

# **Dược lý học của Methadone trong điều trị thay thế nghiện CDTP**



# CẤU TRÚC – DƯỢC LỰC HỌC METHADONE

---

*DS. Đồng Quỳnh Như*



**ATTC**

Addiction Technology Transfer Center Network

Funded by Substance Abuse and Mental Health Services Administration

# MỤC TIÊU



Ý NGHĨA XÉT NGHIỆM TÌM  
CDTP TRONG NƯỚC TIỂU

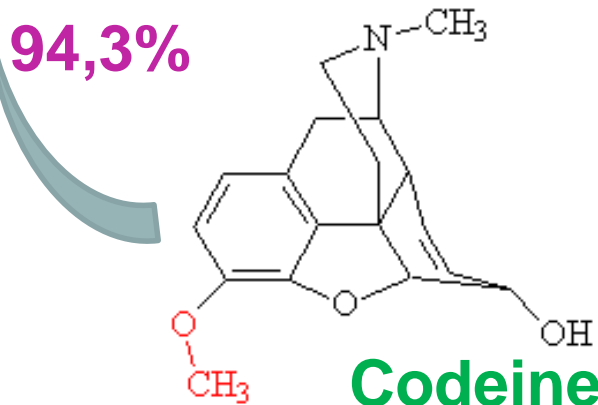
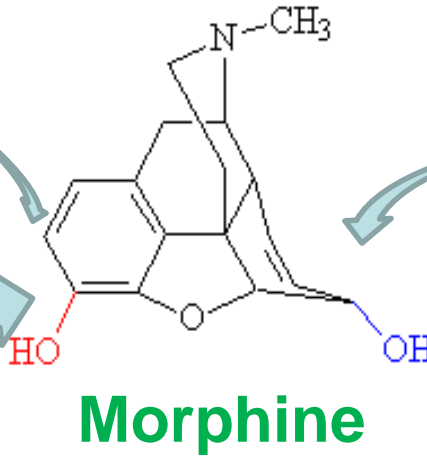
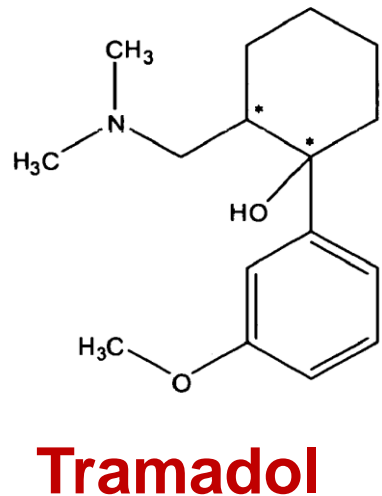
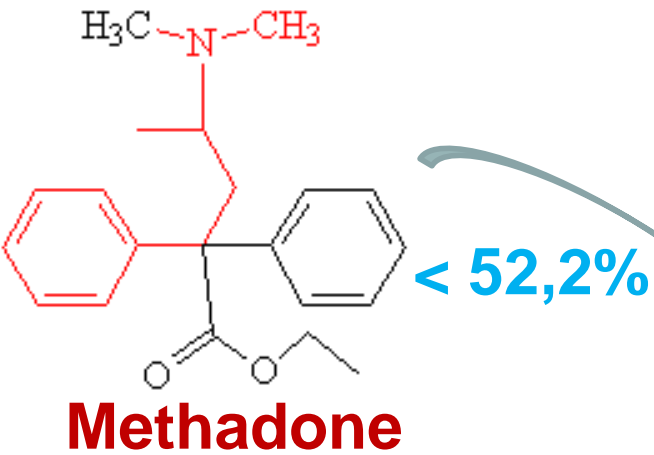
# Giới thiệu

4

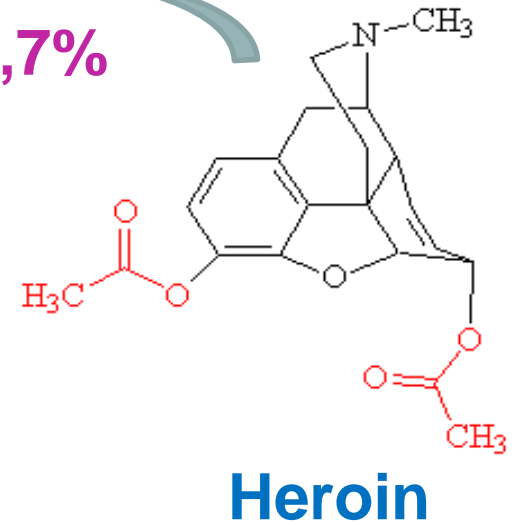
**Methadone** là chất dạng thuốc phiện tổng hợp (opioid)



