

# CHẤT HƯỚNG TÂM THẦN VÀ KHOA HỌC NGHIỆN CHẤT

DS. Nguyễn Quốc Hòa

Bộ môn Dược lâm sàng – Văn phòng South-VHATTC

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

## MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cơ chế gây nghiện và những vấn đề liên quan của chất hướng tâm thần.
2. Phân loại được các chất hướng tâm thần.
3. Trình bày được dược lý học và tác hại một số chất hướng tâm thần thường gặp.

## 1. ĐỊNH NGHĨA

### 1.1. Chất hướng tâm thần

Chất hướng tâm thần (Psychoactive substances) là chất tác động đến hệ thần kinh trung ương và thay đổi nhận thức, hành vi con người hay cách nhận biết những gì diễn ra xung quanh họ. Các chất hướng tâm thần không nhất thiết phải gây ra tình trạng lệ thuộc.

Chất hướng tâm thần có thể là chất hợp pháp (thuốc hướng tâm thần, caffeine,...) hoặc bất hợp pháp (ma túy).

### 1.2. Một số thuật ngữ

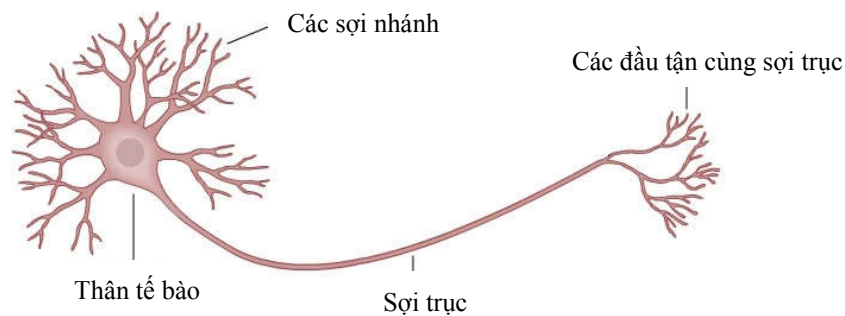
**Bảng 1.** Định nghĩa một số thuật ngữ liên quan đến khoa học nghiện chất

<i>Thuật ngữ</i>	<i>Tiếng Anh</i>	<i>Định nghĩa</i>
Rối loạn do sử dụng chất	Substance use disorder	Mô tả các vấn đề liên quan đến sử dụng chất gây nghiện hướng thần (hợp pháp và bất hợp pháp), từ việc lạm dụng, đến phụ thuộc và cuối cùng là nghiện.
Nghiện	Addiction	Là một bệnh mạn tính của não bộ, có thể tái phát, đặc trưng bởi hành vi tìm kiếm và bắt buộc sử dụng chất bất chấp hậu quả nguy hại.
Hội chứng cai	Withdrawal syndrome	Tập hợp các triệu chứng xuất hiện khi ngưng sử dụng một chất hướng tâm thần trên đối tượng đã sử dụng chất hướng tâm thần đó lặp lại lâu dài và/ hoặc ở liều cao.
Sự dung nạp	Tolerance	Tác dụng giảm sau khi sử dụng chất với cùng một liều lượng trước đó và cần phải tăng liều cao hơn để đạt cảm giác tương tự như với liều trước đây.
Lệ thuộc thể chất	Physical dependence/ Physiological dependence	Đặc trưng bởi hội chứng cai và sự dung nạp, buộc phải sử dụng chất để đưa cơ thể trở về trạng thái bình thường.
Lệ thuộc tinh thần	Psychological dependence	Không thể kiểm soát việc sử dụng chất, thèm muốn sử dụng chất dù có thể không có biểu hiện lệ thuộc thể chất.
Đường dẫn truyền khoái cảm	Reward circuit/ Reward pathway	Nhóm cấu trúc não bộ liên kết với nhau, gây ra khoái cảm khi có tác nhân kích thích (ăn uống, sử dụng ma túy,...)

Chất dẫn truyền thần kinh	Neurotransmitter	Các chất dẫn truyền thông tin từ tế bào thần kinh này đến tế bào thần kinh khác (ví dụ như dopamine, acetylcholine, serotonin,...)
Thụ thể	Receptor	Bản chất là một protein ở bên ngoài màng tế bào, gây ra một tác động nào đó khi có chất dẫn truyền thần kinh thích hợp gắn vào.
Chủ vận	Agonist	Chất khi gắn vào thụ thể sẽ kích hoạt tác động
Chủ vận một phần	Partial agonist	Chất khi gắn vào thụ thể sẽ kích hoạt tác động nhưng yếu hơn chất chủ vận trong mức liều nhất định
Đối vận	Antagonist	Chất khi gắn vào thụ thể sẽ không gây tác động như chất chủ vận

### 1.3. Tế bào thần kinh (neuron)

Các vùng của não bộ có thể liên lạc với nhau và truyền tín hiệu đến các vùng khác trong cơ thể nhờ vào các tế bào thần kinh, còn gọi là neuron. Neuron là tế bào rất đặc biệt vì tồn tại với nhiều hình dạng, kích thước và chủng loại. Tuy nhiên, cấu trúc cơ bản của các neuron lại giống nhau, gồm có: thân tế bào, các sợi nhánh, sợi trục, các đầu tận cùng sợi trục.



Hình. Cấu tạo một tế bào thần kinh (neuron)

Các neuron sắp xếp sao cho đầu tận cùng sợi trục của tế bào này liên kết với sợi nhánh của tế bào khác. Giữa mỗi đầu tận cùng sợi trục – sợi nhánh của 2 neuron có một khe hở, được gọi là khe tiếp hợp (synap). Đầu tận cùng của sợi trục còn gọi là tiền synap và đầu sợi nhánh còn gọi là hậu synap. Để truyền thông tin giữa hai neuron với nhau, đầu tận cùng sợi trục của neuron này sẽ phóng thích chất dẫn truyền thần kinh vào synap và chất dẫn truyền này sẽ tiếp tục gắn vào thụ thể tương ứng ở sợi nhánh của neuron kia, gây ra tác động truyền thông tin. Sau khi gây tác động truyền thông tin, chất dẫn truyền thần kinh có thể bị enzym tương ứng phân hủy làm mất tác dụng hoặc có thể được tái hấp thu trở lại đầu tận cùng sợi trục để tái sử dụng cho những lần sau.

### 1.4. Chất dẫn truyền thần kinh

Chất dẫn truyền thần kinh là chất hóa học được phóng thích từ tiền synap của một neuron và tác động lên một neuron đặc hiệu khác. Một chất dẫn truyền thần kinh phải thỏa mãn các tiêu chí sau:

- Tổng hợp từ neuron
- Hiện diện trong tiền synap của neuron
- Phóng thích với một lượng vừa đủ để gây tác động ở hậu synap
- Cũng gây tác động tương tự khi được phóng thích do tác nhân nội sinh (tự nhiên trong cơ thể) hoặc do tác nhân ngoại sinh (thuốc, ma túy).

Cho đến nay đã phát hiện rất nhiều loại chất dẫn truyền thần kinh, nhưng thông thường có 3 loại chính gồm: chất dẫn truyền thần kinh bản chất là amino acid, chất dẫn truyền thần kinh bản chất là

dẫn xuất của amino acid và chất dẫn truyền thần kinh bản chất là peptide. Chất dẫn truyền thần kinh bản chất là amino acid bao gồm glutamate, GABA, glycine và aspartate. Trong khi đó, các catecholamine (như norepinephrine, dopamine) và serotonin là chất dẫn truyền thần kinh có dẫn xuất từ amino acid.

#### **1.4.1. Dopamine**

Đây là chất dẫn truyền thần kinh thuộc dẫn xuất của acid amin tyrosin. Dopamine gây tác dụng ức chế hậu synap, có vai trò trong vận động, học tập và động lực. Dopamine có vai trò rất quan trọng trong nghiện chất. Trong đường dẫn truyền khoái cảm của não bộ, tăng phóng thích dopamine sẽ gây cảm giác hạnh phúc và phê sương. Có hai hướng dẫn truyền dopamine trong não bộ, gồm:

- Đường dẫn truyền “mesolimbic pathway” (đường dẫn truyền khoái cảm) từ vùng não VTA đến vùng nhân não (nucleus accumbens), liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến các chất hướng thần. Kế đó là đường dẫn truyền “mesocortical pathway” bắt nguồn từ vùng não VTA đến các vùng của vỏ não.

- Đường dẫn truyền “nigrostriatal pathway” từ vùng chất đen (substantia nigra) đến thể vân (striatum). Trong bệnh Parkinson có liên quan đến thoái giáng vùng này làm rối loạn vận động.

Sự xuất hiện quá nhiều dopamine trong cả mesolimbic pathway và mesocortical pathway có liên quan đến hoang tưởng và ảo giác trong bệnh tâm thần phân liệt. Có một điều thú vị là các ma túy như cocaine và amphetamine ở liều cao có thể gây ra những đặc điểm giống với tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực.

#### **1.4.2. Acetylcholine**

Đây là chất dẫn truyền thần kinh tạo ra từ choline trong thực phẩm. Acetylcholine có vai trò quan trọng trong việc học tập và ghi nhớ, vì vậy có liên quan đến bệnh Alzheimer. Loại neuron tổng hợp và phóng thích acetylcholine được gọi là neuron đối giao cảm (hệ cholinergic). Thụ thể của acetylcholine gồm hai loại là nicotinic và muscarinic. Các thụ thể của acetylcholine liên quan đến lệ thuộc nicotine và có thể cũng tạo nên tác động của cocaine và amphetamine.

#### **1.4.3. $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)**

Đây là chất dẫn truyền thần kinh phân bố khắp thần kinh trung ương và bản chất là amino acid. GABA là chất dẫn truyền ức chế tác động trên hai loại thụ thể gồm GABA-A và GABA-B. Tác động an thần và giải lo âu của nhóm benzodiazepine hay thức uống có cồn là chủ vận trên thụ thể GABA-A. Ngăn tác động của GABA có thể dẫn đến co giật, điều này cũng lý giải hội chứng cai benzodiazepine và thức uống có cồn liên quan đến co giật.

#### **1.4.4. Glutamate**

Đây là chất dẫn truyền thần kinh kích thích, bản chất là một amino acid, được phân bố khắp não bộ. Thụ thể glutamate gồm bốn loại là NMDA, AMPA, kainate và glutamate hướng chuyển hóa. Glutamate có vai trò quan trọng trong học tập cũng như vùng hồi hải mã. Chất PCP gây ảo giác khi tác động lên thụ thể NMDA của glutamate. Ngoài ra, hệ thống glutamate đóng vai trò rất quan trọng trong việc cân bằng đáp ứng với tác dụng của nhiều chất hướng tâm thần khác.

#### **1.4.5. Serotonin**

Serotonin là dẫn chất của acid amin tryptophan, có vai trò trong điều hòa tâm trạng, sự thức tỉnh, bốc đồng, nóng giận, vị giác và lo lắng. Serotonin có nhiều loại thụ thể, phân bố trên hệ thần kinh trung ương, tủy sống, đường tiêu hóa và tiểu cầu. Hầu hết các thuốc điều trị trầm cảm có cơ chế làm tăng serotonin trong não bộ. Serotonin cũng tham gia trong tác động chính của LSD và ecstasy, và cũng có liên quan đến tác dụng của cocaine, amphetamine, cồn và nicotine.

#### **1.4.6. Norepinephrine**

Norepinephrine là dẫn xuất của tyrosine, và neuron liên quan phân bố nhiều khắp não bộ. Chất dẫn truyền thần kinh này liên quan đến đáp ứng stress và sự thức tỉnh. Cocaine và amphetamine tác động

lên dẫn truyền norepinephrine bằng cách làm tăng nồng độ chất dẫn truyền này trong synap. Điều này dẫn đến tác động kích thích và khoái cảm của cocaine và amphetamine, và đi kèm với cảm giác lo lắng, bồn chồn khi sử dụng các chất này.

### 1.4.7. Peptide

Peptide là chuỗi của hai hay nhiều acid amin nối với nhau bằng liên kết peptide. Có ít nhất 200 loại chất dẫn truyền thần kinh là peptide được phát hiện cho đến bây giờ, bao gồm các loại hormone, chất P, cholecystokinin,... Opioid nội sinh (như endorphine, enkaphaline) cũng là một chất dẫn truyền thần kinh bản chất peptide, và những chất như heroin, morphine lại gắn vào thụ thể của các opioid này. Các loại peptide điều khiển rất nhiều chức năng cho cơ thể, từ việc hấp thu thức ăn, cân bằng nước, đến tái lập cân bằng đau, lo lắng, sinh sản cũng như cảm giác phê sướng do ma túy hay thức ăn đem lại.

## 2. PHÂN LOẠI

Có rất nhiều cách phân loại chất hướng tâm thần. Các chất hướng tâm thần thường được phân loại theo tác động nhưng cũng có sự trùng lặp về tác động giữa các chất với nhau hoặc một chất có thể gây ra nhiều tác động tùy theo liều lượng và mức độ sử dụng.

**Bảng 2.** Phân loại chất hướng tâm thần theo ASAM

<i>Chất ức chế thần kinh trung ương</i>	<i>Chất dạng thuốc phiện (opioid)</i>	<i>Chất kích thích</i>	<i>Chấy gây ảo giác</i>	<i>Chất gây vô cảm/ Chất gây ảo giác phân ly</i>
Cồn, benzodiazepine, barbiturate, meprobamate, carisoprodol, gamma hydroxybutyrate (GHB), chất hữu cơ bay hơi	Morphine, heroin, meperidine, methadone, fentanyl, buprenorphine, hydromorphone, oxycodone, hydrocodone, codeine	Cocaine, amphetamine, metamphetamine, cathinone, caffeine, nicotine	Cần sa, cần sa tổng hợp, LSD, mescaline, PCP, MDMA (ectasy), alkaloid cà độc dược (atropine, scopolamine)	Phencyclidine (PCP), ketamine, chất gây mê bay hơi (propofol, nitro oxid), dextromethorphan

## 3. ĐƯỜNG SỬ DỤNG CÁC CHẤT HƯỚNG TÂM THẦN

Các chất hướng tâm thần có thể đi vào cơ thể qua 9 cách như sau:

Nuốt	Hút	Tiêm tĩnh mạch
Hít (trực tiếp qua mũi)	Tiêm bắp	Tại chỗ (trên da)
Hít khói	Tiêm dưới da	Ngậm dưới lưỡi

Tùy vào cách sử dụng mà ma túy có thể tác động nhanh và mạnh đến não bộ. Thời gian gây ra tác động theo cách dùng được trình bày trong bảng 3.

**Bảng 3.** Đường sử dụng và thời gian bắt đầu tác động

<i>Đường sử dụng</i>	<i>Thời gian bắt đầu có tác động</i>
Hút	7 – 10 giây
Tiêm tĩnh mạch	15 – 30 giây
Tiêm bắp hoặc dưới da	3 – 5 phút
Qua màng nhầy (hít trực tiếp, trực tràng)	3 – 5 phút
Uống	20 – 30 phút
Tại chỗ (hấp thu qua da)	Từ từ, qua thời gian dài

## 4. CƠ CHẾ GÂY NGHIỆN CỦA CÁC CHẤT HƯỚNG THẦN

### 4.1. Quá trình sử dụng chất hướng tâm thần

Có thể phân chia quá trình sử dụng chất hướng tâm thần làm bốn giai đoạn theo thứ tự sau:

- Sử dụng để trải nghiệm/ giải trí: Đây là mức độ thấp nhất, xảy ra khi nhóm bạn bè rủ rê. Điều này sẽ thu hút tính tò mò hoặc có thể sử dụng vì áp lực từ những người trong nhóm. Tình trạng này diễn ra không thường xuyên và liên quan đến tiêu thụ một lượng nhỏ chất hướng tâm thần.
- Sử dụng gián tiếp/ thỉnh thoảng: Xảy ra khi cá nhân bị thúc đẩy để đạt được kết quả mong muốn nào đó. Chẳng hạn như sử dụng để cảm thấy tự tin hơn, để cảm thấy cuộc sống sôi động hơn hoặc không thấy sợ hãi hay căng thẳng. Ở mức độ này, người sử dụng có thể gặp hoặc không gặp vấn đề nào liên quan đến rối loạn sử dụng chất.
- Sử dụng nhiều/ thường xuyên: Mục đích sử dụng để giải trí nhưng với liều lượng nhiều hơn và diễn ra tần suất cao hơn. Ở mức độ này, nhu cầu cần giải tỏa áp lực thường xuyên hơn thôi thúc việc sử dụng chất, và thường gặp những vấn đề liên quan đến sử dụng chất (chẳng hạn như ngủ dậy muộn, tính khí thất thường dễ nóng giận,...). Giai đoạn này cũng tương đương với lạm dụng chất.
- Sử dụng bắt buộc/ nghiện: Đây là mức độ nguy hiểm và nghiêm trọng nhất vì sử dụng chất hướng tâm thần với liều cao hoặc gần như mỗi ngày nhằm đạt kết quả về tinh thần như mong muốn hoặc nhằm tránh các triệu chứng của hội chứng cai. Với mức độ này, sử dụng chất như là nhu cầu thiết yếu vì thiếu vắng sẽ ảnh hưởng đến hoạt động thường nhật. Người sử dụng gặp các vấn đề liên quan nhưng vẫn phải tiếp tục sử dụng chất, và tình trạng này được gọi là nghiện.

