



Dược lý lâm sàng methadone

ThS. BS. Đoàn Trúc Quỳnh

Đại học Y Dược TP.HCM

Tel: 039.96.82.457 – Email: drtrucquynh@gmail.com

Mục tiêu

Sau bài học này, học viên bác sĩ có thể:

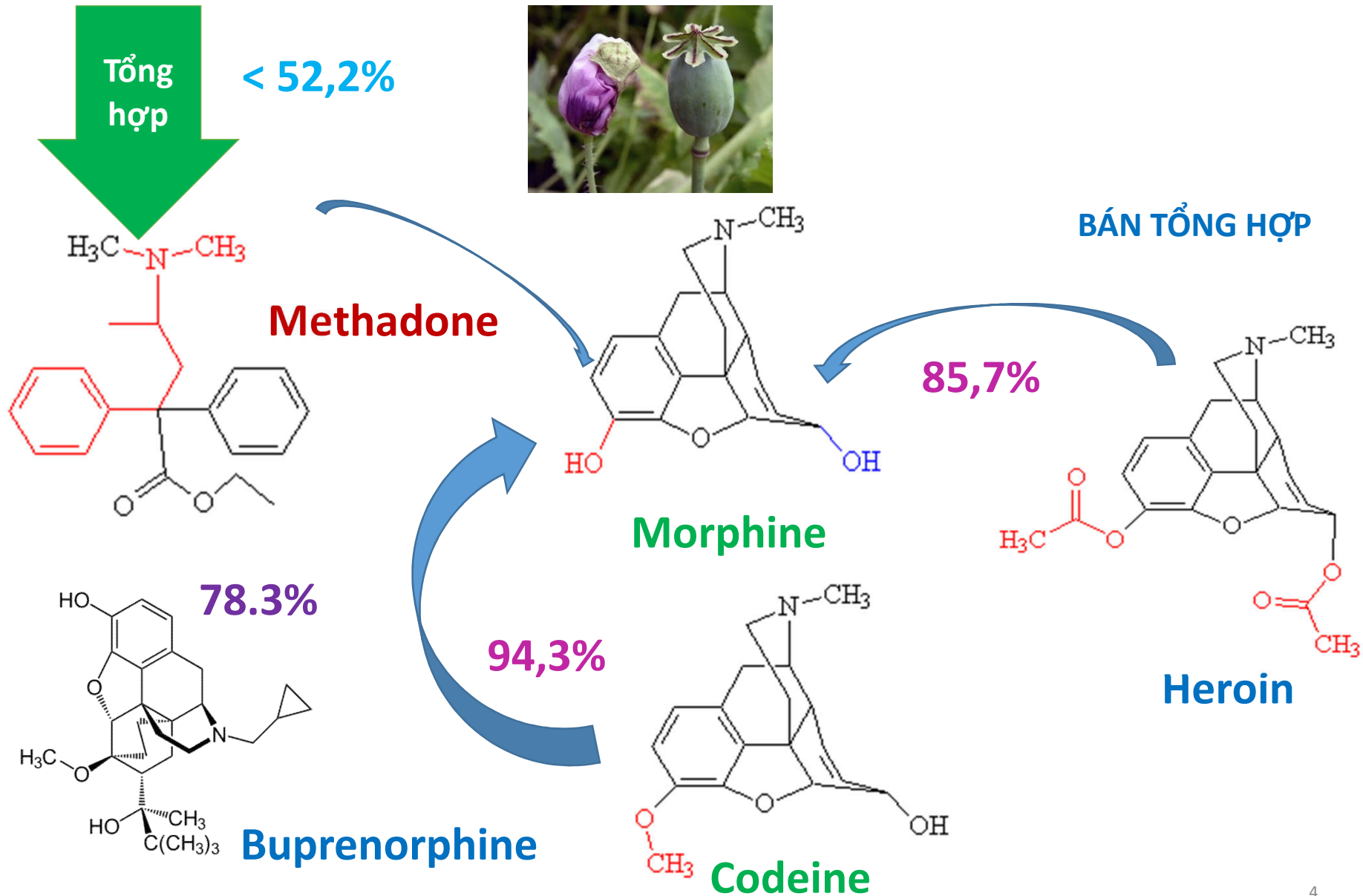
1. Giải thích cách đọc test nước tiểu và giải thích cơ chế test nước tiểu, biết test nước tiểu nhạy với chất DTP nào.
2. Hiểu khái niệm chất đồng vận, bán đồng vận và đối vận → so sánh nguy cơ ngộ độc methadone với các CDTP khác.
3. Giải thích cơ chế gây tác dụng phụ thường gặp của methadone.
4. Giải thích hiệu quả điều trị nghiện heroin của methadone.
5. Mô tả dược động học methadone → giải thích chỉ định chia liều và cách xử trí khi nôn ói

Mục tiêu (t.t)

5. Giải thích tại sao methadone cần 3-5 ngày để đạt nồng độ ổn định trong máu.
6. Giải thích tương tác thuốc qua hệ men gan gây thay đổi nồng độ methadone trong máu và tại sao cần thay đổi liều theo lâm sàng chứ không dự đoán trước.
7. Mô tả hiện tượng dung nạp methadone → giải thích quy trình khởi liều và xử trí khi bỏ liều.
8. Giải thích tác dụng của methadone cho BN nữ mang thai và cho con bú.