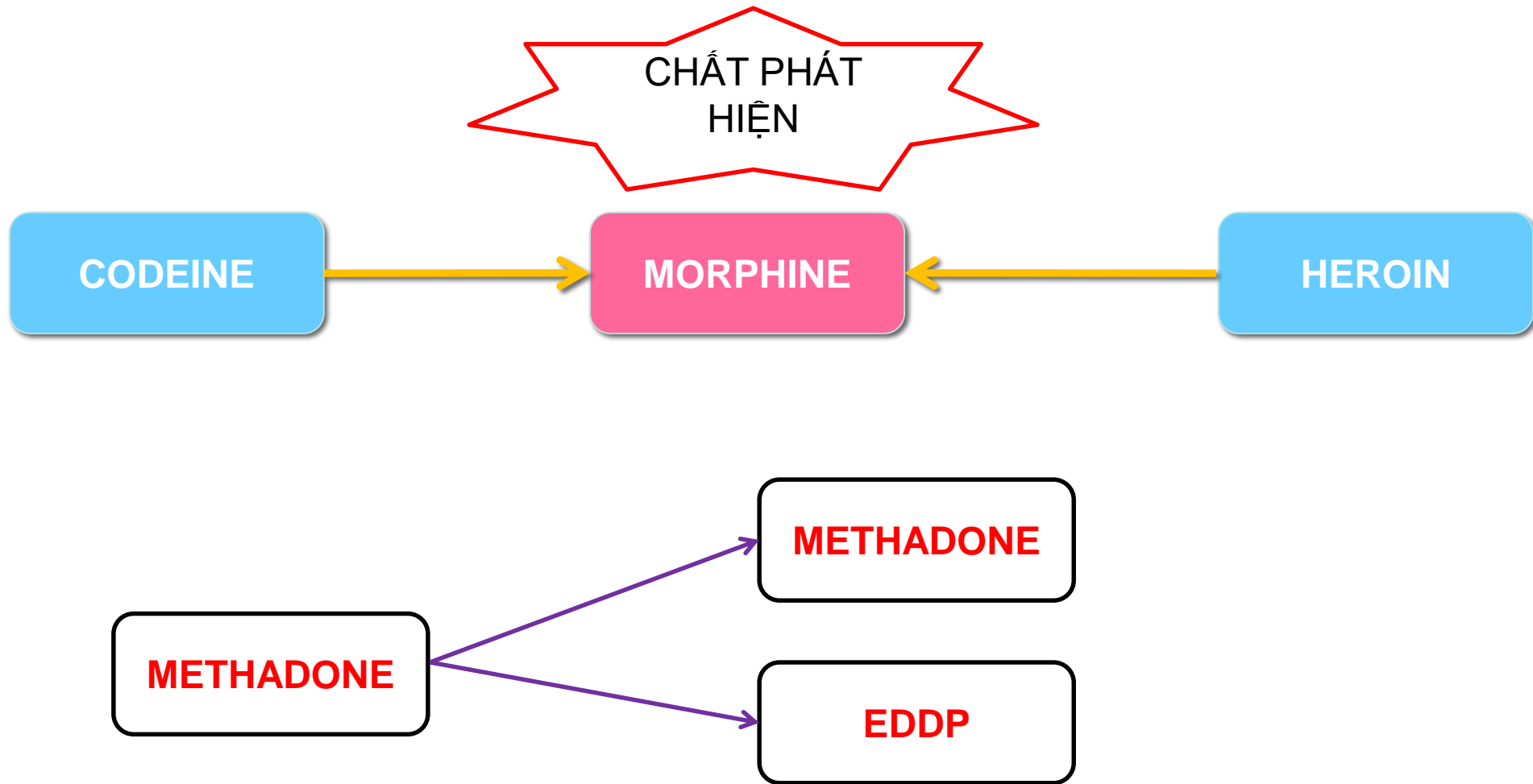
## TỔNG HỢP



## BÁN TỔNG HỢP



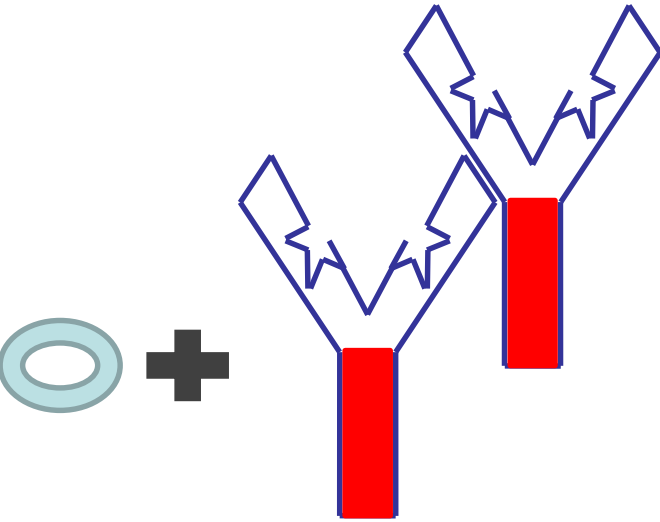
# DẠNG THẢI TRỪ TRONG NƯỚC TIỂU MỘT SỐ OPIOID



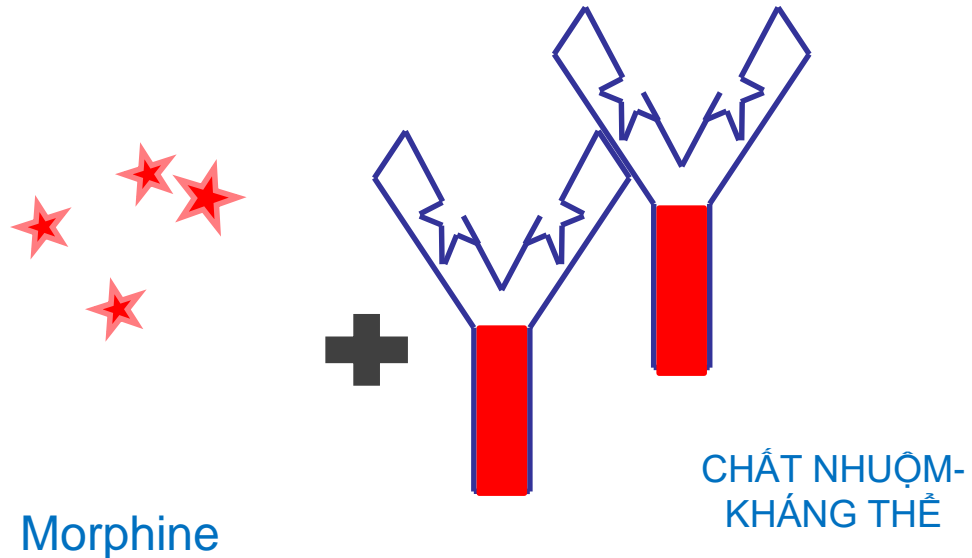
6-MAM=6-monoacetylmorphine

Douglas L. Gourlay, Urine drug testing in clinical practice, edition 3, 2006

**Không có chất gây nghiện**



**Có chất gây nghiện**



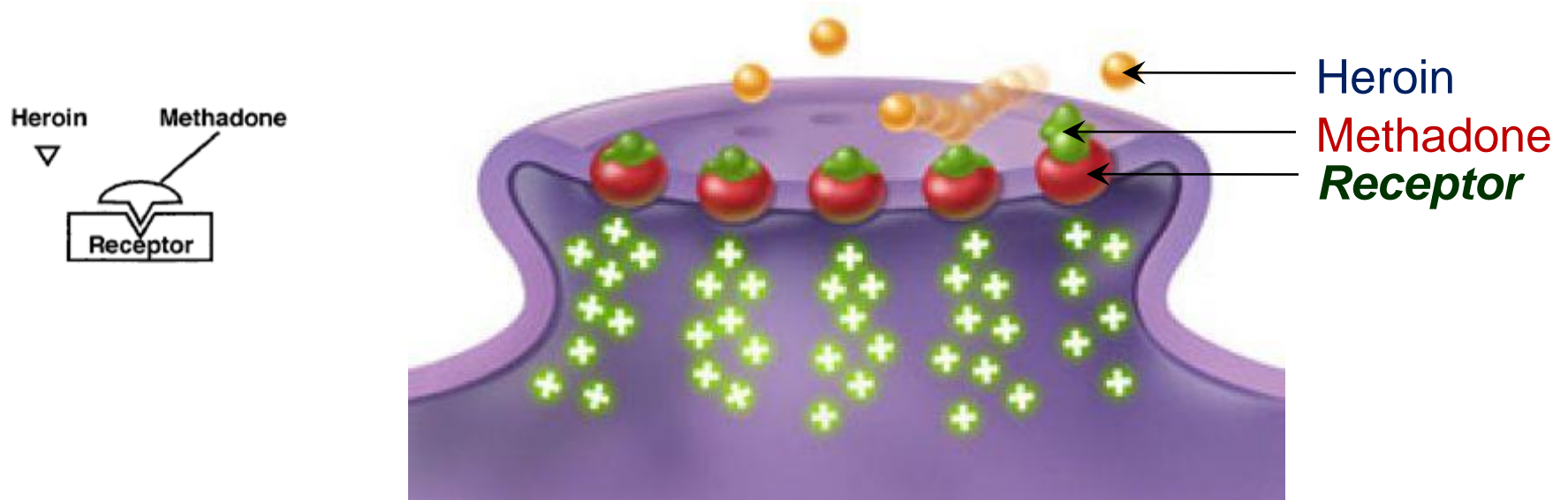
# XÉT NGHIỆM TÌM MORPHINE TRONG NƯỚC TIỂU

- Dương tính với heroin, morphine, codein.
- Âm tính với các CDTP còn lại.