### 4.2. Cơ chế gây nghiện

- Sự dung nạp
- Hội chứng cai
- Giảm thụ thể dopamine ở người nghiện

## 5. MỘT SỐ CHẤT HƯỚNG TÂM THẦN

### 5.1. Chất dạng thuốc phiện (opioid)

#### 5.1.1. Nguồn gốc

Các opioid đã được sử dụng trong hàng thập kỷ qua do tác dụng giảm đau và gây ra cảm giác phê sương. Opioid đầu tiên là nhựa của cây thuốc phiện hay còn gọi là opium. Thuật ngữ *Opioid* là để chỉ nhóm hợp chất liên quan đến nhựa thuốc phiện, trong khi *Opiate* để chỉ các chất được tìm thấy trong nhựa thuốc phiện như morphine, thebaine và codeine. Morphine được phân lập tinh khiết đầu tiên từ nhựa cây thuốc phiện từ năm 1805. Đến năm 1874, diacetyl morphine được tổng hợp từ morphine và được công ty Bayer đưa ra thị trường với biệt dược là Heroin nhằm mục đích ban đầu là thuốc giảm đau. Tuy nhiên, do tính chất mạnh hơn morphin từ 5 đến 8 lần, có tác dụng nhanh hơn và khả năng gây nghiện cao hơn, heroin trở thành chất hướng tâm thần bị lạm dụng nhiều nhất. Sau heroin, các chất khác trong nhóm opioid cũng được chiết xuất và tổng hợp như oxycodone, hydrocodone,...

Vào năm 1937, methadone, một opioid tổng hợp hoàn toàn, được phát triển ở Đức với mục đích ban đầu là giảm đau. Sau một thời gian sử dụng, methadone được thí điểm và bắt đầu đưa vào trong chương trình điều trị nghiện opioid khác. Một opioid khác là buprenorphine được sử dụng như thuốc giảm đau an toàn (do tính chủ vận một phần) vào những năm 1970. Tuy nhiên, do nhu cầu điều trị nghiện opioid tăng cao, thuốc này cũng được sử dụng trong điều trị nghiện tương tự như methadone.

### 5.1.2. Dược động học

Các opioid được hấp thu qua đường uống, hít, hút, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Khi dùng qua đường tiêu hóa, các opioid phải qua chuyển hóa ở gan trước khi đi vào hệ tuần hoàn chung. Với heroin, thời gian bán thải trung bình trong máu là 3 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và chuyển hóa của nó có thời gian bán thải là 30 phút. Các đường dùng khác của heroin như hít trực tiếp, tiêm dưới da, tiêm bắp sẽ đạt nồng độ đỉnh sau 5 phút; tuy nhiên đường hít trực tiếp có tác dụng yếu hơn phân nửa so với đường toàn thân.

Methadone được sử dụng trong điều trị nghiện heroin do hai tiêu chí chính: sinh khả dụng cao (>90%) qua đường uống và thời gian bán thải kéo dài khi duy trì. Dữ liệu an toàn của methadone trong điều trị duy trì đã được làm rõ qua nhiều nghiên cứu. Methadone hấp thu nhanh nhưng thời gian khởi phát chậm, đạt nồng độ đỉnh sau 2 đến 4 giờ và duy trì tác dụng đến 24 giờ. Methadone được chuyển hóa qua gan thành chất không có hoạt tính, thải trừ với một lượng gần như nhau qua phân và qua nước tiểu. Quá trình này gia tăng ở 3 tháng cuối thai kỳ; do đó, có thể phải cần tăng liều methadone với bệnh nhân mang thai trong giai đoạn cuối.

### 5.1.3. Cơ chế tác động

Opioid gây ra tác động tương tự như endorphin (bản chất protein, là một opioid nội sinh). Các opioid gắn vào 3 thụ thể opioid tách biệt gồm mu (μ), delta (δ) và kappa (κ). Kích hoạt cả ba thụ thể này được cho là dẫn đến tác dụng giảm đau. Thụ thể μ khi kích thích cũng gây ra tác dụng khoái cảm, ức chế hô hấp, ức chế ho, giảm nhu động dạ dày-ruột và co đồng tử. Đây cũng là thụ thể chính liên quan đến cảm giác phê sương của opioid. Thụ thể kappa liên quan đến tác dụng an thần, cảm giác bồn chồn và co đồng tử. Nếu sử dụng lâu dài, tác dụng an thần và ức chế hô hấp có thể dung nạp, nhưng tác dụng táo bón và co đồng tử thì không.

Thụ thể μ đóng vai trò trong đường dẫn truyền khoái cảm của não bộ. Chủ vận thụ thể μ trên não bộ sẽ ức chế phóng thích GABA từ neuron ức chế tiết dopamin, dẫn đến neuron dopamin tăng phóng thích dopamin và gây ra khoái cảm.

### 5.1.4. Đường sử dụng và tác dụng

Các opioid được sử dụng bằng nhiều cách khác nhau như: uống, hít, hút thuốc, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Với bệnh nhân nghiện heroin, nồng độ thuốc đạt đỉnh chỉ sau 1 phút tiêm tĩnh mạch, 3 – 5 phút qua hít hoặc tiêm bắp và 5 – 10 phút khi tiêm dưới da. Heroin thường bị lạm dụng nhiều hơn vì tính chất tan trong dầu tốt nên qua được hàng rào máu não dễ dàng hơn các opioid khác. Người sử dụng sẽ có cảm giác phê sương, an thần, giảm đau và cảm thấy hạnh phúc.

**Bảng 4.** Tác dụng cấp tính của opioid

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Triệu chứng</i>
Thần kinh trung ương	Giảm đau thể chất, cảm giác hạnh phúc dễ chịu, buồn ngủ, mơ màng, co giật
Mắt	Co đồng tử, mờ mắt, nhìn nhòe
Tim mạch	Hạ huyết áp, loạn nhịp tim
Hô hấp	Thở chậm, ức chế ho, ức chế hô hấp
Tiêu hóa	Khô miệng, buồn nôn, nôn, táo bón
Tiết niệu	Co thắt bàng quang
Nội tiết	Giảm tiết hormon sinh dục, cortisol
Da	Phát ban, nổi mề đay, ngứa, tăng tiết mồ hôi
Cơ xương	Cứng cơ, cử động cơ không phối hợp

Biểu hiện triệu chứng khi quá liều opioid gồm 3 triệu chứng điển hình: hôn mê, giảm hô hấp và co nhỏ đồng tử. Theo DSM-5, tiêu chuẩn để đánh giá ngộ độc opioid gồm biểu hiện thay đổi hành vi

hay tâm lý nghiêm trọng trên lâm sàng và co đồng tử kèm một hay nhiều triệu chứng sau: (1) buồn ngủ hoặc hôn mê, (2) nói khó và (3) suy giảm khả năng chú ý hay ghi nhớ. Thông thường, bệnh nhân không tử vong ngay khi sử dụng mà có thể sau vài giờ từ lúc quá liều. Để khắc phục quá liều opioid, chất đối vận thụ thể sẽ được sử dụng, phổ biến nhất là tiêm tĩnh mạch naloxone. Tuy nhiên, cần lưu ý thời gian tác dụng của naloxone chỉ từ 45 đến 90 phút nên việc theo dõi bệnh nhân sau đó rất quan trọng, cần nhắc tiêm những liều tiếp theo với bệnh nhân bị ngộ độc opioid tác dụng kéo dài.

#### **5.1.5. Hội chứng cai**

Hội chứng cai opioid (các triệu chứng xảy ra khi ngừng sử dụng opioid với người nghiện) thường bắt đầu trong vòng 12 giờ khi ngừng sử dụng opioid tác động ngắn hạn (như heroin). Hội chứng cai có thể xuất hiện trễ hơn với người lệ thuộc opioid tác động kéo dài (như methadone). Theo DSM-5, tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng cai opioid là biểu hiện của 3 hoặc hơn các triệu chứng sau khi ngừng hay giảm liều opioid: (1) cảm thấy bứt rứt, (2) buồn nôn và nôn, (3) đau nhức cơ, (4) chảy nước mắt hoặc chảy nước mũi, (5) dẫn đồng tử, nổi da gà, hoặc đổ mồ hôi, (6) tiêu chảy, (7) ngáp, (8) sốt, và (9) mất ngủ. Các triệu chứng này có thể rất khó chịu nhưng không gây nguy hiểm đến tính mạng. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có thêm bệnh lý đồng diễn có thể dẫn đến nhiều biến chứng nghiêm trọng. Hội chứng cai có thể hết sau 1 tuần ngừng thuốc nhưng có thể kéo dài đến 2 tuần hoặc hơn khi bệnh nhân dùng opioid tác dụng kéo dài. Thang điểm COWS được dùng để đánh giá hội chứng cai opioid và gợi ý phương hướng điều trị.

#### **5.1.6. Các biến chứng liên quan**

Hầu hết những biến chứng nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng opioid là quá liều. Ngoài ra, sử dụng opioid cũng liên quan đến một số biến chứng khác. Hầu hết các biến chứng này thường gặp liên quan đến kim tiêm đưa thuốc vào cơ thể.

- Biến chứng hô hấp: Đây không phải là biến chứng thường gặp. Dùng ức chế hô hấp là tác dụng cấp khi sử dụng opioid, hầu hết người nghiện lâu dài sẽ dung nạp với triệu chứng này. Tuy nhiên, người nghiện cũng thỉnh thoảng bị phù phổi cấp không do tim, thường do quá liều. Ngoài ra, việc hít heroin có thể dẫn đến đợt cấp ở bệnh nhân hen suyễn, và có trường hợp viêm phế nang tăng nhạy cảm liên quan đến việc hít heroin.

- Biến chứng tim mạch: Các opioid tổng hợp như methadone và levacetylmethadol (LAAM) liên quan đến tình trạng kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều. Điều này là do ức chế kênh kali trên tim, dẫn đến kéo dài thời gian tái phân cực ở tim, có thể dẫn đến bất tỉnh và đột tử do tim mạch.

- Biến chứng tiêu hóa: Opioid làm chậm nhu động trên đường tiêu hóa. Táo bón là vấn đề thường gặp với người dùng lâu dài. Ăn uống thực phẩm có chất xơ và tác nhân thẩm thấu (ví dụ như polyethylene glycol) có thể giảm bớt triệu chứng này.

- Biến chứng trên thận: Opioid dường có rất ít tác hại trên thận. Tuy nhiên, vào những năm 1970 và 1980, các nhà nghiên cứu quan sát thấy có mối liên hệ giữa sử dụng heroin tiêm và hội chứng thận hư, thỉnh thoảng dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối, hay còn gọi là “bệnh thận do heroin”. Những bệnh nhân này chủ yếu là người Mỹ gốc Phi nam, và họ cũng bị viêm cầu thận xơ hóa. Sau đó, bệnh thận heroin giảm dần và mất hẳn. Cơ chế chưa được biết rõ và cũng có thể do ma túy không tin khiết hoặc làm giả hay nhiễm HIV, viêm gan C tiềm ẩn cũng có vai trò liên quan.

- Biến chứng nội tiết: Các nghiên cứu cũng cho thấy opioid có thể gây ra suy tuyến sinh dục do giảm hormon hướng sinh dục. Trên thực tế, vấn đề này có thể gặp ở đối tượng đang điều trị duy trì methadone hoặc dùng liều cao opioid điều trị đau mạn tính.

- Biến chứng thần kinh-cơ: Bệnh nhân dùng meperidine (Demerol), đặc biệt với đối tượng bị suy thận, có nguy cơ cao bị ngộ độc thần kinh do tích lũy thuốc và chất chuyển hóa norpmeperidine. Các

triệu chứng bao gồm kích động, run, run giật cơ, co giật. Sử dụng tramadol cũng liên quan đến tình trạng co giật.

## 5.2. Chất kích thích

### 5.2.1. Nguồn gốc

Chất kích thích thuộc nhóm gây ra tác dụng giao cảm, bao gồm cả cocaine và amphetamine. Cocaine là một alkaloid từ lá cây Coca ở Nam Mỹ. Đã từ rất lâu đời, người dân bản địa thường nhai lá Coca để tạo cảm giác hưng phấn nhẹ khi lao động. Vào giữa những năm 1800, người Châu Âu đã chiết xuất cocaine từ các lá cây Coca và sử dụng cocaine trong y học cũng như thêm vào các nước uống giải khát. Vào năm 1914, việc sử dụng cocaine mà không phải trong điều trị bị cấm tại Mỹ.

Các chất giống như amphetamine (nhóm phenylethylamine) cũng có lịch sử lâu dài, bắt nguồn từ việc sử dụng alkaloid là ephedrine, phân lập từ cây Ma hoàng ở Trung Quốc. Các amphetamine dùng trong y học được phát triển từ đầu thế kỷ 20 và được sử dụng để điều trị viêm mũi và hen suyễn. Các chất này cũng được dùng như chất kích thích dành cho quân lính trong chiến tranh thế giới thứ hai, và sau đó điều trị béo phì. Từ ephedrine hoặc pseudoephedrine có thể dễ dàng tổng hợp methamphetamine.

Có rất nhiều chất cho tác dụng tương tự như amphetamine như MDA, MDEA và MDMA (ecstasy). Các chất này cũng gây kích thích nhưng lại sử dụng với tác động gây ảo giác. Các chất này sẽ được đề cập trong phần “Chất gây ảo giác”.

Nhóm cathinone cũng là các chất kích thích khác được sử dụng với rất nhiều dạng. Cây Khat (hoặc “Qat”, tên Latin *Catha edulis*) bắt nguồn từ bán đảo Ả Rập và khu vực Đông Á. Lá của cây này chứa một alkaloid là cathinone, cũng tương tự như amphetamine. Lá cây thường được nhai và có tác dụng kích thích nhẹ. Bản thân cathinone có thể được tổng hợp từ ephedrine. Cathinone ở dạng bột màu trắng vàng, dùng bằng cách tiêm, hoặc hít hoặc qua đường uống cũng cho tác dụng tương tự methamphetamine. Methacathinone (còn gọi là “cat” hoặc “ephedrine”) là một trong những chất kích thích sử dụng phổ biến ở Nga. Gần đây, cathinone tổng hợp được quảng cáo dưới danh nghĩa “muối tắm” (bath salts) hay “chế phẩm cho cây trồng” (plant food) nhằm để che dấu và lách luật.

Tại các nước Nam Á và Đông Nam Á, quả cau thường nhai với lá trà, kèm vôi và thỉnh thoảng với thuốc lá. Hỗn hợp này cũng gây tác dụng kích thích nhẹ. Một chất kích thích khác được sử dụng rất phổ biến trên thế giới, đó là caffeine. Caffeine sẽ được đề cập riêng ở phần sau.

Các chất kích thích có rất nhiều chỉ định trong y học, bao gồm cả điều trị rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, chứng ngủ nhiều, thậm chí dùng để giảm cân.

### 5.2.2. Dược động học

Đường sử dụng và thời gian bắt đầu tác động: hút (6-8 giây), tiêm tĩnh mạch (4-7 phút), hít trực tiếp và uống (30-45 phút). Với cocaine, đối tượng sử dụng có thể trải qua trạng thái “crash”, nghĩa rằng tác dụng của cocaine khởi phát nhanh và mất tác dụng cũng nhanh (với dạng hút, tiêm tĩnh mạch). Các amphetamine tăng hấp thu khi pH tiêu hóa cao (khi có sự hiện diện của bicarbonate).

Các chất kích thích phân bố rộng khắp cơ thể gồm não bộ, máu, nước tiểu, tóc, mồ hôi, nước bọt, móng, sữa mẹ và qua nhau thai. Với cocaine, thuốc còn phân bố ở tim, tuyến thượng thận, gan. Các chất kích thích đều chuyển hóa qua gan thành chất chuyển hóa có hoặc không có tác dụng dược lý và được đào thải qua nước tiểu. Các amphetamine (bản chất là base) tăng thải trừ khi pH nước tiểu thấp. Thời gian bán thải của amphetamine là 7-34 giờ, metamphetamine 6-15 giờ và cocaine 0,75-1,5 giờ.

### 5.2.3. Cơ chế tác động

Amphetamine và các chất tương tự (methamphetamine, methylphenidate,...) kích thích tiền synap



phóng thích nhiều các chất dẫn truyền thần kinh gồm dopamine, norepinephrine và serotonin trên thần kinh trung ương. Trong khi đó, cocaine lại có tác dụng ức chế tái hấp thu dopamine vào tiền synap, dẫn đến tăng nồng độ dopamine tại khe synap và gây ra khoái cảm. Cocaine cũng được ghi nhận ức chế tái hấp thu cả norepinephrine và serotonin.

#### 5.2.4. Đường sử dụng và tác dụng

Cocaine được sử dụng ở dạng hydrochloride (tinh thể), sulfat (bột) hoặc dạng base alkaloid (crack). Dạng crack có nhiệt độ nóng chảy thấp nên thường dùng bằng cách hút. Tác động của cocaine đạt đỉnh sau 60 – 90 phút khi uống, hoặc trong vòng vài phút khi hít trực tiếp, tiêm tĩnh mạch và hút. Tác dụng sẽ mất dần sau 15 – 30 phút.

Methamphetamine thường dùng ở dạng bột hoặc tinh thể và có dùng bằng cách uống, hít trực tiếp hay tiêm, thậm chí có trường hợp dùng qua đường trực tràng (đặt hậu môn). Tác động cấp của methamphetamine cũng tương tự như cocaine nhưng kéo dài hơn (thường từ 4 – 8 giờ).

Các chất kích thích gây ra tác động bằng cách tăng nồng độ catecholamine thông qua việc kích thích phóng thích hoặc ngăn cản tái hấp thu, thậm chí kích thích trực tiếp tại thụ thể. Người sử dụng cocaine và methamphetamine trải qua cảm giác phê sướng cực độ đi kèm với nhịp tim nhanh, gia tăng huyết áp, cuối cùng là trầm cảm và điều này có thể dẫn đến tái sử dụng chất. Cocaine cũng làm gây tê cục bộ khi tiếp xúc với màng nhầy.