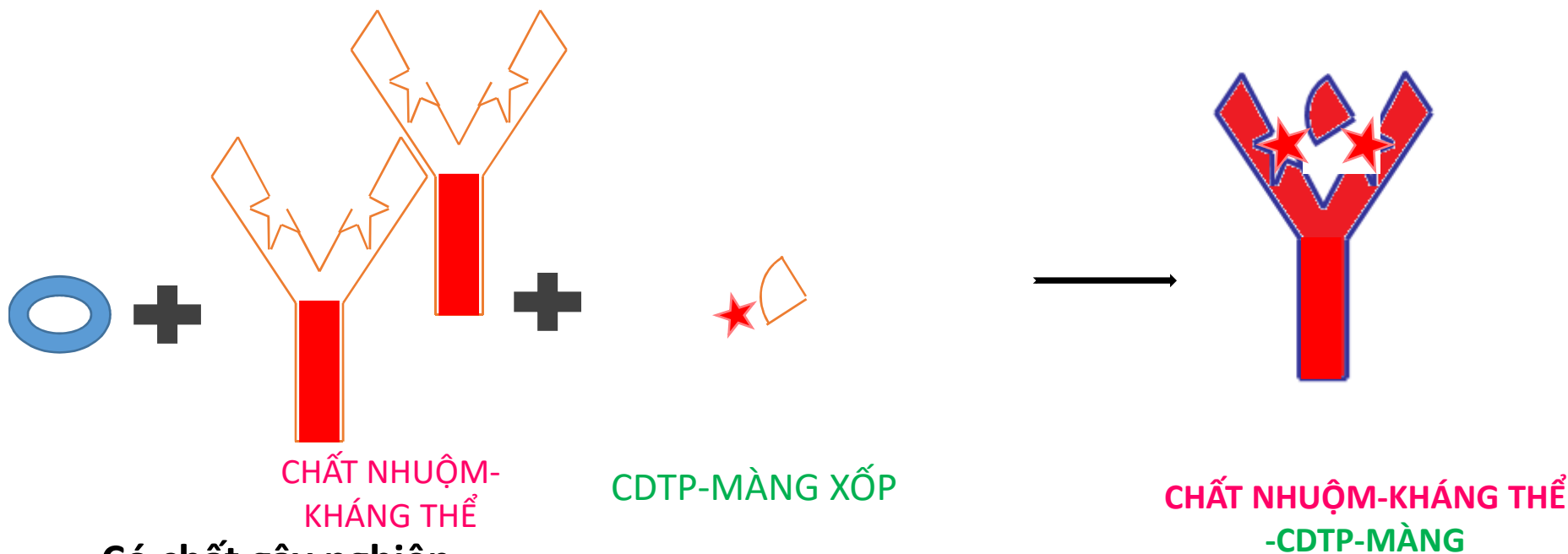
Giới thiệu

Methadone là chất dạng thuốc phiện (CDTP - opioid)

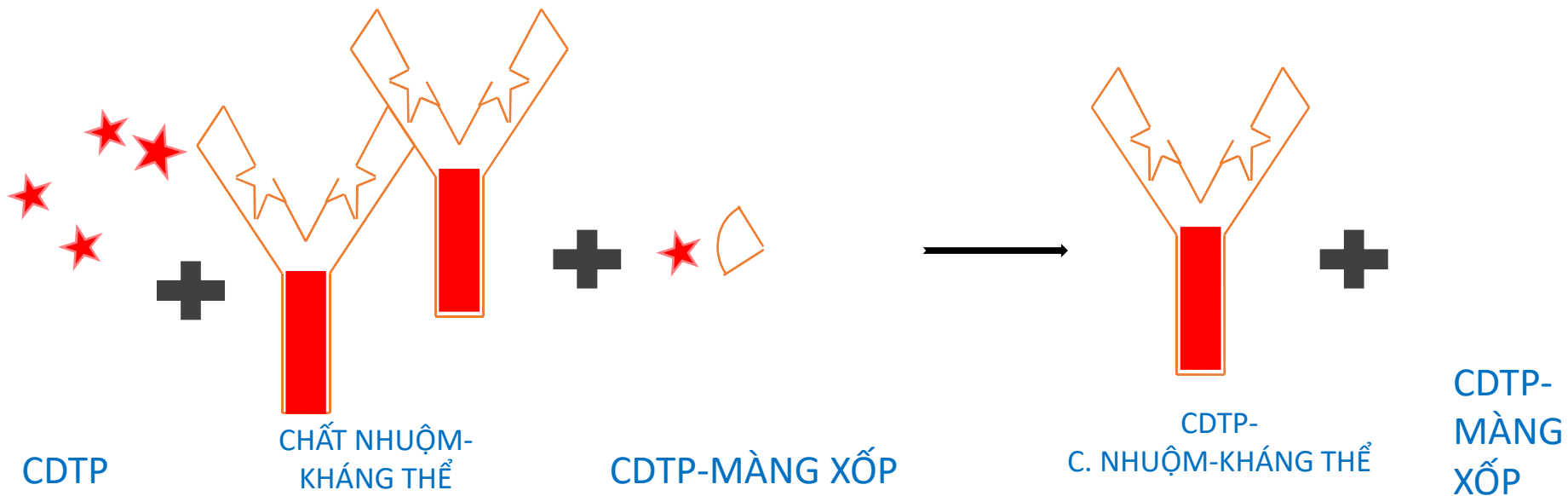


CƠ CHẾ XÉT NGHIỆM NƯỚC TIỂU

Không có chất gây nhiễu



Có chất gây nhiễu



Diễn giải kết quả

Dương tính:

Có morphine hoặc cấu trúc tương tự morphine với nồng độ trên ngưỡng phát hiện.

Âm tính:

Không có hoặc có với nồng độ dưới ngưỡng phát hiện, của morphine và cấu trúc tương tự morphine.

TH 1: Test nước tiểu (+)

Bệnh nhân Dương đang điều trị methadone trong giai đoạn duy trì. Hôm nay kết quả test nước tiểu là dương tính với morphine. BN giải thích là do có tự mua thuốc giảm đau uống để chữa nhức răng. Khi được yêu cầu trình thuốc thì BN đưa ra 1 vỉ thuốc tramadol.

Cách xử trí của anh/chị?

Thuốc nào cho phản ứng dương tính với test morphine nước tiểu?

- A. Methadone
- B. Codein
- C. Buprenorphine
- D. Tramadol
- E. Pethidine (DOLARGAN)

Một số biệt dược có chứa codein



Thuốc có chứa Codeine có thể gây phản ứng chéo với que test morphine

Các thuốc có thể làm dương tính giả

Nhóm	Tên
Kháng sinh nhóm Quinolon	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin
Thuốc giảm đau	Meperidine, Fentanyl
Thuốc chống dị ứng	Diphenhydramine
Thuốc ức chế kênh calci	Verapamil
Thuốc kháng lao	Rifampin
Thuốc ho	Dextromethorphan

Chú ý: không phải lúc nào cũng xảy ra hiện tượng dương tính giả.