# DƯỢC LỰC HỌC

Methadone là CDTP **đồng vận** hoàn toàn, chủ yếu trên thụ thể  $\mu$  ở não.

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

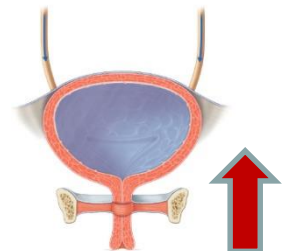
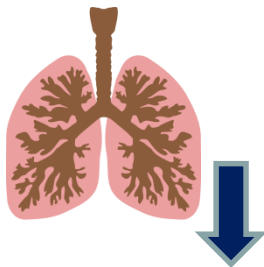
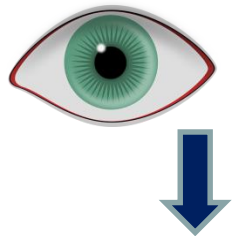




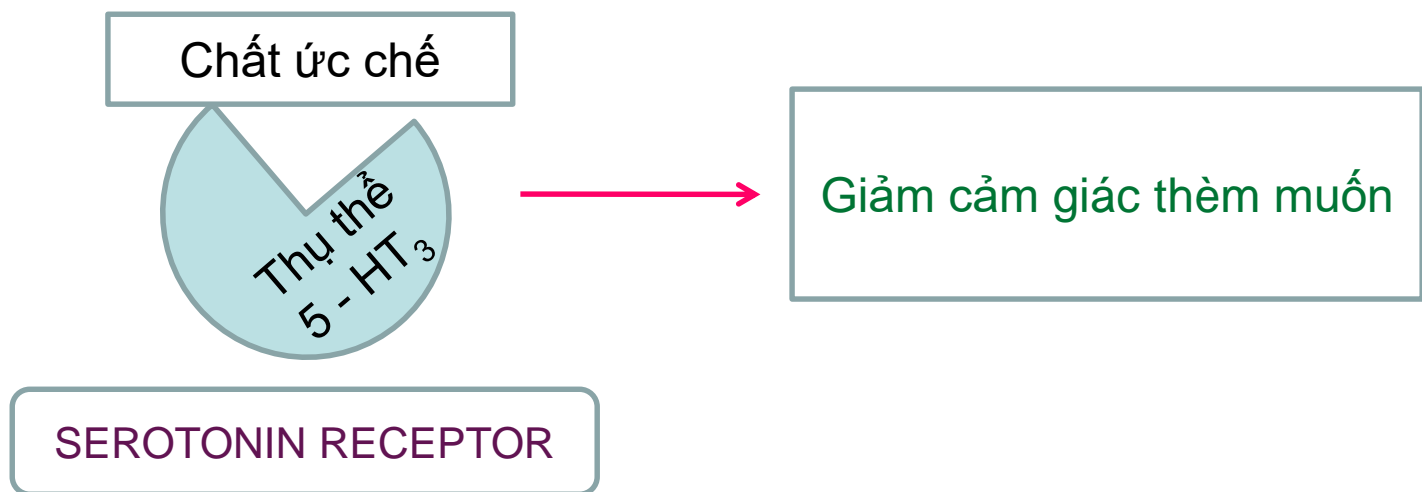
# DƯỢC LỰC HỌC

Tác dụng lên các cơ quan:

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



# CƠ CHẾ GIẢ THUYẾT



Methadone không gây khoái cảm ở liều điều trị

# TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC METHADONE



# DƯỠC ĐỘNG HỌC METHADONE

---

*DS. Đồng Quỳnh Như*



**ATTC**

Addiction Technology Transfer Center Network

Funded by Substance Abuse and Mental Health Services Administration

# MỤC TIÊU

1

TÁC ĐỘNG CỦA METHADONE

2

BIỂU HIỆN NGỘ ĐỘC METHADONE

3

ĐIỀU CHỈNH TRONG THỜI GIAN DÒ LIỀU

4

XỬ TRÍ KHI BỆNH NHÂN NÔN

# DƯỢC ĐỘNG HỌC METHADONE

## METHADONE



Hấp thu



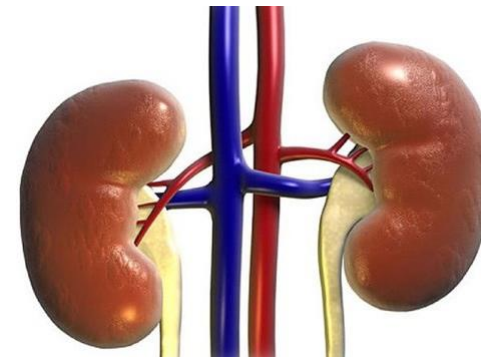
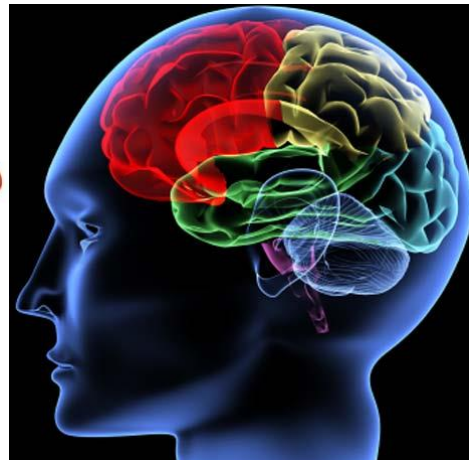
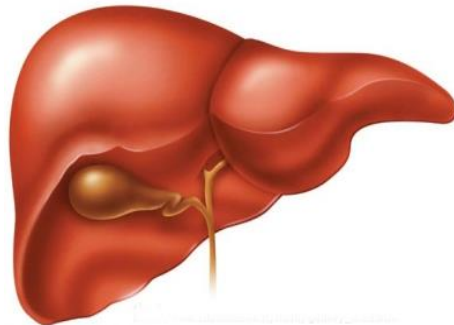
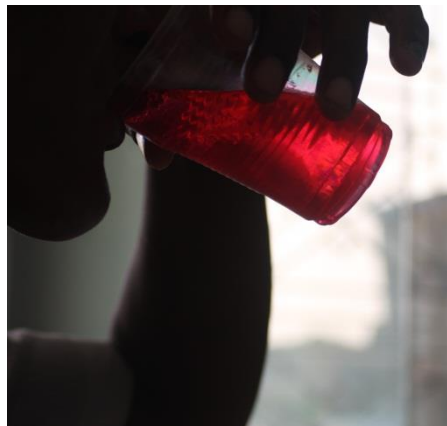
Chuyển hóa



