan -ruột của vitamine K.

2. Các loại kháng vitamine K

Thường các loại này khác nhau chủ yếu dựa vào thời gian bán huỷ, sau đó đến tác dụng phụ (đi ứng với indanedione).

Thời gian tác dụng ngắn cho thấy có ích khi tác dụng chống đông biến mất nhanh trong khi tác dụng kéo dài lại có tác dụng chống đông ổn định.

Bảng 7: Thời gian tác dụng của các kháng Vitamin K

Biệt dược	Tên gốc	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng	Số lần dùng mỗi ngày
Coumadine	Warfarine	36-72 giờ	3-5 ngày	1
Apegmone	Ticloमारol	36-72 giờ	2-3 ngày	1
Sintrome	Acenocomarol	24-48 giờ	2-3 ngày	2
Tromexane	Biscoumacetate d' ethyl	24-48 giờ	1-2 ngày	2
Previscan	Fluindione	36-72 giờ	2-3 ngày	1
Pindione	Phénindione	24-48 giờ	1-2 ngày	2

3. Chỉ định

3.1. Bệnh lý thuyên tắc

- + Dùng liên 6 tháng sau khi tắc mạch phổi hoặc tắc tĩnh mạch sâu.
- + Tiếp tục trong các trường hợp: tái phát, bệnh tâm phế mạn, bất thường đông máu do thiếu protêin C.S, ATIII..
- + Điều trị dự phòng trong bó bột lâu dài chi dưới trong các trường hợp này chỉ cần INR mức độ vừa phải: 2-3.

3.2. *Rung nhĩ*: Cho kháng vitamine K lâu dài cần được đặt ra khi có nguy cơ tắc mạch trong rung nhĩ loại kịch phát rồi đến mạn tính. Chú ý các nguy cơ theo mức độ như:

- + Nguy cơ cao: rung nhĩ ở bệnh van tim mắc phải hoặc nhân tạo, hoặc van tim đã bị tắc rồi, cục đông nhĩ trái, suy tim.
- + Nguy cơ vừa: rung nhĩ xảy ra ở những trường hợp không phải ở bệnh van tim nhưng có nguy cơ tắc mạch như: dày thất, tăng huyết áp, tuổi > 75, đái tháo đường.
- + Nguy cơ thấp: Rung nhĩ không rõ nguyên do ở người trẻ, không có bệnh tim kèm theo.

Bảng 8. Mức độ nguy cơ thuyên tắc và điều trị

Nguy cơ thuyên tắc	Điều trị	Thời gian
Thấp	Aspirine	?
Trung bình	Kháng vitamine K với INR 2-3	Suốt đời
Nặng	Kháng vitamine K với INR 3-4.5	Suốt đời

Các trường hợp khác cần cho kháng vitamine K trong 1 tháng sau đó giảm dần.

3.3. *Van tim nhân tạo*

Bảng 9. Sử dụng kháng vitamin K ở bệnh nhân mang van tim nhân tạo

INR	Loại van nhân tạo	Thời gian dùng kháng vitamine K
3-4.5	Cơ học (trừ những trường hợp dưới đây)	Suốt đời
2-3	Van động mạch chủ cơ học, có cánh, nhịp xoang	
	Van sinh học (và sửa van) có rung nhĩ	3 tháng sau phẫu thuật

3.4. *Các nguyên nhân tắc động mạch khác*

- Suy tim ở bệnh tim dẫn, nhóm III và IV của NYHA nhất là khi có rối loạn nhĩ hoặc thất.
- Phình thất trái sau nhồi máu.
- Bệnh động mạch chi dưới (chỉ định hiếm và bàn cãi): viêm động mạch đã tái thông nhưng lưới mạch máu hạ lưu kém.
- Tai biến mạch não hoặc TBMN thoáng qua.

4. **Chống chỉ định**

- Cho bú.
- Thai những tháng đầu do nguy cơ gây bệnh não do coumarine và tháng thứ ba do nguy cơ xuất huyết.
- Dị ứng thuốc.
- Xuất huyết tiến triển.
- Loét dạ dày tá tràng tiến triển.

- THA ác tính.
- Phẫu thuật thần kinh hoặc phẫu thuật mắt mới xảy ra.
- Tai biến mạch não mới xảy ra.
- Suy gan hoặc suy thận nặng.

4. Tác dụng tương tác thuốc kháng vitamine K

Bảng 10. Tác dụng tương tác thuốc kháng vitamine K

Gia tăng tác dụng kháng vitamine K	Ức chế tác dụng kháng vitamine K
Gia tăng sự hấp thu đường tiêu hoá các kháng vitamine K	Giảm sự hấp thu đường tiêu hoá các kháng vitamine K
Chậm nhu động ruột	Thuốc nhuận tràng. Thuốc chống loét. Cholestyramine(Questran), than hoạt hoá.
Giảm sự cố định protêin kháng vit K	
Kháng viêm không steroid Aspirine liều cao. Sulffamid hạ đường máu hoặc kháng sinh. Fibrate Acide tienilique (Diflurex) Miconazole (Daktakin)	
Ức chế thải qua thận	
Probenecide (Benemide)	
Ức chế thoái biến gan thuốc kháng vitamin K	Tạo nên sự thoái biến gan của kháng vitamin K
Cimetidine Allopurinol Chloramphenicol Ketoconazole	Barbiturique Carbamazepine Phenytoine (Đihyan) Meprobamate Rifampicine Griseofulvine Rượu
Giảm sự tổng hợp các yếu tố phụ thuộc vitamine K	Tăng sự tổng hợp các yếu tố phụ thuộc vitamine K
Suy gan nặng Kháng viêm không steroid Amiodarone	Ostrogene Corticoid

Quinidine và dẫn xuất	
Giảm nồng độ vitamine K	Tăng nồng độ kháng vitamin K
Ứ mật Kháng sinh uống nhất là tetracycline, sulfamid Cường giáp	Thức ăn vitamin K Vitamin K đường chuyên

6. Tác dụng phụ

6.1. Xuất huyết

- Xuất huyết nặng (TBMN, xuất huyết tiêu hoá, u máu cơ đáy chậu hoặc sau phúc mạc): ngừng ngay kháng vitamine K, chuyển PPSB người (nếu quá liều), chích vitamine K, duy trì Heparine chích TM qua bơm điện khi INR < 1.5 với TCA: 1.2-1.5.
- Xuất huyết nhẹ không quá liều: INR > 5: ngừng hoặc giảm kháng vitamine K trong 24 giờ rồi duy trì lại với 1/2 hoặc 3/4 liều.
- Cầm máu tại chỗ.
- Vitamine K uống nếu quá liều nặng INR > 8-10

6.2. Phản ứng dị ứng với indanedione

Hiếm nhưng nặng: phản ứng da, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, bệnh thận, viêm gan.

6.3. Tác dụng phụ của coumarine

Đau dạ dày, nôn, ngứa, rụng lông, loét miệng.

6.3. Bệnh não do coumarine

Xảy ra ngay cả với pindione vào tuần thứ 6 và tuần thứ 9, là nguyên nhân teo mũi, canxi hoá đầu xương, chậm phát triển thần kinh vận động.

7. Cách cho thuốc

7.1. Trước khi cho thuốc

Loại trừ các chống chỉ định hoặc tương tác thuốc. Loại trừ rối loạn đông máu (INR, TCA) hoặc suy thận, suy gan, có sẵn nhóm máu.

Bắt đầu liều 1viên/ ngày (3/4 nếu bệnh nhân lớn tuổi, nhẹ cân, suy gan hoặc suy thận vừa), INR định lượng sau 48-96 giờ.

7.2. Thay đổi liều mỗi 1/4 viên

Định lượng INR về sau mỗi 48 đến 96 giờ cho toàn bộ việc điều chỉnh liều. INR mỗi 48 giờ khi ở trong giới hạn điều trị. Mỗi tuần cho đến khi ổn định trong hai lần kiểm tra máu liên tiếp.