Khi uống amphetamine sẽ tăng cảm giác tỉnh táo, cảnh giác, tăng tập trung cũng như cải thiện về tốc độ và chức năng tâm thần. Các vận động viên thể thao thỉnh thoảng cũng sử dụng amphetamine và các chất kích thích khác nhằm cải thiện về hoạt động thể chất dù điều này bị các hiệp hội thể thao cấm đoán. Amphetamine cũng làm giảm vị giác và việc sử dụng kéo dài thường dẫn đến trầm cảm, mệt mỏi.

**Bảng 5.** Tác dụng cấp tính của chất kích thích

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Triệu chứng</i>
Thần kinh trung ương	Phấn chấn, tăng năng lượng, tỉnh táo, nói nhiều, cảm giác hạnh phúc, bồn chồn, mất ngủ, hành vi bạo lực
Mắt	Giãn đồng tử
Tim mạch	Tăng nhịp tim, tăng huyết áp, loạn nhịp tim
Hô hấp	Tăng nhịp thở; ( <i>Hít trực tiếp</i> ) mắt khứu giác, chảy máu cam, chảy nước mũi kinh niên; ( <i>Hút</i> ) ho, khàn tiếng
Tiêu hóa	Đau bụng, buồn nôn, chán ăn, mất vị giác
Tiết niệu	Co thắt cơ vòng bàng quang
Sinh dục	Tăng ham muốn tình dục
Da	Cảm giác côn trùng bò dưới da
Cơ xương	Tiêu cơ vân
Khác	Tăng thân nhiệt

Liều cao các chất kích thích sẽ gây nhiều tác dụng cường giao cảm. Tiêu chuẩn theo DSM-5 về ngộ độc chất kích thích là có sự hiện diện thay đổi về tâm lý hoặc hành vi nghiêm trọng trên lâm sàng kèm hai (hoặc nhiều hơn) các triệu chứng sau diễn ra ngay sau khi hoặc trong khi sử dụng: (1) tăng nhịp tim hay chậm nhịp tim, (2) giãn đồng tử, (3) tăng huyết áp hay giảm huyết áp, (4) đổ mồ hôi hay ớn lạnh, (5) buồn nôn hay nôn, (6) dấu hiệu giảm cân, (7) tâm thần kích động hoặc chậm chạp, (8) yếu cơ, ức chế hô hấp, đau ngực hoặc loạn nhịp tim, và (9) lú lẫn, co giật, loạn vận động, loạn trương lực cơ hay hôn mê. Tác động lên tim mạch của chất kích thích có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim, bóc

tách động mạch chủ hoặc đột quy, thậm chí tăng thân nhiệt và tiêu cơ vân.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho việc quá liều chất kích thích. Các benzodiazepine thường dùng để kiểm soát kích động và nhóm phenothiazine kiểm soát dấu hiệu trên tâm thần. Nhóm beta-blocker cần tránh sử dụng vì có nguy cơ gây co thắt mạch vành.

#### **5.2.5. Hội chứng cai**

Người sử dụng thường xuyên chất kích thích có thể trải qua hội chứng cai khi ngừng thuốc, tuy nhiên các triệu chứng này thường khó quan sát hơn so với hội chứng cai opioid, thuốc an thần hay rượu. Theo DSM-5, tiêu chuẩn để đánh giá hội chứng cai là sự hiện diện của hai hay nhiều triệu chứng khi ngừng hoặc giảm sử dụng chất kích thích với người dùng lâu dài, bao gồm: (1) mệt mỏi, (2) ác mộng, mơ nhiều, (3) mất ngủ hoặc ngủ nhiều, (4) tăng vị giác, và (5) tâm thần chậm chạp hoặc kích động. Các triệu chứng có thể bao gồm cả tâm trạng u uất và mất dần trong 1 – 2 tuần.

#### **5.2.6. Các biến chứng liên quan**

Hầu hết các biến chứng do việc sử dụng chất kích thích đều liên quan đến tác dụng trên tim mạch và phá hủy nhiều cơ quan. Một số biến chứng khác xảy ra là do việc sử dụng kim tiêm.

- Biến chứng trên da: Cocaine có thể được trộn thêm levamisole là một thuốc diệt ký sinh trùng. Sử dụng cocaine có lẫn levamisole lại có liên quan đến những bệnh trên da như hoại tử da, ban xuất huyết hay giảm bạch cầu.

- Biến chứng trên tai-mắt-mũi-họng: Hít trực tiếp cocaine liên quan đến nhiều biến chứng trên mũi họng, bao gồm mòn và loét vách ngăn mũi, loét khẩu cái cứng, biến dạng sống mũi,... Các biểu hiện lâm sàng giống với bệnh lý viêm mạch, chẳng hạn như u hạt Wegner. Cũng có những báo cáo về bệnh lý nha khoa nghiêm trọng ở đối tượng dùng methamphetamine, tuy nhiên không rõ đây là tác dụng của thuốc hay đơn thuần các đối tượng này bỏ qua việc vệ sinh răng miệng. Hút cocaine dạng crack cũng liên quan đến nhiễm trùng hay loét giác mạc, tương tự tình trạng khi sử dụng methamphetamine, có thể có mối liên hệ giữa việc sử dụng cocaine và glaucom góc mở.

- Biến chứng trên phổi: Hút cocaine dạng crack gây ra co thắt phế quản cấp tính và có thể dẫn đến cơn hen suyễn. Tăng huyết áp động mạch phổi cũng được ghi nhận liên quan đến cocaine dùng tiêm tĩnh mạch cũng như nuốt khói methamphetamine. Đối tượng tiêm chích ma túy có chứa bột talc (do nghiền viên nén) có nguy cơ bị u hạt ở phổi, có thể dẫn đến tăng huyết áp động mạch phổi và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

- Biến chứng tim mạch: Đối tượng sử dụng cocaine thường bị đau ngực và đây là lý do thường gặp khiến bệnh nhân phải vào bệnh viện. Cocaine có thể gây nhồi máu cơ tim do tác dụng co động mạch vành (vì kích thích thụ thể alpha-adrenergic) cũng như gia tăng nhu cầu oxy của cơ tim (do làm tăng nhịp tim, tăng áp lực động mạch và co thắt tâm thất). Việc dùng thuốc beta-blocker chọn lọc có thể khiến cho cocaine kích thích thụ thể alpha-adrenergic gây co mạch nhiều hơn, vì thế beta-blocker tránh dùng khi bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim hoặc than đau ngực liên quan đến cocaine. Dù methamphetamine ít có tác động lên tim nhưng đã có báo cáo trường hợp đau ngực và nhồi máu cơ tim liên quan đến chất này. Một nghiên cứu ở Trung Đông cũng ghi nhận sử dụng cây Khat kèm hội chứng vành cấp sẽ có tỷ lệ bệnh tật và tử vong cao hơn. Ngoài nhồi máu cơ tim, cocaine và methamphetamine cũng được báo cáo làm tăng nguy cơ phì đại cơ tim. Cocaine cũng liên quan đến nhiều loại loạn nhịp tim, thường là trên nền thiếu máu cơ tim hoặc nhồi máu cơ tim hoặc ở những bệnh nhân bị phì đại cơ tim, hạ huyết áp, thiếu oxy máu; những tình trạng này có thể dẫn đến bất tỉnh hoặc đột tử. Bên cạnh đó, đối tượng là nam, trẻ tuổi và sử dụng cocaine như hút thuốc sẽ có nguy cơ bị bóc tách động mạch chủ. Viêm màng trong tim có nguy cơ xảy ra trên đối tượng sử dụng bơm kim tiêm, nhưng xuất hiện nhiều hơn ở bệnh nhân sử dụng cocaine. Bệnh mạch máu ngoại biên, đặc biệt

thiếu máu đến chi, liên quan đến việc sử dụng cocaine và thường diễn ra cấp tính sau khi vô ý tiêm thuốc vào động mạch hoặc hít thuốc trực tiếp. Cocaine cũng có mối liên hệ với bệnh viêm thuyên tắc mạch máu (còn gọi bệnh Buerger).

- Biến chứng tiêu hóa: Tác dụng gây co mạch của cocaine có thể dẫn đến viêm đại tràng do thiếu máu nuôi. Sử dụng methamphetamine và thuốc kích thích khác cũng ghi nhận điều này.

- Biến chứng trên thận: Sử dụng cocaine liên quan đến tình trạng suy giảm chức năng thận và suy thận, đặc biệt ở bệnh nhân tăng huyết áp. Tình trạng tiêu cơ vân do cocaine cũng trở nên trầm trọng hơn khi thận bị suy. Nhồi máu thận cũng được ghi nhận có liên quan đến việc sử dụng cocaine.

- Biến chứng thần kinh-cơ: Sử dụng cocaine liên quan đến đột quỵ do xuất huyết hoặc đột quỵ do thiếu máu não, trung khi methamphetamine chỉ liên quan đến tăng nguy cơ đột quỵ do xuất huyết não. Xuất huyết khoang dưới nhện cũng được báo cáo có liên quan đến cocaine. Ngoài ra, đối tượng sử dụng cocaine và methamphetamine đều có nguy cơ tiêu cơ vân và tình trạng này có thể xảy ra ở bất kỳ đường dùng nào, trở nên trầm trọng hơn trong suy thận hoặc hội chứng khoang. Bên cạnh đó, các nghiên cứu dịch tễ cũng ghi nhận mối liên hệ giữa nhiệt độ môi trường cao ( $> 31^{\circ}\text{C}$ ) với tử vong ở đối tượng sử dụng cocaine. Điều này xảy ra một phần do đối tượng dùng cocaine có nguy cơ cao tăng thân nhiệt (vì cocaine ức chế tiết mồ hôi, đã mạch ở da, làm ảnh hưởng đến việc thoát nhiệt ra khỏi cơ thể). Các vận động viên thể thao sử dụng chất kích thích có nguy cơ gặp phải biến chứng này và đã có nhiều trường hợp tử vong do tăng thân nhiệt.

- Biến chứng tâm thần: Người sử dụng cocaine có thể xuất hiện những triệu chứng tâm thần, bao gồm lo lắng, kích động, hoang tưởng và loạn thần. Hoang tưởng và loạn thần do cocaine thường xuất hiện phổ biến và các triệu chứng này xảy ra một phần liên quan đến liều dùng, một phần liên quan đến bản chất từng cá thể. Đối tượng sử dụng amphetamine cũng có thể gặp biến chứng tương tự nhưng tác động kéo dài hơn. Cathinone tổng hợp (“muối tắm”) có thể dẫn đến tác dụng có hại trên tâm thần nghiêm trọng hơn, nhưng còn ít dữ liệu so sánh để làm sáng tỏ điều này. Sử dụng cocaine, đặc biệt dạng crack, cũng dẫn đến các hành vi bạo lực. Với những chất kích thích khác, tình trạng rối loạn sử dụng chất có thể làm tăng nguy cơ các bệnh lý tâm thần, bao gồm trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, rối loạn lo âu, rối loạn nhân cách và tâm thần phân liệt.

### **5.3. Caffeine**

#### **5.3.1. Nguồn gốc và cơ chế tác động**

Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) là dẫn chất xanthine tự nhiên, tương tự như theophylline dùng làm thuốc điều trị hen suyễn. Caffeine chẹn các thụ thể adenosine, dẫn đến việc phóng thích dopamine. Caffeine được tìm thấy trong hạt cà phê, lá trà, socola cũng như là chất phụ gia trong nhiều chế phẩm giải khát. Chất này cũng là thành phần trong các thuốc điều trị đau đầu hoặc gia tăng thức tỉnh, với hàm lượng tối đa trong mỗi liều là 300mg. Một tách cà phê có thể chứa 50 – 200mg caffeine; tách trà chứa 15 – 80mg và các thức uống giải khát chứa 12 – 60mg. Các loại nước uống tăng lực thường có 80 – 160mg caffeine, nhưng cũng có loại chứa đến 250 – 500mg.

#### **5.3.2. Tác dụng**

Liều caffeine thấp đến trung bình gây ra nhiều tác dụng tích cực, bao gồm tăng cảm giác thoải mái, tỉnh táo, tràn đầy năng lượng. Các triệu chứng khi bị ngộ độc caffeine bao gồm buồn nôn, nôn, run, bồn chồn và kích động. Caffeine có thể gây ra loạn nhịp tim nhưng không phải với liều dùng thông thường. Các trường hợp quá liều caffeine thường xảy ra khi dùng một lượng lớn thuốc có chứa caffeine hoặc lượng bột caffeine và đã có trường hợp tử vong. Caffeine có thể làm tăng huyết áp nhưng lại không làm gia tăng nguy cơ mắc phải bệnh tăng huyết áp.

### **5.3.3. Hội chứng cai**

Rất nhiều đối tượng sử dụng caffeine trải qua các triệu chứng cai nhẹ khi ngừng sử dụng, bao gồm nhức đầu, mệt mỏi, buồn ngủ, trầm cảm, lo lắng, giảm đi các hoạt động. Một số người tin rằng sử dụng caffeine có thể dẫn đến lệ thuộc vì một số đối tượng sử dụng có biểu hiện dấu hiệu phụ thuộc, bao gồm cả thất bại trong việc ngừng và vẫn tiếp tục sử dụng dù nguy hại. Tuy nhiên, DSM-5 lại không ghi nhận tình trạng rối loạn do sử dụng caffeine.

### **5.3.4. Tác dụng lên sức khỏe**

Các thực phẩm có caffeine có thể mang nhiều lợi ích cho sức khỏe. Cà phê có thể cải thiện những vấn đề trong giao thông liên quan đến trình trạng mất ngủ. Trà và cà phê cũng có tác dụng bảo vệ cơ thể khỏi tiến triển của đái tháo đường type 2 dù đây không phải do tính chất của caffeine. Sử dụng cà phê có tác dụng phòng tránh bệnh xơ gan, đặc biệt ở những người nghiện rượu nặng cũng như hạn chế tiến triển bệnh gan trên bệnh nhân bị viêm gan siêu vi C. Ngoài ra, một nghiên cứu ở Phần :an cũng ghi nhận sử dụng cà phê có thể làm giảm nguy cơ sa sút trí tuệ.

Hiện tại có những dữ liệu đa chiều cho thấy mối liên hệ giữa việc tiêu thụ cà phê và tử vong. Một nghiên cứu đoàn hệ năm 2008 trên 13.000 người (nam và nữ) cho thấy nguy cơ tử vong không hiệu chỉnh gia tăng khi tiêu thụ cà phê nhiều. Tuy nhiên, dường như cũng có mối liên hệ giữa uống cà phê nhiều và hút thuốc lá, nên khi có hiệu chỉnh thêm yếu tố hút thuốc và các yếu tố nguy cơ khác của ung thư và bệnh tim mạch thì lượng cà phê tiêu thụ không những không gia tăng nguy cơ tử vong mà còn mang lại lợi ích khiêm tốn. Lợi ích này có thể không phải do caffeine vì nghiên cứu cũng theo dõi cả những người dùng cà phê đã loại bỏ caffeine. Một nghiên cứu khác năm 2012 trên 400.000 nam và nữ cho thấy tiêu thụ cà phê tỷ lệ nghịch với tỷ lệ tử vong toàn phần cũng như tử vong theo nguyên nhân, thậm chí cả những người uống nhiều hơn 6 tách/ ngày. Ngược lại, một nghiên cứu theo thời gian trên 43.000 người lại chỉ ra dùng cà phê quá nhiều (> 28 tách/ tuần) lại liên quan đến gia tăng tử vong ở bất kỳ độ tuổi nào của nam và ở người nữ < 55 tuổi.

## **5.4. Chất gây ảo giác**

### **5.4.1. Nguồn gốc**

Chất gây ảo giác là những chất làm thay đổi cảm nhận của một cá nhân với thế giới thực tại. Có rất nhiều chất tổng hợp cũng như tự nhiên khi sử dụng sẽ gây ra ảo giác. Phencyclidine (PCP) và các chất liên quan như ketamine là những chất gây vô cảm phân ly được dùng trong y tế nhưng cũng có những đặc tính gây ảo giác. Nitơ oxid (nitrous oxide) cũng được dùng trong gây mê và cũng có đặc tính ảo giác phân ly. Các ma túy gây ảo giác gồm methylenedioxymethamphetamine (MDMA hay ecstasy) và lysergic acid diethylamide (LSD). Cần sa và thành phần chính tetrahydrocannabinol (THC) cũng như các loại cannabinoid khác cũng gây ảo giác nhưng sẽ đề cập riêng ở phần sau.

Trong nhóm piperidine, phencyclidine (PCP hay “bụi thiên thần”) là chất đối vận thụ thể NMDA (N-methyl-D-aspartate), ban đầu được sử dụng trong gây mê vào những năm 1920. Tuy nhiên, việc sử dụng PCP bắt đầu bỏ dần vì thường gây ra loạn thần và khó chịu. Hai chất liên quan khác gồm ketamine và tiletamine, được sử dụng như chất gây vô cảm trong thú y và cũng sử dụng như ma túy. Dextromethorphan là thuốc trị ho, cũng có tác dụng tương tự PCP nhưng phải dùng một lượng lớn (ít nhất khoảng 120ml siro ho) mới đạt được tác dụng. Một số viên ecstasy cũng có chứa dextromethorphan.

