

Tổng quan về opioid



Mục tiêu

Qua bài này, học viên có thể:

1. Liệt kê được các opioid nội sinh. Phân biệt opium, opiate, và opioid
2. Trình bày được phân loại opioid
3. Trình bày được tác dụng của opioid và ứng dụng thực tế.
4. Giải thích nguyên nhân của hiện tượng lệ thuộc khi sử dụng opioid.
5. Nhận biết được hội chứng cai trên bệnh nhân nghiện

Nội dung

1 Tổng quan về opioid

2 NGHIỆN VÀ LỆ THUỘC CDTP

3 Hội chứng cai

3

GIỚI THIỆU

Bạn đã từng trải qua cảm giác “phê ma túy”?

- Khi ăn món ăn ưa thích
- Khi yêu một ai đó
- Khi chơi cảm giác mạnh

...



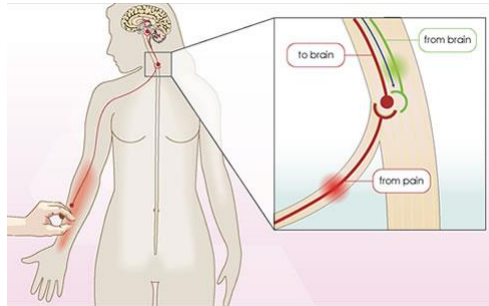
4

GIỚI THIỆU

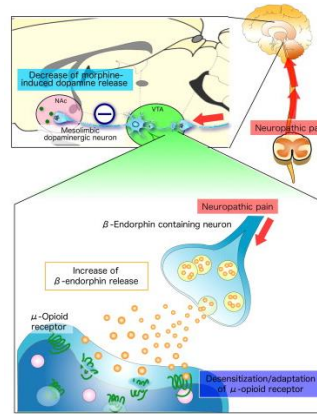
“Ma túy nội sinh”: Endorphin, enkephalin, endomorphin,...

→ Chất nội sinh được tạo ra khi đau, phấn khích, căng thẳng,...

→ Gây khoái cảm, giảm cảm giác đau



5



TRENDS in Pharmacological Sciences

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Nguồn gốc và xuất xứ

Thuật ngữ:

- + **Opium**: thuốc phiện
- + **Opiate**: dẫn chất từ thuốc phiện (tự nhiên, bán tổng hợp)
- + **Opioid**: hợp chất liên quan đến thuốc phiện (opiate + tổng hợp)



6

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Phân loại

Theo nguồn gốc:

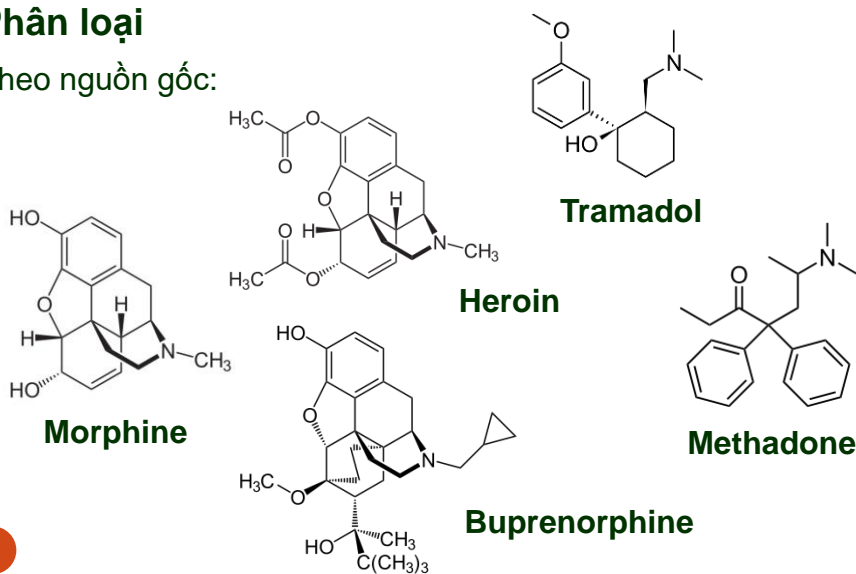
Opioid ngoại sinh			Opioid nội sinh (peptide)
Tự nhiên	Bán tổng hợp	Tổng hợp	
Morphine	Heroin	Methadone	Endorphin
Codeine	Hydromorphone	Fentanyl	Enkephalin
Thebaine	Oxycodone	Tramadol	Dynorphin
Oripavine...	Buprenorphine...	Pethidine...	Endomorphin

7

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Phân loại

Theo nguồn gốc:

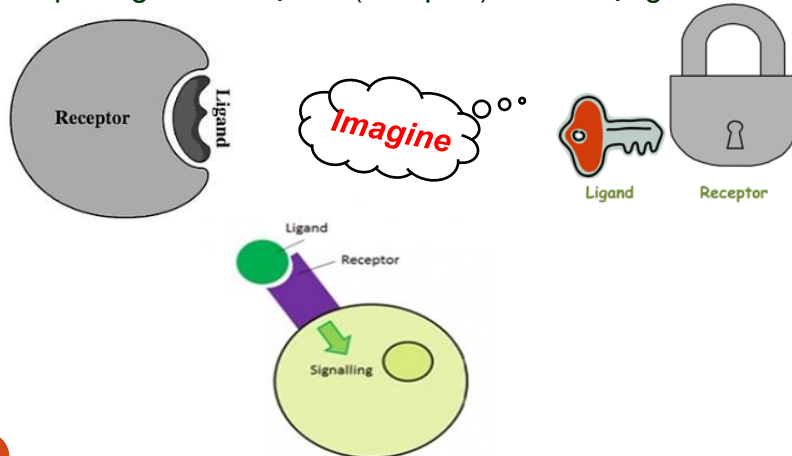


8

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Dược lực học

Các opioid gắn lên thụ thể (receptor) → tác động



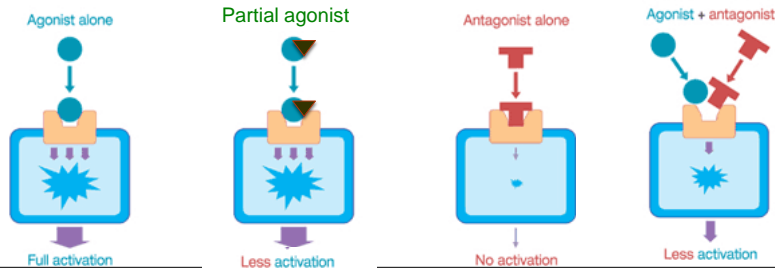
9

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Dược lực học

+ Tương tác với receptor: **đồng vận**, **bán đồng vận**, **đối vận**

Đồng vận/ chủ vận	Bán đồng vận	Đối vận	Đồng vận + Đối vận
Morphine, Heroin Codeine, Fentanyl Methadone, ...	Buprenorphine	Naloxone Naltrexone	Nalbuphine Butorphanol



10

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Dược lực học

- Tác động của opioid phụ thuộc:
 - + loại receptor
 - + ái lực với receptor
 - + tương tác với receptor
- Ái lực với receptor: Codeine < **Morphine** < **Methadone**

11

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Dược lực học

3 loại receptor chính: μ , κ , δ (muy, kappa, delta)

Thụ thể	Đáp ứng khi kích thích
μ	Giảm đau , ức chế hô hấp, co đồng tử, khoái cảm, lệ thuộc thể chất, giảm nhu động dạ dày-ruột, chậm nhịp tim
κ	Giảm đau , an thần, co đồng tử, ức chế hormon bài niệu
δ	Giảm đau , khoái cảm, lệ thuộc thể chất

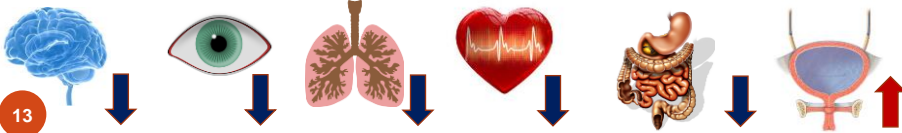
12

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Tác dụng của các CDTP

Tác dụng lên các cơ quan:

Hệ cơ quan	Tác động	Triệu chứng ngộ độc
Thần kinh trung ương	Giảm đau trung ương, an thần, gây khoái cảm	Buồn ngủ, dáng đi loạng choạng, nói khó, <i>hôn mê</i>
Mắt	Co đồng tử	Co đồng tử (<i>đinh ghim</i>)
Hô hấp	Giảm ho, ức chế TT hô hấp	Thở chậm, <i>suy hô hấp</i>
Tuần hoàn	Chậm nhịp tim, dẫn mạch	Mạch chậm, hạ huyết áp
Tiêu hóa	Giảm nhu động và tiết dịch → buồn nôn, táo bón, khô miệng	Buồn nôn, nôn
Tiết niệu	Co thắt cơ vòng bàng quang	Bí tiểu



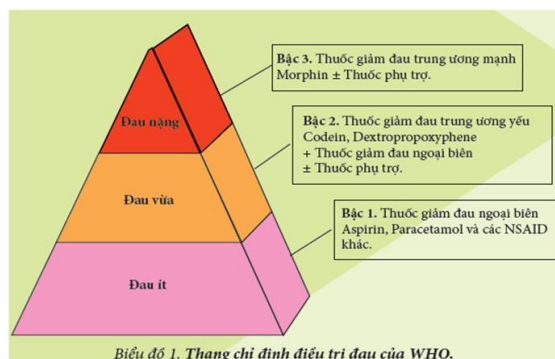
TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Tác dụng của các CDTP

Tác dụng khác:

- + Giảm thân nhiệt, giảm chuyển hóa
- + Tăng tiết mồ hôi

Ứng dụng của CDTP?