7.3. Cấp bệnh nhân một phiếu theo dõi thuốc chống đông

LIỆU PHÁP GLUCOCORTICOIDE

Mục tiêu

1. Mô tả được đại cương về glucocorticoide
2. Trình bày về dược học lâm sàng phân loại glucocorticoide tổng hợp
3. Trình bày tác dụng của glucocorticoide
4. Trình bày ứng dụng lâm sàng của liệu pháp
5. Trình bày về tác dụng phụ và tai biến khi sử dụng liệu pháp glucocorticoide

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG

Glucocorticoide là một trong những hocmôn được tổng hợp tại tuyến vỏ thượng thận trong đó quan trọng nhất đó là cortisol. Đây là hocmôn chuyển hóa chất đường được tuyến thượng thận tiết khoảng 15 - 30 mg /ngày với 50% số lượng được tiết cao nhất lúc 6 - 8 giờ sáng. thời gian nửa đời huyết tương của cortisol khoảng 70 - 90 phút. nồng độ cortisol sinh lý như sau:

lúc 8 giờ sáng: 3 - 20 $\mu\text{g} / \text{dl}$ (80 - 540 nmol / l) trung bình 10 - 12 $\mu\text{g} / \text{dl}$ (276 - 331 nmol/l).

Lúc 16 giờ còn một nửa so với sáng.

Lúc 22 giờ đến 2 giờ sáng: dưới 3 $\mu\text{g} / \text{dl}$ (80 nmol/l).

Trong Stress: tăng lên 40 - 60 $\mu\text{g} / \text{dl}$ (1100 - 1600 nmol/l).

Liệu pháp glucocorticoid dựa trên tác dụng sinh học của các thành phần glucocorticoid tổng hợp để áp dụng trong lãnh vực điều trị nhằm mục đích kháng viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch. Corticoide dạng tổng hợp có tác dụng mạnh hơn so với corticoide nội sinh. Vì thế nếu sử dụng về lâu dài không những gây nên một số tác dụng phụ mà còn có thể gây ức chế trục Đồi - Yên - Thượng Thận, gây suy vỏ thượng thận. Liệu pháp corticoide nhằm góp phần hướng dẫn sử dụng các glucocorticoide tổng hợp được hiệu quả.

II. DƯỢC HỌC LÂM SÀNG CỦA LIỆU PHÁP GLUCOCORTICOIDE

Cần phân biệt liệu pháp glucocorticoide toàn thân trực tiếp hay gián tiếp và liệu pháp glucocorticoide tại chỗ.

1. Liệu pháp glucocorticoide toàn thân trực tiếp

Glucocorticoid tổng hợp được chia làm 3 nhóm dựa theo thời gian tác dụng sinh học. thời gian nửa đời tác dụng sinh học dựa vào khoảng cách ức chế vỏ thượng thận sau một liều của hợp chất. (1) loại tác dụng ngắn thời gian sinh học nửa đời 8-12 giờ, (2) loại trung gian khoảng 18 - 36 giờ và (3) loại kéo dài 36-54 giờ.

+ Thường được sử dụng là dẫn xuất của cortisol với tác dụng kháng viêm và tác dụng corticoide khoáng. Thuốc hấp thụ tốt qua đường uống, tác dụng sinh học khoảng 90%. Các dạng 11 ceto được chuyển thành 11 hydroxy để có được tác dụng. Các tổ chức liên kết, da, chất hoạt dịch đều hấp thụ tốt các chất này. Sử dụng dạng ester tan trong nước dùng đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp thịt với tác dụng kéo dài hơn.

+ Các phân tử liên kết với proteine huyết tương: Với liều thấp. Transcortine bị bão hòa, khi dùng liều cao các chất albumine dùng phụ thêm (liên kết mạnh hơn). Số lượng dạng hoạt động phụ thuộc vào liều và giảm albumine huyết tương là nguyên nhân của tác dụng phụ. Ngay cả thai nghén và sử dụng estrogene có thể ảnh hưởng trên sự liên kết proteine.

+ Chuyển hóa chủ yếu ở gan và tạo thành dạng ester hoặc glucuronide không hoạt hóa và thải trong nước tiểu. Chuyển hóa chậm trong trường hợp thai nghén, xơ gan, tăng hoạt giáp và dùng thuốc salicylé.

+ Thời gian nửa đời huyết tương của các dẫn chất tổng hợp thường dài hơn so với cortisol nội sinh nhưng tác dụng sinh học thì không liên quan đến thời gian nửa đời (cơ chế tác dụng nội bào).

Bảng 1: Phân loại glucocorticoide tổng hợp

	Thời gian 1/2 đời sinh học (giờ)	Tương đương (mg)	Tiềm năng Gluco corticoid	Tiềm năng corticoid khoáng	Thời gian 1/2 huyết tương (phút)
Nhóm Glucocorticoide					
<i>Tác dụng ngắn</i>					
Cortisol	20	1	2	90	8-12
Cortisone	25	0.8	2	80-118	8-12
<i>Tác dụng trung gian</i>					
Prednisone	5	4	1	60	18-36
Prednisolone	5	4	1	115-200	18-36
Triamcinolone	4	5	0	30	18-36
Methylprednisolone	4	5	0	180	18-36
<i>Tác dụng kéo dài</i>					
Dexamethasone	0.5	25-50	0	200	36-54
Betamethasone	0.6	25-50	0	300	36-54
Nhóm corticoid khoáng					
Aldosterone	-	0.3	300	15-20	8-12
Florocortisone	2	15	150	200	18-36
Desoxycorticosterone acetate	-	0	20	70	-

Prednisolone có cấu trúc cortisol với cầu nối đôi giữa C-1 và C-2, làm tăng tác dụng glucocorticoid và giảm tác dụng corticoid khoáng. Thêm nhóm alpha-fluoro ở C-9 làm tăng tác dụng cả hai, ngược lại thêm nhóm hydroxyl hoặc methyl ở C-16 làm giảm tác dụng corticoid khoáng.

Dexamethasone có nối đôi ở C-1 và C-2, nhóm fluoro ở C-9, và nhóm alpha methyl ở C-16, có tác dụng glucocorticoid gấp 25-50 lần.

Cầu nối đôi ở C-2 và C-3, và methyl hóa ở C-2 và C-16 kéo dài thời gian nửa đời huyết tương,

2. Liệt pháp glucocorticoide toàn thân gián tiếp

+ Thường dùng ACTH tổng hợp trong đó thành phần C tận cùng ở 25-39 hoặc 26-39 bị loại bỏ, đã có tác dụng cải thiện dung nạp.

+ Các chất ACTH tổng hợp này làm tăng phóng thích các steroide thượng thận, cortisol tăng tối đa trong vòng 30 - 60 phút đối với loại trung gian và tăng sau 4 giờ và kéo dài 24 - 36 giờ đối với loại chậm.

+ Dạng polypeptidique chỉ dùng bằng đường chích.

3. Các dạng khác

3.1. Tác dụng tại chỗ

Không gây độc nếu dùng ngắn ngày. Nhóm steroid chứa fluorinated (dexamethasone, triamcinolone acetonide, betamethasone và beclomethasone) xuyên qua da tốt hơn nhóm không chứa thành phần này như là hydrocortisone.

3.2. Glucocorticoid dùng cho mắt

Tổn thương tự miễn hoặc vô căn ở phần trước của mắt (mống mắt, màng mạch nhỏ của mắt), viêm nhiễm sau phẫu thuật hoặc do chấn thương sử dụng nhằm hạn chế phù nề.

3.3. Glucocorticoid dạng hít

Trong bệnh hen phế quản và bạch hầu thanh quản.

3.4. Glucocorticoid đường mũi

Khí dung trong viêm mũi dị ứng.

3.5. Glucocorticoid bệnh khớp

Dạng chích vào khớp (cần vô trùng)

II. TÁC DỤNG CỦA GLUCOCORTICOIDE

1. Mức tế bào

+ Glucocorticoide dạng tự do tác động lên thụ thể đặc hiệu ở nội bào.

+ Phức hợp steroide - thụ thể đặc hiệu được hoạt hóa và di chuyển vào nhân tế bào, kích thích sao chép ARN và tăng tổng hợp proteine.

2. Mức chuyển hóa

Glucocorticoide làm bilan azote âm tính bằng cách tăng thoái biến và ức chế đồng hóa proteine (tại gan tăng tổng hợp protein và RNA). Tăng thoái biến lipide thường xuyên đồng thời biến đổi chuyển hóa protide theo hướng chuyển hóa chất đường (tăng tân sinh đường, tăng đường máu, đề kháng insulin ở ngoại biên).