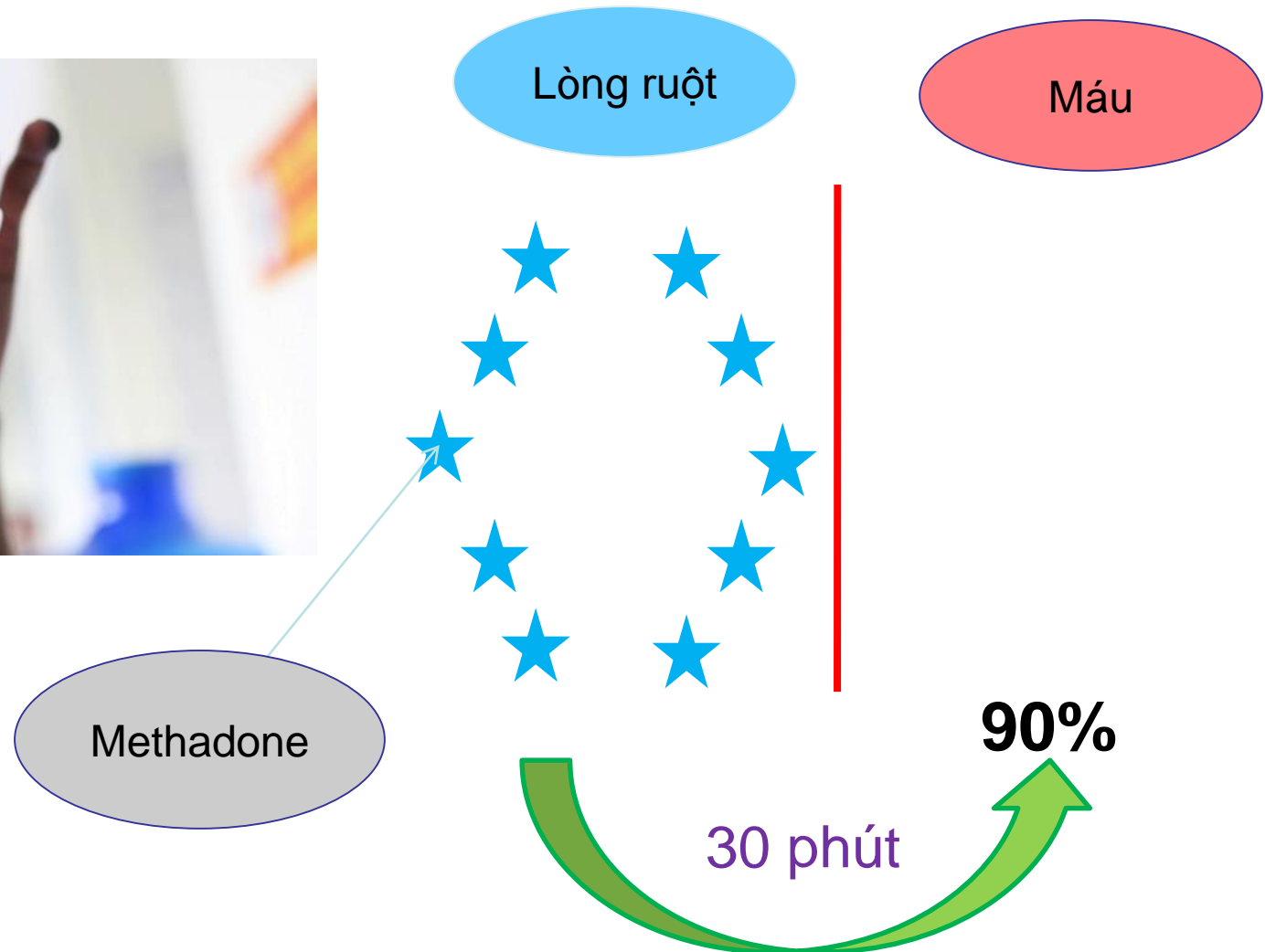
Phân bố



Thải trừ



# DƯỢC ĐỘNG HỌC METHADONE





# XỬ TRÍ KHI BỆNH NHÂN NÔN

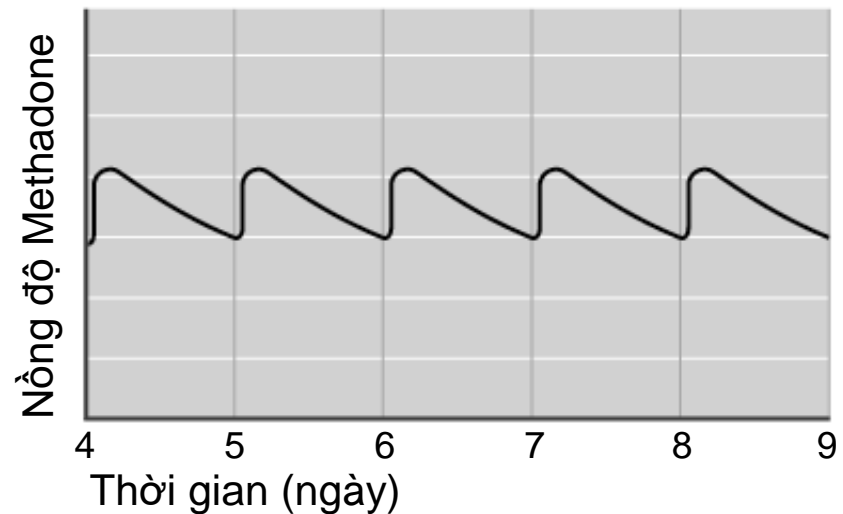
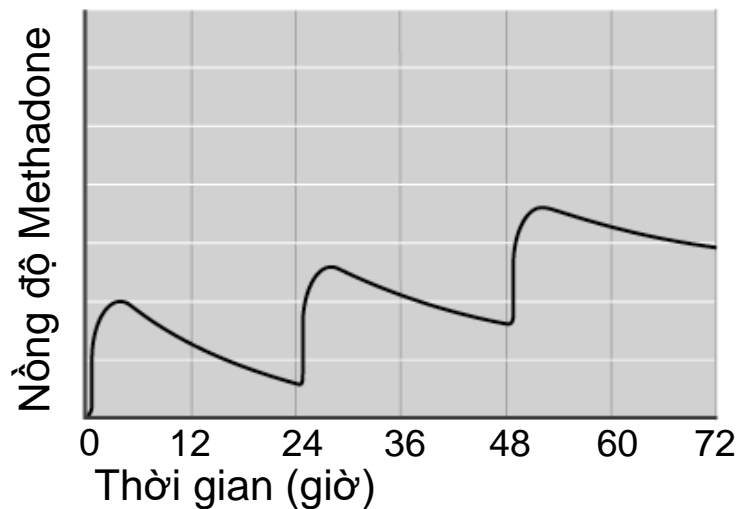


- <10 PHÚT: uống lại toàn bộ liều
- 10 – 30 phút: đánh giá sau 4 giờ, thêm ½ liều
- > 30 phút: không cần bổ sung