Biểu đồ 1. Thang chỉ định điều trị đau của WHO.

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Ứng dụng trong điều trị

+ Giảm đau, an thần kinh → **giảm đau** trong các trường hợp đau nặng và nhiều, **tiền mê** trong phẫu thuật

+ Giảm ho → **điều trị ho khan**

+ Giảm nhu động ruột → **cầm tiêu chảy**

Trường hợp đặc biệt:

+ Giải độc opioid: chất đối vận (naloxone,...)

+ Điều trị thay thế nghiện CDTP (methadone, buprenorphine,...)

15

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Tác dụng không mong muốn

Xảy ra ở liều ổn định, liên quan đến dược lực của thuốc:

- Trên hô hấp:Ức chế hô hấp
- Trên tiêu hóa:Khô miệng, buồn nôn, nôn, táo bón
- Trên tiết niệu:Bí tiểu
- Trên mắt:Co đồng tử
- Trên da: Mày đay, ngứa

16

TỔNG QUAN VỀ OPIOID (CDTP)

Chống chỉ định và thận trọng

Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ

Trạng thái co giật

Hen phế quản, suy hô hấp

Đau bụng không rõ nguyên nhân...

17

NGHIỆN VÀ LỆ THUỘC CDTP

Nghiện CDTP là gì?

Vì sao CDTP lại gây nghiện và khó từ bỏ?

NGHIỆN



18

NGHIỆN VÀ LỆ THUỘC CDTP

Tiêu chuẩn chẩn đoán nghiện theo ICD 10

Thỏa mãn ít nhất 3/6 tiêu chí sau (trong 12 tháng vừa qua)

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 1) Thèm muốn mãnh liệt dùng chất | → Lệ thuộc tâm lý |
| 2) Mất kiểm soát sử dụng chất | → Lệ thuộc tâm lý |
| 3) Ngừng/ ↓ liều → hội chứng cai | → Lệ thuộc cơ thể |
| 4) Liều sử dụng ngày càng tăng | → Hiện tượng dung nạp |
| 5) Xao nhãng nhiệm vụ/ sở thích khác | → Lệ thuộc tâm lý |
| 6) Biết có hại nhưng vẫn dùng | → Lệ thuộc tâm lý |

19

NGHIỆN VÀ LỆ THUỘC CDTP

Dùng thử



Khoái cảm (phê, sướng)

Quên



“Đói thuốc”

Ngưng thuốc

Sử dụng lặp lại

Lệ thuộc cơ thể
Lệ thuộc tâm lý

20

NGHIỆN VÀ LỆ THUỘC CDTP

Cơ chế lệ thuộc

Hiện tượng dung nạp và lệ thuộc cơ thể (hội chứng cai)



Ngừng hoặc giảm liều → **hội chứng cai**

21

HỘI CHỨNG CAI

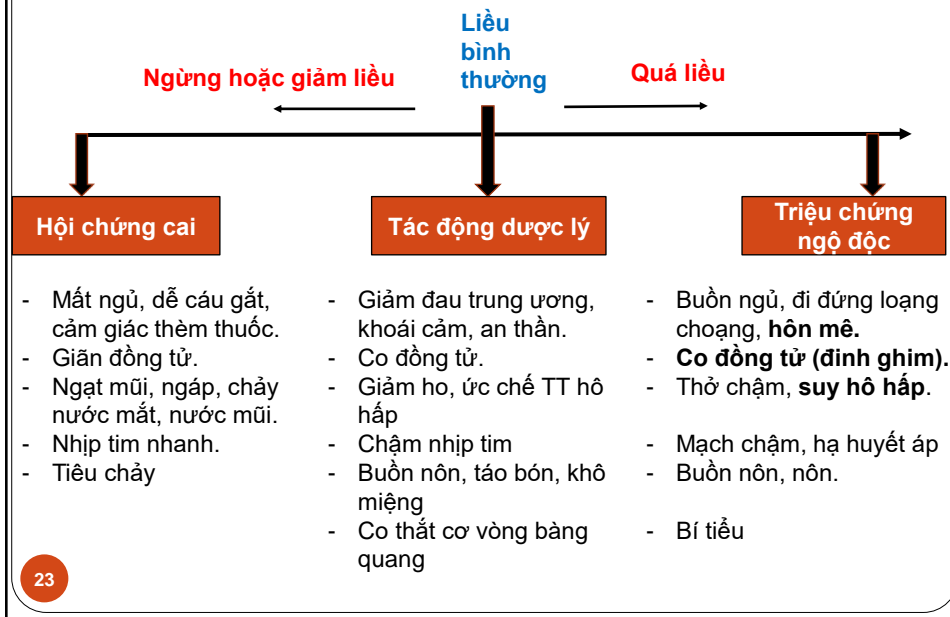
Triệu chứng xuất hiện khi nồng độ của CDTP thường xuyên sử dụng giảm trong cơ thể.

Hệ cơ quan	Tác động CDTP	Hội chứng cai
Thần kinh trung ương	Giảm đau trung ương, an thần, gây khoái cảm	Mất ngủ, lo lắng, dễ cáu gắt, cảm giác thèm chất ma túy (\pm)
Mất	Co đồng tử	Giãn đồng tử
Hô hấp	Giảm ho, ức chế TT hô hấp	Ngạt mũi, hắt hơi, ngáp, chảy nước mắt, nước mũi
Tuần hoàn	Chậm nhịp tim, dẫn mạch	Nhịp nhanh, tăng huyết áp
Tiêu hóa	Giảm nhu động và tiết dịch → buồn nôn, táo bón, khô miệng	Tiêu chảy, co cứng bụng

Ngoài ra còn triệu chứng: đau cơ hoặc chuột rút, ớn lạnh, nổi da gà, đỏ mề hôi, buồn nôn/ nôn...

22

LƯU Ý KHI SỬ DỤNG OPIOID (CDTP)



KẾT LUẬN

- Opioid (CDTP) là nhóm chất có tác dụng trên cơ thể kiểu morphine, có nguồn gốc tự nhiên, bán tổng hợp hay tổng hợp.
- 3 thụ thể chính của CDTP là μ , κ , δ . Tùy vào tương tác với receptor mà chất đó là đồng vận, bán đồng vận hay đối vận.
- Tác dụng nổi bật của CDTP là lên thần kinh trung ương, gây giảm đau mạnh, an thần và có thể gây lệ thuộc.
- Lệ thuộc cơ thể, hiện tượng dung nạp và lệ thuộc tâm lý liên quan đến tình trạng nghiện CDTP của bệnh nhân.
- Hội chứng cai xảy ra khi bệnh nhân ngưng hay giảm liều CDTP sử dụng thường xuyên. Triệu chứng thường ngược với tác dụng của CDTP lên cơ thể.

24

ĐÁNH GIÁ

1) Opioid (CDTP) nào có nguồn gốc bán tổng hợp?

- A. Morphine
- B. Codeine
- ☒ C. Heroin
- D. Methadone

25

ĐÁNH GIÁ

2) Opioid (CDTP) gắn kết với thụ thể nhưng không kích hoạt chúng, được gọi là?

- A. Đồng vận
- B. Bán đồng vận
- C. Chủ vận
- ☒ D. Đối vận

26

ĐÁNH GIÁ

3) Tác động nào sau đây KHÔNG do opioid gây ra?

- A. Ức chế hô hấp
- ☒ B. Giãn đồng tử
- C. Giảm đau trung ương
- D. Hạ huyết áp

27

ĐÁNH GIÁ

4) Triệu chứng nào sau đây là do ngộ độc opioid?

- A. Suy hô hấp
- B. Đồng tử nhỏ như đinh ghim
- C. Hôn mê
- ☒ D. Tất cả các câu trên đúng

28

ĐÁNH GIÁ

5) Triệu chứng nào sau đây xuất hiện khi có hội chứng cai (chọn nhiều câu đúng)

- ☒ A. Cảm giác thèm thuốc
- ☐ B. Táo bón
- ☒ C. Ngáp
- ☒ D. Nhịp tim nhanh
- ☐ E. Co đồng tử
- ☒ F. Ớn lạnh, nổi da gà
- ☒ G. Ngạt mũi, hắt hơi

29

Tài liệu tham khảo

1. USAID và SCMS (2013). “Bộ tài liệu đào tạo dành cho nhân viên mới thực hành cấp phát thuốc methadone”, Hà Nội.
2. Đại học Y Dược TPHCM (2014). “Tập huấn định hướng: điều trị nghiện chất dạng thuốc phiện bằng methadone”, TPHCM.
3. Trần Thị Thu Hằng (2011), “Dược lực học”, TPHCM.
4. Anupama Koneru *et al.* (2009). “Endogenous Opioids: Their Physiological Role and Receptors”, *Global Journal of Pharmacology*, 3(3): 149-153.