Corticoide làm bilan phosphate - calci âm tính bằng cách giảm hấp thu calci ở ruột, tăng thải phosphate ở thận bằng cách ức chế hoạt động của tạo cốt bào, có tác dụng kháng vitamine D.

Chuyển hóa muối - nước bị rối loạn nặng nhưng tùy thuộc vào các chất. Thường phối hợp với sự kiềm hóa kèm mất kali và cũng liên quan đến giảm khối lượng cơ (ảnh hưởng của ức chế đồng hóa và thoái biến proteine).

3. Mức dược động học

3.1. Tác dụng điều trị

Đó là các tác dụng kháng viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch. Cortisol tác động ở 3 mức cơ bản.

- Thay đổi di chuyển các thành phần tế bào đến vị trí viêm (giảm lymphocyte, giảm bạch cầu ái toan ái kiềm mất sự thâm nhập bạch cầu đa nhân, giảm sự di chuyển các tế bào sản xuất yếu tố hóa hướng động..).

- Thay đổi sản xuất và hoạt hóa các chất vận mạch (ức chế phóng thích histamine, ức chế bradykinine, giảm leucotrien C, giảm sản xuất prostaglandine..)

- Thay đổi chức năng thực bào (giảm kho lưu hành) và lymphocyte (giảm lymphocyte T bởi ức chế interleukine 2, giảm lymphokine, monokine, giảm sản xuất kháng thể..). Chúng ảnh hưởng trên sự tân sinh nguyên bào sợi, sự tổng hợp collagen, và mucopolysaccharide cũng như làm quá trình xơ hóa và kết sẹo.

- Tác dụng kháng viêm và chống dị ứng thường được dùng liều thấp và tùy loại sản phẩm.

- Tác dụng ức chế miễn dịch với liều cao (1 - 1,5 mg / kg đối với prednisolone)

3.2. Tác dụng liệu pháp corticoide toàn thân gián tiếp

+ Do tác dụng của cortisol gây ra.

Tác dụng giữ muối và nước đôi khi bị che dấu (tác dụng corticoide khoáng do cortisol và kích thích tiết aldosterone).

Không có tác dụng ức chế thượng thân đối với ACTH tổng hợp, nhưng về lâu dài ức chế sản xuất ACTH có thể xảy ra.

+ Các peptide này kích thích tạo hắc tố (mélanogenèse) về lâu dài và có thể có tác dụng thoái biến trực tiếp lipid và thần kinh.

III. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG LIỆU PHÁP CORTICOIDE

1. Thiết lập phương thức điều trị lâu dài

Ngoài các chỉ định điều trị triệu chứng kéo dài (điều trị thay thế trong suy thượng thận cấp, mạn, phì đại bẩm sinh thượng thận với liều sinh lý hàng ngày của hydrocortisone hay cortisone) việc điều trị kéo dài corticoide rất quan trọng cần phải đảm bảo an toàn tối đa cho người bệnh, tuân thủ một số nguyên tắc cơ bản và chọn lựa phương thức phù hợp cho từng trường hợp.

1.1. Nguyên tắc đầu tiên

- Hạn chế chỉ định đối với tổn thương mà sự trầm trọng của tổn thương dựa trên nguy cơ chấp nhận do điều trị mà không có một phương tiện điều trị tích cực và tốt hơn để thay thế.

- Các chỉ định trên lâm sàng:

1.1.1. Chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý vô thượng thân:

+ Suy vô thượng thân.

Suy vô thượng thận mạn (Bệnh Addison)

Suy vô thượng thân cấp.

+ Tăng hoạt vỏ thượng thân:

Chứng phì đại bẩm sinh vỏ thượng thân (sử dụng trong thể loại bất thường về tổng hợp cortisol).

Hội chứng Cushing (sử dụng sau khi cắt bỏ các tuyến yên, thượng thận để điều trị)

Cường Aldosterone (sử dụng trong thể thứ phát)

+ Dùng trong mục đích thăm dò chẩn đoán: Thường sử dụng trong các test dược động học (xem thăm dò tuyến vỏ thượng thận)

1.1.2. Corticoid và sự phát triển của phổi:

Phát triển phổi của bào thai đòi hỏi cortisol. Vì vậy mẹ sử dụng liều cao corticoid làm giảm tỷ lệ suy hô hấp ngay sau sinh. Trẻ sinh non thường sử dụng betamethasone

1.1.3. Các rối loạn không liên quan thượng thận. (điều trị hỗ trợ)

1.1.4. Các chỉ định trên lâm sàng thường gặp là:

+ Dị ứng: phù do mạch, hen, côn trùng cắn, viêm da tiếp xúc, dị ứng thuốc, viêm mũi dị ứng, nổi mề đay.

+ Bệnh khớp: Thấp khớp cấp, viêm khớp mạn, viêm màng hoạt dịch, viêm gân cơ.

+ Bệnh collagen: Viêm nút quanh động mạch, lupus, viêm đa cơ, viêm đa khớp dạng thấp,

+ Viêm động mạch thái dương (bệnh Horton)

+ Ghép cơ quan (dùng liều cao)

+ Ức chế miễn dịch (dùng liều cao)

+ Nhiễm trùng G (-) choáng (phối hợp với kháng sinh)

+ Tăng calci máu: tăng canxi máu, carcinoma,

+ Mắt: Viêm kết mạc dị ứng, viêm thần kinh thị.

+ Hô hấp: hen liên tục, bệnh phế quản phổi tắc nghẽn, sarcoidosis.

+ Tuyến giáp: lồi mắt trong bệnh Basedow nặng, Viêm giáp Hashimoto.

+ Bệnh máu: Hodgkin, ung thư máu, thiếu máu huyết tán, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, bệnh bạch cầu đơn nhân,

+ Da: biểu hiện da của bệnh máu, pemphigus ác tính, hồng ban đa dạng, bong biểu bì cấp, bệnh lưới nội mô, hồng ban nút

+ Tiêu hóa: viêm gan mạn, viêm gan hoại tử cấp, viêm đại tràng loét

+ Bệnh thận: hội chứng thận hư, viêm cầu thận cấp,

+ Thần kinh: xơ cứng rải rác.

+ Hội chứng West.

+ Hội chứng suy hô hấp cấp tính (SARD) ở người lớn.

1.2. Nguyên tắc thứ hai

+ Nguyên tắc thứ hai là tôn trọng các chống chỉ định kinh điển:

- Loét dạ dày tá tràng (liều prednisolone dưới 15 mg/ ngày ít gây tai biến này)
- Đái tháo đường (không ổn định đường huyết)
- Tăng huyết áp (do tác dụng giữ muối)
- Nhiễm trùng tiềm ẩn.
- Giảm thị trường rõ.
- Tiền sử tâm thần.
- Cần kiểm tra trước khi sử dụng glucocorticoid với liều dược lý.
- + Hiện diện lao phổi hay nhiễm trùng mạn tính khác (X quang phổi, IDR).
- + Có rối loạn dung nạp glucose hoặc tiền sử đái tháo đường thai kỳ.
- + Có dấu hiệu tiền loãng xương (đậm độ xương ở phụ nữ mãn kinh).
- + Tiền sử loét tá tràng, viêm dạ dày hoặc viêm thực quản.
- + Có tăng huyết áp hoặc bệnh tim mạch.
- + Tiền sử rối loạn tâm thần.

2. Cách thức sử dụng

2.1. Chọn loại liệu pháp

Thường ưu tiên là dạng trực tiếp hơn là gián tiếp do nhiều lý do: liều chính xác, thích ứng rõ, ít tác dụng corticoide khoáng, không tác dụng kích thích hắc tố về lâu dài và có thể chuyển dùng đường chích thay đường uống.

2.2. Chọn đường dùng

- + Đường uống thường được ưa chuộng nhất.
- + Đường tĩnh mạch dùng trong trường hợp cấp cứu, và dùng liều tấn công ngay từ đầu mà đường uống bị hạn chế.
- + Đường tiêm bắp có tác dụng để phân đoạn liều trong một thời gian, có tác dụng hãm đáng kể nhất là các chế phẩm trì tính mà liều hàng ngày không thể khống chế.