**Bảng 6.** Các chất gây ảo giác

Nhóm	Tên gọi	Nguồn gốc từ thiên nhiên	Tên lóng
Piperidine	Phencyclidine (PCP) Ketamine Tiletamine		Bụi thiên thần Special K, Ket
Phenylethylamine	MDMA MDA DOB 4-MTA PMA Mescaline  Myristicin	Xương rồng Mexico ( <i>Lophophora williamsii</i> ) Xương rồng San Pedro ( <i>Trichocereus pachanoi</i> ) Nhục đậu khấu ( <i>Myristica fragrans</i> )	Ectasy, Adam, STP, Molly Eve Bromo, Nexus Flatliners Death Buttons, Cactus, Mesc  Cimora
Alkaloid Ergot (Nấm cựa gà)	LSD LSA (Ergine)	Morning glory ( <i>Ipomoea violacea</i> , <i>Rivea corymbosa</i> ) Hawaiian baby woodrose ( <i>Argyrea nervosa</i> )	Acid, tem giấy, bùa lười Ololiuqui, Tliltliltzin
Kháng cholinergic	Alkaloid Belladonna	Các họ cà độc dược ( <i>Datura sp</i> , <i>Atropa belladonna</i> ), khoai ma ( <i>Mandragora officinarum</i> ), kỳ nhâm ( <i>Hyoscyamus niger</i> )	
Terpenoid	THC Thujone  Salvinorin-A Asarone Humulene Coleon	Cần sa ( <i>Cannabis sativa</i> ) Ngải đắng ( <i>Artemisia absinthium</i> ) <i>Salvia divinorum</i> Thủy xương bồ ( <i>acorus calamus</i> ) Hoa bia ( <i>humulus lupulus</i> ) Tía tô cảnh ( <i>Coleus blumei</i> )	Cỏ, Pot, Reefer, Blunt Absinthe   Cờ ngọt (sweet flag)
Tryptamine	Psilocybin/ Psilocyn DMT 5-HO-DMT (Bufotenine) 5-MeO-DIPT Ibogaine	<i>Psilocybe cubensis</i> <i>Anadenanthera peregrina</i> Cóc Colorado ( <i>Bufo alvarius</i> )  <i>Tabernanthe iboga</i>	Nấm ma thuật Ayahuasca, Caapi, Yage Bufo Foxy, Foxy methoxy Iboga
Piperazine	Benzylpiperazine (BZP) TFMPP		Legal E, Legal X, Rapture Legal E, Legal X, Rapture
Khác	Muscimol Dextromethorphan	Nấm tán bay ( <i>Amanita muscaria</i> )	Toadstool Robo, Rojo, DM

Trong nhóm phenylethylamine, có ba chất gây ảo giác phổ biến là MDMA, mescaline và myristicin. MDMA (hay ectasy) có cấu trúc liên quan đến amphetamine và có nhiều tác dụng tương tự nhưng lại

sử dụng vì mục đích tạo ra ảo giác. Mescaline là một alkaloid gây ảo giác được tìm thấy trong xương rồng Mexico, trồng chủ yếu ở phía Tây Nam nước Mỹ và phía Bắc Mexico. Cây xương rồng này gồm nhiều cụm hình cầu (gọi là “nút”) và các “nút” sẽ được thu hoạch rồi phơi khô, sau đó có thể nhai và nuốt. Những người da đỏ thường dùng các “nút” trong những nghi lễ và điều trị nhiều loại bệnh tật. Mescaline được chiết xuất từ xương rồng Mexico hoặc được tổng hợp hoàn toàn và được dùng rất nhiều dạng. Chất này cũng được tìm thấy ở nhiều loài xương rồng khác như xương rồng San Pedro ở Nam Mỹ. Myristicin là thành phần có trong Nhục đậu khấu (*Myristica fragrans*), một loại gia vị phổ biến và có thể gây ảo giác nếu dùng một lượng lớn. Chất gây ảo giác myristicin tìm thấy trong hạt và được chuyển hóa thành 3-methoxy-4,5-methylene-dioxyamphetamine (MMDA), một dẫn chất của phenylethylamine.

Liên quan đến alkaloid ergot, LSD được biết đến trong những năm 1940. Đây là chất bột không màu, không mùi và thường được bán dưới dạng giấy (đã được tẩm LSD, còn gọi là “tem giấy”, “bùa lưỡi”). Dù vậy LSD có thể bán dưới dạng viên nén, viên nang, bột hoặc tinh thể. Thậm chí có trường hợp sử dụng bằng cách nhỏ mắt. Các alkaloid ergot được tìm thấy trong cựa lữa mạch (nấm cựa gà), một loài nấm kí sinh trên lúa mạch và là nguyên nhân dẫn đến hội chứng ergot (co mạch, hoại tử đầu chi). Có rất nhiều thực vật tự nhiên có chứa lysergamide, bao gồm hạt của hoa hồng Hawaii (Hawaiian baby woodrose) và một số chủng hoa bìm bìm. Hạt có thể nghiền và ăn, hoặc có thể hãm với nước để uống.

#### **5.4.2. Dược động học**

Nồng độ đỉnh MDMA sau khi uống liều 1,6mg/kg đạt được sau 1,5 đến 2,5 giờ và giảm chậm sau 10 tiếng và thải trừ đến 95% sau 24 giờ. Với liều 125mg, MDMA có thời gian bán thải khoảng 6-11 giờ. Chất được chuyển hóa ở gan và thải trừ qua thận với 50% ở dạng không chuyển hóa.

LSD được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Khi dùng liều 100 đến 250  $\mu\text{g}$ , tác động lên tâm thần và cường giao cảm đạt đỉnh sau 1,5 đến 2,5 giờ và nồng độ trong máu là 7ng/ml. Thời gian bán thải của LSD ở người là 175 phút. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy LSD dễ dàng qua được hàng rào máu não.

Dược động học của PCP ở người với liều gây tác động hướng thần chưa được nghiên cứu kỹ. Nồng độ PCP trong máu từ 7 – 240 ng/mL có được từ những người bị bắt khi đang dùng ma túy ở nơi công cộng hoặc khi đang lái xe. Thời gian bán thải của PCP biến đổi từ 7 đến 46 giờ cho biết sự ảnh hưởng của liều dùng và/hoặc quá trình thải trừ gồm nhiều giai đoạn. Từ những trường hợp ngộ độc PCP nghiêm trọng, thời gian bán thải ở giai đoạn cuối (gamma) là từ 1 đến 4 ngày. PCP được chuyển hóa ở gan và thải trừ qua thận. Acid hóa nước tiểu sẽ làm tăng thải trừ vì PCP có bản chất là base. Tuy nhiên, cách này không còn khuyến cáo trên lâm sàng vì làm tăng nguy cơ xuất hiện myoglobin trong nước tiểu.

#### **5.4.3. Cơ chế tác động**

Tương tự như các amphetamine khác, tác động của MDMA (ecstasy) có thể liên quan đến một vài chất dẫn truyền thần kinh gồm dopamine, serotonin và norepinephrine. Tuy nhiên, serotonin đóng vai trò chủ yếu trong tác dụng của ecstasy. Serotonin gia tăng phóng thích do MDMA gắn và ngăn chặn chất vận chuyển serotonin, vì vậy ngăn cản việc tái hấp thu serotonin. Điều này kéo dài sẽ làm cạn kiệt nồng độ serotonin và chất chuyển hóa trong não bộ. MDMA cũng làm tăng việc phóng thích dopamine.

LSD tác động lên hệ serotonin với rất nhiều loại thụ thể của serotonin liên quan. LSD chủ vận thụ thể 5-HT<sub>1A</sub>, làm chậm phóng thích serotonin của các neuron trong não bộ. Ngoài ra, LSD cũng chủ vận hoặc chủ vận một phần lên thụ thể 5-HT<sub>2A</sub>, được cho là gây ra tác dụng ảo giác.

PCP là chất đối vận tại thụ thể NMDA (glutamate) và tác dụng loạn thần do PCP có thể kéo dài đến vài tuần dù đã ngừng sử dụng. Tác dụng gây ảo giác của nhóm kháng cholinergic là do đối vận thụ thể muscarinic trên não bộ.

#### 5.4.4. Đường sử dụng và tác dụng

Chất gây ảo giác làm thay đổi cảm nhận cũng như suy nghĩ hay cảm xúc. Đối tượng sử dụng thỉnh thoảng mô tả cảm thấy thời gian trôi qua rất chậm hoặc rất nhanh. Mỗi cá nhân sẽ cảm nhận rất khác nhau tùy theo loại chất sử dụng, tư duy bản thân và các yếu tố môi trường xung quanh, Cảm giác có thể cực kỳ dễ chịu và thoải mái, nhưng cũng có thể ghê rợn tột độ. Một số cũng cảm giác có thể giao tiếp thế giới tâm linh hay thần giao cách cảm.

Với nhóm Phenylethylamine, MDMA thường dùng ở dạng viên nén. Hàm lượng MDMA trong các viên này có thể khác nhau nhiều và có thể chứa nhiều thành phần khác nữa, bao gồm caffeine, ephedrine, methamphetamine hay ketamine. Với mescaline, thường nhai và nuốt “nút” xương rồng Mexico phơi khô. Trong khi đó, quả hoặc bột nhục đậu khấu có thể ăn hoặc hòa vào trong nước hay thức uống có cồn và tác dụng hướng thần có thể có được khi dùng 1-3 quả hay 5-30g bột. Tác dụng các chất trong nhóm này sẽ gây cảm giác tràn đầy năng lượng, phê sướng, cởi mở và tột độ. Người sử dụng có thể cảm thấy thay đổi về thời gian, mất vị giác, cảm thấy năng động và khó tập trung. Tác dụng của ma túy này đạt đỉnh khoảng 2 giờ sau khi sử dụng và mất dần trong 6 giờ. Kết hợp MDMA với rượu bia có thể kéo dài cảm giác phê sướng. Đối tượng sử dụng thường xuyên có thể bị dung nạp vào cần liều cao hơn để có tác động.

Với LSD, sau khi nuốt, tác dụng đỉnh đạt được khoảng 4 đến 6 giờ và sẽ mất dần trong 8 giờ sau khi dùng. LSD thường được bán dưới dạng giấy tẩm, chia làm nhiều miếng nhỏ, thường được gọi là “tem giấy” hay “bùa lười”.

PCP thường được bán dưới dạng bột, viên uống hay dạng đá để hút. Đường dùng PCP có thể uống, hít trực tiếp, hút hoặc tiêm. Dạng bột thường trộn thêm cần sa, thậm chí điều thuốc lá trước khi hút có thể châm vào trong formaldehyde có pha PCP. Các triệu chứng do PCP và các chất tương tự gây ra thường là ảo giác phân ly như mất nhân cách, không sống ở thế giới thực tại và mất cảm giác đau. Đối tượng sử dụng có thể nói lắp và mất điều hòa. Một số có thể sử dụng opioid nhiều hơn, hoặc có thể trở nên loạn thần, hoang tưởng, thậm chí bạo lực. Thời gian bán thải PCP tương đối lâu, trung bình là 17 giờ. Có một số báo cáo ghi nhận sử dụng ketamine có thể trải qua hội chứng cai khi ngừng bao gồm thèm ma túy, lo lắng, run, đổ mồ hôi và mệt mỏi.

**Bảng 7.** Tác dụng cấp tính của chất gây ảo giác

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Triệu chứng</i>
Thần kinh trung ương	Tăng các giác quan, hình ảnh sống động, thay đổi nhận thức không gian và thời gian, phần chân, ảo giác, mơ màng, mất ngủ, khó tập trung, hoang tưởng, ảo giác kinh hoàng, bạo lực
Mắt	Giãn đồng tử; (PCP) nhìn mờ
Tim mạch	Tăng nhịp tim, tăng huyết áp
Hô hấp	(PCP) Thở nông, tăng nhịp thở
Tiêu hóa	Buồn nôn, nôn, chán ăn, mất vị giác, khô miệng
Da	Ốn lạnh
Cơ xương	Run, rùng mình, đau cơ, mất điều hòa vận động
Khác	Tăng thân nhiệt, đổ mồ hôi

Nhìn chung, các biến chứng nghiêm trọng hoặc tử vong do sử dụng chất gây ảo giác thường hiếm,

đặc biệt khi so sánh với rượu bia, opioid hoặc chất kích thích. Tuy nhiên, những chất này có thể gây nguy hiểm. Những thay đổi về nhận thức và cảm quan có thể dẫn đến phán xét sai lệch và có nguy cơ cao xuất hiện hành vi bạo lực. Người sử dụng có thể nói sảng hoặc loạn thần trong nhiều ngày. Hướng điều trị tốt nhất hầu hết là cho bệnh nhân ở trong môi trường yên tĩnh, hoặc một số trường hợp có thể sử dụng benzodiazepine hay các thuốc an thần khác.

Với MDMA (ecstasy), có báo cáo tử vong khi sử dụng nhưng con số này vẫn nhỏ so với rượu bia và ma túy khác. Liều cao MDMA (và các phenylethylamine khác) có thể gây ra tác dụng tương tự amphetamine như tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, tiêu cơ vân, loạn nhịp tim, thậm chí suy gan, suy thận. Kết hợp MDMA với chất ức chế MAO dẫn đến trường hợp hết sức nguy hiểm. Một số ca tử vong liên quan đến MDMA là do biến chứng hạ natri huyết của phù não. Tuy nhiên, cũng có báo cáo bệnh nhân tiêu thụ liều cao (40 – 50 viên) vẫn còn sống và không để lại di chứng.

Trong khi đó, quá liều PCP có thể dẫn đến co giật, đờ đẫn, rối loạn tâm lý và thậm chí ngừng tim, ngừng thở, hôn mê. Uống một lượng lớn dextromethorphan có thể dẫn đến đờ đẫn, mất điều hòa, rối loạn trương lực, loạn thần và hôn mê. Dextromethorphan được ghi nhận có liên quan đến hội chứng serotonin với đối tượng đồng thời dùng các thuốc SSRI. Naloxone có thể hữu ích trong điều trị ngộ độc dextromethorphan.

#### **5.4.5. Hội chứng cai**

Mặc dù việc ngừng sử dụng chất gây ảo giác thông thường không liên quan đến lệ thuộc về thể chất, một số đối tượng sử dụng thường xuyên MDMA được ghi nhận có sự dung nạp tác dụng của thuốc và trải qua cảm giác mệt mỏi, u uất sau khi ngừng thuốc. Các triệu chứng này cũng tương tự như hội chứng cai của chất kích thích. DSM-5 không ghi nhận hội chứng cai với các chất gây ảo giác.

Một số đối tượng sử dụng chất ảo giác có thể bị lại những rối loạn về cảm nhận thoáng qua liên quan đến chất gây ảo giác đã sử dụng trước đó (hồi tưởng). Hiện trạng này là bất thường, còn gọi là “rối loạn nhận thức trường diễn do chất gây ảo giác” (HPPD), chủ yếu liên quan đến việc sử dụng LSD và có thể kéo dài nhiều tháng đến nhiều năm sau lần sử dụng cuối cùng.

#### **5.4.6. Các biến chứng liên quan**

Hầu hết báo cáo biến chứng liên quan đến chất gây ảo giác liên quan đến ecstasy, một phần vì đây là ma túy dùng phổ biến. Các biến chứng này bao gồm:

- Biến chứng tim mạch: MDMA làm tăng nhịp tim, huyết áp và tăng tiêu thụ oxy cơ tim. Các báo cáo ca có ghi nhận nhồi máu cơ tim liên quan đến sử dụng ecstasy, và có thể do tác dụng cường giao cảm của chất. Đối tượng sử dụng MDMA có nguy cơ gặp các bất thường về van tim do MDMA kích hoạt thụ thể serotonin 5-HT<sub>2B</sub>. Dù rằng mối liên hệ giữa bệnh van tim và MDMA vẫn chưa thiết lập, nhưng những thuốc chủ vận 5-HT<sub>2B</sub> như pergolide, cabergoline, fenfluramine đã chứng minh có liên quan đến bất thường van tim.

- Biến chứng tiêu hóa: Các báo cáo cũng ghi nhận ngộ độc gan nghiêm trọng liên quan đến ecstasy (báo cáo loạt ca ở Tây Ban Nha).

- Biến chứng trên thận và điện giải: Hiện đã có những báo cáo về tình trạng hạ natri huyết nghiêm trọng, dẫn đến biến chứng phù não và tử vong liên quan đến ecstasy. Những trường hợp này lại xảy ra ở vũ trường, yếu tố càng làm vấn đề trầm trọng là uống nhiều nước cũng như bài tiết ADH không phù hợp (rối loạn ADH). Một báo cáo cũng ghi nhận về tình trạng tăng kali huyết dẫn đến tử vong (không biểu hiện suy thận) liên quan đến ecstasy.

- Biến chứng thần kinh-cơ: Như những chất kích thích khác, ecstasy có thể là, tăng thân nhiệt và có thể dẫn đến tiêu cơ vân và suy thận. Ecstasy cũng tiềm ẩn nguy cơ nhồi máu não và xuất huyết não (nhiều ca xuất huyết não xảy ra trên đối tượng có dị dạng mạch máu). Ngoài ra, các báo cáo cũng ghi nhận



ectasy và methamphetamine gây ra hội chứng Parkinson. Sử dụng MDMA lâu dài có thể ảnh hưởng đến nhận thức. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng đối tượng dùng ecstasy có trí nhớ ngắn hạn lẫn dài hạn đều kém cũng như giảm khả năng chú ý và chậm tốc độ phán xét. Tuy nhiên, cũng có nhiều yếu tố dẫn đến kết quả trên như việc chọn mẫu và so sánh nhân-quả. Một trong những biến chứng đáng quan tâm của MDMA là tác động lên tâm thần. Đã có những báo cáo về triệu chứng tâm thần mãn tính liên quan đến ecstasy, bao gồm trầm cảm, lo lắng, ảo giác, thực thể hóa, thậm chí loạn thần. MDMA kích thích việc phóng thích serotonin (5-HT) và cũng kích thích thụ thể dopamine. Tuy nhiên, sử dụng MDMA lâu dài có thể làm giảm serotonin và vì thế có thể dẫn đến biến chức tâm thần mãn tính.