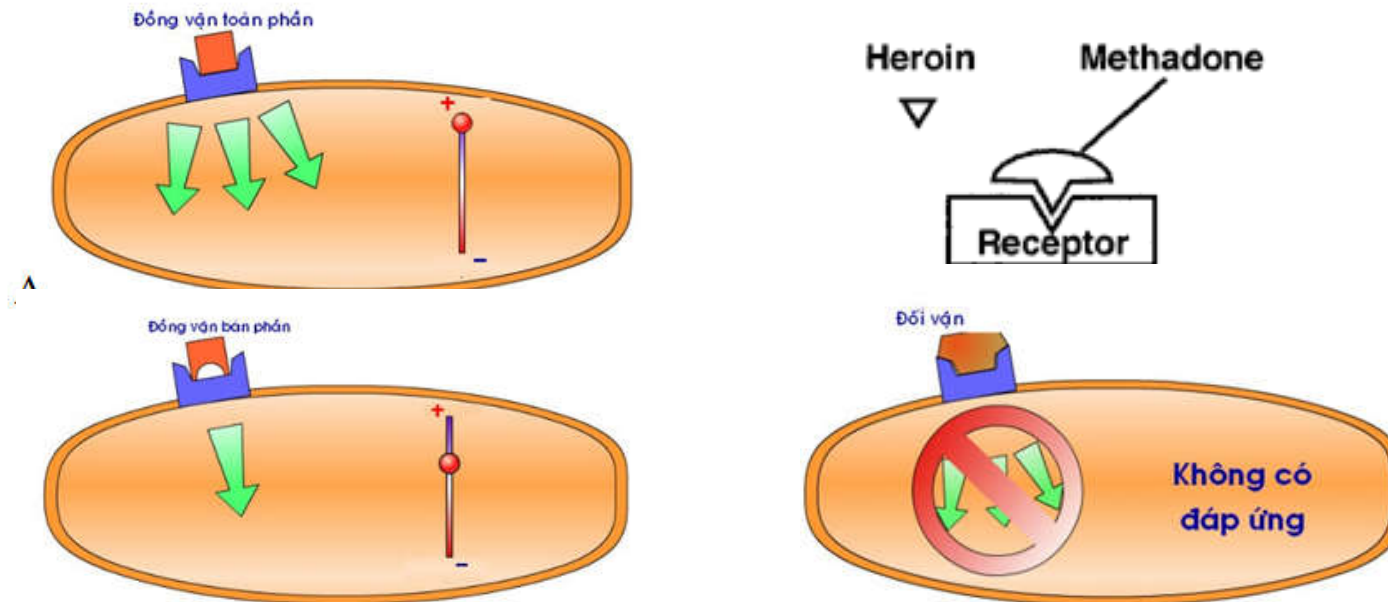
Chất phản ứng que morphine

- Morphine
- Heroin
- Codeine

DƯỢC LỰC HỌC

Methadone là CDTP **đồng vận** toàn phần, chủ yếu trên thụ thể μ ở não.

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

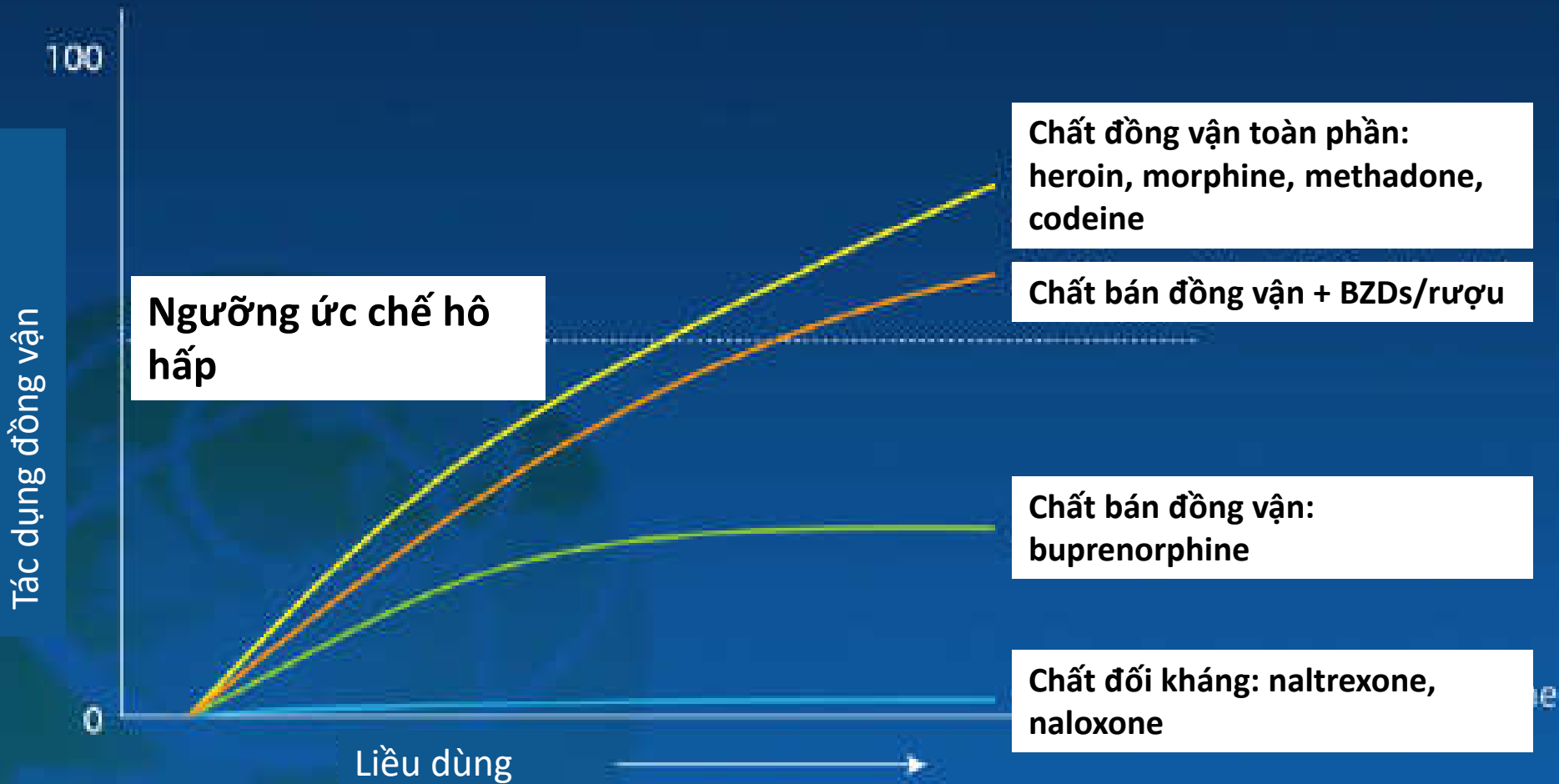


*Nguy cơ ngộ độc Methadone giống như các CDTP đồng vận hoàn toàn khác
Nguy cơ ngộ độc Methadone > các CDTP đồng vận bán phần*