2.3. Nhịp sử dụng thuốc

- + Nhịp sử dụng nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị đồng thời phù hợp với nhịp sinh học ngày đêm về điều hòa cortisol ưu tiên duy trì hoạt động tiết của thượng thận.
- + Sử dụng một liều buổi sáng loại prednisone, triamcinolone và dexamethasone hoặc hai liều khi đi làm (2/3 liều) và khoảng 5 giờ chiều (1/3 liều) loại hydrocortisone và cortisone acetate trong ngày thường được khuyến cáo.
- + Sự điều trị không liên tục được đề nghị chuyển sang dùng liều đôi cách nhật nhằm giảm tác dụng phụ và hạn chế sự ức chế trục Đồi - Yên - Thượng thận.
- + Hiệu quả điều trị đảm bảo trong các trường hợp thương tổn trung bình, nhưng không thể đảm bảo đối với một vài thể viêm nặng và nhất là ghép cơ quan mà sự điều trị đòi hỏi hằng ngày.

2.4. Chọn lựa thuốc

+ Điềm qua các dẫn chất tổng hợp cortisol chúng ta ghi nhận tác dụng kháng viêm tăng dần trong khi tác dụng giữ muối ít để ý đến. Vì thế sử dụng các dẫn chất kháng viêm càng mạnh thì thời gian tác dụng giảm trực Đồi - Yên - Thượng Thận càng dài, về lâu dài đây là yếu tố nguy cơ tất yếu.

+ Ưu tiên chọn một trong những dẫn chất có tác dụng giảm yếu (prednisone, prednisolone, methylprednisolone) mà tác dụng kháng viêm đảm bảo với liều tương đương và để dành các loại kháng viêm mạnh trong liệu trình ngắn hạn.

+ Các loại cortisone, cortisol, prednisone và prednisolone qua nhau thai ít. Độ chênh nồng độ giữa máu mẹ và nhau thai là 10:1 đối với cortisol và prednisolone trong khi 2,5:1 đối với betamethasone và dexamethasone.

2.5. Liều dùng

+ Liều dùng cần thích ứng với mức độ trầm trọng bệnh lý và vì thế có sự khác biệt giữa một thương tổn cấp nặng với liều tấn công từ 1 - 3 mg / kg/ ngày (prednisolone) hoặc một thương tổn tiến triển mức độ vừa phải vì thế cần chọn liều hiệu quả tối thiểu từng miligram.

3. Theo dõi điều trị

3.1. Theo dõi hiệu quả điều trị

+ Cần tăng liều và nhịp điều trị nếu chưa đảm bảo hiệu quả về điều trị.

+ Trường hợp đạt kết quả tốt có thể chuyển đường tiêm sang uống, giảm liều một cách thận trọng theo bậc thang hàng tuần để đạt liều tối thiểu có hiệu quả.

+ Liệu pháp về lâu dài nên sử dụng các dẫn chất gây giảm ít ở liều gần bằng liều sinh lý

+ Nhịp sử dụng chủ yếu vào buổi sáng nhằm hạn chế suy vỏ thượng thận về sau.

3.2. Theo dõi dung nạp

+ Tìm kiếm các tác dụng phụ trong quá trình điều trị. Các tác dụng phụ này có thể là nguyên nhân của các tai biến đôi khi nguy hiểm và đòi hỏi theo dõi thường xuyên về cân nặng, kích thước, huyết áp, nhiệt độ, da, cơ khớp, tiêu hóa và phổi.

+ Theo dõi xét nghiệm sinh học ngay khởi đầu liệu trình và nhất là khi sử dụng liều cao như: Glucose máu, kali máu, ureé máu, creatinine máu, triglycerides, công thức máu (bạch cầu tăng không hẳn là có nhiễm trùng).

+ Cần tìm kiếm các tai biến do quá liều, các tai biến do nghiện có thể xảy ra dưới liệu pháp corticoide khi có stress hoặc do giảm liều quá nhanh, bệnh nhân cần được báo trước về tình huống này.

Một số phương tiện cung cấp hàng ngày cần chú ý để hạn chế rối loạn chuyển hóa của Glucocorticoid.

1. Theo dõi năng lượng được sử dụng để dự phòng tăng cân.
2. Hạn chế muối đưa vào để dự phòng phù và tăng huyết áp và mất kali.
3. Cung cấp kali nếu cần.
4. Dùng kháng toan, kháng tiết, và/ hay dùng ức chế bơm proton.

5. Thiết lập thời biểu sử dụng thuốc glucocorticoide nếu được. Bệnh nhân sử dụng thuốc trong thời gian dài cần được bảo vệ trong thời kỳ có stress cấp bằng cách tăng liều gấp đôi liều hàng ngày.

6. Hạn chế tối thiểu tình trạng loãng xương bằng cách:

+ Thêm hormone sinh dục: 0,625 -1,25 mg oestrogen vào chu kỳ của progesterone trừ khi vẫn còn tử cung, testosterone thay thế cho nam suy sinh dục.

+ Dùng calcium liều cao: có thể đến 1200 mg/ ngày.

+ Dùng vitamine D nếu calciferol hoặc 1,25 (OH)₂ vitamne D giảm.

+ Dùng calcitonin hoặc diphosphate nếu gãy xương xảy ra ngay cả khi được điều trị như trên

4. Ngưng điều trị

+ Đây là một chỉ định hết sức thận trọng

+ Chỉ được đưa ra nếu sự đáp ứng về bệnh lý cho phép thực hiện điều đó. Tuy nhiên trong một vài biến chứng nặng có thể hướng đến sớm hơn dự định. Sự ngưng thuốc không nên đột ngột nhằm tránh hiện tượng nghiện thuốc.

4.1. Cách thức áp dụng

Nếu sự ngừng thuốc không nên đột ngột, giảm liều có thể nhanh cho đến khi đạt được liều sinh lý, vì rằng corticoide còn đảm bảo tác dụng hormone (ngừng nhanh các loại corticoid gián tiếp, những nhóm có chứng cứ về tác dụng).

Tuy nhiên khi đạt liều sinh lý, suy thượng thận có thể bị che dấu nếu sự điều trị đủ hãm, trong một vài trường hợp hiện tượng trở thượng thận có thể cần được xác định. Vì thế cần đánh giá chức năng thượng thận bởi thăm dò chính xác không nên dựa vào đánh giá sự chuyển hóa trong nước tiểu (đòi hỏi ngưng điều trị trong 48 giờ) mà trước tiên phải định lượng cortisol huyết tương buổi sáng và test kích thích và đôi khi đánh giá hoàn chỉnh hơn chức năng hướng vỏ thượng thận nếu như đáp ứng thượng thận chưa đầy đủ.

Phác đồ như sau

+ Nếu khảo sát cho thấy chức năng thượng thận còn đảm bảo về căn bản cũng như động học, giảm liều có thể khá nhanh theo bậc thang hàng tuần, bằng cách kiểm soát lại chức năng thượng thận khi chấm dứt điều trị hoàn toàn.

Bảng 2. Test xác định suy vỏ thượng thận từ từ

Test nội tiết xác định suy vỏ thượng thận từ từ		
Test	Không ức chế	Suy vỏ thượng thận
ACTH (liều cao 250 (g))	bình thường	dưới bình thường
Hạ đường máu do insulin	bình thường	dưới bình thường
Metyparone	bình thường	dưới bình thường
Kích thích CRH	bình thường	dưới bình thường
ACTH (liều thấp 1µg)	bình thường	dưới bình thường

+ Nếu chức năng thượng thận bị rối loạn, giảm liều cần phải thận trọng, bằng cách thay thế cortisol bằng hydrocortisone để đảm bảo nhu cầu hocmôn cơ bản, và theo dõi sự phục hồi trục Đồi - Yên - Thượng Thận vì trong những tình huống này đôi khi người ta hướng đến đến chẩn đoán trợ thượng thận sau điều trị và nhắm đến sự trị liệu thay thế.

4.2. Theo dõi lâu dài

+ Sử dụng glucocorticoid trên liều sinh lý thời gian trên 2 tuần đều có thể có nguy cơ suy vỏ thượng thận. Tai biến thường ít xảy ra ở các đối tượng xử dụng prednisolone dưới liều sinh lý (12-15 mg/m² da/ ngày) và thời gian dưới 2 tuần.

+ theo dõi suy vỏ thượng thận tối thiểu trên 1 năm sau khi ngừng thuốc

+ trẻ em nhỏ theo dõi mỗi 3 tháng (đến 5 năm), trẻ lớn mỗi 6 tháng.