# DƯỢC ĐỘNG HỌC METHADONE

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.*

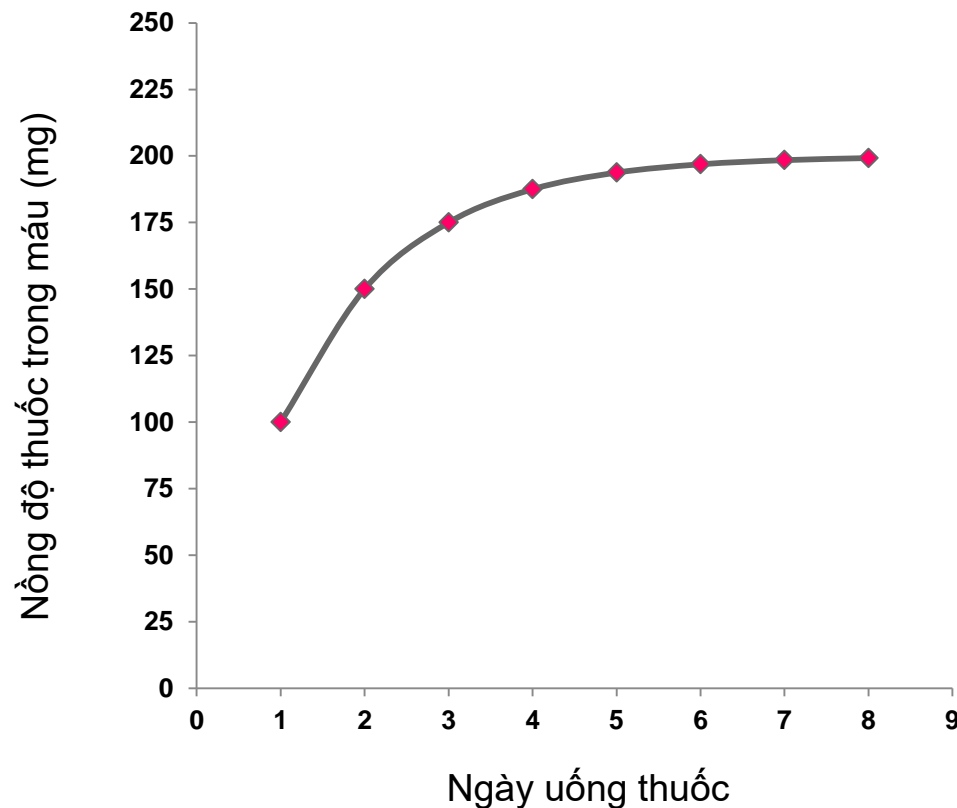
→ Cần **3-5 ngày** để thuốc đạt nồng độ ổn định trong máu

# BIẾN THIÊN NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU

| Ngày | % thuốc trong cơ thể |         |        |        |       |       | Tổng           |
|------|----------------------|---------|--------|--------|-------|-------|----------------|
| 1    | 100                  |         |        |        |       |       | 100            |
| 2    | ↓ 50                 | + 100   |        |        |       |       | 150            |
| 3    | ↓ 25                 | + 50    | + 100  |        |       |       | 175            |
| 4    | ↓ 12,5               | + 25    | + 50   | + 100  |       |       | 187,5          |
| 5    | ↓ 6,25               | + 12,5  | + 25   | + 50   | + 100 |       | 193,75         |
| 6    | ↓ 3,125              | + 6,25  | + 12,5 | + 25   | + 50  | + 100 | 196,875        |
| 7    | ↓ 1,5625             | + 3,125 | + 6,25 | + 12,5 | + 25  | + 50  | + 100 198,4375 |

# BIẾN THIÊN NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU

- Nồng độ methadone trong máu sau 30 phút uống cùng 1 liều thuốc hàng ngày



# CHUYỂN HÓA METHADONE

CYP 2D6, 1A2

CYP3A4  
2B6

**EDDP**

(2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidene)

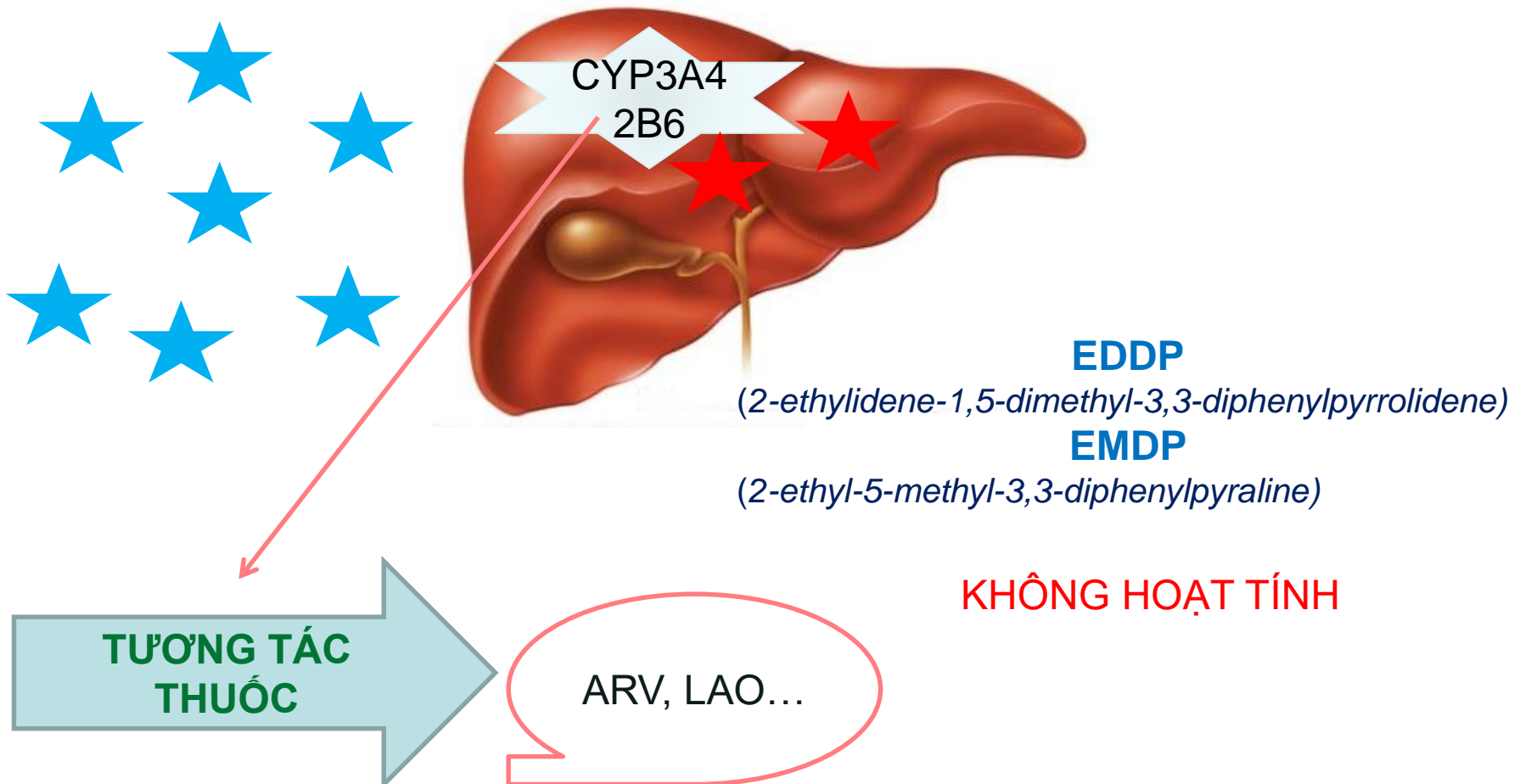
**EMDP**

(2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolidene)