30

Được lý học của Methadone trong điều trị thay thế nghiện CDTP



Mục tiêu

Qua bài này, học viên có thể:

1. Trình bày được tác dụng và tác dụng không mong muốn thường gặp của methadone.
2. Giải thích được lý do methadone được lựa chọn để điều trị thay thế nghiện các chất dạng thuốc phiện?
3. Trình bày được cách dùng liều, xử trí khi bệnh nhân nôn, bệnh nhân bỏ liều methadone.
4. Trình bày được các triệu chứng khi dùng quá liều methadone.

Nội dung

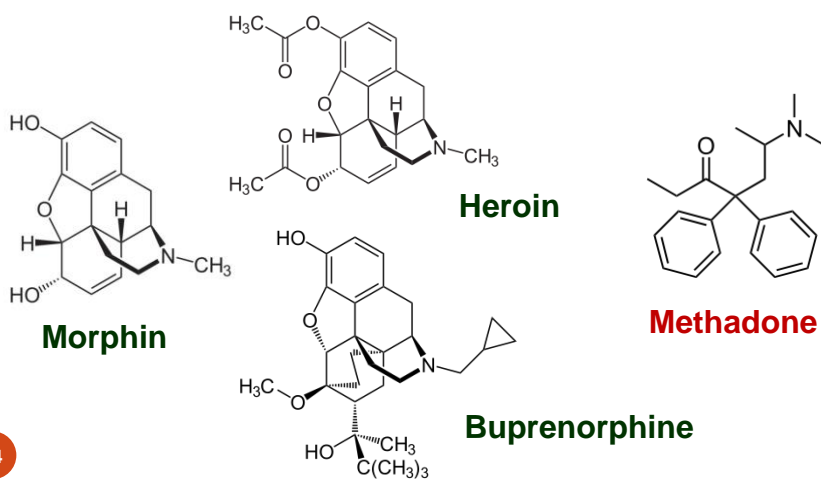
- 1 Dược lực học của methadone
- 2 Dược động học của methadone
- 3 Methadone và tác dụng không mong muốn

33

Giới thiệu

Methadone là chất dạng thuốc phiện (CDTP - opioid)

Phân loại theo nguồn gốc: **tổng hợp**

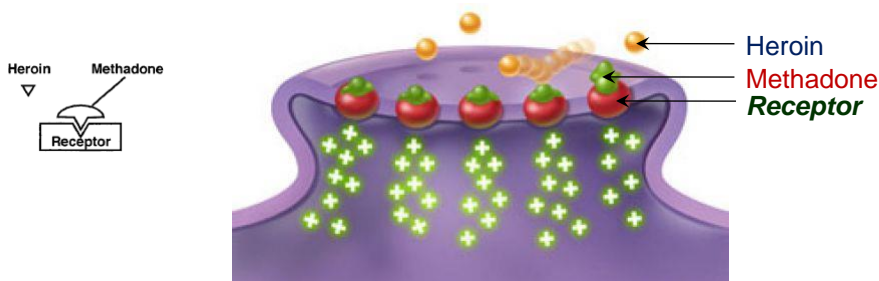


34

Dược lực học

Methadone là CDTP **đồng vận** hoàn toàn, chủ yếu trên thụ thể mu (μ) ở não.

→ Đáp ứng: giảm đau, giảm ho, yên dịu, giảm hô hấp



Methadone **không** gây khoái cảm ở liều điều trị

35

Dược lực học

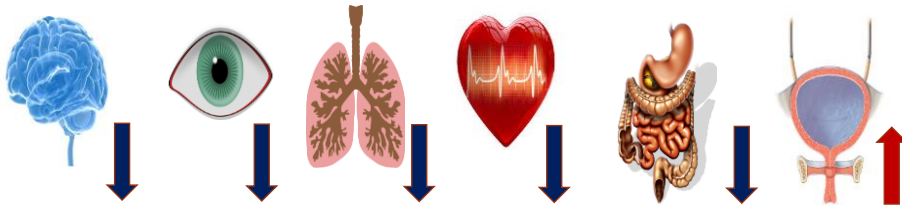
Tác dụng lên các cơ quan:

Hệ cơ quan	Tác động	Triệu chứng ngộ độc
Thần kinh trung ương	Không gây khoái cảm (liều điều trị), giảm đau, yên dịu.	Buồn ngủ, dáng đi loạng choạng, nói khó, <i>hôn mê</i>
Mắt	Co đồng tử	Co đồng tử (<i>đinh ghim</i>)
Hô hấp	Giảm ho, ức chế TT hô hấp	Thở chậm, <i> suy hô hấp</i>
Tuần hoàn	Chậm nhịp tim, dẫn mạch	Mạch chậm, hạ huyết áp
Tiêu hóa	Giảm nhu động và tiết dịch → buồn nôn, táo bón, khô miệng	Buồn nôn, nôn
Tiết niệu	Co thắt cơ vòng bàng quang	Bí tiểu

36

Dược lực học

Tác dụng lên các cơ quan:



37

Dược động học

Giai đoạn hấp thu

- Sinh khả dụng đường uống: # 90%
- Dạng siro, dạng viên nén
- Tác dụng sau **30 phút** uống, đạt nồng độ cao nhất sau **3-4 giờ**
- Xử trí khi bệnh nhân nôn

Thời điểm nôn	Xử trí
< 10ph sau khi uống	Uống lại toàn bộ liều
10 – 30ph sau khi uống	Đánh giá sau 4h + ½ liều
> 30ph	Không cần bổ sung

38

Dược động học

Giai đoạn phân bố

- 60-90% liên kết protein → tích lũy
- Qua hàng rào nhau thai, sữa
- Hội chứng cai ở trẻ sơ sinh
- Nồng độ **ổn định** trong máu **sau 3-5 ngày** (liều hằng định)
- Khoảng thời gian dò liều và thay đổi liều

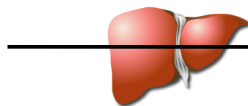
39

Dược động học

Giai đoạn chuyển hóa

- Chuyển hóa qua hệ men tại gan (**Cyt P450**)
(chủ yếu qua CYP3A4 và 2B6, ngoài ra còn qua CYP2D6, 1A2,...)
- Tương tác với thuốc chuyển hóa qua hệ men này tại gan (ARV, lao,...)
- Chất chuyển hóa là EDDP, EMDP không có hoạt tính, thải trừ qua nước tiểu.

Methadone



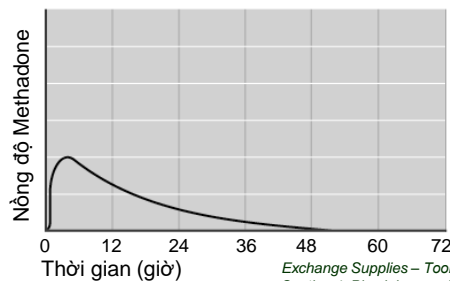
EDDP

40

Dược động học

Giai đoạn thải trừ

- Hai giai đoạn thải trừ chính:
- + GD α : giảm đau (kéo dài 8–12 tiếng)
- + GD β : duy trì ngăn ngừa hội chứng cai (kéo dài 30–60 tiếng)
- $T_{1/2} = 24$ giờ
- Dùng 1 lần trong ngày



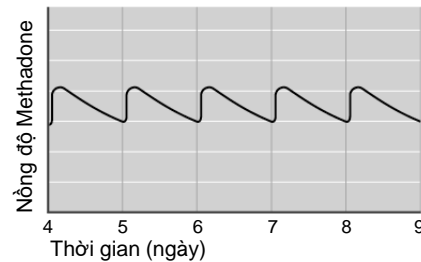
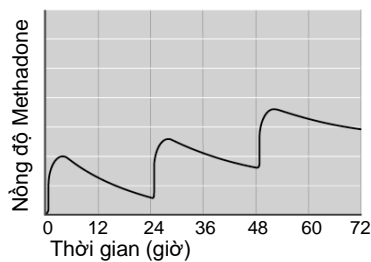
41

Exchange Supplies – Tools for Harm Reduction. "Methadone Briefing; Section 4: Physiology and Pharmacology of methadone". Website.

Dược động học

Giai đoạn thải trừ

Khi bắt đầu điều trị Methadone từ ngày 1 đến ngày 9



Exchange Supplies – Tools for Harm Reduction. "Methadone Briefing; Section 4: Physiology and Pharmacology of methadone". Website.