+ ngưng điều trị, sự theo dõi không được lơ lửng vì chức năng hướng vỏ thượng thận tái lập bình thường nhiều tháng sau khi ngưng điều trị hoàn toàn.

+ cần báo trước cho bệnh nhân nguy cơ suy thượng thận có thể xảy ra khi gặp stress và đòi hỏi xử dụng hocmôn trong vài ngày. và đây cũng có lợi trong sự kiểm soát bình thường trở lại của trục đồi - yên - thượng thận trong những tháng sau khi ngưng thuốc.

IV. TÁC DỤNG PHỤ VÀ TAI BIẾN CỦA LIỆU PHÁP GLUCOCORTICOIDE

1. Do quá liều

1.1. Tai biến sớm

- Rối loạn tiêu hóa: mức độ trung bình nhưng cũng có thể nặng lên bởi một đợt bộc phát loét dạ dày hay tá tràng, có thể gây biến chứng xuất huyết hoặc thủng. (tăng tiết acide dạ dày, giảm tân sinh chất nhầy, và đổi mới tế bào và ức chế prostaglandine).

- Xuất huyết hoặc thủng ruột có thể gặp. Vì thế cần lưu ý trước các đối tượng nghi ngờ bệnh lý dạ dày tá tràng.

- Rối loạn tâm thần kinh: Thường xảy ra ở những cá nhân cơ địa có sẵn với biểu hiện bằng rối loạn giấc ngủ, mất ngủ, sáng khoái hoặc ăn nhiều, có thể dạng mê sảng, hưng phấn, tràn cảm gần như lú lẫn, có thể gây động kinh (giảm ngưỡng kích thích vỏ não), chứng giả u tiểu não (tăng áp lực nội sọ).

- Nguy cơ nhiễm trùng: nhất là khi điều trị kéo dài có thể làm bộc phát bệnh lý nhiễm trùng tiềm tàng hoặc do nhiễm chéo với vi khuẩn mủ, lao, siêu vi (lưu ý bệnh đậu mùa, herpes, zona, sởi sẽ nặng lên nếu xử dụng corticoides) và ký sinh trùng (nấm).

Các tai biến trên rất khó điều trị do tùy theo độ trầm trọng và thời gian xử dụng thuốc. Tùy trường hợp có thể ngưng thuốc, Những đối tượng bị nghiện thuốc kèm cần điều trị thay thế cần phải theo dõi đôi lúc cần phải tăng liều. Trên thực tế cần theo dõi tại bệnh viện.

1.2. Tai biến chậm

- Lắng đọng tổ chức mỡ và rối loạn da- cơ:

Lắng đọng mỡ (100 mg cortisol/ ngày trong 2 tuần) dạng Cushing với quá tải mỡ ở vùng mặt, cổ và thân thường kèm rối loạn ở da như da mỏng, ban xuất huyết, vết rạn da, sẹo giả hình sao, chậm kết sẹo, rậm lông, đặc biệt khi dùng ACTH tổng hợp kéo dài.

Mụn trứng cá thường gặp ở trẻ vị thành niên, phối hợp với bệnh lý cơ do corticoide ưu thế ở góc chi, dự báo cho suy sinh dục chức năng thường ghi nhận ở các dẫn chất của fluoré.

- Rối loạn xương:

Biểu hiện bởi sự mất khoáng chất do trợ tân sinh xương gây xẹp cột sống và gãy xương dài nhất là khi dùng liều cao và kéo dài. Có thể dự phòng chứng này bằng cách dùng phối hợp 25 OH Vitamine D Và cách phối hợp điều trị fluorure de Na và 25 OH vitamine D và canxi có hiệu quả ở người lớn. Hoại tử xương vô trùng do corticoide thường gặp ở đầu xương đùi với nhiều ổ, cần nghi ngờ biến chứng này trước một đau khớp không giải thích được.

- Chứng chậm phát triển ở trẻ em là biến chứng đáng lo ngại, có thể xảy ra ngay cả liều thấp
Bệnh về cơ.

- Hiện tượng giữ muối:

Tăng cân, phù, tăng huyết áp vì thế cần có chế độ hạn chế muối.

- Rối loạn về mắt: Đục thủy tinh thể sau và tăng nhãn áp (khuynh hướng ưu trương, lắng đọng MPS trên thủy tinh thể).

- Rối loạn nội tiết và chuyển hóa: Cường insulin, kháng insulin, mất kali, giảm kali kiềm hóa, bộc phát đái tháo đường tiềm tàng hoặc làm nặng đái tháo đường có sẵn.

- Suy nhược sinh dục (nam), rối loạn kinh nguyệt (nữ). Giảm TSH và T3

- Tăng bạch cầu đa nhân (ngay khi không có nhiễm trùng), giảm bạch cầu ái toan.

- Tăng đông máu.

- Viêm tụy cấp, gan nhiễm mỡ.

+ Dạng corticoid bôi tại chỗ có thể gây chứng teo biểu bì da, giảm nhiễm sắc tố, chứng giãn mao mạch, mụn trứng cá, viêm nang lông.

2. Tai biến do ngưng thuốc

2.1. Hiện tượng dội

Biểu hiện bằng sự tái xuất hiện triệu chứng của bệnh chính gây nên. Đây là do giảm liều nhanh, cần phân biệt với một đợt tiến triển của bệnh ngay khi đang điều trị

2.2. Suy vỏ thượng thận

Thường thấy khi dùng liệu pháp corticoide trực tiếp liên quan đến tác dụng hãm trục Đồi - Yên-Thượng thận do corticoide. Nhất là khi xử dụng liều cao kéo dài, liều cao hơn liều sinh lý.

Suy thượng thận dễ bị mắc cảm khi có stress nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật, biến chứng cấp, ngừng thuốc đột ngột. Vì thế để dự phòng cần phải giảm liều dần, chủ yếu ngang mức sinh lý và nhất là theo dõi trục Đồi - Yên - Thượng thận và điều trị hệ thống khi có stress với cortisone hoặc hydrocortisone liều gấp 2 - lần so với liều hàng ngày.

2.3. Hội chứng cai (syndrome de sevrage)

Cần phải theo dõi trước một trường hợp suy nhược xuất hiện khi giảm liều thuốc nhưng không đi kèm suy vỏ thượng thận. Nếu điều này không tương ứng tác dụng trên tâm thần kinh của bệnh nhân đối với corticoide. Cần phải để ý đến tình trạng đỡ thượng thận (inertie surrénalienne)

3. Tai biến do sử dụng tại chỗ

+ Khi sử dụng tại chỗ (khớp, da..) cũng có thể gây tác dụng toàn thân nếu dùng thường xuyên và liều đáng kể và cũng có thể gây cường cortisol và tro thượng thận.

+ Có thể gây nhiễm trùng tại chỗ (hoặc nhiễm trùng trong khớp), teo hoặc hoại tử tổ chức dưới da (nhất là khi chích nông), phản ứng viêm tại chỗ khi sử dụng các dạng tinh thể huyền濁 (khớp, tủy).

4. Tương tác giữa glucocorticoide với các thuốc khác

Bảng 3. Tương tác thuốc

Tương tác giữa glucocorticoid với các thuốc khác	
Amphotericin B	giảm kali
Digitalis	nhiễm độc digitalis, giảm kali
GH	không hiệu quả
Lợi tiểu mất kali	giảm kali
Vacin từ virus	nhiễm trùng nặng
Ảnh hưởng glucocorticoid trên nồng độ các thuốc khác	
Aspirin	giảm (tăng chuyển hóa, thanh thải)
Coumarin	giảm
Cyclophosphamide	tăng (ức chế chuyển hóa ở gan)
Cyclosporine	tăng (ức chế chuyển hóa tại gan)
Insulin	giảm
Isoniazide	giảm (tăng chuyển hóa, thanh thải)
Thuốc viên hạ đường máu	giảm
Ảnh hưởng của các thuốc trên nồng độ glucocorticoid huyết tương	
Kháng acid	giảm (giảm hấp thu tại ruột)
Carbamazepine	giảm (do tăng hoạt động Cytochrome P-450)
Cholestyramine	giảm (do giảm hấp thu corticoid ở ruột)
Colestipol	giảm (do giảm hấp thu corticoid ở ruột)
Cyclosporine	tăng (do ức chế chuyển hóa gan)
Ephedrin	giảm (do tăng chuyển hóa)
Erythromycine	tăng (do giảm thải trừ)
Mitotane	giảm kèm tăng transcortin (nồng độ cortisol không đáng tin cậy)
Thuốc ngừa thai	tăng (do giảm thải trừ, giảm protein liên kết)
Phenolbarbital	giảm (do tăng hoạt động Cytochrome P-450)
Phenytoin	giảm (do tăng hoạt động Cytochrome P-450)

Rifampin	giảm (do tăng hoạt động Cytochrome P-450)
Troleandomycin	tăng (do rối loạn thải trừ)

Kết luận: Việc tôn trọng một số nguyên tắc liên quan đến chỉ định thuốc glucocorticoide, theo dõi và ngưng sử dụng, báo trước các sự cố xảy ra, các biện pháp dự phòng và điều trị tai biến nhằm hạn chế các tai biến đáng tiếc xảy đến cho người bệnh khi sử dụng liệu pháp glucocorticoide.