**KHÔNG HOẠT TÍNH**

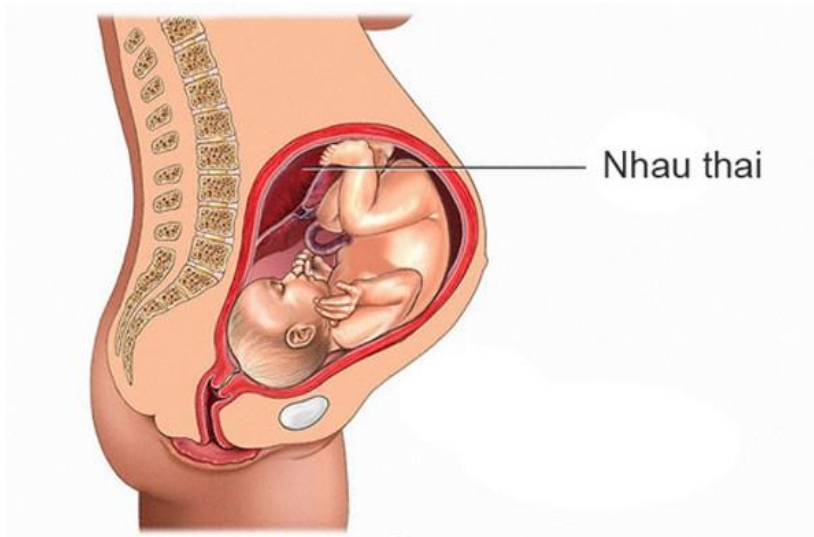
**TƯƠNG TÁC  
THUỐC**

ARV, LAO...



# PHÂN BỐ METHADONE

LIÊN KẾT VỚI PROTEIN: 60 – 90% => **TÍCH LŨY**

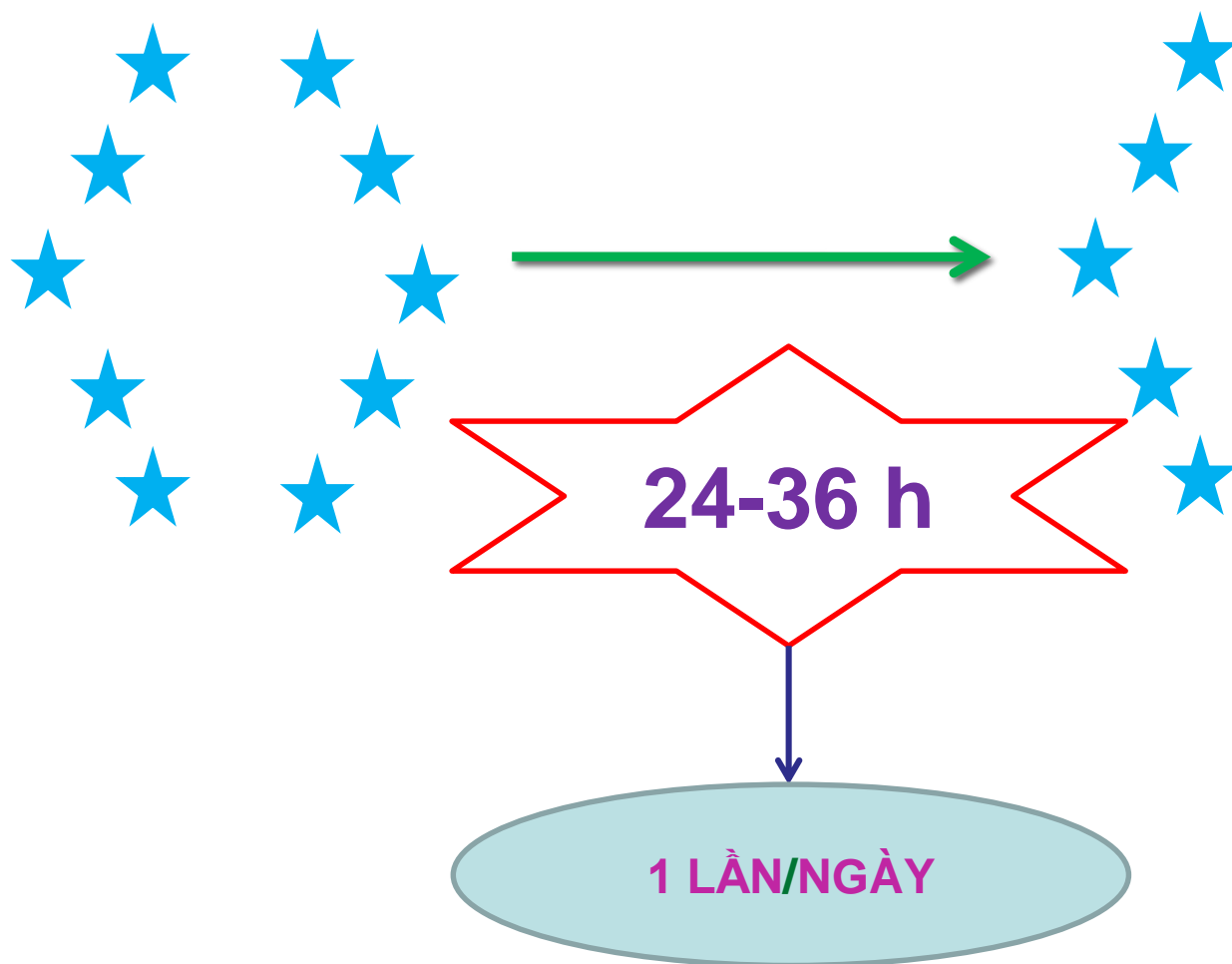


Hội chứng cai ở trẻ sơ sinh

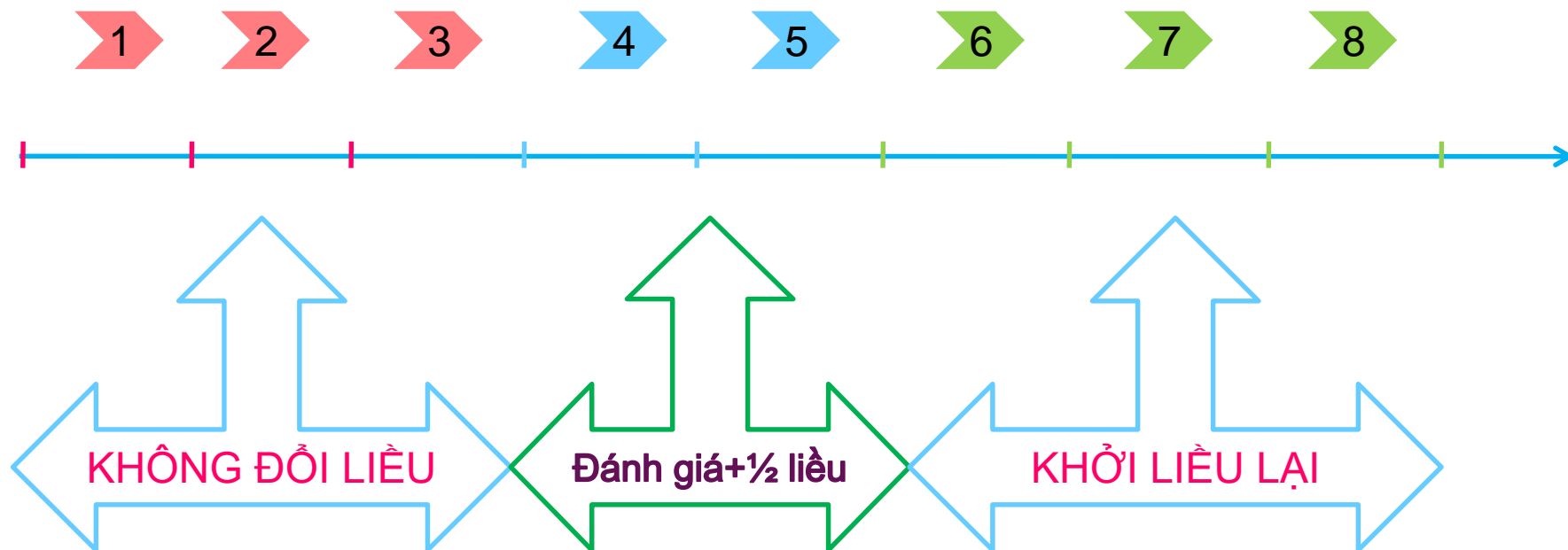
**Methadone an toàn cho phụ nữ có thai và cho con bú**