- Cần 3-5 ngày để thuốc đạt nồng độ ổn định trong máu
- Cần 3-5 ngày mới đổi liều thuốc khi dò liều

42

Dược động học

Giai đoạn thải trừ

→ Cần 3-5 ngày để thuốc đạt nồng độ ổn định trong máu
($T_{1/2} = 24$ giờ)

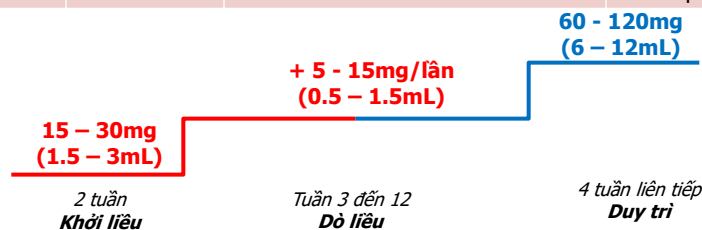
Ngày (Liều)	Ngày 1 100	Ngày 2 100	Ngày 3 100	Ngày 4 100	Ngày 5 100	Lượng thuốc còn lại
Ngày 1	50					50

43

Dược động học

Giai đoạn thải trừ

Giai đoạn	Khởi đầu	Tăng	Thời gian
Khởi liều	15-30mg (1.5-3mL)	•Ngày đầu: q/sát/3-4h sau uống •5-10mg/ngày đầu COWS > 13 •Ko/ 3 ngày đầu •5-10mg/lần, $\Sigma/1w < 20mg$	2 tuần đầu
Dò liều		•Sau 3-5 ngày •5-15mg/lần, $\Sigma/1w < 30mg$	Tuần 3- 3 tháng
Duy trì	60-120mg		Liều tối ưu > 4 tuần liên tiếp

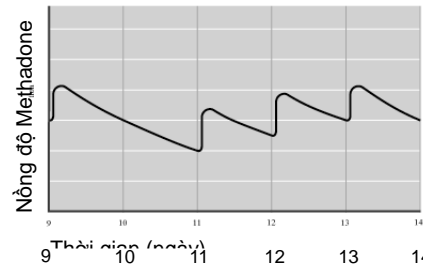
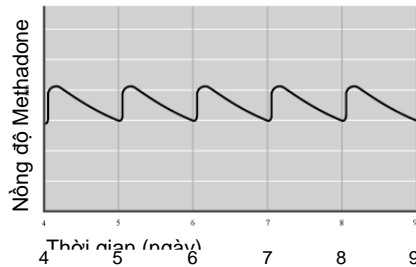


44

Dược động học

Giai đoạn thải trừ

Xử trí khi bệnh nhân bỏ liều:



Exchange Supplies – Tools for Harm Reduction. "Methadone Briefing; Section 4: Physiology and Pharmacology of methadone". Website.

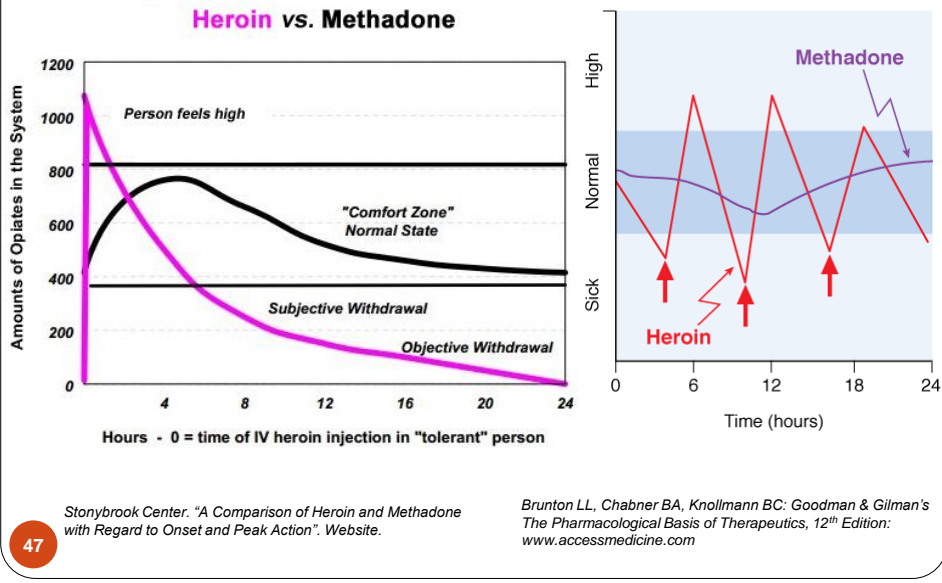
Bệnh nhân bỏ thuốc	Xử trí
Từ 1 – 3 ngày	Không thay đổi liều điều trị
Từ 4 – 5 ngày	Đánh giá lại sự dung nạp thuốc + ½ liều trước bỏ thuốc
45 Trên 5 ngày	Khởi liều lại từ đầu

Dược động học

Tóm tắt

Giai đoạn	Nội dung	Ý nghĩa
Hấp thu	Đường uống hấp thu tốt Tác dụng sau 30 phút Đạt nồng độ max sau 3-4 giờ	Dạng sirô,... Xử trí khi bệnh nhân nôn
Phân bố	Qua nhau thai, sữa mẹ Đạt nồng độ ổn định 3-5 ngày	Phòng hội chứng cai ở trẻ Thời gian hiệu chỉnh liều
Chuyển hóa	Hệ men ở gan (CYP-P450)	Tương tác thuốc (ARV, lao,...)
Thải trừ	Hai giai đoạn thải trừ (α , β) $T_{1/2} = 24$ giờ	Dùng ngày 1 lần Xử trí khi bỏ liều

Methadone vs Heroin



47

Ưu điểm của methadone

1. Không gây phê sương và ngộ độc ở liều điều trị
2. Phòng tránh hội chứng cai
3. Làm giảm sự thèm muốn CDTP
4. Cho phép bệnh nhân hòa nhập cộng đồng
5. Sử dụng bằng đường uống
6. Dùng 1 lần trong ngày
7. Tác dụng không mong muốn thường nhẹ

48

Tác dụng không mong muốn

Hệ cơ quan	Tác động
Thần kinh trung ương	Không gây khoái cảm (liều điều trị), giảm đau, yên dịu.
Mắt	Co đồng tử
Hô hấp	Giảm ho, ức chế TT hô hấp
Tuần hoàn	Chậm nhịp tim, <i>dãn mạch</i>
Tiêu hóa	Giảm nhu động và tiết dịch → <i>buồn nôn, táo bón, khô miệng</i>
Tiết niệu	Co thắt cơ vòng bàng quang

Tác dụng khác: tăng tiết mồ hôi, rối loạn chức năng tình dục, ngứa,...

49

Tác dụng không mong muốn

Hệ cơ quan	Triệu chứng ngộ độc (quá liều)	Hội chứng cai (thiếu thuốc)
Thần kinh trung ương	Buồn ngủ, dáng đi loạng choạng, nói khó, <i>hôn mê</i>	Mất ngủ, cảm giác thèm chất ma túy (\pm)
Mắt	Co đồng tử (<i>đinh ghim</i>)	Giãn đồng tử
Hô hấp	Thở chậm, <i>suy hô hấp</i>	Ngạt mũi, hắt hơi, ngáp
Tuần hoàn	Mạch chậm, hạ huyết áp	Nhịp nhanh, tăng huyết áp
Tiêu hóa	Buồn nôn, nôn	Tiêu chảy, co cứng bụng

- Xảy ra khi nồng độ methadone trong máu thay đổi (liều dùng, thể trạng, thực phẩm,...)

- Tương tác thuốc có thể dẫn đến quá liều methadone (ngộ độc) hoặc giảm tác dụng methadone (hội chứng cai).

50

Đánh giá

- Vì sao methadone được lựa chọn để điều trị nghiện các chất dạng thuốc phiện?
- Sử dụng như thế nào? Vì sao cần 3-5 ngày mới thay đổi liều methadone?
- Methadone có thể gây những tác dụng phụ nào thường gặp?

51

Đánh giá

- Cách xử trí khi bệnh nhân nôn sau khi uống methadone?
- Cách xử trí khi bệnh nhân bỏ liều thuốc methadone?
- Các triệu chứng khi dùng quá liều methadone là gì?
- Hội chứng cai có những triệu chứng nào?

52

Tài liệu tham khảo

1. USAID và SCMS (2013). “Bộ tài liệu đào tạo dành cho nhân viên mới thực hành cấp phát thuốc methadone”, Hà Nội.
2. Đại học Y Dược TPHCM (2014). “Tập huấn dược sỹ: điều trị nghiện chất dạng thuốc phiện bằng thuốc methadone”, TPHCM.
3. Exchange Supplies – Tools for Harm Reduction. “Methadone Briefing; Section 4: Physiology and Pharmacology of methadone”. Website (truy cập 1/2015):
http://www.exchangesupplies.org/drug_information/briefings/the_methadone_briefing/methadone_briefing/section4.html.
4. Stonybrook Center. “A Comparison of Heroin and Methadone with Regard to Onset and Peak Action”. Website (truy cập 1/2015):
<http://stonybrookcenter.com/heroin-vs-methadone/>

53

Xin chân thành cảm ơn!