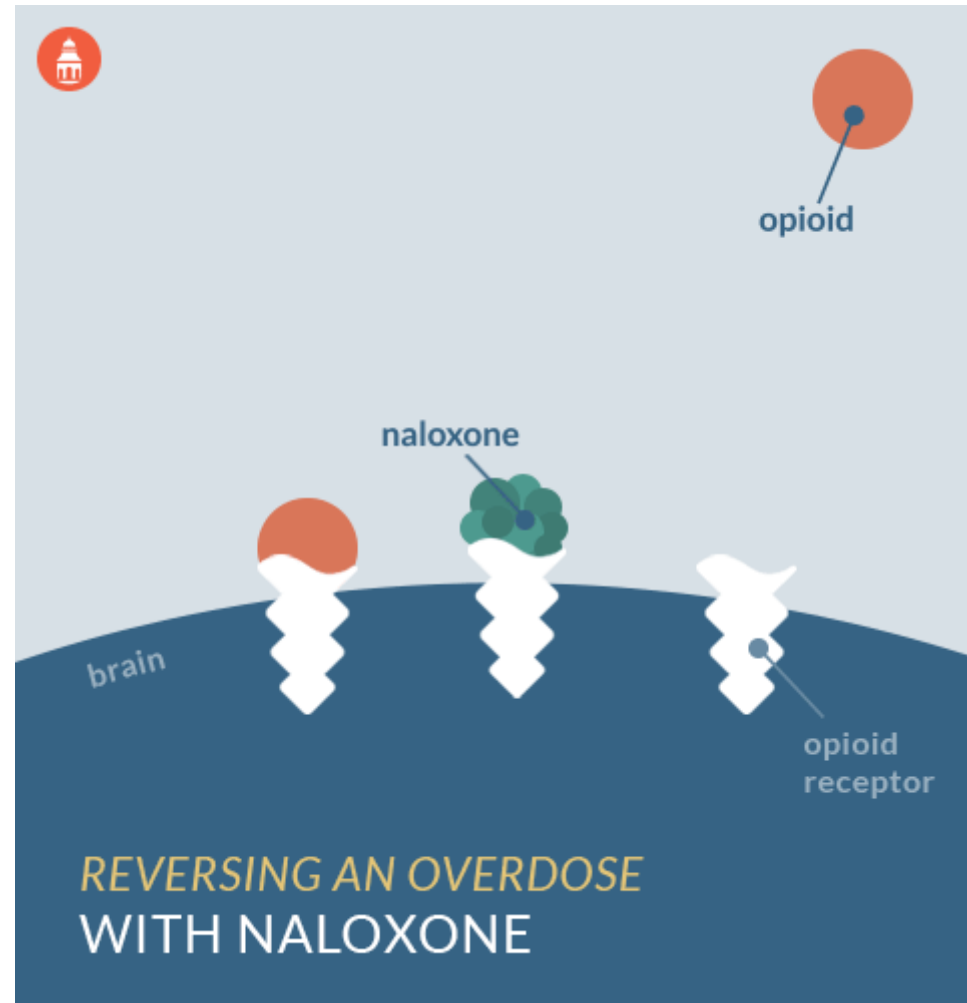
Phân loại CDTP theo tác động lên thụ thể μ

- **Đồng vận (Agonists):** kích hoạt thụ thể μ
 - morphine, codeine
 - heroine
 - methadone, fentanyl, dextropropoxyphene
- **Đồng vận bán phần (Partial Agonists):** chỉ kích hoạt thụ thể μ đến một mức nào đó
 - buprenorphine (Suboxone=buprenorphine+naloxone)
 - tramadol
- **Đối vận (Antagonists):** bất hoạt thụ thể μ
 - naloxone (tác dụng nhanh)
 - naltrexone (tác dụng kéo dài)

Phân loại chất dạng thuốc phiện



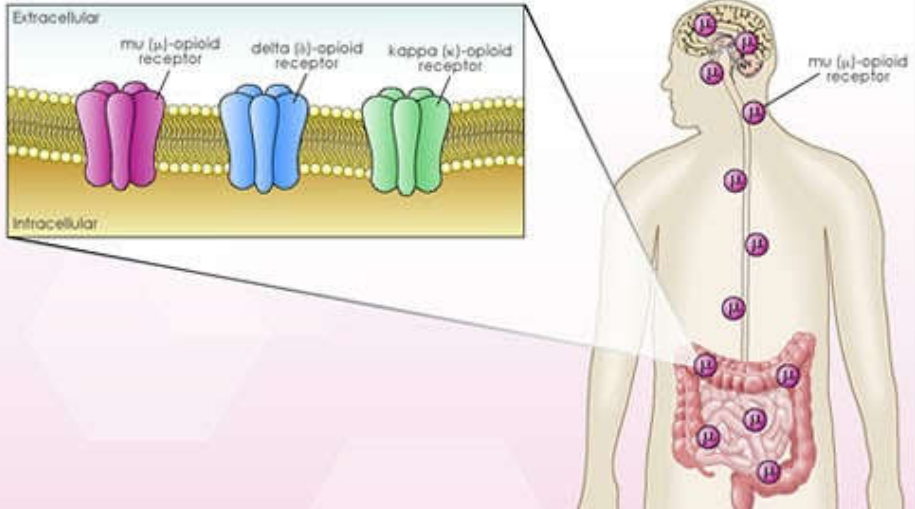
Cơ chế hoạt động Naloxone



Tình huống

BN Minh đến xin điều trị methadone. BN từng cai nghiện heroin và uống naltrexone nhiều lần nhưng đều không giữ được lâu. BN đang uống naltrexone đợt mới từ khoảng 1 tuần nay.