Với LSD, vấn đề quan tâm là có thể tác động lên tâm thần và diễn ra trong thời gian dài, tuy nhiên lại có rất ít dữ liệu liên quan đến biến chứng tâm thần của ma túy này. Trong khi đó, PCP liên quan đến tiêu cơ vân, tăng thân nhiệt. Tổn thương gan nghiên trọng cũng được báo cáo liên quan đến tăng thân nhiệt ác tính do PCP. Ngoài ra, PCP cũng liên quan đến xuất huyết dưới màng nhện và đột quỵ.

## **5.5. Cần sa và các dẫn chất cannabinoid**

### **5.5.1. Nguồn gốc**

Cần sa có nguồn gốc từ chi *Cannabis* có thể tìm thấy trên khắp thế giới. Lá cần sa được sử dụng từ nhiều ngàn năm qua, chủ yếu hút hoặc thậm chí nhai nuốt. Nhựa cô đặc của cây, còn gọi là hashish, cũng được sử dụng. Thành phần gây tác dụng hướng thần có trong cần sa và hashish là tetrahydrocannabinol (THC), trong khi đó, đồng phân delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) lại có hoạt tính mạnh nhất. Một thành phần chủ yếu khác có trong cần sa là cannabidiol (CBD) nhưng lại không có tác dụng hướng thần mà có thể được sử dụng trong y học.

THC là chất có cấu trúc terpenoid. Có rất nhiều loại terpenoid khác trong thực vật có tác dụng hướng thần được sử dụng, bao gồm cây Ngải đắng (dùng làm bùa ngải), Xương bồ, Hoa bia...

Trong thời gian gần đây, có rất nhiều loại cannabinoid tổng hợp (cần sa tổng hợp) được tạo ra và quảng cáo dưới dạng hỗn hợp dược liệu hay cỏ thơm nhằm trốn tránh pháp luật. Các chất tổng hợp này được phun lên hỗn hợp cỏ khô và đóng gói với nhiều thương hiệu, chẳng hạn như Spice, K2,... Không như THC (là chất chủ vận thụ thể cannabinoid một phần), nhiều chất cần sa tổng hợp là chất chủ vận hoàn toàn và có nhiều nguy cơ tiềm ẩn hơn.

### **5.5.2. Dược động học**

Hút sẽ cho tác dụng nhanh và “phê” mạnh hơn. Cần sa và hashish có thể dùng bằng cách nuốt nhưng hấp thu qua đường tiêu hóa sẽ dẫn đến thời gian khởi phát chậm hơn (khoảng 1 giờ), cường độ “phê” kém hơn nhưng thời gian để mất tác dụng dài hơn. Chất THC trong cần sa được chuyển hóa ở gan, thành chất chuyển hóa không có tác dụng THCCOOH và có thể phát hiện được trong nước tiểu. THC tích lũy trong mô mỡ thời gian dài nhưng không thấy có tác dụng gây hại.

### **5.5.3. Cơ chế tác động**

Các dẫn chất cannabinoid gây ra tác động bằng cách kích thích thụ thể cannabinoid trong cơ thể. Thụ thể cannabinoid gồm hai loại là CB<sub>1</sub> (chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương) và CB<sub>2</sub> (ở ngoại biên). Cho đến nay, vai trò của thụ thể cannabinoid và chất dẫn truyền thần kinh liên quan vẫn chưa được biết hết. Thụ thể CB<sub>1</sub> liên quan đến tác dụng của dẫn chất cannabinoid lên trí nhớ, cảm nhận, kiểm soát vận động và chống co giật. Chủ vận thụ thể CB<sub>1</sub> làm suy giảm nhận thức, trí nhớ và thay đổi khả năng kiểm soát vận động. Ngoài ra, thụ thể CB<sub>1</sub> cũng được tìm thấy trên đường dẫn truyền đau ở não và tủy sống cũng như tận cùng dây thần kinh cảm giác ngoại biên, do đó cũng lý giải tác dụng giảm đau của chất chủ vận thụ thể cannabinoid.

Cần sa được sử dụng từ rất lâu, nhưng cơ chế gây cảm giác phê sương và lệ thuộc vẫn chưa được biết đến. Có bằng chứng cho thấy chất delta-9-THC làm gia tăng hoạt động của dopamine trong đường dẫn truyền khoái cảm, cũng như gia tăng nồng độ dopamine ngoại bào trong vùng nhân não, và đây có thể là yếu tố dẫn đến quá trình lệ thuộc cần sa.

#### 5.5.4. Đường sử dụng và tác dụng

Cần sa và các chất liên quan thường dùng bằng cách hút hoặc nhai nuốt. Đối tượng sử dụng có thể cảm thấy thư giãn và phê sương, một số khác lại cảm thấy lo lắng, buồn nôn và chóng mặt. Dẫn chất cannabinoid có thể gây ra ảo giác như mất nhân cách, ảo ảnh nhìn thấy được và thay đổi nhận thức. Người sử dụng thường cảm thấy đói bụng nhiều hơn và một dạng của THC (dronabinol) được sử dụng trong y học để kích thích vị giác cũng như làm thuốc chống nôn.

**Bảng 8.** Tác dụng cấp tính của cần sa và dẫn chất cannabinoid

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Triệu chứng</i>
Thần kinh trung ương	Thư giãn, an thần, cảm thấy sản khoái, đồng cảm cao với người khác, ám thị, chóng mặt, hoảng loạn, loạn thần
Mắt	Kết mạc đỏ
Tim mạch	Tăng nhịp tim, tăng huyết áp
Hô hấp	Kích thích phổi, ho
Tiêu hóa	Tăng cảm giác ngon miệng, buồn nôn, nôn, khô miệng
Cơ xương	Phối hợp cơ bắp giảm
Khác	Đỏ mồm

Theo DSM-5, tiêu chí ngộ độc cần sa là có những thay đổi về tâm lý và hành vi nghiêm trọng trên lâm sàng đồng thời có sự hiện diện của hai hay nhiều các triệu chứng sau khi sử dụng: (1) đỏ kết mạc, (2) tăng vị giác, (3) khô miệng, và (4) nhịp tim nhanh. Ngộ độc nghiêm trọng sau khi sử dụng cần sa thường không phổ biến. Tuy nhiên, đối tượng sử dụng có thể gặp những tác dụng phụ đáng kể, bao gồm ngầy ngật, mất điều hòa, buồn nôn, nôn cũng như các biến chứng lên tim mạch như tim nhanh, loạn nhịp, hạ huyết áp, thậm chí bất tỉnh. Nguy cơ ngộ độc cần sa xảy ra cao với chế phẩm cần sa ăn được vì có rất nhiều thành phần trong loại này, cũng như các tác dụng chỉ xuất hiện đầy đủ sau khi nuốt vài giờ. Đây là vấn đề đặc biệt lưu ý với trẻ em và có những báo cáo về những trường hợp hôn mê ở trẻ nhỏ sau khi ăn bánh hoặc thực phẩm khác có chứa cần sa.

Các chất cần sa tổng hợp có nguy cơ cao hơn THC. Các tác dụng phụ thường gặp như khô miệng, khó suy nghĩ, rối loạn trí nhớ, choáng váng và nhức đầu. Các chất này cũng có mối liên hệ với độc tính nghiêm trọng hơn, bao gồm kích động, ảo giác, loạn thần, co giật, buồn nôn và nôn.

#### 5.5.5. Hội chứng cai

Ngưng cần sa với đối tượng sử dụng thường xuyên không quan sát thấy hội chứng cai thể chất. Tuy nhiên, theo DSM-5, “hội chứng cai” cần sa bao gồm có mặt của ba hay nhiều dấu hiệu sau khi ngưng sử dụng kéo dài: (1) kích ứng, dễ nóng giận, cáu gắt; (2) lo lắng và hồi hộp; (3) khó ngủ; (4) giảm vị giác và giảm cân; (5) bồn chồn, không thể ngồi yên; (6) tâm trạng u uất; (7) ít nhất một trong các triệu chứng gây khó chịu nhiều như đau bụng, run, đỏ mồm, sốt, ớn lạnh hay nhức đầu. Các triệu chứng này bắt đầu từ một đến hai ngày sau khi ngưng thuốc, đạt đỉnh trong tuần đầu tiên và hầu hết mất dần sau 2 tuần, nhưng một số trường hợp có thể kéo dài đến một tháng hoặc lâu hơn. Hội chứng cai cần sa có thể được thuyên giảm khi dùng THC uống; điều này cũng cho thấy đây là thành phần chịu trách nhiệm chính cho các triệu chứng cai. Hiện có rất ít thông tin về hội chứng cai cần sa tổng hợp, nhưng một vài báo cáo gần đây gợi ý rằng có nhiều tác dụng nghiêm trọng hơn so với hội chứng cai cần sa.

### 5.5.6. Các biến chứng liên quan

Các biến chứng liên quan đến cần sa thì không phổ biến, nhưng ngày càng có nhiều báo cáo về biến chứng nghiêm trọng liên quan đến cần sa tổng hợp.

- Biến chứng trên đầu và cổ: Như thuốc lá, hút cần sa có thể gây ung thư. Trong một nghiên cứu bệnh chứng, sử dụng cần sa liên quan đến gia tăng nguy cơ ung thư ở đầu và cổ. Một nghiên cứu khác cũng báo cáo cần sa làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh về nha khoa.
- Biến chứng hô hấp: Hút cần sa liên quan đến gia tăng tần suất gặp phải các triệu chứng trên hô hấp như khò khè, ho, khạc đàm tương tự như hút thuốc lá. Tuy nhiên, hút cần sa lại không dẫn đến giảm chức năng phổi không hồi phục như thuốc lá. Dù vẫn chưa có bằng chứng rõ ràng cần sa có làm gia tăng nguy cơ ung thư phổi hay không, một số nghiên cứu cho thấy mối liên hệ giữa việc hút cần sa và thay đổi tiền ác tính ở phổi.
- Biến chứng tim mạch: Cần sa kích thích hoạt tính giao cảm, làm tăng nhịp tim và huyết áp. Ở liều cao, hoạt tính đối giao cảm lại trội hơn và gây ra chậm nhịp tim, hạ huyết áp tư thế. Sử dụng cần sa lâu dài sẽ dẫn đến dung nạp các tác dụng trên. Các tác dụng này thường không dẫn đến biến chứng nghiêm trọng ở người trẻ tuổi, khỏe mạnh, tuy nhiên cũng ghi nhận trường hợp biến cố tim mạch cấp tính, thậm chí tử vong, liên quan đến sử dụng cần sa và đây cũng có thể là nguyên nhân (dù hiếm gặp) dẫn đến nhồi máu cơ tim trên đối tượng kèm các yếu tố nguy cơ khác.
- Biến chứng tiêu hóa: Cần sa, đặc biệt là THC, có nhiều tác dụng lên hệ tiêu hóa do tác động lên thụ thể cannabinoid ở ruột và cũng được sử dụng trong trị liệu. Các dẫn chất cannabinoid đã cho thấy tác dụng chống nôn hiệu quả, tuy nhiên với người sử dụng cần sa lâu dài lại gây tác dụng nôn nhiều, kéo dài; tác dụng này có thể cải thiện khi tắm nước nóng. Dẫn chất cannabinoid có thể có ích với hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn và tiêu chảy tiết dịch vì làm giảm nhu động dạ dày-ruột.
- Biến chứng hệ sinh dục: Trong các nghiên cứu bệnh chứng, cần sa liên quan đến ung thư tinh hoàn, đặc biệt ung thư tinh hoàn không do tế bào mầm sinh dục.
- Biến chứng trên thận: Mặc dù cần sa không gây độc trên thận, các báo cáo cũng ghi nhận tổn thương thận cấp ở đối tượng sử dụng cần sa tổng hợp với biểu hiện buồn nôn và đau bên sườn.
- Tác động lên chuyển hóa: Dù cần sa gây kích thích vị giác, việc sử dụng lại liên quan đến giảm mức độ béo phì và đái tháo đường.
- Biến chứng trên thần kinh-cơ: Dùng cần sa rất thường xuyên (mỗi ngày hay nhiều hơn) gây ảnh hưởng đến chức năng nhận thức của não bộ, tác dụng này có thể kéo dài đến hết ngày hoặc lâu hơn sau khi ngừng. Tuy nhiên, đối tượng dùng thường xuyên lại có vẻ dung nạp và có ít tác động hơn so với đối tượng dùng thỉnh thoảng. Cần sa có dẫn đến suy giảm nhận thức không hồi phục hay không vẫn còn đang tranh cãi (nguyên nhân hay hệ quả). Việc sử dụng cần sa cũng ảnh hưởng đến khả năng lái xe và làm tăng nguy cơ tai nạn giao thông.
- Biến chứng tâm thần: Có nhiều nghiên cứu đã tìm được mối liên hệ giữa cần sa và bệnh lý tâm thần, bao gồm trầm cảm, lo lắng và loạn thần. Có rất ít lý giải hợp lý cho kết quả này: (1) đối tượng có nguy cơ cao bệnh tâm thần có xu hướng dùng cần sa, (2) cần sa làm bộc lộ hoặc che dấu bệnh tâm thần trên đối tượng đã có bệnh trước đó hoặc bẩm sinh, hay (3) cần sa gây ra bệnh tâm thần. Một nghiên cứu tổng quan năm 2011 đã kết luận: các bằng chứng có được ủng hộ giả thuyết cần sa đóng vai trò nguyên nhân gây ra loạn thần ở một số bệnh nhân.

## 5.6. Thuốc lá và nicotine

### 5.6.1. Nguồn gốc

Thuốc lá xuất phát từ loài *Nicotiana tabacum*, là cây có lá to bắt nguồn từ Châu Mỹ, được người bản

địa sử dụng và du nhập vào Châu Âu từ khi Châu Mỹ được khám phá và trở thành thuộc địa. Thuốc lá hiện đã được nhân giống và trồng trên khắp thế giới. Lá cây thường được phơi khô, xử lý và hút dưới dạng thuốc lá hay xì-gà. Thuốc lá cũng có thể nhai hoặc ngửi ở dạng bột.

Chất gây tác dụng hướng thần và gây nghiện trong thuốc lá là nicotine. Nicotine là một alkaloid có trong cây thuốc lá và một số cây thuộc họ Cà (Sonaloaceae) bao gồm cà chua, khoai tây, cà tím, ớt ngọt, ớt chuông.

### 5.6.2. Dược động học

Nicotine có thể hấp thu qua phổi khi hút thuốc và qua miệng, niêm mạc mũi khi nhai hay ngửi. Nicotine hấp thu kém khi nuốt qua đường tiêu hóa. Thời gian bán thải trung bình của nicotine là khoảng 2 giờ nhưng có thể kéo dài thêm 35% với những người có gen gây ức chế con đường chuyển hóa nicotine. Các nghiên cứu cũng chỉ ra đột biến về gen này xảy ra ở người Châu Á nhiều hơn và điều này cũng giải thích vì sao ở Châu Á, lượng thuốc lá tiêu thụ ít hơn và ung thư phổi cũng thấp hơn khi so với người Châu Phi và người da trắng.

### 5.6.3. Cơ chế tác động

Nicotine là chất chủ vận thụ thể nicotinic của acetylcholine trong não bộ. Nicotine kích thích các thụ thể này sẽ làm tăng hoạt tính dẫn truyền ở các neuron thần kinh, hỗ trợ hoạt động học tập, ghi nhớ và kích hoạt phóng thích dopamine ở vùng não giữa.

### 5.6.4. Đường sử dụng và tác dụng

Nicotine là chất hướng tâm thần trong thuốc lá và có tác động gây nghiện. Chất này có thể hấp thu qua phổi khi hút thuốc và qua miệng, niêm mạc mũi khi nhai hay ngửi. Nicotine hấp thu kém khi nuốt qua đường tiêu hóa. Lượng nicotine trong mỗi điếu thuốc thay đổi phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm thể tích mỗi lần rít thuốc, số lần và cường độ rít cũng như mức độ hít sâu vào. Nicotine có thời gian bán thải khoảng 2 giờ và được chuyển hóa qua gan thành conitine, chất này có thời gian bán thải lâu hơn. Nicotine tác động lên thụ thể acetylcholine chọn lọc (còn gọi là thụ thể nicotine) và gây kích thích nhẹ, dẫn đến làm tăng tỉnh táo, chú ý và giảm vị giác.

**Bảng 9.** Tác dụng cấp tính của nicotine

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Triệu chứng</i>
Thần kinh trung ương	Tăng tỉnh táo, chú ý, thư giãn; (ngộ độc) nhức đầu, chóng mặt, rối loạn nghe nhìn, run, co giật
Tim mạch	Tăng nhịp tim, tăng huyết áp
Hô hấp	(Ngộ độc) khó thở, suy hô hấp
Tiêu hóa	Giảm vị giác, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng
Cơ xương	Giãn cơ

Trong khi hút thuốc là nguyên nhân quan trọng của bệnh tật và tử vong trên toàn thế giới, nguy cơ độc tính cấp hay quá liều thuốc lá lại nhỏ, đặc biệt với đối tượng dùng thường xuyên và đã có dung nạp. Các báo cáo có ghi nhận ngộ độc cấp ở trẻ em nuốt thuốc lá hoặc tiếp xúc với miếng dán nicotine. Nicotine lỏng sử dụng trong thuốc lá điện tử cũng là tăng nguy cơ độc tính. Các triệu chứng bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt yếu và chóng mặt. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho nicotine.