Tương tác thuốc trong điều trị thay thế nghiện CDTP bằng Methadone



Mục tiêu

1. Hiểu được sự quan trọng của tương tác thuốc trong điều trị thay thế nghiện CDTP bằng methadone
2. Giải thích được các cơ chế tương tác thuốc
3. Biết hướng xử trí và cách phòng ngừa các tương tác thuốc

Nội dung

- 1 Định nghĩa tương tác thuốc
- 2 Cơ chế tương tác thuốc
- 3 Methadone và tương tác thuốc

57

Giới thiệu

Bệnh nhân nghiện CDTP có thể mắc bệnh kèm nào?

HIV/AIDS

Viêm gan siêu vi

Lao phổi

Trầm cảm

...



**Cấp thiết
điều trị**



58

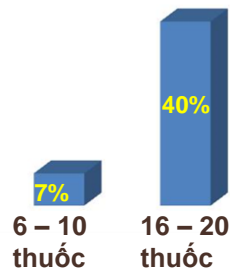
Định nghĩa

Tương tác thuốc?

- Xảy ra giữa **hai** loại thuốc bên **trong** cơ thể
- Làm **thay đổi** về **dược động** hoặc **dược lực** của thuốc

Số lượng thuốc càng nhiều

→ nguy cơ xảy ra tương tác càng gia tăng (Smith JW, 1969)



59

Định nghĩa

Vì sao cần phải lưu ý tương tác thuốc?

Tương tác thuốc với methadone có thể gây ra:

- **Tăng độc tính** (methadone hoặc thuốc tương tác)

→ Ảnh hưởng chất lượng sống, có thể **nguy hiểm tính mạng!**

- **Giảm tác dụng** (methadone hoặc thuốc tương tác)

→ Giảm hiệu quả điều trị, tái phát bệnh, bệnh nhân kém tuân thủ



60

Hệ quả

Hệ cơ quan	Triệu chứng ngộ độc (quá liều)	Hội chứng cai (thiếu thuốc)
Thần kinh trung ương	Buồn ngủ, dáng đi loạng choạng, nói khó, hôn mê	Mất ngủ, cảm giác thèm chất ma túy (\pm)
Mắt	Co đồng tử (đỉnh ghim)	Giãn đồng tử
Hô hấp	Thở chậm, suy hô hấp	Ngạt mũi, hắt hơi, ngáp
T tuần hoàn	Mạch chậm, hạ huyết áp	Nhịp nhanh, tăng huyết áp
Tiêu hóa	Buồn nôn, nôn	Tiêu chảy, co cứng bụng

- Xảy ra khi nồng độ methadone trong máu thay đổi (liều dùng, thể trạng, thực phẩm,...)

- Tương tác thuốc có thể dẫn đến quá liều methadone (ngộ độc) hoặc giảm tác dụng methadone (hội chứng cai).

61

Cơ chế

TƯƠNG TÁC THUỐC

DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Hấp thu
- Phân bố
- **Chuyển hóa**
- Thải trừ

DƯỢC LỰC HỌC

- Tại thụ thể (Receptor)
- Phi thụ thể (Non-receptor)

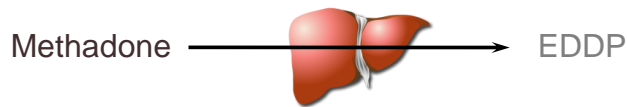
62

Dược động học

Giai đoạn chuyển hóa

- Methadone chuyển hóa qua hệ enzyme CYP P450 tại gan (chủ yếu là CYP3A4 và CYP2B6,...) thành chất EDDP không có hoạt tính, thải trừ qua nước tiểu

Chất cảm ứng/ức chế



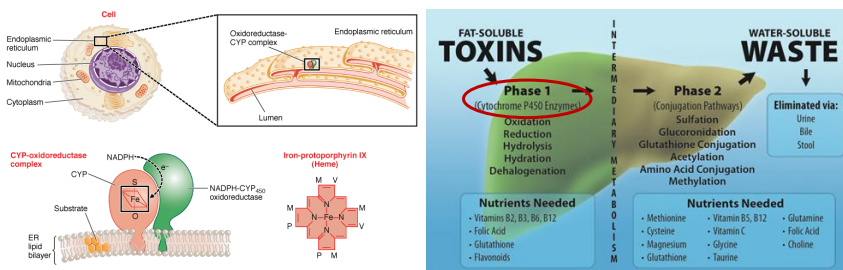
EDDP: 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine

- Một số **thuốc ARV, thuốc lao** cũng chuyển hóa qua hệ enzyme này → **xảy ra tương tác với methadone**

Cơ chế

Tương tác do thay đổi chuyển hóa

Vai trò của hệ enzyme gan trong chuyển hóa thuốc:



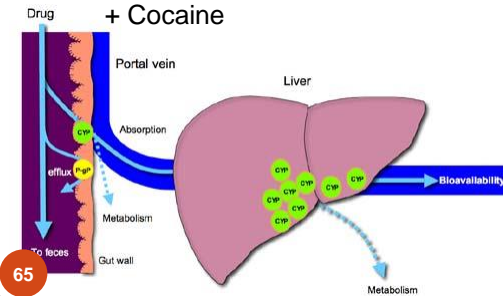
Cơ chế

Tương tác do thay đổi chuyển hóa

Cytochrome P450 (CYP): nhóm men gan có tác dụng chuyển hóa thuốc, được phân thành nhiều loại.

CYP3A: chuyển hóa khoảng 50% các loại thuốc

- + Tất cả PI & NNRTI
- + **Methadone** & buprenorphine
- + Midazolam
- + Cocaine

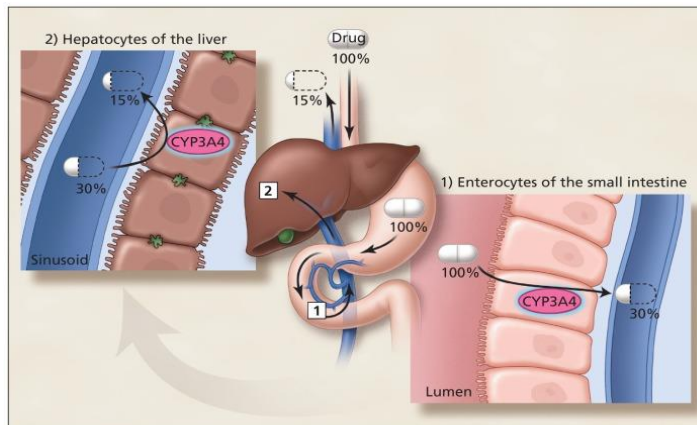


CYP1	CYP2	CYP3
1A	2A, 2C, 2D , 2E	3A
1A1	2A4 - 2A5 - 2A6	3A3
1A2	2B1 - 2B2 - 2B6	3A4
	2C6 - <u>2C9</u> -	3A5
	2C11 - 2C13 -	
	2C19	
	<u>2D6</u>	
	2E1	

Cơ chế

Tương tác do thay đổi chuyển hóa

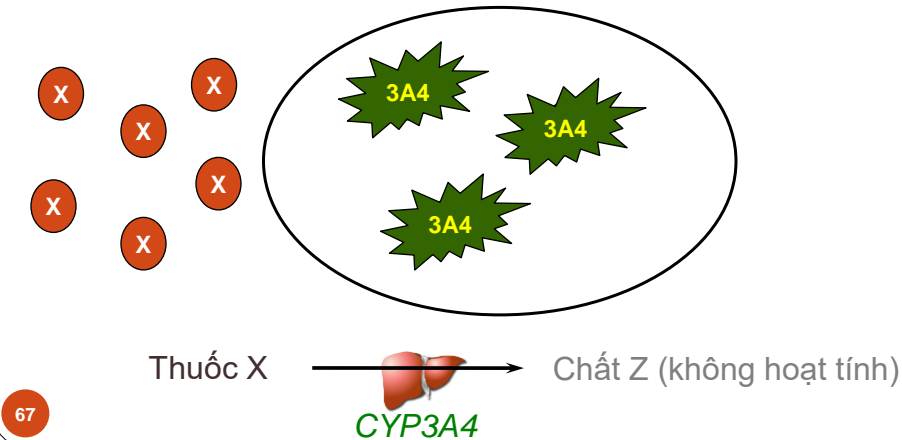
Ví dụ: thuốc X chuyển hóa qua CYP3A4 thành chất Z không hoạt tính



Cơ chế

Tương tác do thay đổi chuyển hóa

Ví dụ thuốc X chuyển hóa qua CYP3A4 thành chất Z không có hoạt tính:



Cơ chế

Tương tác do thay đổi chuyển hóa

Chuyện gì sẽ xảy ra nếu thuốc X được dùng chung với thuốc Y mà thuốc Y có tác dụng:

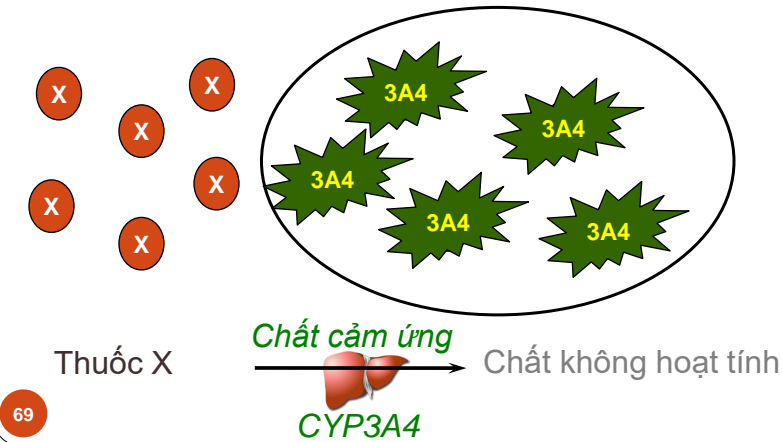
Cảm ứng CYP3A4?