- A. Từ chối vì MMT chống chỉ định cho BN đang sử dụng naltrexone
- B. Tư vấn BN về ngưng naltrexone để uống methadone
- C. Tư vấn BN chứng nào tái nghiện heroin thì quay lại để uống methadone



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 mạnh, yên dịu	Buồn ngủ, dáng đi loạng choạng, nói khó, hôn mê
Mắt	Co đồng tử	Co đồng tử (đinh ghim)
Hô hấp	Giảm ho, ức chế TT hô hấp	Thở chậm, suy hô hấp
T tuần hoàn	Chậm nhịp tim, dẫn mạch	Mạch chậm, tụt huyết áp
Tiêu hóa	Giảm nhu động, giảm tiết dịch → buồn nôn, táo bón, khô miệng	Buồn nôn, nôn
Tiết niệu	Co thắt cơ vòng bàng quang	Bí tiểu



DƯỢC ĐỘNG HỌC METHADONE

METHADONE



Hấp thu



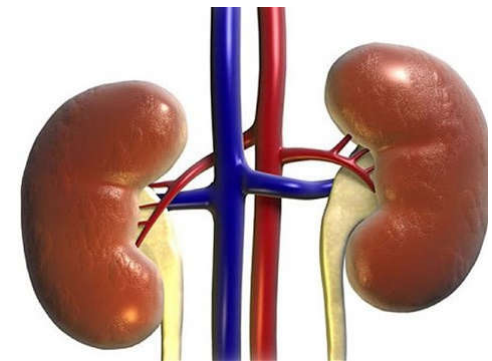
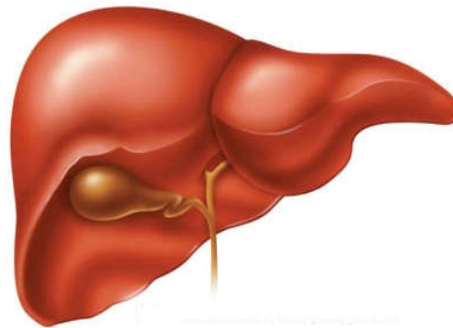
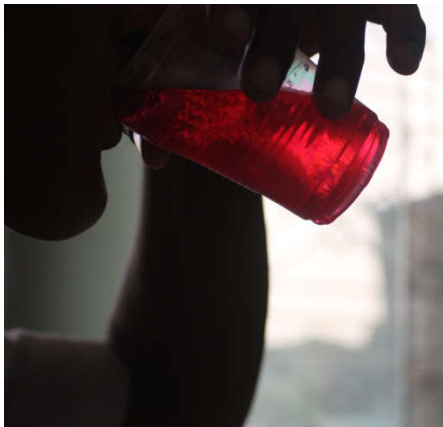
Chuyển hóa



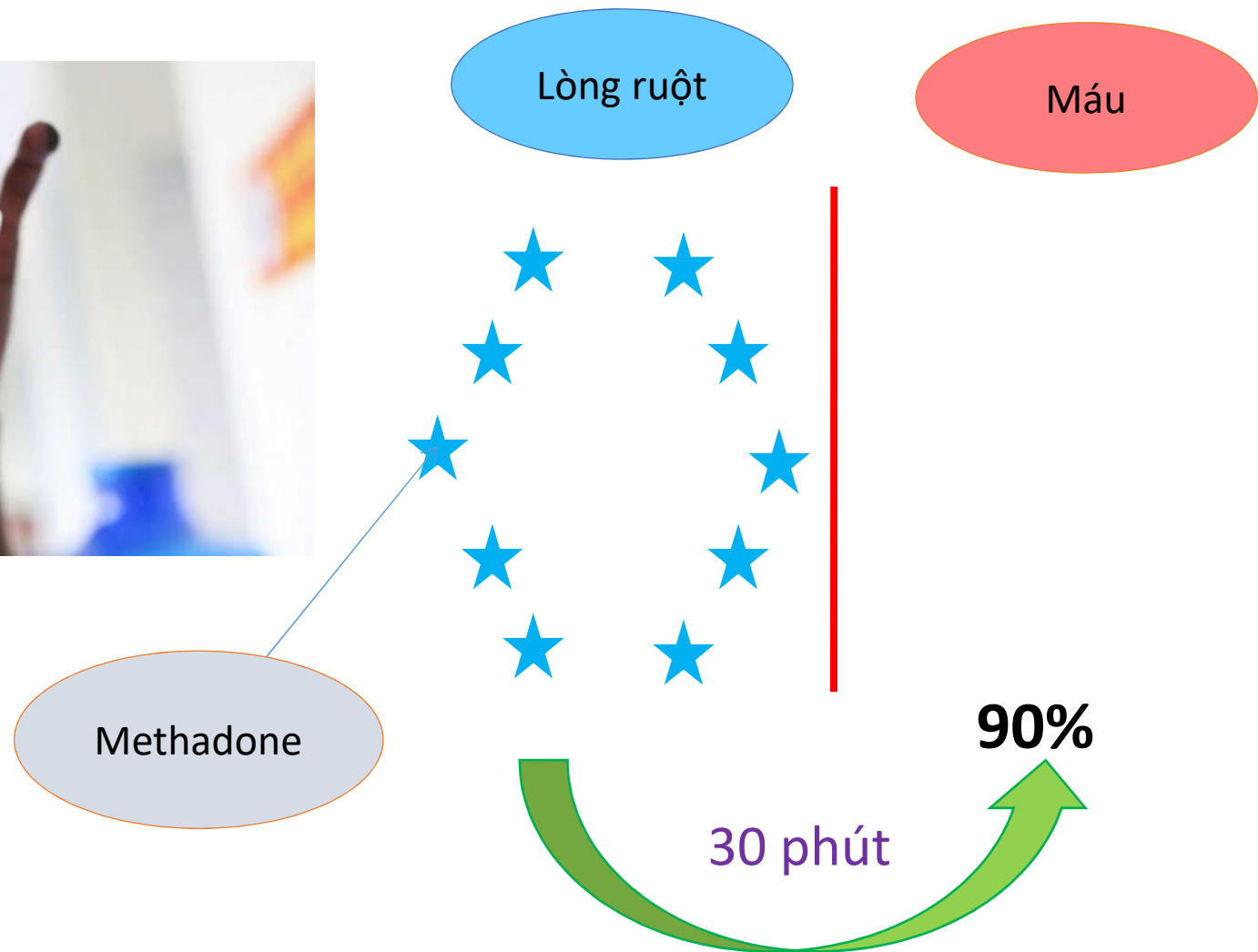
Phân bố



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

TH: Nôn ói

BN đang điều trị MMT với liều 240mg. Sáng nay, sau khi uống thuốc, BN quay lại phòng khám xin uống lại liều methadone khác, giải thích rằng khi về đến nhà thì bị nôn ói.