LIỆU PHÁP LỢI TIỂU

Mục tiêu

1. Trình bày được định nghĩa các thuốc lợi tiểu và sinh lý hình thành nước tiểu.
2. Phân loại được các nhóm thuốc lợi tiểu chính, các cơ chế và nơi tác dụng của chúng.
3. Trình bày được các chỉ định và chống chỉ định của các thuốc lợi tiểu.
4. Trình bày được các tác dụng phụ và tai biến khi dùng thuốc lợi tiểu.

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Lợi tiểu là những thuốc có khả năng làm tăng sự đào thải nước ở thận và các chất khác trong nước tiểu chủ yếu là muối Natri. Điều trị lợi tiểu nhằm mục đích giảm phù ở mọi khu vực trong đó quan trọng nhất là khoang nội mạch, gây hạ huyết áp, giảm áp lực ở một số phủ tạng.

2. Quá trình hình thành nước tiểu

Sự hình thành nước tiểu sau cùng ở bàng quang là kết quả của một quá trình lọc ở cầu thận, tái hấp thu và bài tiết ở ống thận.

2.1. Lọc ở cầu thận

Bình thường máu đến tất cả các cầu thận ở người lớn là 1200-1300ml/phút, tức là khoảng 1800 lít/24 giờ và sau khi qua cầu thận, 1/10 số lượng máu này được lọc ra thành dịch lọc cầu thận hay còn gọi là nước tiểu nguyên thủy (gần bằng 180lít/24 giờ). Thành phần của nước tiểu nguyên thủy gần giống như trong huyết tương, chỉ khác là không có một số chất có trọng lượng phân tử lớn như protein và lipid. Lọc ở cầu thận là một hiện tượng thụ động phụ thuộc vào áp lực máu và áp lực thủy tĩnh ở nang Bowman.

2.2. Hiện tượng tái hấp thu, bài tiết ở ống thận

- Ống lượn gần: gần 50-85% Natri và gần toàn bộ Kali được tái hấp thu theo cơ chế chủ động mà năng lượng được cung cấp bởi ATPase. Nước được tái hấp thu thụ động theo Natri nên nước tiểu ở đây đẳng trương.

- Quai Henlé: sự tái hấp thu rõ nét hơn. Nước tiểu ở nhánh xuống quai Henlé tăng áp lực thẩm thấu do sự tái hấp thu nước ở đoạn này nhiều hơn tái hấp thu Natri, vì vậy nước tiểu ở đây ưu trương, nhất là ở đỉnh quai Henlé. Ở nhánh lên của quai Henlé tái hấp thu Natri mạnh nên nước tiểu lại nhược trương.

- Ở ống lượn xa: có sự tái hấp thu Na^+ , Cl^- và Bicarbonate. Sự tái hấp thu qua trao đổi với ion H^+ (được giải phóng từ tế bào ống thận dưới tác động của men anhydrase carbonique) và qua trao đổi với K^+ (vai trò của aldostérone).

Một cách khái quát, sự tái hấp thu Na^+ chịu ảnh hưởng của

- Điều kiện huyết động tại chỗ và tuần hoàn chung: nếu giảm dòng huyết tương ở thận gây nên ứ Na^+ .

- Nội tiết tố: aldostérone, ADH.

II. PHÂN LOẠI CÁC THUỐC LỢI TIỂU

Có nhiều cách phân loại các nhóm thuốc lợi tiểu theo vị trí tác dụng, cơ chế tác dụng, cấu trúc hoá học,... dưới đây, chúng tôi giới thiệu cách chia các thuốc lợi tiểu ra 4 nhóm dựa theo vị trí tác dụng

1. Nhóm lợi tiểu gần (*diurétiques proximaux*): là nhóm có tác dụng ức chế men Anhydrase Carbonique (Acétazolamide) và các thuốc lợi tiểu thẩm thấu (Mannitol).

Nhóm lợi tiểu này không dùng để điều trị các tình trạng phù do nguyên nhân từ thận và không dùng để điều trị tăng huyết áp.

2. Nhóm lợi tiểu quai: Furosemide (Lasilix) Bumetamide (Burinex) Pietamide (Eurélix), acide Étacrynic, nhóm này có tác dụng ức chế tái hấp thu Natri ở nhánh lên của quai Henlé.

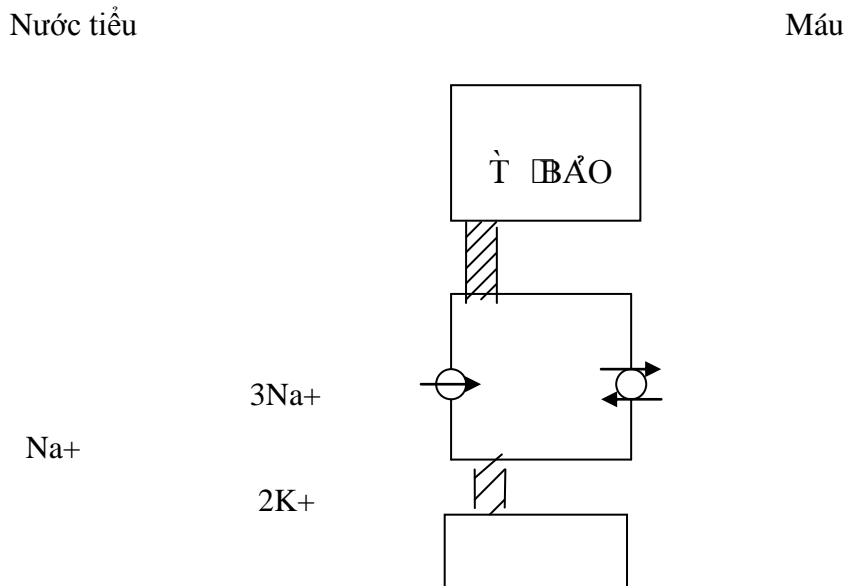
3. Nhóm lợi tiểu Thiazides: là những dẫn xuất của Benzothiazide và những lợi tiểu nhóm Sulfamide: Hydrochrothiazide (Esidrex), Chlortalidone (Hygroton), Indapamide (Fludex). Nhóm này có tác dụng ức chế tái hấp thu Natri trên phần đầu (phần gần) của ống lượn xa.

4. Lợi tiểu của ống góp: gồm các thuốc: Triamtérène (Teriam), Amiloride (Modamide) và các thuốc kháng Aldosterone (Aldactone) chúng có tác dụng chung là đối kháng sự trao đổi Natri/Kali

III. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA CÁC THUỐC LỢI TIỂU

1. Cơ chế hấp thụ Natri

Tất cả các tế bào vận chuyển Na đều có bơm phụ thuộc Na/K ATPase trên màng. Các bơm này đóng vai trò chủ đạo trong vận chuyển Na. Tác dụng của chúng được tóm tắt trong sơ đồ sau



Hình 1. Cơ chế tái hấp thu Na trong ống thận

Quá trình tái hấp thu Na gồm 2 bước

-Na đi vào tế bào thông qua 1 kênh có ở trên màng tế bào phía trên đầu.

-Vận chuyển Na xuyên qua màng phía đáy nhờ bơm Na/K ATPase.

2. Cơ chế tác dụng của thuốc lợi tiểu quai

- NaCl được lọc ở trong lòng ống thận đi vào các tế bào nhánh lên quai Henle qua trung gian 1 chất tải đồng vận Na- K - 2 Cl nằm ở màng phía đầu của tế bào. Năng lượng cho việc vận chuyển này được cung cấp bởi Gradient điện thế thích hợp của Na (ngoài độ thấp của nội bào, điện tích âm của tế bào).