# THẢI TRỪ METHADONE

THỜI GIAN BÁN THẢI  
(sau khi nồng độ ổn định/máu)



# XỬ TRÍ KHI BỆNH NHÂN BỎ LIỀU



# 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

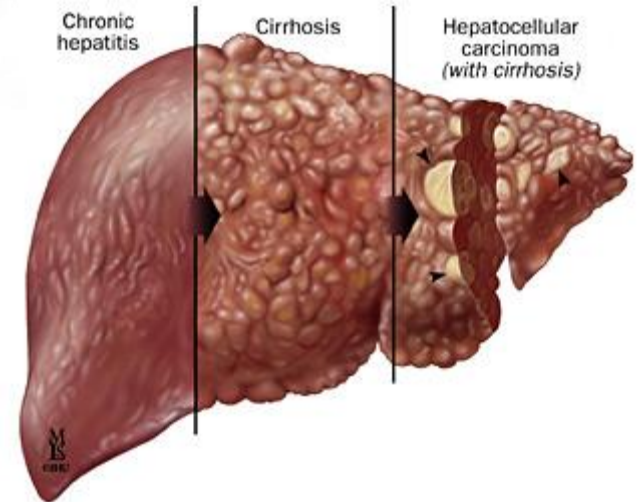


# MỤC TIÊU



XỬ TRÍ KHI CÓ TƯƠNG TÁC  
THUỐC

# TƯƠNG TÁC THUỐC

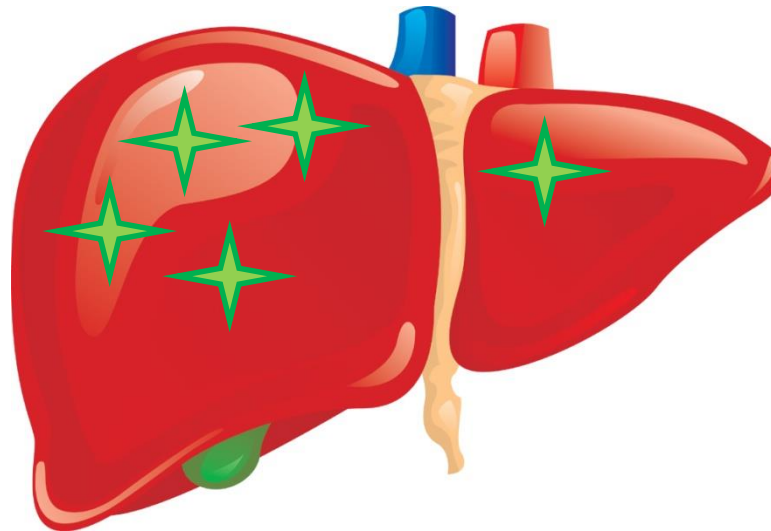


# CƠ CHẾ

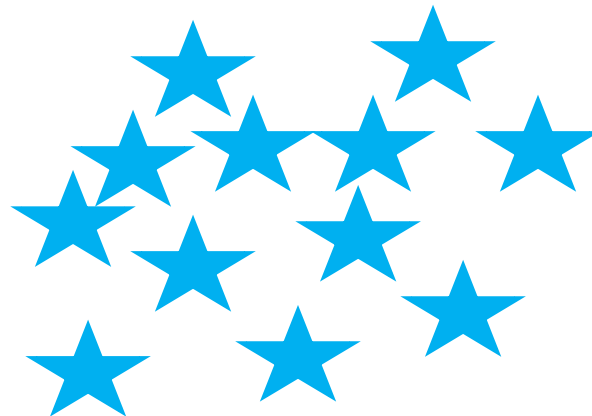
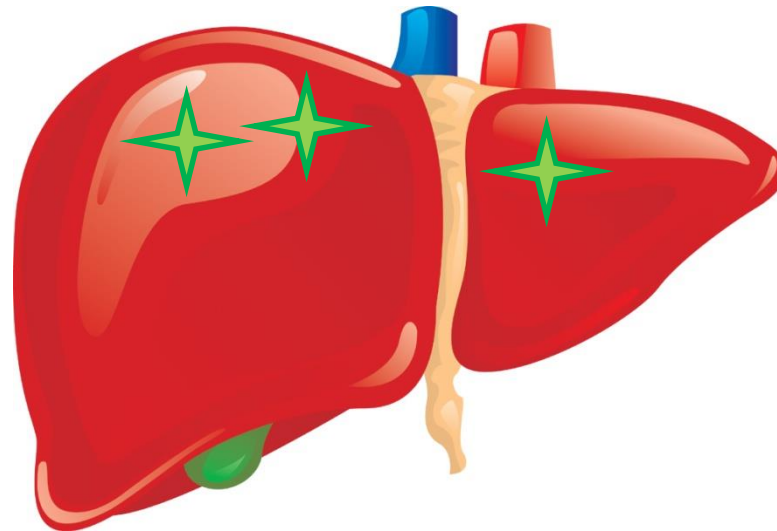
1. Thuốc cảm ứng/ ức chế men gan → ảnh hưởng [methadone].
2. Methadone ảnh hưởng [thuốc khác] không qua men gan.
3. Methadone làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc khác.



# CẢM ỨNG ENZYM GAN



# ỨC CHẾ ENZYM GAN



# Thuốc cảm ứng/ ức chế men gan

- **ARV**: nhóm NNRTI (nevirapine, efavirenz,...)
- **Kháng lao**: Rifampicin
- ARV: nhóm PI (ritonavir, lopinavir,...)
- **Chống động kinh**: carbamazepine, phenytoin,...
- **Kháng nấm**: fluconazole, ketoconazole, itraconazole,....
- **Kháng sinh**: nhóm quinolon (ciprofloxacin,...), nhóm macrolide (erythromycin,...)