Chọn cách xử trí phù hợp:

- A. Hỏi tính thời gian nôn ói để định liều uống lại
- B. Yêu cầu BN quay lại hôm sau uống thuốc rồi ngồi chờ 30 phút để xác định thời gian nôn ói
- C. Khác?

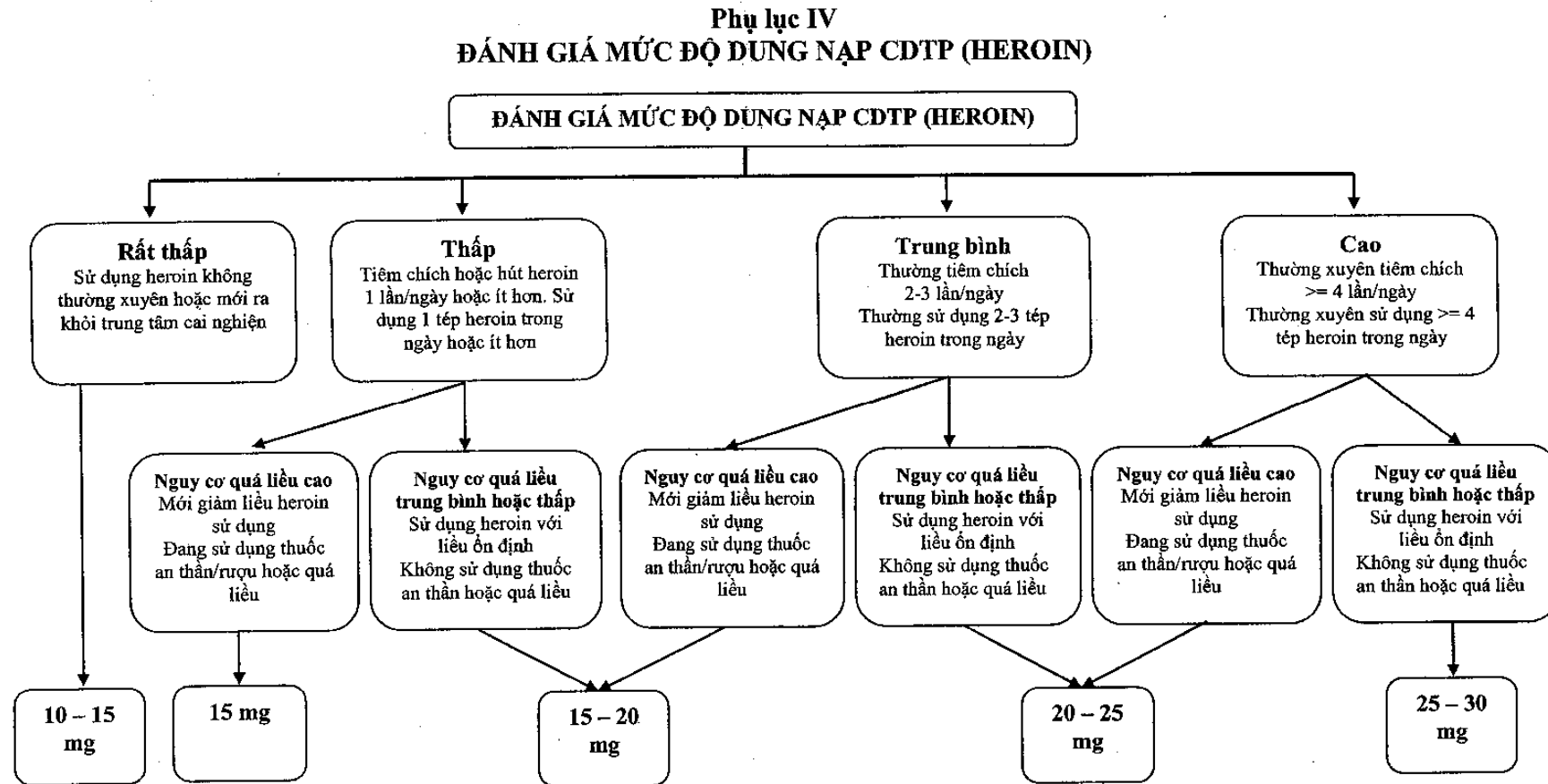
HIỆN TƯỢNG DUNG NẠP THUỐC

- Khi dùng một hàm lượng CDTP liên tục hoặc lặp lại
 - mất dần tác dụng (đáp ứng dược lý)
 - cần **tăng liều** thuốc (để có tác dụng như ban đầu)

HIỆN TƯỢNG DUNG NẠP CHÉO

- Là dung nạp với một chất khác (có tính chất dược lý tương tự)
- Có sự dung nạp chéo không hoàn toàn giữa các CDTP
- Sự dung nạp chéo giữa methadone - CDTP là không thể dự báo được
- Hiện tượng dung nạp CDTP mất nhanh sau khi ngưng sử dụng thuốc -> đánh giá lại sự dung nạp khi bỏ thuốc hơn 5 ngày

GIẢI THÍCH QUY TRÌNH KHỞI LIỀU



Ghi chú:

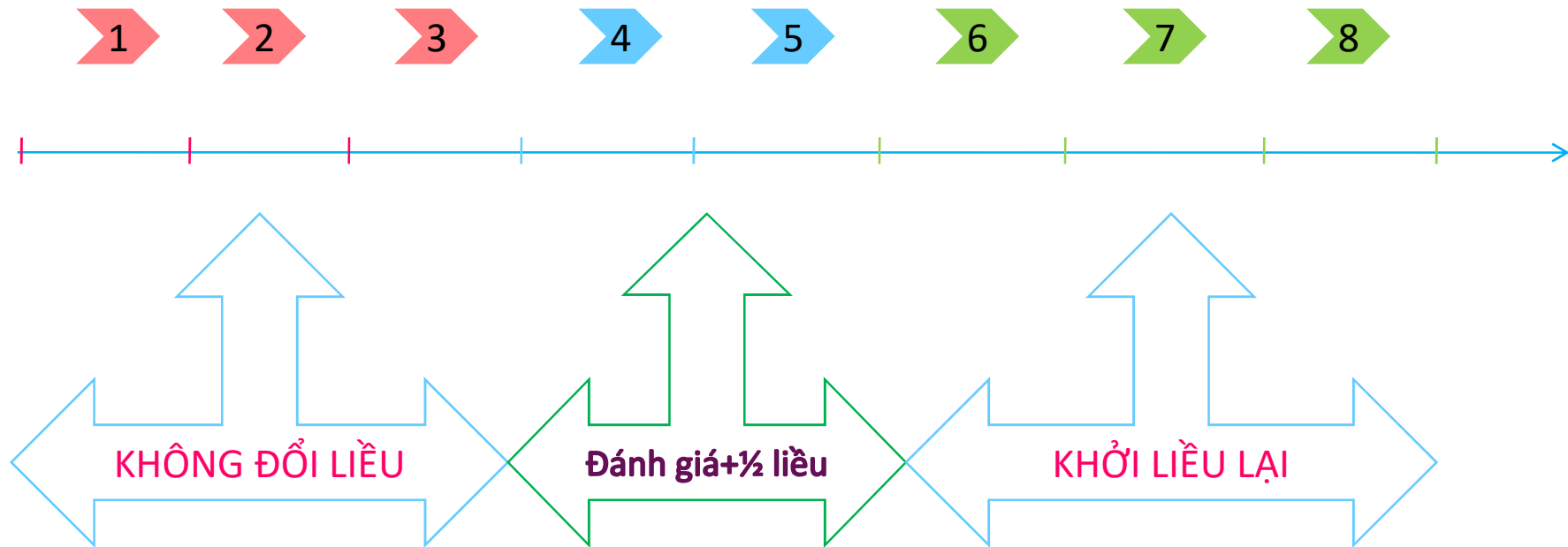
1. Có thể tăng liều thêm 5 mg thuốc Methadone trong ngày đầu tiên điều trị nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu của Hội chứng cai CDTP trong vòng 2 đến 6 giờ sau khi uống liều đầu tiên.

TH: Bao lâu mới tăng liều

BN An vừa mới khởi liều methadone ngày hôm qua, với liều tổng cộng ngày đầu tiên là 25mg. Sáng nay BN đến phòng khám xin được tăng liều methadone vì chiều qua về nhà BN còn bị vã heroin nhiều.

- A. Giữ nguyên liều
- B. Yêu cầu BN ngồi chờ sau liều 25mg để nếu xuất hiện HC cai sẽ tăng thêm 5mg
- C. Khác?

XỬ TRÍ KHI BỆNH NHÂN BỎ LIỀU



TH: Có giảm liều methadone?

BN Huy điều trị methadone đã ổn định được 2 năm nay, liều duy trì trước đây là 80mg và đang trong quá trình giảm dần liều để ra khỏi chương trình, hiện đang uống 10mg ngày. BN bỏ thuốc 4 ngày qua, sử dụng heroin lại từ 2 ngày nay và sáng nay quay lại phòng khám.

- A. Cho uống liều 5mg
- B. Cho uống liều 10mg
- C. Khởi liều lại
- D. Khác?

Dược động học

Giai đoạn thải trừ

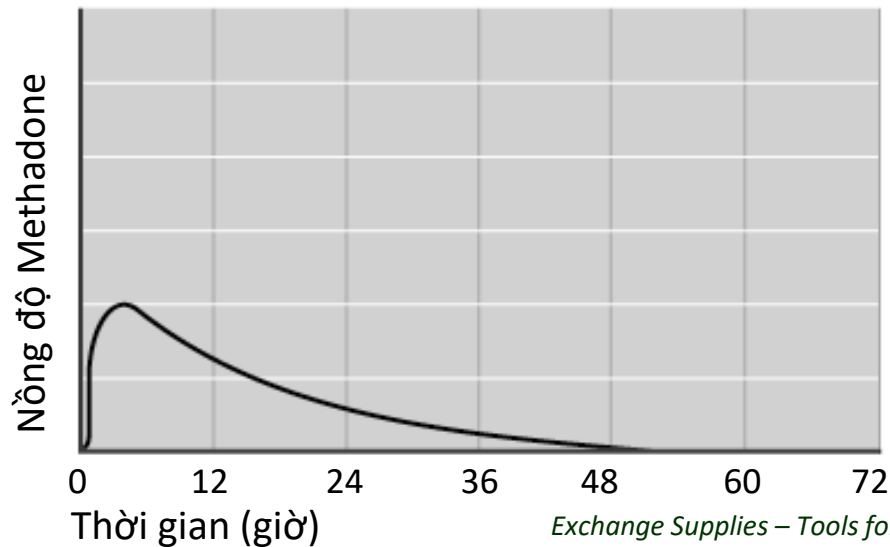
- Hai giai đoạn thải trừ chính:

+ GĐ α : giảm đau (kéo dài 8–12 tiếng)