- Các lợi tiểu quai ức chế trực tiếp sự tái hấp thu của Na, K, Cl, nhờ tranh chấp với vị trí Cl của chất tải, các thuốc nhóm này cho phép thải 20-25% lượng Na được lọc (trong ống thận). Các thuốc lợi tiểu này đồng thời có 1 tác dụng lên đào thải Canxi (ức chế tái hấp thu NaCl đưa đến ức chế tái hấp thu Calci)

3. Cơ chế tác dụng của lợi tiểu nhóm Thiazide

- Ở ống lượn xa, Na đi vào tế bào nhờ vào chất tải NaCl nằm ở tế bào phía đầu.

- Các chất Thiazide ức chế trực tiếp tái hấp thu của NaCl bằng cách tranh chấp vị trí Cl của chất tải, chúng kích thích 1 cách gián tiếp lên sự tái hấp thu Ca.

- Tác dụng của của nhóm thuốc này thường yếu, chỉ cho phép đào thải 5- 10% lượng Na được lọc (trong ống thận)

4. Cơ chế tác dụng của lợi tiểu giữ Kali

Liên quan đến phần vỏ của ống góp.

- Na đi vào tế bào qua kênh Na biểu mô trên màng tế bào. Năng lượng được cung cấp bởi Gradient của Na. Sau đó Na được bài tiết phía màng ở đáy của tế bào thông qua 1 bơm phụ thuộc Na- K- ATPase.

- Aldosterone làm tăng số lượng kênh Na và số lượng các bơm phụ thuộc Na-K-ATPase.

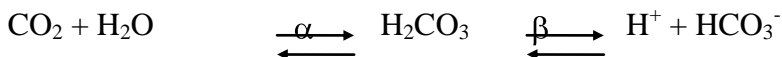
- Các thuốc lợi tiểu giữ Kali (như Amiloride) ức chế trực tiếp các kênh Na trong khi Spironolactone đối kháng với tác dụng của Aldosterone.

- Tác dụng thải Na của nhóm thuốc này thấp, cho phép bài tiết 1-3% lượng Na được lọc (trong ống thận)

5. Cơ chế tác dụng nhóm lợi tiểu gần

- Mannitol lợi tiểu theo cơ chế thẩm thấu.

- Acetazolamid ức chế ở ống lượn gần và cả ống lượn xa men anhydrase carbonique theo phản ứng:



α : cần anhydrase carbonique

β : không cần anhydrase carbonique

IV. CHỈ ĐỊNH CỦA CÁC THUỐC LỢI TIỂU

1. Các bệnh tim mạch

1.1. *Phù phổi cấp*: chỉ định thuốc lợi tiểu ở bệnh lý này là các loại lợi tiểu nhanh, mạnh (như Furosemid).

1.2. *Suy tim toàn bộ*, suy tim phải với phù nề và tràn dịch.

1.3. *Tăng huyết áp*: nhất là tăng huyết áp ở người lớn tuổi, thuốc lợi tiểu được chọn lựa là các lợi tiểu họ Thiazid, lưu ý khi phối hợp thuốc lợi tiểu với các nhóm thuốc khác gây hạ huyết áp sẽ tăng hiệu quả lên rất nhiều.

1.4. *Viêm màng ngoài tim cấp và mạn*.

2. Nội tiết, sản khoa và các bệnh dinh dưỡng

2.1. *Đái tháo nhạt*: có chỉ định sử dụng các thuốc lợi tiểu muối.

2.2. *Hội chứng phù chu kỳ vô căn* (hội chứng Mach) với triệu chứng tăng đột ngột trọng lượng trong thời kỳ kinh nguyệt như nhức đầu, thay đổi tính tình, táo bón. Trong hội chứng này thường gặp tăng aldosterone thứ phát nên loại Spironolactone và Triamterene là có chỉ định tốt.

2.3. *Nhiễm độc thai nghén* có phối hợp hoặc không có với tăng huyết áp: khi sử dụng lợi tiểu cần lưu ý có thể gây nhiễm độc với thai nhi và ngay cả cho người mẹ nhất là các nhóm thiazid.

2.4. *Tăng canxi niệu vô căn phối hợp với sỏi tiết niệu*. Tăng canxi niệu được giảm bởi một số thiazid như hydrofluméthiazide (Léodrine) và Benzothiazide (Fovane).

3. Bệnh lý gan

Phù, cổ trướng do xơ gan và trong một số bệnh viêm gan bán cấp.

4. Các bệnh lý thận

Trong viêm cầu thận cấp, viêm cầu thận mạn tính, suy thận cấp, suy thận mạn.

Đối với hội chứng thận hư điều trị thuốc lợi tiểu phải cẩn thận vì có thể làm giảm thêm thể tích máu gây suy thận cấp chức năng.

Nhìn chung, đối với nhóm bệnh lý thận, thuốc lợi tiểu nhóm Furosemid có chỉ định rộng rãi vì ít độc và tác dụng nhanh, mạnh nhất là chỉ trong suy thận cấp. Khi suy thận có tăng Kali máu thì lợi tiểu “tiết kiệm Kali” là chống chỉ định.

5. **Bệnh phổi**: Tâm phế cấp, tâm phế mạn có kèm suy tim phải.

6. **Phù với tăng tiết dịch do ung thư**

V. LIỀU LƯỢNG CÁC THUỐC LỢI TIỂU CHÍNH

1. Lợi tiểu thủy ngân

Vì nhóm này gây nhiều tai biến nên ngày nay ít dùng. Chỉ còn những dẫn xuất của thủy ngân hữu cơ là còn dùng như Novurit (Mecurophylline) ống 0,3g, liều dùng 1/2 đến 2 ống/ngày.

2. Loại ức chế men anhydrase carbonique

Acetazolamid (Diamox, dạng viên 125mg, 250mg, 500mg: liều lượng 250mg-500mg/ngày.

Dichlorophenamide (DARANIDE), viên 50mg, liều lượng 200mg/ngày.

Các thuốc trong nhóm này thường được sử dụng để điều chỉnh rối loạn toan kiềm trong suy hô hấp mạn, làm giảm áp lực nhãn cầu của bệnh Tăng nhãn áp (Glaucome), trong bệnh động kinh.

3. Loại thuốc lợi tiểu muối: Là nhóm thuốc tăng đào thải Natri, Kali. Là một trong những nhóm thuốc được sử dụng với mục đích lợi tiểu nhiều nhất hiện nay, gồm:

3.1. Các Thiazides: là loại sulfamide lợi tiểu vì trong cấu trúc của chúng có gốc sulfonamide. Trong nhóm thuốc này có nhiều biệt dược, chỉ kể tên một số thường dùng:

- Chlorothiazide (Diuril) viên 0,5mg, liều lượng 1-2viên/ngày
- Hydrochlorothiazide (Hypothiazide) viên 25mg, liều lượng 2-3viên/ngày. Là loại thuốc thường được dùng trong điều trị tăng huyết áp.
- Cloпамid (Brinaldix) viên 20mg, liều lượng 1-2viên/ngày

3.2. Các thuốc nhóm lợi tiểu quai (quai Henlé: bao gồm:

- Furosemide (Lasix - Lasilix) viên 40mg, ống 20mg: là thuốc có chỉ định khá rộng rãi vì tác dụng nhanh (uống sau 45 phút, tiêm tĩnh mạch sau 10 phút) và mạnh.
- Acid Étacrynique (Edecrine) viên 50mg, ống 50mg. Với đường dùng tĩnh mạch, thuốc có tác dụng nhanh sau 1/2 giờ tiêm và kéo dài 6-8 giờ.

4. Spironolactone

Đơn thuần như Aldactone viên 50mg, liều lượng 2-6viên/ngày. Liều duy trì 2 viên/ngày. Spironolactone phối hợp với Thiazide như Aldactazine (Spironolactone 25mg + Altizide 15mg) liều lượng 3-4 viên/ngày, liều duy trì 1-2 viên.

Cần lưu ý hiệu quả ức chế aldostérone kéo dài nhiều ngày sau khi ngưng thuốc cho nên có thể gây tai biến nặng nề do mất nước nếu liệu trình không chấm dứt đúng lúc.