Ức chế CYP3A4?

Cơ chế

Tương tác do thay đổi chuyển hóa

Ví dụ thuốc X chuyển hóa qua CYP3A4 thành chất không có hoạt tính Z, nếu dùng cùng thuốc Y **cảm ứng** CYP3A4:

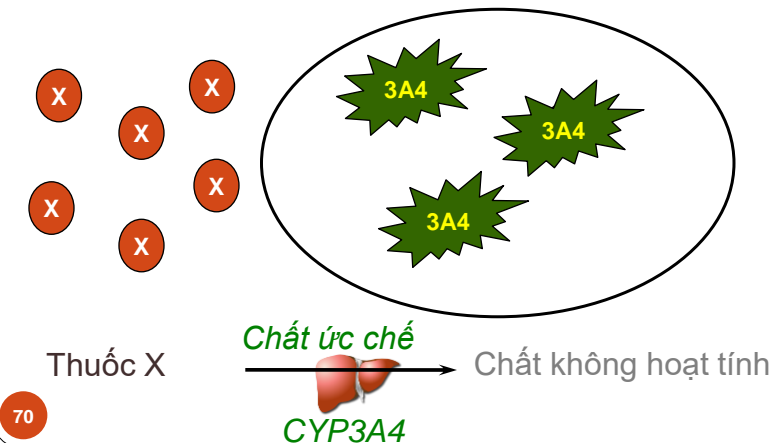


69

Cơ chế

Tương tác do thay đổi chuyển hóa

Ví dụ thuốc X chuyển hóa qua CYP3A4 thành chất không có hoạt tính Z, nếu dùng cùng thuốc Y **ức chế** CYP3A4:

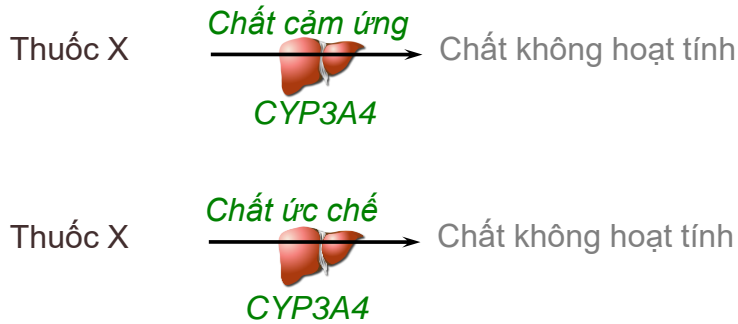


70

Cơ chế

Tương tác do thay đổi chuyển hóa

Ví dụ thuốc X chuyển hóa qua CYP3A4 thành chất không có hoạt tính, nếu dùng cùng thuốc Y cảm ứng/ức chế CYP3A4:



71

Methadone và tương tác thuốc

Thực tế, bệnh nhân điều trị nghiện CDTP có thể mắc bệnh kèm theo (HIV, viêm gan siêu vi, lao, trầm cảm,...)

→ Tương tác thuốc với methadone

3 cơ chế phổ biến trong tương tác thuốc với methadone:

- + Thuốc cảm ứng/ức chế men gan → ảnh hưởng [methadone].
- + Methadone ảnh hưởng [thuốc khác] không qua men gan.
- + Methadone làm tăng tác dụng phụ của thuốc khác.



72

Thuốc cảm ứng/ ức chế men gan

Thuốc **cảm ứng** men gan (rifampicin, nevirapine, efavirenz,...)
 → Tăng chuyển hóa methadone → ↓[methadone] → H/c cai



Thuốc **ức chế** men gan (ketoconazol, erythromycin,...)
 → Giảm chuyển hóa methadone → ↑[methadone] → ngộ độc



73

Thuốc cảm ứng/ ức chế men gan

Những thuốc gây tương tác với methadone

Thuốc cảm ứng men gan	Thuốc ức chế men gan
<ul style="list-style-type: none"> - ARV: nhóm NNRTI (nevirapine, efavirenz,...) - ARV: nhóm PI (ritonavir, lopinavir, saquinavir...) - Kháng lao: rifampicin - Chống động kinh: carbamazepine, phenytoin,... 	<ul style="list-style-type: none"> - Kháng nấm: fluconazole, ketoconazole, itraconazole,.... - Kháng sinh: nhóm quinolon (ciprofloxacin,...), nhóm macrolide (erythromycin,...)

74

Thuốc cảm ứng/ ức chế men gan

Xử trí:

- Tránh dùng cùng lúc/ ngừng khi điều trị methadone
- Đổi thuốc khác ít gây tương tác (vd: phenytoin → valproate)
- Nếu dùng chung, cần theo dõi và điều chỉnh liều methadone

75

Tương tác làm ảnh hưởng nồng độ của thuốc khác

Tương tác không qua hệ men gan:

1. Methadone làm tăng nồng độ **zidovudine trong máu**
 - Cơ chế: UC liên hợp glucuronic của zidovudin, giảm thanh thải zidovudin/thận.
 - Theo dõi chặt chẽ khi dùng chung
2. Methadone làm giảm nồng độ **didanosine** viên nhai trong máu
 - Cơ chế: chưa rõ
 - Dùng viên didanosine bao tan trong ruột

76

Tương tác làm tăng tác dụng phụ của thuốc khác

Thường xảy ra khi dùng chung methadone với:

- Rượu-bia
- Thuốc chống trầm cảm
- Thuốc an thần nhóm benzodiazepine,...

Cơ quan chịu ảnh hưởng:

- Thần kinh trung ương
- Tim mạch, hô hấp

→ Có khả năng **đe dọa tính mạng**

77

Tương tác làm tăng tác dụng phụ của thuốc khác

Nhóm thuốc	Thuốc tương tác	Hệ quả nghiêm trọng
Rượu, bia	Ethanol	Ức chế TK, suy hô hấp
Trầm cảm 3 vòng	Amitriptyline, imipramine	Loạn nhịp tim
Nhóm SSRI	Fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline,...	Loạn nhịp tim, ức chế TK, suy hô hấp
Nhóm IMAO	Isocarboxazid, procarbazine,...	Đe dọa tính mạng (\uparrow HA, \uparrow NT, hôn mê, tử vong,...)
Benzodiazepine	Diazepam, bromazepam,...	Suy hô hấp, hôn mê
Nhóm macrolide	Erythromycin, clarithromycin,...	Loạn nhịp tim

78

Methadone và tương tác thuốc

Phòng tránh tương tác thuốc

5 bước giúp phòng tránh:

1. **Hỏi** bệnh nhân các thuốc đang sử dụng
2. **Yêu cầu** đem tất cả thuốc đến phòng khám
3. **Cập nhật hồ sơ bệnh án** đầy đủ
4. Thường xuyên **kiểm tra** tương tác thuốc
5. **Thay thế thuốc** không tương tác với methadone

79

Tình huống lâm sàng

Bệnh nhân nữ 25 tuổi bị nhiễm HIV với CD4 200 tế bào/mm³, hiện đang điều trị phác đồ TDF/3TC/EFV được một năm. Bệnh nhân này cũng đang điều trị lao phổi phác đồ 4 thuốc, trong đó có rifampicin. Cô cũng dùng heroin mỗi ngày đã từ lâu, nhưng vẫn đáp ứng tốt với thuốc trị HIV và lao phổi.

Khoảng 2 tháng điều trị lao, cô ta đến tư vấn muốn ngưng heroin vì mong muốn có con và cải thiện chất lượng cuộc sống. Vì vậy, cô được điều trị nghiện CDTP bằng methadone.