### 5.6.5. Hội chứng cai

Đối tượng dùng thuốc lá thường xuyên sẽ có những triệu chứng khi ngưng sử dụng. Theo DSM-5, tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng cai do thuốc lá là hiện diện bốn hay nhiều các triệu chứng sau khi ngừng hoặc cắt giảm lượng thuốc lá sử dụng thường xuyên: (1) kích ứng, khó chịu hoặc tức giận, (2)

lo lắng, (3) khó tập trung, (4) tăng vị giác, (5) bồn chồn, không thể ngồi yên, (6) tâm trạng u uất và (7) mất ngủ. Thậm chí người nghiện có thể trải qua cảm giác thèm thuốc mãnh liệt và chậm nhịp tim. Các triệu chứng này thường dữ dội trong 4 ngày đầu khi ngưng sử dụng và sau đó giảm dần đến hết một tháng. Tuy nhiên, tăng vị giác và tăng cân lại có thể kéo dài trong một tháng đến 6 tháng (hoặc lâu hơn). Đây có thể không phải hội chứng cai, nhưng lại là hệ quả của mất tác dụng ức chế vị giác do nicotine. Cân nặng tăng trung bình 3 kilogam sau khi ngưng hút thuốc và có thể là lý do khiến việc bỏ hút thuốc lại khó khăn với một số người.

#### **5.6.6. Các biến chứng liên quan**

Hút thuốc là một trong những nguyên nhân nghiêm trọng dẫn đến bệnh tật và tử vong có thể phòng tránh được. Trong năm 2000, ước tính khoảng 4,83 triệu trường hợp tử vong sớm trên toàn thế giới liên quan đến thuốc lá, trong đó nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến thuốc lá là bệnh tim mạch (1,69 triệu người chết), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hay COPD (0,97 triệu người) và ung thư phổi (0,85 triệu người). Thuốc lá gây tác hại không chỉ với người hút mà cả cho những người xung quanh. Hút thuốc thụ động có liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh tim mạch, bệnh hô hấp, COPD, suy giảm nhận thức và ung thư (đặc biệt ung thư phổi), làm giảm chất lượng cuộc sống với đối tượng bị suy tim. Tiếp xúc thuốc lá từ nhỏ liên quan đến hen suyễn khởi phát sớm ở trẻ em có gen nhạy cảm và tăng nguy cơ ung thư phổi khi lớn lên.

- Biến chứng trên da: Hút thuốc lá liên quan đến già trước tuổi và làm tăng nếp nhăn da mặt. Những thay đổi này càng tăng thêm khi vừa hút thuốc và vừa tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Hút thuốc cũng liên quan đến gia tăng nguy cơ ung thư da và vẩy nến.

- Biến chứng trên đầu và cổ: Đối tượng hút thuốc lá có nguy cơ mắc bệnh về răng miệng cao hơn; nhai thuốc lá có thể dẫn đến hư lợi và mòn răng. Biến chứng trên đầu và cổ nghiêm trọng nhất liên quan đến thuốc lá là tạo nên khối u ác tính, là tăng nguy cơ ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ. Ngoài ra, tiếp tục hút thuốc lá có thể làm giảm hiệu quả của liệu pháp điều trị ung thư. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra mối liên hệ giữa nhai thuốc lá và ung thư thực quản. Người hút thuốc có tỷ lệ cao bị biến chứng trên mắt, bao gồm đục thủy tinh thể và thoái hóa điểm vàng.

- Biến chứng hô hấp: Hút thuốc là yếu tố nguy cơ chủ yếu của COPD, là một trong những nguyên nhân chính yếu liên quan đến thuốc lá gây bệnh tật và tử vong. Tần suất COPD trên đối tượng hút thuốc lá thay đổi, tùy thuộc vào thời gian tiếp xúc và cách định nghĩa COPD. Hút thuốc bằng tẩu hay xì-gà cũng liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn. Với bệnh nhân bị tắc nghẽn đường dẫn khí có thể hồi phục (như hen suyễn), hút thuốc làm tăng độ nặng của bệnh và giảm hiệu quả các thuốc kháng viêm. Nhiều nghiên cứu cũng có thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa hút thuốc và tất cả các loại ung thư phổi; nguy cơ gia tăng với thời gian và số lượng thuốc lá hút. Hơn nữa, hút thuốc lá từ thời điểm chẩn đoán ung thư phổi liên quan đến triển vọng sống thấp. Nữ hút thuốc có nguy cơ ung thư phổi cao hơn nam nhưng lại có triển vọng sống tốt hơn. Ngoài ra, hút thuốc cũng liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm trùng hô hấp, chẳng hạn như cúm và mức nghiêm trọng của bệnh. Một nghiên cứu bệnh chứng ở Tây Ban Nha cho thấy nguy cơ viêm phổi ở người hút thuốc lá cao hơn gấp đôi. Thuốc lá cũng liên quan đến gia tăng nguy cơ bệnh lao.

- Biến chứng tim mạch: Bệnh tim mạch vành là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong liên quan đến thuốc lá. Hút thuốc là một trong các yếu tố nguy cơ chủ yếu với bệnh tim mạch, và nguy cơ gia tăng theo số lượng thuốc lá hút. Có nhiều tác động sinh lý dẫn đến biến chứng trên bao gồm tổn thương nội mạch cũng như lên chuyển hóa lipid. Trên đối tượng hút thuốc bị nhồi máu cơ tim, tiếp tục hút sẽ làm tăng nguy cơ tái phát trong khi từ bỏ sẽ làm giảm nguy cơ này. Hơn nữa, đối tượng hút thuốc có bệnh mạch vành kèm theo lại có nguy cơ cao đột tử do tim mạch so với những người không

hút hoặc bỏ hút. Bệnh mạch máu ngoại biên cũng có mối liên hệ chặt chẽ với hút thuốc phụ thuộc liều. Ngoài ra, cũng có mối liên hệ chặt giữa hút thuốc là viêm thuyên tắc mạch máu (bệnh Buerger) và cách hiệu quả nhất để tránh đoạn chi là bỏ hút thuốc. Hút thuốc có mối liên hệ chặt chẽ với phình động mạch chủ khi có nguy cơ tương đối cao hơn so với bệnh mạch vành. Xơ hóa sau màng bụng cũng có liên quan đến hút thuốc lá, đặc biệt khả năng tăng theo cấp số nhân khi có tiếp xúc với amiăng. Xơ hóa sau màng bụng là bệnh hiếm gặp do sự phát triển của mô viêm và mô sợi lan từ động mạch chủ bụng và động mạch chậu sang vị trí xung quanh sau màng bụng và có thể gây tắc niệu quản.

- Biến chứng tiêu hóa: Hút thuốc liên quan đến nhiều khối u ác tính trên đường tiêu hóa. Mối liên hệ này rõ nhất với ung thư thực quản (tế bào vảy và tế bào tuyến) và ung thư tụy. Hút thuốc lá cũng liên quan đến ung thư đại trực tràng và có thể chiếm khoảng 12% trường hợp tử vong do căn bệnh trên. Sử dụng thuốc lá và những sản phẩm liên quan cũng có nguy cơ ung thư vùng bụng. Hơn nữa, hút thuốc làm gia tăng nguy cơ ung thư hậu môn gấp 4 lần ở nam và nữ. Người hút thuốc lá cũng có nguy cơ cao ung thư dạ dày, và đồng nhiễm *Helicobacter pylori* làm nguy cơ này tăng càng cao. Hút thuốc cũng làm tăng nguy cơ bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh Crohn. Ngược lại, hút thuốc chủ động lại liên quan đến việc giảm nguy cơ viêm loét đại tràng, và nicotine có thể có ích trong phòng ngừa và điều trị bệnh lý này.

- Biến chứng thận: Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng hút thuốc liên quan đến giảm nhanh chóng chức năng thận, đặc biệt ở người cao tuổi và đái tháo đường. Điều này cũng dễ hiểu khi thuốc lá có mối liên quan đến các bệnh trên mạch máu. Người hút thuốc cũng làm tăng nguy cơ ung thư tế bào thận.

- Biến chứng hệ sinh dục: Hút thuốc làm tăng nguy cơ rối loạn cương dương ở nam, có thể do ảnh hưởng lên nội mạch. Hút thuốc cũng có mối liên hệ đến việc gia tăng nguy cơ ung thư bàng quang, nhưng không phải yếu tố nguy cơ của ung thư tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, hút thuốc từ thời điểm chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt lại liên quan đến gia tăng nguy cơ tái phát và tử vong do bệnh lý này. Hơn nữa, hút thuốc liên quan đến gia tăng nguy cơ ung thư cổ tử cung ở nữ nhiễm HPV. Ngược lại, hút thuốc không liên quan đến tăng nguy cơ ung thư buồng trứng mà lại liên quan đến việc giảm nguy cơ ung thư niêm mạc tử cung.

- Biến chứng nội tiết: Một nghiên cứu tổng quan năm 2007 tìm thấy mối liên hệ giữa hút thuốc và đái tháo đường type II.

- Biến chứng thần kinh-cơ: Hút thuốc làm tăng nguy cơ đột quỵ và cho kết cục kém hiệu quả khi bệnh nhân có làm thủ thuật cắt bỏ áo trong động mạch cảnh. Các dữ liệu giữa hút thuốc và nguy cơ sa sút trí tuệ vẫn chưa rõ ràng. Hút thuốc làm tăng nguy cơ tiến triển xơ cứng nhiều khớp và bệnh có xu hướng nặng hơn ở nhóm đối tượng hút thuốc. Hút thuốc cũng làm tăng nguy cơ viêm khớp dạng thấp và có liên quan làm gia tăng nguy cơ tiến triển bệnh. Ngoài ra, đối tượng hút thuốc có lượng vitamin C trong cơ thể thấp, dù có bổ sung đầy đủ từ thực phẩm. Tình trạng giảm vitamin C kéo dài và nghiêm trọng có thể dẫn đến bệnh scurvy dẫn đến sưng đau khớp, phát ban, phù chi dưới, sưng đau lợi.

- Biến chứng tâm thần: Người hút thuốc lá có nguy cơ cao rối loạn tâm thần và tăng nguy cơ mắc nhiều bệnh tâm thần mạn tính. Trong khi thuốc lá có tác dụng kích thích tâm thần do nicotine và hội chứng cai có thể gây ra các triệu chứng tâm thần khó chịu, việc ngừng hút thuốc lá lại liên quan đến cải thiện tình trạng lo lắng và trầm cảm.

- Phụ nữ mang thai: Phụ nữ hút thuốc lá có nguy cơ vô sinh và những người đã được thụ tinh trong ống nghiệm lại giảm khả năng có thai. Với đối tượng đang mang thai, hút thuốc liên quan đến nhiều biến cố có hại, bao gồm sẩy thai tự phát, sinh sớm và thai nhẹ cân. Hút thuốc làm tăng nguy cơ nhau

thai tiền đạo, bong nhau, thai lạc chỗ và vỡ ối non. Thai nhi có mẹ hút thuốc sẽ tăng nguy cơ hội chứng đột tử sơ sinh (SIDS). Phụ nữ mang thai hút thuốc liên quan đến chức năng phổi kém ở trẻ mới sinh và tác dụng có hại có thể kéo dài đến giai đoạn trưởng thành. Phụ nữ mang thai hút thuốc có bổ sung vitamin C có thể cải thiện ngắn hạn chức năng hô hấp ở trẻ mới sinh.

## 5.7. Rượu bia và thức uống có cồn

### 5.7.1. Nguồn gốc

Thức uống có cồn được sử dụng cả ngàn năm. Chung chất rượu whiskey bắt đầu suốt thời Trung Cổ, và cũng thời gian này cồn được sử dụng trong y học và như thuốc chống lo âu. Không lâu sau đó, tác dụng có hại của cồn mới được ghi nhận đầu tiên.

Thức uống có cồn được chế biến bằng cách lên men (rượu, bia) hay chưng cất. Nồng độ cồn (ethanol) trong rượu dao động từ 10% đến 22% theo thể tích, trong khi hầu hết các loại bia có 4 – 6%. Thức uống có cồn do chưng cất (rượu mạnh như whiskey, brandy, rum, gin, vodka) chứa lượng cồn cao hơn. Đơn vị tiêu thụ thức uống có cồn được dùng là “ly tiêu chuẩn”, tương đương một ly rượu mạnh (30 ml), một ly rượu vang (140 ml) hoặc một chai/lon bia (340 ml), tất cả đều tương đương khoảng 12g cồn.

**Bảng 10.** Ly tiêu chuẩn và thức uống có cồn

<i>Loại thức uống có cồn</i>	<i>Thể tích</i>	<i>Số lượng ly tiêu chuẩn</i>
Bia (3-5% cồn)	340 ml	1
Rượu (10-15% cồn)	140 ml	1
Rượu mạnh (40-50% cồn)	30 ml	1

### 5.7.2. Dược động học

Rượu hấp thu vào máu nhanh qua dạ dày, ruột non và ruột già. Tốc độ hấp thu phụ thuộc thời gian làm rỗng của dạ dày và có thể chậm lại khi có thức ăn. Khi vào máu, cồn nhanh chóng phân bố khắp cơ thể và qua được nhau thai. Thể trọng và giới tính có mối liên hệ đến nồng độ rượu trong máu. Cùng thể trọng và cùng tiêu thụ lượng cồn như sau, nồng độ cồn trong máu của nữ cao hơn 20 – 25% so với nam.

Rượu phần lớn được chuyển hóa, chỉ có một lượng nhỏ đào thải qua phổi và hơi thở. Rượu được chuyển hóa qua gan thành acetaldehyde và cuối cùng thành acetate. Khả năng chuyển hóa của cồn tỷ lệ thuận với trọng lượng cơ thể.

### 5.7.3. Cơ chế tác động

Thụ thể tác động chính của cồn là GABA<sub>A</sub>, gây ra những tác động ức chế như an thần, buồn ngủ, mê man, tương tự tác động của thuốc ngủ benzodiazepine. Bên cạnh chủ vận thụ thể GABA, cồn cũng có tác dụng ức chế thụ thể của glutamate như NMDA và kainate. Ngoài ra, cồn cũng làm gia tăng dopamine trực tiếp và gián tiếp thông qua việc phóng thích  $\beta$ -endorphin (một opioid nội sinh) và kích hoạt thụ thể  $\mu$ , tạo nên khoái cảm.

Bên cạnh đó, thụ thể nicotinic của acetylcholine cũng nhạy cảm với tác dụng của cồn. Tác động cấp tính của cồn gia tăng phóng thích acetylcholine ở vùng não VTA, dẫn đến gia tăng dopamine trong vùng nhân não. Tác động của cồn lên thụ thể này có thể liên quan đến mối liên hệ giữa nicotine trong thuốc lá và cồn; một số nghiên cứu nhận thấy nicotine có thể làm tăng ngưỡng sử dụng cồn trên súc vật thử nghiệm. Cồn cũng kích hoạt thụ thể CB<sub>1</sub> (thụ thể cannabinoid) dẫn đến ảnh hưởng tác động của dopamine, GABA, glutamate và đường dẫn truyền khoái cảm của não bộ.

#### 5.7.4. Đường sử dụng và tác dụng

Rượu được phân loại vào nhóm ức chế thần kinh trung ương (CNS) nhưng có những tác động phức tạp lên nhiều chất dẫn truyền thần kinh, tác động quan trọng nhất là kích thích GABA và ức chế glutamate. Tác động của rượu rất khác nhau phụ thuộc nhiều yếu tố như cân nặng (càng cao càng ít ảnh hưởng), giới (nữ bị ảnh hưởng nhiều hơn), gen, tốc độ tiêu thụ (uống nhanh dẫn đến nồng độ cao hơn), sự hiện diện thức ăn trong dạ dày (làm chậm hấp thu), dung nạp (càng uống nhiều, dung nạp càng nhiều và chuyển hóa càng nhanh).

Nồng độ cồn phân bố trong cơ thể ở máu tương đương với thần kinh trung ương. Ở mức độ tế bào, cồn là chất ức chế, tương tự như chất gây vô cảm. Ở nồng độ thấp, cồn chủ yếu ức chế các neuron gây ức chế, dẫn đến kích thích hành vi. Với nồng độ cao hơn, cồn ảnh hưởng đến trí nhớ và thay đổi tâm trạng. Với một số người có thể xuất hiện cảm giác phê sương và ảo giác, nhưng số khác cảm thấy khó chịu dù chỉ với một lượng nhỏ. Với tất cả đối tượng, cồn chủ yếu gây tác dụng ức chế/ an thần khi dùng liều cao.

**Bảng 11.** Tác động của cồn theo nồng độ trong máu

<i>Nồng độ cồn trong máu (mg/dL)</i>	<i>Triệu chứng</i>
< 25	Cảm thấy ấm và hạnh phúc, nói nhiều
25 – 50	Phê sương, lỏng cứng tay chân, khả năng kiểm soát và phán xét suy giảm nhẹ
50 – 100	Suy giảm cảm nhận, chậm phản ứng, giảm phản xạ, mất điều hòa, định hướng sai lệch
100 – 250	Rối loạn tiền đình và tiểu não (mất điều hòa, nhìn đôi, giật nhãn cầu, giảm thị lực, nói lắp), dễ thay đổi cảm xúc, lú lẫn, đờ đẫn, nôn và buồn nôn
250 – 400	Đờ đẫn hoặc hôn mê, ít đáp ứng với kích thích, không kiểm soát được hoạt động, ức chế hô hấp
> 400	Tê liệt hô hấp, mất phản xạ bảo vệ, hạ thân nhiệt, tử vong

Ngộ độc và quá liều thức uống có cồn được mô tả bắt đầu bằng cảm giác phấn khích, phê sương, sau đó là đờ đẫn, ngủ và có thể tiến triển thành hôn mê, tử vong. Theo DSM-5, tiêu chuẩn được xem ngộ độc rượu là có sự hiện diện những thay đổi về tâm lý hay hành vi nghiêm trọng trên lâm sàng kèm một hay nhiều triệu chứng sau: (1) nói lắp, (2) mất điều hòa vận động, (3) dáng đi không vững, (4) giật nhãn cầu, (5) suy giảm khả năng chú ý hay ghi nhớ, (6) đờ đẫn hoặc hôn mê.