## 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*

# Tương tác ảnh hưởng nồng độ thuốc khác<sup>31</sup>

Tương tác không qua hệ men gan:

-Methadone làm tăng nồng độ **zidovudine**

*(do giảm chuyển hóa zidovudine qua gan – giảm quá trình liên hợp gluco tại gan)*

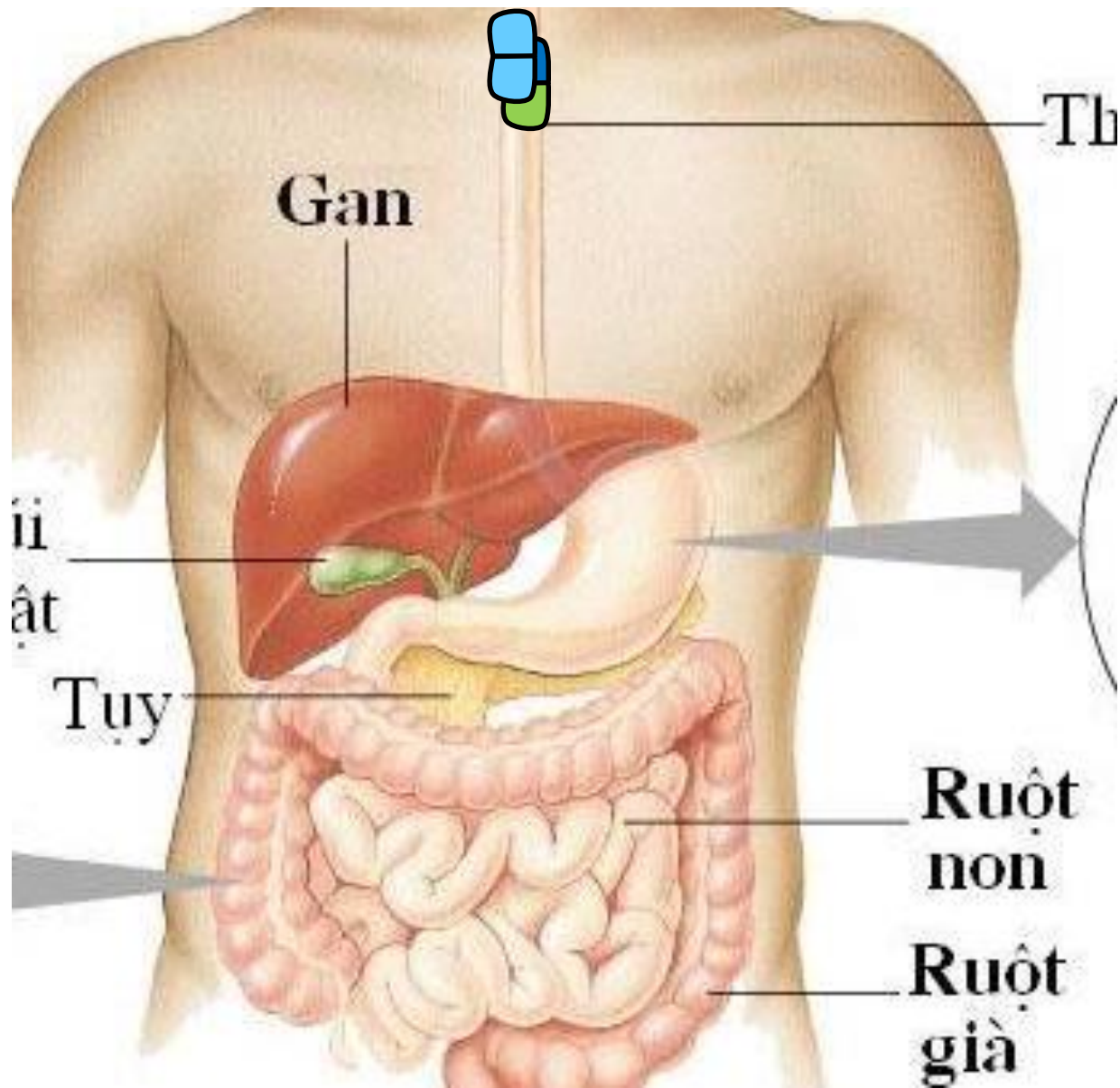
→ **Theo dõi chặt chẽ** khi 2 thuốc dùng chung

-Methadone làm giảm nồng độ **didanosine** viên nhai

*(giảm nhu động dạ dày-ruột => thuốc lưu giữ lâu tại dạ dày=> giảm hấp thu)*

→ Dùng viên didanosine **bao tan trong ruột**





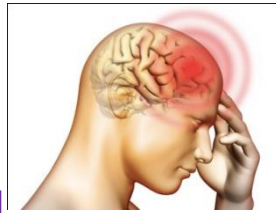
Schwartz EL, J Acquir Defic Syndr, Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection, 1992, 619-26

Rainey PM, J Acquir Defic Syndr, Interaction of methadone with didanosine and stavudine, 2000, 241-8



# Tương tác tăng tác dụng phụ của thuốc khác

Thần kinh trung ương

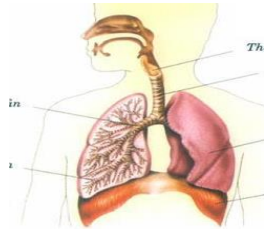


→ có khả năng **đe dọa tính mạng**

Tim mạch



Hô hấp



# Tương tác 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, paroetine, sertraline,... | Loạn nhịp tim, ức chế TK, suy hô hấp |
| Nhóm IMAO       | Isocarboxazid, procarbazine,...                    | Đe dọa tính mạng                     |
| Benzodiazepine  | Diazepam, bromazepam,...                           | Suy hô hấp, hôn mê                   |
| Nhóm macrolide  | Erythromycin, clarithromycin,...                   | Loạn nhịp tim                        |

## 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 (HD của BHYT)
5. **Thay thế thuốc** không tương tác với methadone

# Chỉ định

Điều trị thay thế nghiện các CDTP bất hợp pháp: thuốc phiện, heroin, morphin...

## Chống chỉ định

- Dị ứng với methadone và các tá dược của thuốc.
- Bệnh gan nặng, bệnh gan mất bù.
- Suy hô hấp nặng, hen cấp tính, chấn thương sọ não, tăng áp lực nội sọ, viêm loét đại tràng, co thắt đường tiết niệu và đường mật.
- Đang bị các rối loạn tâm thần nặng như tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc lưỡng cực, trầm cảm có ý tưởng và hành vi tự sát.
- Đang điều trị bằng thuốc đồng vận, đối vận, hoặc vừa đồng vận vừa đối vận với CDTP (LAAM, naltrexone, buprenorphine ...).

## Thận trọng

- Người bệnh nghiện nhiều loại ma túy.
- Người bệnh nghiện rượu.
- Người bệnh sử dụng đồng thời các thuốc gây tương tác thuốc.
- Người bệnh có tiền sử sử dụng naltrexone.
- Người bệnh tâm thần đang sử dụng các thuốc hướng thần.
- Người bệnh đau mạn tính, hen phế quản, suy thượng thận, suy giáp, phì đại tuyến tiền liệt, đái tháo đường.