Cô được chỉ định liều khởi đầu methadone là 30 mg/ ngày. Tuy nhiên, cô vẫn có phản ứng của hội chứng cai và gây khó chịu. Cô ta nói rằng nếu biết điều trị khó như vậy thì sẽ không bao giờ ngừng heroin và nếu tình trạng vẫn tiếp diễn, cô sẽ dùng heroin trở lại.

80

TDF/3TC/EFV: tenofovir, lamivudin, efavirenz

Tình huống lâm sàng

- 1) Lý do xuất hiện hội chứng cai?
- 2) Hướng xử trí cho bệnh nhân?

81

Tình huống lâm sàng

Bệnh nhân nữ 25 tuổi:

+ Nhiễm HIV, CD4 200 tế bào/mm³, dùng phác đồ **TDF/3TC/EFV** một năm.

+ Điều trị lao phổi phác đồ 4 thuốc, trong đó có **rifampicin**.

+ Dùng **heroin** mỗi ngày đã từ lâu, nhưng vẫn đáp ứng tốt với thuốc trị HIV và lao phổi.

Khoảng 2 tháng điều trị lao, muốn ngưng heroin vì mong muốn có con và cải thiện chất lượng cuộc sống → methadone

Liều khởi đầu **methadone** là **30 mg/ ngày**.

Xuất hiện hội chứng cai và gây khó chịu.

- 1) Lý do xuất hiện hội chứng cai?
- 2) Hướng xử trí cho bệnh nhân này?

82

TDF/3TC/EFV: tenofovir, lamivudin, efavirenz

Tình huống lâm sàng

1) Lý do xuất hiện hội chứng cai?

Tương tác thuốc

Cặp tương tác	Cơ chế	Hệ quả
Methadone – Rifampicine	Rifampicine và Efavirenz cảm ứng CYP3A4 → tăng chuyển hóa methadone	Giảm nồng độ Methadone trong máu → giảm hiệu quả điều trị
Methadone – Efavirenz		

Tương tác làm **giảm nồng độ methadone** → giảm hiệu quả của methadone → xuất hiện hội chứng cai

83

Tình huống lâm sàng

2) Hướng xử trí cho bệnh nhân này?

Tăng liều từ từ methadone (5 – 10mg) mỗi 1 – 2 ngày đến khi hội chứng cai được kiểm soát.

Cần theo dõi chặt chẽ tránh hiện tượng quá liều methadone.

Có thể thay thế Rifampicin bằng Rifambutin. Rifambutin không ảnh hưởng đến liều điều trị của methadone.

Khi bệnh nhân kết thúc điều trị lao (sau 6 – 9 tháng), cần điều chỉnh bằng cách **giảm liều** methadone khi bệnh nhân không dùng rifampicin nữa.

84

Thông điệp chính



Bệnh nhân điều trị nghiện CDTP:

- Nhiều bệnh kèm (HIV, viêm gan siêu vi, lao, trầm cảm,...)
- Tương tác thuốc với methadone

Ba cơ chế tương tác thuốc với methadone:

- + Thuốc cảm ứng/ ức chế men gan → [methadone].
- + Methadone → [thuốc khác] không qua men gan.
- + Methadone → tăng tác dụng không mong muốn / thuốc khác.

85

Thông điệp chính



Xử trí:

- + Phòng tránh, tiên lượng, theo dõi:
 - Thêm thuốc đtị bệnh khác / BN đang dùng MMT
 - Khởi liều / BN đtị bệnh khác
 - + Điều chỉnh liều: dựa vào Đáp ứng lâm sàng
 - + Cân nhắc khi ngưng thuốc cảm ứng / ức chế CYP
- (Vd: ngưng thuốc ức chế → HC cai)

86

Tài liệu tham khảo

1. USAID và SCMS (2013). “Bộ tài liệu đào tạo dành cho nhân viên mới thực hành cấp phát thuốc methadone”, Hà Nội.
2. Đại học Y Dược TPHCM (2014). “Tập huấn dược sỹ: điều trị nghiện chất dạng thuốc phiện bằng thuốc methadone”, TPHCM.
3. Module 8: Drug interactions, WHO:
http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B1491.pdf
4. www.HIV-druginteractions.org
5. Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions:
<http://www.iss.it/binary/farm2/cont/methadone%20interactions.1105358590.pdf>

87

Tham khảo

Table 2. Interactions between ARVs and drugs used for opioid substitution therapy (OST)

Medication	Methadone		Buprenorphine	
	Effect on methadone	Effect on medication	Effect on buprenorphine	Effect on medication
NRTIs				
Abacavir (ABC)	↑ Methadone clearance	↑ Time to peak concentration; ↓ Peak concentration	Unknown, but interaction unlikely	Unknown, but interaction unlikely
Didanosine (ddI)	None reported	↓ ddI concentration by 57%, possible underdosing	Unknown, but interaction unlikely	Unknown, but interaction unlikely
Emtricitabine (FTC)	Not studied	Not studied	Unknown, but interaction unlikely	Unknown, but interaction unlikely
Lamivudine (3TC)	None	None	Unknown, but interaction unlikely	Unknown, but interaction unlikely
Stavudine (d4T)	None	↓ d4T concentration by 27%	Unknown, but interaction unlikely	Unknown, but interaction unlikely
Tenofovir (TDF)	None	None	Unknown, but interaction unlikely	Unknown, but interaction unlikely
Zalcitabine (ddC)	Not studied or reported	Not studied or reported	Unknown, but interaction unlikely	Unknown, but interaction unlikely
Zidovudine (AZT)	None	↑ AZT concentration by 43%, can precipitate AZT toxicity	No change in buprenorphine levels	No change in AZT levels
NNRTIs				
Delavirdine (dLV)	None	None	Potential ↑ in buprenorphine activity	No data, but change in dLV not expected
Efavirenz (EFV)	↓ Methadone levels by 52%; withdrawal symptoms; heroin use relapse; need for ↑ methadone	Not studied or reported	↓ buprenorphine concentrations	none
Nevirapine (NVP)	Methadone levels ↓ by 46%; withdrawal symptoms; need for ↑ methadone dose observed	Not studied or reported	Potential ↓ in buprenorphine activity	No data, but change in NVP not expected

88

Tham khảo

Table 2 (contd.). Interactions between ARVs and drugs used for opioid substitution therapy (OST)

Medication	Methadone		Buprenorphine	
	Effect on methadone	Effect on medication	Effect on buprenorphine	Effect on medication
Protease inhibitors				
Amprenavir (APV)	↓ Active methadone levels by 13%, but no withdrawal symptoms observed	↓ APV concentration by 25%	Potential ↓ in buprenorphine activity	No data, but change in APV not expected
Atazanavir (ATV)	Not studied	Not studied	Not studied	No change expected
Fosamprenavir (fos-APV)	↓ Methadone levels by 13%, but no withdrawal symptoms observed	↓ APV concentration by 25%	Potential ↑ in buprenorphine activity	No data, but change in fos-APV not expected
Indinavir (IDV)	None	None	Potential ↑ in buprenorphine activity	No data, but change in IDV not expected
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	↓ Methadone levels reported; conflicting data – monitor for possible ↑ in methadone dose	Not studied or reported	Potential ↑ in buprenorphine activity	No data, but change in LPV/r not expected
Nelfinavir (NFV)	↓ Methadone levels, but conflict in data; monitor for need to ↑ methadone dose	None	Potential ↑ in buprenorphine activity	No data, but change in NFV not expected
Ritonavir (RTV)	Modest ↑ in methadone levels	None reported	Potential ↑ in buprenorphine activity	No data, but change in RTV not expected
Saquinavir (SQV)	Methadone R-isomer ↓ 32%; monitor for need to ↑ methadone dose	None reported	Potential ↑ in buprenorphine activity	No data, but change in SQV not expected
Fusion inhibitors (FI)				
Enfuvirtide (T-20)	Not studied; interaction unlikely	Not studied; interaction unlikely	Not studied; interaction unlikely	Not studied; interaction unlikely

Source: Copyright © New York State Department of Health AIDS Institute, 2000–2007
(<http://www.hivguidelines.org/Content.aspx?PageID=335&guideLineID=50&guideParent=&vType=&pGuideLineID=50>).