5. Triamterène

Đơn thuần như Teriam viên 100mg, liều tấn công 2-3 viên/ngày, liều duy trì 1 viên trong ngày hoặc 2 ngày.

Triamterène phối hợp với Thiazide như cyclotériam (triamterène 150mg + cyclothiazide 3mg)

6. Amiloride

Cũng là loại lợi tiểu giữ Kali biệt dược Modamide viên 5mg, liều lượng 1-4viên/ngày.

7. Các nhóm thuốc khác có tác dụng gây lợi tiểu

7.1. Các Corticoides: Thường có khả năng gây lợi tiểu sau 3-4 ngày điều trị, ban đầu là lợi tiểu đơn thuần tiếp theo là lợi tiểu thẩm thấu với bài tiết Kali và Natri có thể gây giảm Kali đáng kể.

7.2. Lợi tiểu thẩm thấu

- Mannitol 10-20% x 500-1000ml chuyển tĩnh mạch trong 24 giờ, có thể phối hợp với một thuốc lợi tiểu muối hoặc kháng aldostérone. Thường chỉ định trong phù não, thiếu vô niệu sau phẫu thuật, ngộ độc nặng đề đào thải độc chất nhất là thuốc Barbiturate.

Chống chỉ định trong suy tim, suy gan, suy thận mạn tính nặng.

VI. TÁC DỤNG PHỤ, TAI BIẾN CHUNG VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

1. Tai biến dị ứng và nhiễm độc

1.1. *Nổi mẩn da, nôn óe, đầy bụng*: thường gặp do các thuốc lợi tiểu Thiazide có gốc Sulfonamide.

1.2. *Viêm gan do thuốc*.

1.3. *Điếc*: thường do các thuốc lợi tiểu quai: Étacrynique, Furosemide.

1.4. *Những tác dụng về nội tiết*: do Spironolactone.

2. Các rối loạn về nước điện giải

- Kiểm chuyển hóa với mất Kali: gặp trong phần lớn các thuốc lợi tiểu trừ Spironolactone, Triamterène.

- Giảm Kali máu biểu hiện bằng mệt mỏi, co cứng cơ, yếu cơ, có thể dẫn đến hội chứng giả liệt, táo bón và gây các rối loạn về điện tâm đồ, các biến chứng này có thể dự phòng bằng cho thêm Kali uống nhất là trong điều trị suy tim, cổ trướng do xơ gan...

- Tăng Kali máu có thể gặp khi dùng kéo dài các loại lợi tiểu kháng Aldostérone như Spironolactone, Triamterène. Không bao giờ phối hợp hai loại này cùng lúc.

- Mất muối, mất nước ngoại bào trầm trọng và giảm thể tích máu cấp khi dùng các thuốc lợi tiểu nhất là khi dùng các loại lợi tiểu mạnh lên quai Henlé như Furosemide, Acide Étacrynique. Trong trường hợp giảm thể tích máu nặng cần hồi phục lại thể tích máu bằng dịch truyền đẳng trương (NaCl 9o/oo, Glucose 5%), bằng huyết tương.

- Mất nước nội bào: thường xảy ra sau khi dùng các loại lợi tiểu thẩm thấu kéo dài (Manitol ưu trương) nguy cơ dẫn đến rối loạn tri giác và hôn mê với tiên lượng trầm trọng nếu không điều trị kịp thời.

- Nhược trương huyết tương: xảy ra khi điều trị thuốc lợi tiểu mà kiêng muối nghiêm ngặt nhưng lại không hạn chế nước thường gặp ở những bệnh nhân suy tim, xơ gan; biểu hiện với triệu chứng phù, rối loạn tri giác, đôi khi lên cơn co giật.

3. Các rối loạn về chuyển hóa

- Tác dụng tăng đường huyết của các loại lợi tiểu có gốc Sulfonamide: do hạ Kali máu và do rối loạn giải phóng Insuline của tế bào béta tụy. Thuốc có thể làm nặng hơn bệnh đái tháo đường, gây ra đái tháo đường ở những người đái tháo đường tiềm tàng, gây rối loạn dung nạp Glucoza khi sử dụng thuốc lợi tiểu kéo dài.

- Tăng Acid uric máu: gây ra những cơn Goutte khi sử dụng thuốc lợi tiểu muối, thuốc lợi tiểu quai. Ngược lại Triamterène làm tăng đào thải Acid uric niệu.

4. Tóm tắt các chống chỉ định

- Trong suy tim không dùng các loại lợi tiểu thẩm thấu
- Trong cổ trướng do xơ gan không dùng loại thủy ngân và Acetazolamide.
- Trong đái tháo đường không dùng loại lợi tiểu muối và Acetazolamide.
- Trong suy thận không dùng lợi tiểu thủy ngân và muối.
- Nếu có tăng Kali máu không dùng Spironolactone. Triamterène.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Nguyên nhân và triệu chứng lâm sàng của mất nước ngoại bào.
2. Điều trị mất nước ngoại bào.
3. Chẩn đoán ứ nước ngoại bào.
4. Điều trị ứ nước ngoại bào.
5. Nguyên nhân và triệu chứng lâm sàng của mất nước nội bào.
6. Điều trị mất nước nội bào.
7. Triệu chứng của ứ nước nội bào.
8. Nguyên nhân của tăng Kali máu.
9. Triệu chứng cận lâm sàng của tăng Kali máu.
10. Điều trị tăng Kali máu.
11. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của hạ Kali máu.
12. Điều trị hạ Kali máu.
13. Triệu chứng của nhiễm toan chuyển hóa.
14. Điều trị nhiễm toan chuyển hóa.
15. Bệnh nguyên của sốc nhiễm khuẩn.
16. Triệu chứng lâm sàng sốc nhiễm khuẩn.
17. Biến chứng của sốc nhiễm khuẩn.
18. Sử dụng kháng sinh điều trị sốc nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân có đáp ứng miễn dịch bình thường.
19. Điều trị hỗ trợ tuần hoàn (chuyên dịch, thuốc vận mạch) trong sốc nhiễm khuẩn.
20. Đường xâm nhập của các thuốc trừ sâu gốc Phospho hữu cơ.
21. Triệu chứng lâm sàng của ngộ độc cấp thuốc trừ sâu gốc Phospho hữu cơ.
22. Chẩn đoán độ trầm trọng của ngộ độc cấp thuốc trừ sâu gốc Phospho hữu cơ.
23. Sử dụng Atropin và Pralidoxim trong điều trị ngộ độc cấp thuốc trừ sâu gốc Phospho hữu cơ.
24. Nêu 4 trường hợp trong cơ chế bệnh sinh của bệnh tự miễn.
25. Đặc tính chung của các bệnh tự miễn.
26. Phân nhóm các thuốc kháng sinh.
27. Các cơ chế tác dụng của thuốc kháng sinh.
28. Tác dụng phụ và độc tính của Penicillin và các dẫn chất.
29. Nêu mục đích, kết quả và cách thức phối hợp kháng sinh.
30. Cơ chế đề kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn.
31. Dự phòng đề kháng kháng sinh.

32. Các chỉ định điều trị của Heparin.
33. Các chỉ định điều trị của thuốc kháng Vitamin K.
34. Theo dõi khi điều trị bằng thuốc chống đông Heparin và thuốc kháng Vitamin K.
35. Chống chỉ định của thuốc Corticoides.
36. Theo dõi trong điều trị thuốc Corticoides.
37. Tai biến do ngừng thuốc Corticoides.
38. Phân loại các thuốc lợi tiểu.
39. Cơ chế tác dụng của thuốc lợi tiểu quai.
40. Tác dụng phụ và tai biến khi dùng các thuốc lợi tiểu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alain Combes (1999), Tim mạch học, Nhà xuất bản Y học.
2. Bách khoa thư bệnh học (2002), NXB Y học Hà nội.
3. Bài giảng bệnh học Nội khoa (1992), Bộ môn Nội, trường Đại học Y Hà nội, NXB Y học.
4. Đỗ Xuân Chương (1992), Bài giảng bệnh học Nội khoa sau đại học. Học viện quân Y.
5. Current medical diagnosis and treatment (2002), Lange.
6. Cecil textbook of medicine 17th edition, W.B Saunders company
7. Harrison (2005). Principle of internal medicine, 16th edition.
8. Principes de medecine interne(2002), Flammarion, Paris.
9. Endocrinology (2001), 4th Edition, W.B. Saunders Company.