Mức độ và thời gian diễn ra ngộ độc tùy vào lượng dùng và tốc độ tiêu thụ và những yếu tố khác đã đề cập ở trên. Đối tượng dung nạp rượu bia nhiều có thể vẫn tỉnh táo với nồng độ cồn trong máu 150mg/dL, trong khi những người không dung nạp có thể biểu hiện ngộ độc với mức 100 – 200mg/dL. Thậm chí có ghi nhận những trường hợp người nghiện rượu nặng vẫn sống sót khi nồng độ cồn trong máu đến 1500mg/dL.

#### 5.7.5. Hội chứng cai

Hội chứng cai rượu được chia làm ba loại chính:

1. Tăng hoạt động tự phát: gồm run, đổ mồ hôi, tim nhanh, buồn nôn, nôn, lo lắng và kích động. Những triệu chứng này thường xuất hiện trong vài giờ sau khi uống cuối cùng và đạt đỉnh trong vòng 24 – 48 giờ.
2. Kích thích thần kinh: bao gồm co giật, chủ yếu xảy ra trong vòng 12 – 48 giờ khi ngừng thuốc.
3. Cuồng sáng rượu cấp: bao gồm lú lẫn, suy giảm nhận thức, ảo giác (ảo thị, ảo giác xúc giác, thỉnh thoảng ảo thanh) đi kèm với tăng hoạt động tự phát nghiêm trọng; thường xảy ra 48 – 72 giờ sau khi



uống ly cuối cùng.

Theo DSM-5, tiêu chuẩn cho hội chứng cai rượu bao gồm có sự hiện diện của hai trong số tám triệu chứng sau khi ngừng sử dụng thức uống có cồn: (1) tăng hoạt động tự phát (đổ mồ hôi hay tim nhanh), (2) run, (3) mất ngủ, (4) buồn nôn và nôn, (5) ảo ảnh hay ảo giác thoáng qua (ảo thị, ảo giác xúc giác, ảo thanh), (6) kích động tâm thần, (7) lo lắng và (8) cơn co cứng-co giật toàn thân.

Một số trường hợp cũng gặp các triệu chứng khó chịu tương tự nghiện rượu nặng nhưng không phải hội chứng cai rượu, gọi là “alcohol hangover”. Các triệu chứng bao gồm nhức đầu, mệt mỏi, khó tập trung, khát nước, hoa mắt, buồn nôn, suy giảm nhận thức và thay đổi tâm trạng. Bệnh sinh của hội chứng này vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng có thể liên quan đến gen.

### **5.7.6. Biến chứng liên quan**

Mối liên hệ giữa cồn và tử vong được biểu thị bằng đường cong chữ J, khi tiêu thụ cồn một lượng vừa phải (1-2 ly tiêu chuẩn/ngày với nữ và 2-4 ly tiêu chuẩn/ngày với nam) liên quan đến giảm tử vong so với tiêu thụ lượng cao hơn hay ngưng uống. Có rất nhiều lợi ích tiềm ẩn khi tiêu thụ cồn lượng vừa phải, bao gồm giảm nguy cơ bệnh tim, bệnh mạch máu não, bệnh thận và đái tháo đường. Tuy nhiên, vẫn có những nguy hại nghiêm trọng đến sức khỏe, như người nghiện rượu có tỷ lệ cao về bệnh tật và tử vong hơn so với đối tượng khác. Nguyên nhân phổ biến gây chết sớm ở người nghiện rượu bao gồm xơ gan, ung thư đường tiêu hóa và hô hấp, tai nạn, tự tử và bệnh tim thiếu máu cục bộ.

- Biến chứng hô hấp: Hầu hết các biến chứng hô hấp thường thấy ở đối tượng rối loạn sử dụng rượu bia và có hút thuốc lá. Ung thư phổi thường gặp nhất ở người nghiện rượu, dù tiêu thụ thức uống có cồn không làm tăng nguy cơ ung thư phổi ở những đối tượng không hút thuốc lá. Bệnh nhân vừa uống rượu và hút thuốc cũng có nguy cơ cao bị COPD. Đối tượng uống rượu đến mức say xỉn có nguy cơ cao bị viêm phổi do hít phải vật lạ (thường dịch tiêu hóa). Cuối cùng, người nghiện rượu kèm tình trạng vô gia cư và bị giam giữ có nguy cơ cao mắc lao, chủ yếu lao đề kháng thuốc.

- Biến chứng tim mạch: Có mối liên hệ giữa tăng huyết áp và tiêu thụ cồn quá mức. Uống thức uống có cồn cũng làm cho bệnh tăng huyết áp khó điều trị và khó tuân thủ thuốc. Cồn cũng làm tăng nguy cơ đột quỵ, một phần vì tác động lên huyết áp, mặc dù nguy cơ cao đột quỵ ở những người uống quá mức lại độc lập với huyết áp; thậm chí tiêu thụ lượng cồn vừa phải có thể làm tăng nguy cơ đột quỵ. Tuy nhiên, trên bệnh nhân nam tăng huyết áp, tiêu thụ cồn vừa phải lại làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, nhưng không làm giảm nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hay tử vong do tim mạch. Tiêu thụ cồn cũng liên quan đến bệnh rung nhĩ, chủ yếu ở nam, thậm chí với lượng vừa phải. Các báo cáo cũng ghi nhận về bệnh lý phì đại cơ tim ở người nghiện rượu, nhưng phân tích nghiên cứu Framingham cho thấy không có mối liên hệ giữa suy tim và lượng cồn tiêu thụ.

- Biến chứng tiêu hóa: Cồn ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa từ miệng-hầu đến trực tràng. Những người nghiện rượu thường vệ sinh răng miệng kém nên dẫn đến bệnh về răng lợi, có nguy cơ nhiễm trùng máu thứ phát. Tại ruột non, sự hấp thu bị ảnh hưởng, dẫn đến hấp thu kém các vitamin và bị tiêu chảy. Cồn cũng làm giảm áp lực của cơ thắt thực quản dưới và làm tăng nguy cơ viêm thực quản do trào ngược, thậm chí tiêu thụ lượng cồn nhiều có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư thực quản tế bào vảy. Đối tượng hay nôn do ngộ độc cồn có nguy cơ bị hội chứng Mallory-Weiss (vết rách dạ dày-thực quản). Cồn cũng dẫn đến dự thay đổi trên lớp niêm mạc và gây viêm dạ dày, làm tăng nguy cơ loét dạ dày. Tiêu thụ lượng cồn nhiều hơn hai ly tiêu chuẩn/ngày có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư ruột già. Viêm tụy do rượu xảy ra với tỷ lệ mắc khác nhau tùy theo dân số và gen nguy cơ; với đối tượng này, tiếp tục uống rượu bia có thể dẫn đến viêm tụy mạn tính kèm nhiều biến chứng nội tiết (tăng đường huyết) và ngoại tiết (kém hấp thu, phân có mỡ). Các bệnh gan do rượu liên quan

nhieu đến lượng và thời gian tiêu thụ. Gan nhiễm mỡ là tác động sớm của cồn lên gan, có thể xảy ra khi uống thức uống có cồn ở mức vừa phải, thông thường không biểu hiện triệu chứng và có thể thấy gan to, tăng enzym gan (AST, ALT); nếu tiếp tục uống có thể dẫn đến viêm gan do rượu với nhiều biểu hiện và biến chứng, thậm chí dẫn đến xơ gan, ung thư gan.

- Biến chứng trên thận và điện giải: Bất thường về điện giải (hạ kali huyết, hạ magie huyết, hạ phosphate huyết) thường xảy ra ở bệnh nhân nghiện rượu, hầu hết là do dinh dưỡng kém nhưng cũng có thể do rối loạn cầu thận. Hạ natri huyết có thể xảy ra trên đối tượng uống một lượng lớn bia nhưng ăn ít, còn gọi là hội chứng thèm uống bia (beer potomania). Nhiễm acid thể ceton do rượu là biến chứng không phổ biến trên người nghiện rượu khi nôn mửa kéo dài kèm chán ăn; cơ chế bệnh sinh là do sản phẩm chuyển hóa của cồn gồm acetaldehyde và acetate thúc đẩy gan tạo ra các thể ceton acid như beta-hydroxybutyrate và acetoacetate. Trong nền xơ gan kèm suy gan, hội chứng gan thận có thể xảy ra và thận bị suy giảm do dẫn mạch ở nội tạng và co mạch máu đến thận.

- Biến chứng thần kinh: Bệnh não Wernicke cũng như hội chứng Korsakoff xảy ra do thiếu hụt vitamin B1. Một số bệnh nhân có thể hồi phục sau vài tháng khi ngưng rượu và điều trị kịp thời, nhưng cũng có nhiều trường hợp tổn thương vĩnh viễn. Bệnh gan não có thể xảy ra trên nền suy gan do gan không thể chuyển hóa ammoniac và GABA, sản phẩm sinh ra do vi khuẩn đường ruột, dẫn đến lú lẫn, mất định hướng và hôn mê. Ngoài ra, các bệnh lý khác có thể gặp khi tiêu thụ thức uống có cồn như thoái hóa tiểu não, bệnh thần kinh ngoại biên, co giật do hội chứng cai rượu, thường do dinh dưỡng kém và thiếu hụt các vitamin nhóm B.

- Biến chứng cơ xương: Rối loạn tiêu thụ cồn liên quan đến gia tăng nguy cơ chấn thương nặng. Hoại tử đầu xương đùi có liên quan nhưng không rõ nguyên nhân. Cồn cũng ảnh hưởng đến chuyển hóa xương, làm tăng nguy cơ loãng xương ở nam nghiện rượu, trong khi với lượng vừa phải lại cải thiện mật độ xương ở nữ giới. Bệnh cơ và tiêu cơ vân do rượu thường xảy ra với người nghiện rượu có tiền sử bị chấn thương, với biểu hiện đau và nhạy cảm ở nhiều nhóm cơ. Cơ chế bệnh sinh chưa rõ nhưng thấy có hạ phosphate huyết ở nhiều trường hợp. Bệnh gout cũng liên quan đến thức uống có cồn, đặc biệt là bia.

- Biến chứng tâm thần: Rối loạn sử dụng thức uống có cồn xảy ra phổ biến ở đối tượng có bệnh tâm thần mãn tính, đặc biệt như trầm cảm và lo âu. Bệnh nhân nghiện rượu có thể trải qua ảo giác khi có hội chứng cai, nhưng cũng có thể gặp khi uống rượu, còn gọi là hư giác nghiện rượu.

- Biến chứng khác: Tiêu thụ thức uống có cồn, thậm chí mức vừa phải, có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư vú. Thậm chí uống lượng ít cũng dẫn đến tử vong cao khi bị ung thư hầu họng, ung thư thực quản và ung thư vú. Bất thường về huyết học cũng liên quan đến tác dụng gây độc của cồn tại ruột (hấp thu kém các vitamin và chất dinh dưỡng). Suy tuyến sinh dục do cồn dẫn đến giảm libido và bất lực. Các rối loạn trên da cũng xảy ra ở người nghiện rượu, bao gồm tăng nguy cơ ung thư da, chứng mặt đỏ, bệnh porphyria cutanea tarda (một loại rối loạn chuyển hóa porphyrin).

- Phụ nữ mang thai: tiêu thụ cồn trong thai kỳ có thể dẫn đến dị tật bẩm sinh (đặc biệt ở vùng mặt), thai nhẹ cân, suy giảm nhận thức chậm phát triển. Nguy cơ bất thường không nghiêm trọng (chẳng hạn như thai nhẹ cân) khi uống một ly tiêu chuẩn mỗi ngày, và nguy cơ sẽ gia tăng khi lượng tiêu thụ càng tăng.

## **5.8. Các chất bay hơi**

### **5.8.1. Nguồn gốc**

Các chất bay hơi được sử dụng chủ yếu bằng cách hít. Các chất này được phân làm ba loại chính: chất hữu cơ bay hơi, chất gây vô cảm bay hơi và các nitrite.

**Bảng 12.** Các chất bay hơi bị lạm dụng

<i>Phân loại</i>	<i>Chất bay hơi</i>	<i>Xuất xứ</i>
Dung môi hữu cơ bay hơi	<i>Hydrocarbon vòng thơm</i> Toluene, Benzene Xylene Naphthalene, Paradichlorbenzene	Keo con chó, keo dán giấy, sơn móng tay, xăng, dung môi pha sơn,... Long não, băng phiến
	<i>Các alkane</i> Butane, propane Isopropane, hexane	Gas hột quẹt, bình gas, bếp/ lò nướng,... Sơn xịt, xăng, gas đẩy trong bình xịt tóc,...
	<i>Hydrocarbon có chứa chlor</i> Ethyl chloride, Methyl chloroform, Trichloroethylene, Methylene chloride	Dung môi tẩy rửa, dung môi lau chùi thiết bị, xăng, chất tẩy dầu mỡ,...
	<i>Các ceton</i> Aceton, Methyl ethyl ceton, Methyl butyl ceton	Nước tẩy sơn móng tay, keo dán giấy, sơn véc-ni, sơn mài, nước tẩy sơn
	<i>Các fluorocarbon</i> CFC, Chlorofluorocarbon, Freon	Khí đẩy trong các bình xịt, chất vệ sinh đồ điện tử, bình chữa cháy, sơn xịt, tủ đông,...
	Chất gây vô cảm bay hơi	Nitơ oxid (dinitơ oxid hay “khí cười”) Ether, Halothane, Enflurane, Propofol
Các nitrite	Amyl nitrite, Butyl nitrite Cyclohexyl nitrite	Thuốc trị đau thắt ngực, nước hoa “kích dục” Chất khử mùi phòng

Các chất hữu cơ bay hơi có thể được tìm thấy trong nguyên liệu đốt (xăng, dầu,...), dung môi (rửa móng tay, pha sơn,...), chất tẩy rửa lau chùi vật dụng, khí dung (sơn xịt, keo xịt tóc) và các thiết bị làm đông lạnh. Các hợp chất hữu cơ này có thể chia làm 5 nhóm dựa vào cấu trúc hóa học, bao gồm các hydrocarbon vòng thơm, các alkane, hydrocarbon có chứa chlor, các ceton và các fluorocarbon.

Các chất gây vô cảm bay hơi bao gồm nitơ oxid (còn gọi là “khí cười”, tìm thấy trong khí đẩy của bình xịt kem tươi) và các khí gây mê như ether, halothane, enflurane và propofol.

Các nitrite bao gồm amyl, butyl, cyclohexyl và isobutyl nitrite. Đây là những chất lỏng dễ bay hơi, có màu vàng và mùi trái cây. Amyl nitrite ban đầu là thuốc điều trị bệnh tim đau thắt ngực và được đóng gói trong lọ thủy tinh nhỏ, mỗi khi sử dụng thì mở nắp và hít hơi; khi mở nắp sẽ nghe tiếng “pop” nên còn gọi là “popper”. Amyl, butyl và isobutyl nitrite được bán hợp pháp ở Mỹ trong chai lọ nhỏ và đôi khi cũng được gọi là “popper”. Các chất này cũng được rao bán trên Internet và đôi lúc được dán mác là “chất khử mùi phòng” hay “chất lau đầu từ cho máy đọc băng từ”. Cyclohexyl nitrite cũng được tìm thấy trong các chất khử mùi phòng. Các nitrite thường được sử dụng ở các bar hay hộp đêm (nightclub) nên còn gọi là “thuốc hộp đêm” cùng với ecstasy, ketamine, gamma-hydroxybutyrate (GHB) và những ma túy khác.

### 5.8.2. Dược động học

Đối tượng lạm dụng các chất bay hơi thường sử dụng ba dạng gồm dạng khí, dạng hơi và dạng khí dung. Cả ba dạng này có những đặc điểm hấp thu khác nhau và cách sử dụng cũng khác biệt (hít khí qua bong bóng, hít hơi từ chất lỏng trong túi nylon hoặc miếng vải tẩm). Trong trường hợp lạm dụng chất dạng khí dung như sơn xịt, chất mà đối tượng hay hít là khí đẩy (ví dụ như butane) thoát ra từ

bình xịt theo áp suất.

Khí và hơi vào sâu trong phổi nhanh và vì tính thân dầu nên hấp thu và phân bố nhanh vào máu động mạch. Với các chất hữu cơ bay hơi, áp suất riêng phần khi hít vào thường cao và biến động theo thời gian khi đối tượng hít từng hơi từ bong bóng hay từ túi nilon, khăn tắm bão hòa chất lỏng. Do nồng độ cao có trong khí hít vào, tác động lên não bộ dường như tức thời. Trong khi đó với các chất gây vô cảm, các yếu tố chính quyết định lên não bộ gồm nồng độ trong khí hít vào, tốc độ thông khí của phổi, dòng máu chảy qua phổi và lượng mỡ trong cơ thể. Vì hoạt động thể chất làm tăng cung lượng tim, dường như phân bố vào trong não của các chất hít cao hơn ở những người đang hoạt động so với đang nghỉ ngơi. Các chất này dễ dàng qua nhau thai và có thể gây ảnh hưởng đến thai nhi.

Ngược lại, các khí dung lại có đặc điểm khác với các chất là khí và hơi. Các khí đẩy thông thường ở dạng khí hay dạng hơi. Một số cấu phần của các sản phẩm dạng khí dung lại là các hạt chất lỏng nhỏ nên khi hít vào thì tốc độ và tác động khi hấp thu phụ thuộc vào kích thước tiểu phân. Các khí đẩy và thành phần dạng khí dung dường như có tác dụng tức thì, và người hít nhanh chóng bị choáng và tê ngã, gây nguy hiểm cho bản thân họ và người khác.