Tham khảo

Table 3. Interactions between drugs commonly used to treat PLWHA and methadone and ARVs

Medication	Actions/uses	Interaction with methadone	Interaction with ARV medications
Psychotropic medications			
Alprazolam (benzodiazepine)	Sedative	May result in unpredictable interaction Additive CNS depression and possible excessive sedation	Alprazolam clearance decreased by 41%; Clinicians should avoid concurrent use of certain benzodiazepines (alprazolam, midazolam and triazolam) with all PIs and EFV
Desipramine	Tricyclic antidepressant (TCA)	May result in unpredictable interaction Possible increased TCA toxicity Associated with cardiac rhythm disturbances and should be used cautiously with methadone	Desipramine clearance decreased by 59%
Fluoxetine (SSRI)	Treatment of depression and compulsive disorders	Decreased methadone levels reported in preclinical studies Associated with cardiac rhythm disturbances and should be used cautiously with methadone	Ritonavir increased by 19%
Fluvoxamine (SSRI)	Treatment of depression and compulsive disorders	Increased methadone levels reported	No effect reported in preclinical study
Sertraline (SSRI)	Treatment of depression and compulsive disorders	Increases methadone levels by 26%, without increase in side-effects Associated with cardiac rhythm disturbances, caution when used with methadone	Not studied or reported
St John's wort (herb)	Antidepressant	Significant decrease in methadone levels reported and may cause withdrawal	IDV decreased by 57%; do not co-administer to patients taking PIs or NNRTIs
Valproic acid	Anticonvulsant	None reported	AZT increased in preclinical studies

Tham khảo

Table 3 (contd.). Interactions between drugs commonly used to treat PLWHA and methadone and ARVs

Medication	Actions/uses	Interaction with methadone	Interaction with ARV medications
Other medications			
Carbamazepine	Anticonvulsant	Decreased methadone levels May cause opioid withdrawal Methadone dose increase may be required Consider using valproic acid as an alternative	Some interactions (see <i>Clinical protocol on use of antiretrovirals in HIV-infected adults and adolescents</i>). Monitor for toxicities and dose adjustments.
Fluconazole	Antifungal antibiotic	Increased methadone levels (35%) Clinical significance unknown, although cases requiring dose reduction reported No signs of methadone toxicity reported Other azole antifungal antibiotics may potentially influence opioid toxicity (e.g. itraconazole, ketoconazole, voriconazole)	Potential for bidirectional inhibition between some azole antifungal antibiotics and PIs. Monitor for toxicities and dose adjustments. Toxicity and antifungal outcomes observed with NNRTIs. Refer to <i>Clinical protocol on use of antiretrovirals in HIV-infected adults and adolescents</i> .
Phenobarbital (barbiturate)	Anticonvulsant barbiturate sedative	Decreases methadone levels, often sharply May cause withdrawal Methadone dose increase may be required	Barbiturates such as phenobarbital are potent inducers of CYP3A4. Clinicians should consider avoiding concurrent administration of other potent inducers (e.g. EFV and NVP) in patients misusing barbiturates
Phenytoin	Anticonvulsant Control of seizures	Decreases methadone levels, often sharply May cause withdrawal Methadone dose increase may be required	Some interactions (see <i>Clinical protocol on use of antiretrovirals in HIV-infected adults and adolescents</i>). Monitor for toxicities and dose adjustments.
Interferon-alfa + ribavirin	Anti-hepatitis C treatment	Side-effects can mimic opioid withdrawal symptoms and methadone dose is often increased	Hepatitis C infection can aggravate the potential hepatotoxicity of several ARV regimens (refer to <i>Clinical protocol on hepatitis C and HIV coinfection</i> ; section 3.3.1 <i>Interactions between anti-HIV and anti-HCV drugs</i>).

91

Tham khảo

Table 3 (contd.). Interactions between drugs commonly used to treat PLWHAs and methadone and ARVs

Medication	Actions/uses	Interaction with methadone	Interaction with ARV medications
Rifabutin	Treatment of pulmonary TB	No change in methadone levels Mild narcotic withdrawal symptoms	Some interactions (see <i>Clinical protocol on use of antiretrovirals in HIV-infected adults and adolescents</i>) but rifabutin may be a preferred option for the treatment of pulmonary TB as an alternative to rifampicin. Monitor for toxicities and dose adjustments.
Rifampicin (Rifampin)	Treatment of pulmonary TB	Possibly severe decrease in methadone levels (33–68%) May induce methadone withdrawal Methadone dose increase may be required	Methadone dosage may need to be increased PIs contraindicated Rifampicin should not be co-administered with LPV, NFV, SQV Rifabutin may be a potential alternative (see above)
Sildenafil	Erectile dysfunction agent	Not reported	No effect of sildenafil on PI Ritonavir increases sildenafil level 10-fold Saquinavir increases sildenafil level 3-fold Use cautiously (lowest dose every 48 hours) and monitor for adverse effects

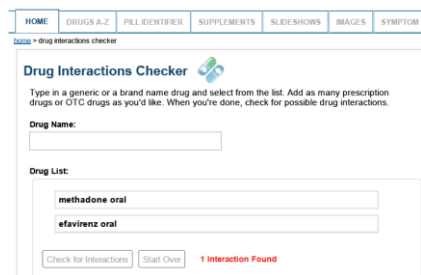
Source: World Health Organization. *HIV/AIDS treatment and care for injecting drug users. Clinical protocol for the WHO European Region*. Copenhagen, Denmark, WHO, 2006. (http://www.euro.who.int/document/SHA/WHO_Chapter_5_web.pdf).

92

Tham khảo



http://www.drugs.com/drug_interactions.php



<http://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm>



<http://www.webmd.com/interaction-checker/>

93

Tham khảo

Drugs.com Know more. Be sure.

Home • Drug Interactions Checker • Search • F

Drug Interaction

Drug interactions for the following 5 c

Unsaved Drug List

- efavirenz
- lamivudine
- methadone
- rifampin
- tenofovir

Add / Remove drugs

Consumer Professional ☒ Major ☒ Moderate ☒ Minor ☒ Food

Interactions between your selected drugs

rifampin ↔ methadone
Applies to: rifampin, methadone

MONITOR: The coadministration of rifampin and methadone may result in decreased plasma concentrations of the latter. There have been case reports of patients receiving methadone maintenance treatment who developed withdrawal symptoms following the addition of rifampin. In one study, evidence of withdrawal was observed in 21 of 30 patients who received rifampin for tuberculosis, compared to zero out of 26 who received other antituberculous agents. The mechanism of the interaction is accelerated clearance of methadone due to induction of hepatic CYP450 enzymatic activities by rifampin.

MANAGEMENT: Caution is advised if these agents are used together. Pharmacologic response to methadone should be closely monitored and the dosage adjusted accordingly, particularly following initiation, discontinuation or change of dosage of rifampin in patients who are stabilized on their methadone regimen. Following cessation of rifampin therapy, it takes approximately one week for enzyme activity to return to pre-induction levels. Patients should be advised to notify their caregiver if they experience possible symptoms of methadone withdrawal, including restlessness, insomnia, sweating, lacrimation, or rhinorrhea.

References

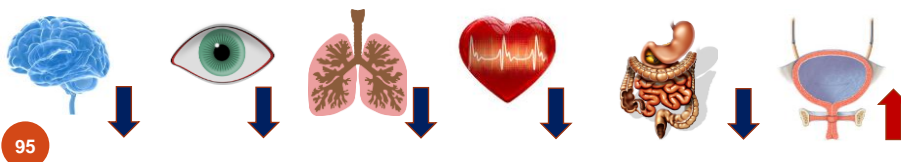
1. Borcherting SM, Badewicz AM, Self TH "Update on rifampin drug interactions." Arch Intern Med 152 (1992): 711-6

94

Dược lực học

Tác dụng lên các cơ quan:

Hệ cơ quan	Tác động	Triệu chứng ngộ độc
Thần kinh trung ương	Không gây khoái cảm (liều điều trị), giảm đau, yên dịu.	Buồn ngủ, dáng đi loạng choạng, nói khó, <i>hôn mê</i>
Mắt	Co đồng tử	Co đồng tử (<i>đinh ghim</i>)
Hô hấp	Giảm ho, ức chế TT hô hấp	Thở chậm, <i>suy hô hấp</i>
Tuần hoàn	Chậm nhịp tim, dẫn mạch	Mạch chậm, hạ huyết áp
Tiêu hóa	Giảm nhu động và tiết dịch → buồn nôn, táo bón, khô miệng	Buồn nôn, nôn
Tiết niệu	Co thắt cơ vòng bàng quang	Bí tiểu

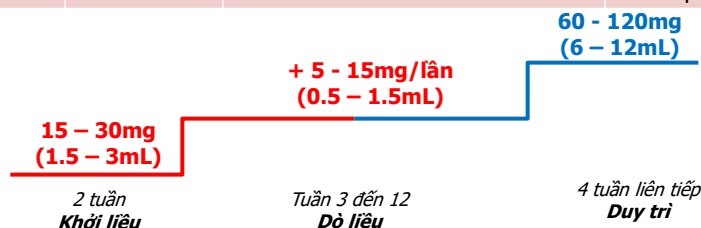


95

Dược động học

Giai đoạn thải trừ

Giai đoạn	Khởi đầu	Tăng	Thời gian
Khởi liều	15-30mg (1.5-3mL)	•Ngày đầu: q/sát/3-4h sau uống •5-10mg/ngày đầu COWS > 13 •Ko/ 3 ngày đầu •5-10mg/lần, $\Sigma/1w < 20mg$	2 tuần đầu
Dò liều		•Sau 3-5 ngày •5-15mg/lần, $\Sigma/1w < 30mg$	Tuần 3- 3 tháng
Duy trì	60-120mg		Liều tối ưu > 4 tuần liên tiếp



96