Đối tượng sử dụng cũng có khả năng hít lượng cao hơn liều gây chết, chẳng hạn trong trường hợp bất tỉnh nhưng vẫn tiếp xúc với chất bay hơi. Các chất khí hơi được thải trừ nhanh khi không còn tiếp xúc trong khí thở. Hầu hết các chất bay hơi được thải trừ chủ yếu qua hơi thở. Những chất khó hòa tan trong máu và não (ví dụ như trichloroethane) sẽ thải trừ nhanh hơn các chất hòa tan tốt (ví dụ như toluene). Hầu hết các khí và hơi bị lạm dụng được chuyển hóa một phần, nhưng chuyển hóa cũng có vai trò lớn trong việc xác định độc tính trên gan hơn là trên thần kinh trung ương. Một yếu tố quan trọng khác cũng ảnh hưởng đến phục hồi là thời gian tiếp xúc với chất. Đối tượng hít trong một vài giờ có thể tích lũy chất đáng kể ở cơ, da và mô mỡ; người béo phì có thể hồi phục chậm hơn.

Ngộ độc các chất khí và hơi xảy ra trong thời gian ngắn hơn so với ma túy khác. Trừ khi bất tỉnh nặng, đối tượng sử dụng thông thường không phải nhập viện vì họ thường hồi phục trước khi đến cơ sở y tế.

### **5.8.3. Cơ chế tác động**

Cơ chế tác động lên thần kinh của các khí và hơi vẫn chưa được hiểu rõ. Khi hít vào, các chất này nhanh chóng vào não bộ và phân bố đến các lớp màng chứa lipid trong thần kinh trung ương. Dù có giả thiết rằng các chất khí và hơi phá vỡ chức năng bình thường của hệ thần kinh, nhưng không rõ cụ thể cơ quan nào bị ảnh hưởng và cơ chế phá vỡ như thế nào. Vì những đặc tính của dung môi bay hơi tương tự như cồn nên có thể cơ chế tác động lên não bộ cũng tương tự như cồn. Đã có bằng chứng ngộ độc dung môi bay hơi liên quan đến tăng cường GABA<sub>A</sub> và đối vận thụ thể NMDA của glutamate.

### **5.8.4. Đường sử dụng và tác dụng**

Các chất bay hơi chủ yếu dùng bằng cách hít. Tùy vào loại chất bay hơi sẽ có tác động và hậu quả khác nhau.

#### Chất hữu cơ bay hơi

Với các chất hữu cơ bay hơi, tác động gây ra thường giống với thức uống có cồn. Đối tượng sử dụng thường trải qua cảm giác phê sướng, sau đó thần kinh trung ương bị ức chế, thậm chí có trường hợp gặp ảo thị hoặc ảo thanh. Người sử dụng cũng có thể phản ứng thái quá hoặc kích động và thôi thúc làm những hành động thậm chí nguy hiểm, có thể dẫn đến tổn thương.

Theo DSM-5, các tiêu chuẩn để chẩn đoán một người ngộ độc chất hữu cơ bay hơi là phải có sự hiện diện những thay đổi tâm lý hay hành vi nghiêm trọng trên lâm sàng kèm hai (hay nhiều) các triệu chứng sau: (1) chóng mặt, (2) giật nhãn cầu, (3) mất phương hướng, (4) nói lắp, nói khó, (5) dáng đi

không vững, (6) ngủ lịm, (7) phản xạ bị ức chế, (8) vận động chậm, (9) run, (10) yếu cơ toàn bộ, (11) nhìn mờ hay nhìn đôi, (12) sưng sờ hay hôn mê và (13) khoái cảm. Tử vong do sử dụng các chất hữu cơ bay hơi thường không phổ biến, tuy nhiên cũng ghi nhận được các ca đột tử tại Mỹ và Úc. Cơ chế gây chết vẫn chưa được biết rõ ràng khi các ca tử vong không có dấu hiệu bất thường về mặt giải phẫu. Nhiều trường hợp đột tử có dấu hiệu do loạn nhịp tim, số khác có thể do ngừng thở hoặc do sặc. Một số ca do ngạt thở vô ý, chẳng hạn sử dụng túi nilon chứa chất mà trùm kín đầu dẫn đến bất tỉnh. Điều trị tình trạng ngộ độc thông thường là điều trị hỗ trợ và cũng không có thuốc giải độc đặc hiệu, Rửa dạ dày có thể hữu ích trong một số trường hợp nuốt dung môi.

#### Nitơ oxid và các chất gây vô cảm bay hơi khác

Tác động cấp tính của các chất gây vô cảm bay hơi bao gồm phê sương, chóng mặt, ngầy ngật, mất điều hòa và nhìn mờ. Một số đối tượng sử dụng có thể trải qua ảo giác hoặc ảo ảnh. Tiếp xúc nhiều dẫn đến mất nhận thức và ức chế hô hấp.

Tác hại chính khi lạm dụng chất gây vô cảm bay hơi là giảm oxy máu và ngạt vì hít phải nồng độ cao các khí này. Có rất nhiều báo cáo về các trường hợp tử vong do sử dụng các chất trên, bao gồm nitơ oxid và các chất gây vô cảm khác (nhân viên bệnh viện, tạp vụ thực phẩm). Chỉ sử dụng nitơ oxid thường không dẫn đến hôn mê sâu, nhưng các chất gây vô cảm khác có thể dẫn đến ức chế hô hấp nặng và tử vong; cần lưu ý rằng cửa sổ trị liệu giữa tác dụng gây mê và tử vong khá hẹp. Tuy nhiên, các báo cáo tử vong liên quan đến lạm dụng chất gây vô cảm bay hơi chỉ là con số nhỏ so với các chất hữu cơ bay hơi.

#### Các nitrite

Các chất nitrite có thể gây dẫn mạch máu và dẫn cơ trơn. Đối tượng sử dụng nitrite có cảm giác “rush”, nghĩa là cảm thấy ấm áp và choáng váng. Cảm giác này thường đi kèm với cảm giác loại bỏ được những ức chế, vui vẻ và khoái cảm tốt độ, đặc biệt trong khi quan hệ tình dục. Một số có thể trải qua triệu chứng như đau và rối loạn thị giác.

Các nitrite có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức và thậm chí ngất xỉu. Tuy nhiên, biến chứng nghiêm trọng nhất là methemoglobin máu (chứng xanh tím trên da), có thể dẫn đến tử vong trong một số trường hợp. Biến chứng này có thể khắc phục bằng xanh methylene tiêm tĩnh mạch.

#### **5.8.5. Hội chứng cai**

##### Chất hữu cơ bay hơi

Việc sử dụng thường xuyên có thể dẫn đến tình trạng dung nạp tác dụng của các chất hữu cơ bay hơi theo thời gian. Một số có thể trải qua các triệu chứng khó chịu khi ngưng sử dụng. Trong một nghiên cứu trên đối tượng hít thường xuyên toluene và khí ga chứa butane, hội chứng cai gồm các triệu chứng mất ngủ, kích động, buồn nôn, đổ mồ hôi và run nhiều. Một nghiên cứu khác trên tất cả đối tượng sử dụng các chất hít (không phân loại nhóm) lại báo cáo các triệu chứng phổ biến bao gồm ngủ nhiều, mệt mỏi và buồn nôn. DSM-5 không ghi nhận hội chứng cai với các chất hữu cơ bay hơi.

##### Nitơ oxid và các chất gây vô cảm bay hơi khác

Đối tượng sử dụng chất gây vô cảm bay hơi thường xuyên sẽ bị dung nạp các tác dụng theo thời gian. Dù không có hội chứng cai rõ ràng nhưng một số đối tượng trải qua cảm giác thèm nhớ chất. Trong một nghiên cứu (đã đề cập ở phần chất hữu cơ bay hơi) trên tất cả đối tượng hít các chất thì triệu chứng phổ biến nhất bao gồm ngủ nhiều, mệt mỏi và buồn nôn.

##### Các nitrite

Tiếp xúc thường xuyên với các nitrite có thể dẫn đến tình trạng dung nạp trong vòng vài ngày. Không có báo cáo hội chứng cai khi ngừng sử dụng chất.

### 5.7.6. *Biến chứng liên quan*

#### Chất hữu cơ bay hơi

Các biến chứng nghiêm trọng và kéo dài thường không phổ biến. Hầu hết các thông tin ghi nhận được là từ các báo cáo ca hay báo cáo loạt ca nhỏ lẻ. Biến chứng nghiêm trọng chủ yếu là bệnh lý trên não bộ.

- Biến chứng trên da: Đối tượng hít có thể bị viêm da quanh miệng khi tiếp xúc các chất này, khi xuất hiện các chấm đỏ và sưng viêm quanh miệng và mũi. Các đối tượng này cũng có nguy cơ bị bỏng do lửa và do lạnh khi sử dụng các khí đẩy hoặc khí dung.

- Biến chứng hô hấp: Tiếp xúc các chất hữu cơ bay hơi liên quan đến suy giảm chức năng phổi trên đối tượng hen suyễn. Ngoài ra, rất nhiều nghiên cứu về việc tiếp xúc dung môi do nghề nghiệp cũng chỉ ra mối liên hệ với bất thường hô hấp bao gồm thở khò khè và các triệu chứng liên quan đến hen suyễn. Cũng có một báo cáo ghi nhận trường hợp viêm phổi tăng bạch cầu ái toan cấp tính sau khi hít trichloroethane có chủ ý.

- Biến chứng tim mạch: Hít các chất hữu cơ có thể dẫn đến loạn nhịp thất và đột tử, trong đó các catecholamine nội sinh có thể có vai trò liên quan. Loạn nhịp thất được ghi nhận sau khi lạm dụng ga hốt quẹt (butane), bình xịt phòng (butane và isobutane) và hít keo. Ngoài ra, cũng ghi nhận một báo cáo về tình trạng nhịp nhanh thất ở trẻ vô tình tiếp xúc với khí đẩy không phải fluorocarbon trong bình xịt khử mùi (isobutane, butane và propane) và các báo cáo ca về bệnh cơ tim liên quan đến hít dung môi hữu cơ bay hơi.

- Biến chứng tiêu hóa: Một báo cáo loạt ca về các trường hợp nhập viện do “các biến cố liên quan đến hít mùi sơn” ghi nhận 6/25 ca có biểu hiện bất thường tiêu hóa gồm đau bụng, buồn nôn và nôn. Ngoài ra, nhiều báo cáo cũng cho thấy tình trạng độc gan liên quan đến tiếp xúc nghề nghiệp các chất hydrocarbon chlor hóa và hydrochlorofluorocarbon.

- Biến chứng trên thận và điện giải: Tiếp xúc với toluene (trên đối tượng hít keo và mùi sơn) liên quan đến hội chứng Fanconi và nhiễm toan ở ống lượn xa của thận, dẫn đến hạ kali, calci, phosphate huyết và nhiễm toan chuyển hóa tăng chlor huyết. Các đối tượng này thường biểu hiện tình trạng yếu mệt toàn cơ thể rất nhiều. Nhiều báo cáo cũng ghi nhận suy thận cấp liên quan đến sử dụng toluene, tuy nhiên, một nghiên cứu khác trên đối tượng công nhân không thấy bằng chứng độc thận khi tiếp xúc toluene mức độ trung bình.

- Biến chứng trên hệ tạo máu: Tiếp xúc benzene do nghề nghiệp liên quan đến thiếu máu bất sản, và cũng có một báo cáo ca thiếu máu bất sản liên quan đến hít keo. Tiếp xúc benzene cũng liên quan đến nhiều loại ung thư máu, bao gồm bệnh bạch cầu, u lympho và hội chứng loạn sản tủy.

- Biến chứng cơ-xương: Biến chứng lâu dài nghiêm trọng nhất liên quan đến các chất hữu cơ là di chứng thần kinh. Trong giai đoạn cấp, đối tượng sử dụng có thể biểu hiện nhiều triệu chứng suy giảm ý thức và vận động, bao gồm mất điều hòa, run, múa vờn, run giật cơ, giật nhãn cầu, mê sảng và bệnh lý não bộ. Các vấn đề trên có thể được giải quyết khi loại bỏ chất ra khỏi cơ thể. Tuy nhiên, một số người sử dụng thường xuyên có thể không hồi phục được, bao gồm suy giảm nhận thức (lãnh cảm, suy giảm trí nhớ và tập trung chú ý), bệnh thần kinh ngoại vi và mất điều hòa do tổn thương tiểu não. Trong số đối tượng hít xăng, một số biến chứng trên xảy ra do độc tính của chì trong xăng. Tuy nhiên, với đối tượng hít các chất hữu cơ khác, các rối loạn suy giảm chức năng có thể xảy ra cả cấp tính và mạn tính. Một báo cáo loạt ca năm 1981 có mô tả 19 trẻ em từ 8-14 tuổi nhập viện vì bệnh não bộ do hít chất hữu cơ bay hơi, biểu hiện qua những triệu chứng như hôn mê, mất điều hòa, co giật, rối loạn hành vi và nhìn đôi, một trường hợp trong đó mất điều hòa do tổn thương tiểu não kéo dài. Một số triệu chứng suy giảm này có vẻ liên quan đến thay đổi chất trắng trong não bộ khi chụp MRI. Bệnh

não bộ thông thường được giải quyết khi ngừng sử dụng chất, nhưng một số đối tượng có thể bị tổn thương kéo dài, đặc biệt với những người gặp triệu chứng suy giảm nghiêm trọng khi hít xăng có chì.

- Biến chứng tâm thần: Bệnh não bộ trên đối tượng hít các chất hữu cơ có thể bị nhầm lẫn với rối loạn tâm thần nguyên phát, chẳng hạn như trầm cảm. Mặc dù chưa có mối liên hệ nhân quả, các đối tượng hít chất bay hơi có tần suất cao mắc các rối loạn tâm lý đồng diễn.

#### Nitơ oxid và các chất gây vô cảm bay hơi khác

- Biến chứng hô hấp: Các chất gây vô cảm bay hơi không gây độc trên phổi, nhưng có thể dẫn đến thiếu oxy máu do hít phải lượng lớn khí không có/ thiếu oxy.
- Biến chứng tim mạch: Nitơ oxid và các chất gây vô cảm khác có thể ức chế chức năng cơ tim và đã có một báo cáo về trường hợp trụy tim mạch liên quan đến các chất này trong trị liệu. Một số báo cáo khác cũng chỉ ra nhồi máu cơ tim cấp liên quan đến enflurane và isoflurane. Điều này vẫn có thể xảy ra khi sử dụng các chất trên như ma túy và một số ca tử vong liên quan đến các chất gây vô cảm đều do những biến chứng trên tim mạch.
- Biến chứng tiêu hóa: Các báo cáo ca cũng chỉ ra những trường hợp độc trên gan (một ca tử vong) liên quan đến sử dụng halothane bất hợp pháp của nhân viên tại bệnh viện.
- Biến chứng trên hệ tạo máu: Nitơ oxid oxy hóa vĩnh viễn ion cobalt trong vitamin B12 (cyanocobalamin), vì vậy làm bất hoạt các enzyme phụ thuộc vitamin B12, dẫn đến các triệu chứng điển hình do thiếu vitamin này, bao gồm thiếu máu hồng cầu to.
- Biến chứng trên thần kinh-cơ: Khi nitơ oxid gây thiếu vitamin B12 biểu hiện trên lâm sàng, đối tượng sử dụng có thể biểu hiện bệnh thần kinh ngoại biên, mất điều hòa, thậm chí thay đổi cả nhận thức. Ngoài ra, có rất nhiều báo cáo về tình trạng co giật liên quan đến sử dụng enflurane (trong trị liệu).

#### Các nitrite

- Biến chứng trên mắt: Các báo cáo đã ghi nhận độc tính trên võng mạc liên quan đến sử dụng nitrite, có thể dẫn đến mất thị giác thoáng qua (vài tuần) hoặc kéo dài.
- Biến chứng trên da: Các báo cáo đã ghi nhận triệu chứng xanh tím đầu chi liên quan đến sử dụng butyl nitrite; biểu hiện bởi triệu chứng chuyển màu xanh xám và không cảm giác đau trên các chi, mũi, tai.
- Biến chứng hô hấp: Đối tượng sử dụng nitrite có thể bị chứng xanh tím do methemoglobin. Một trường hợp báo cáo về tình trạng viêm khí phế quản liên quan đến sử dụng nitrite.
- Biến chứng tim mạch: Tác dụng dẫn mạch của nitrite có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức và ngất xỉu. Tác động này có thể dễ xảy ra hơn khi dùng kèm với chất ức chế phosphodiesterase (sildenafil trong biệt dược Viagra).
- Biến chứng trên hệ tạo máu: Nitrite có thể dẫn đến methemoglobin. Sử dụng nitrite cũng liên quan đến thiếu máu tan huyết cấp tính, đặc biệt trên những đối tượng thiếu hụt G6PD.
- Biến chứng nhiễm trùng: Có nhiều nghiên cứu dịch tễ đã cho thấy sử dụng nitrite trên nam giới có quan hệ tình dục đồng giới hay khác giới liên quan đến nguy cơ cao mắc phải các bệnh truyền nhiễm qua đường tình dục, bao gồm HIV.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Darius A. Rastegar, Michael I. Fingerhood. *The American Society of Addiction Medicine – Handbook of Addiction Medicine*. Oxford University Press. 2016.
2. ICCE, Chương trình đào tạo Điều trị Rối loạn sử dụng Chất (UTC): Chương trình từ 1 đến 8, 2015
3. World Health Organization. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. 2004.
4. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner. *Goodman and Gilman's: the Pharmacological Basis of Therapeutics, 12<sup>th</sup> edition*. McGraw-Hill Education. 2011.
5. Richard K. Ries, David A. Fiellin, Shannon C. Miller, Richard Saitz. *The ASAM Principles of Addiction Medicine, 5<sup>th</sup> edition*. Wolters Kluwer. 2014.