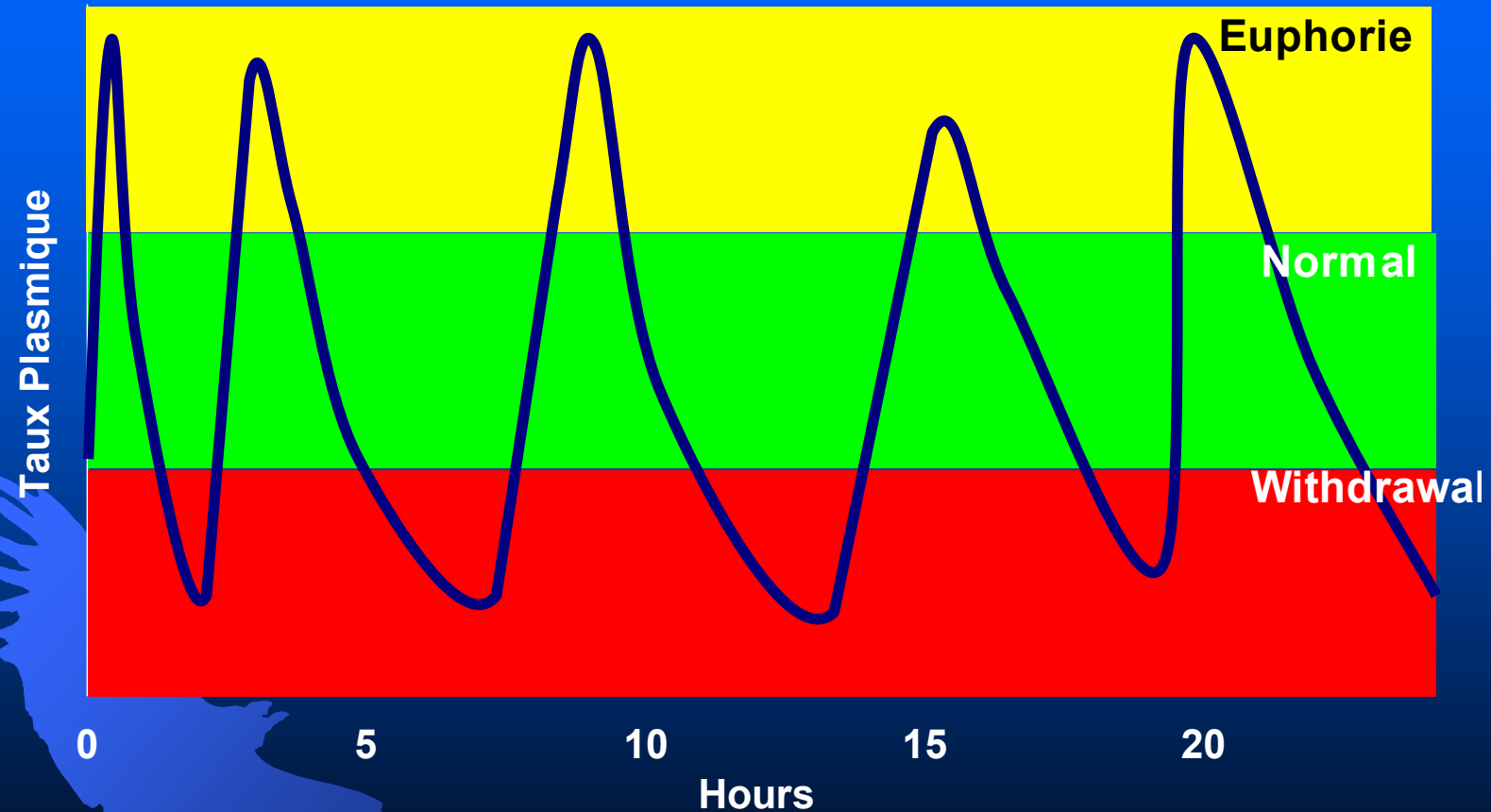
+ GĐ β : duy trì ngăn ngừa hội chứng cai (kéo dài 30–60 tiếng)

- $T_{1/2} = 24$ giờ

→ Dùng 1 lần trong ngày

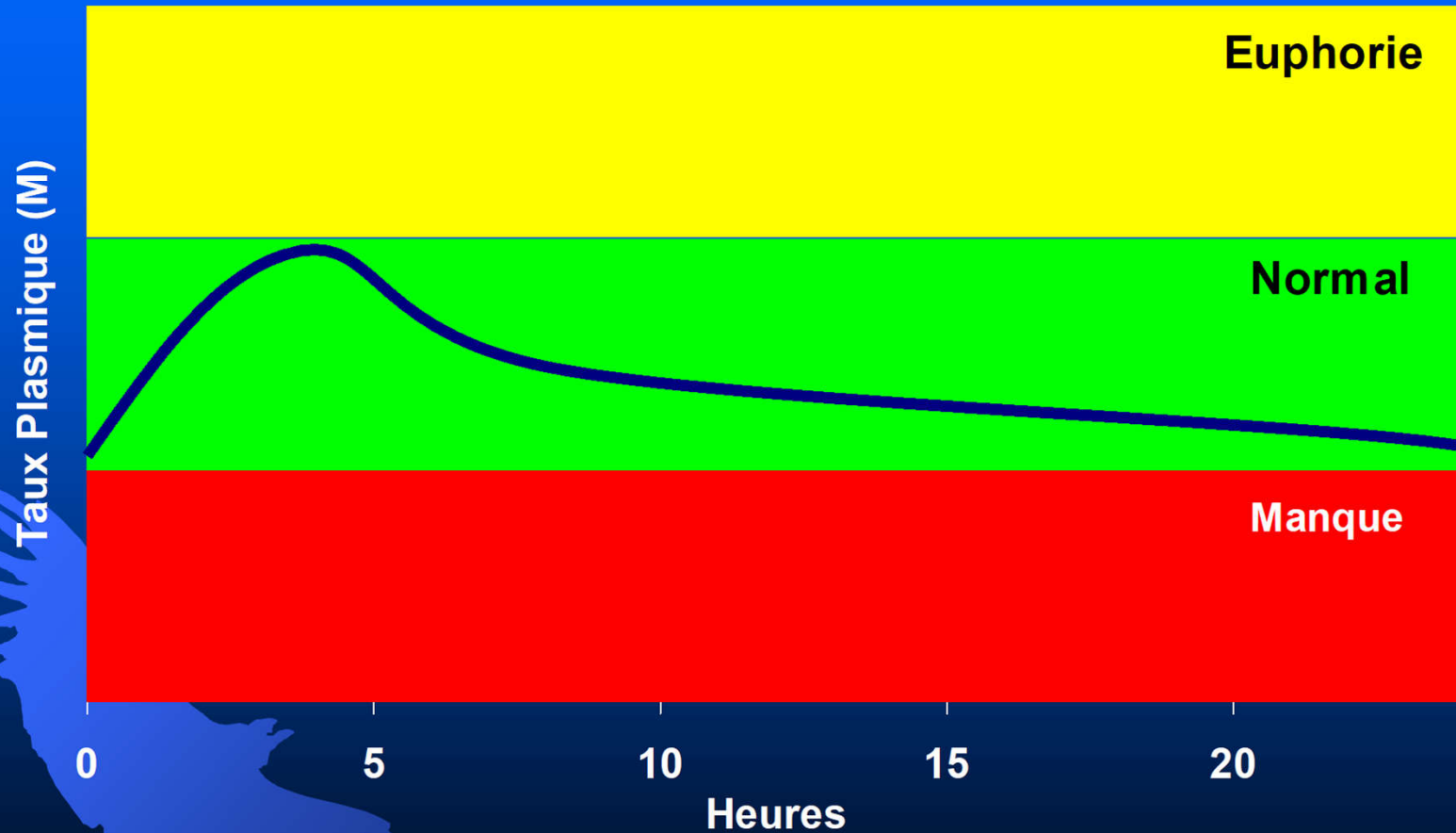


Heroin



Source : DOLE, V.P. et NYSWANDER, M.E., *Pharmacological Treatment of Narcotic Addiction (The Eight Nartan B. Memorial Award Lecture)*, NIDA, 1982.

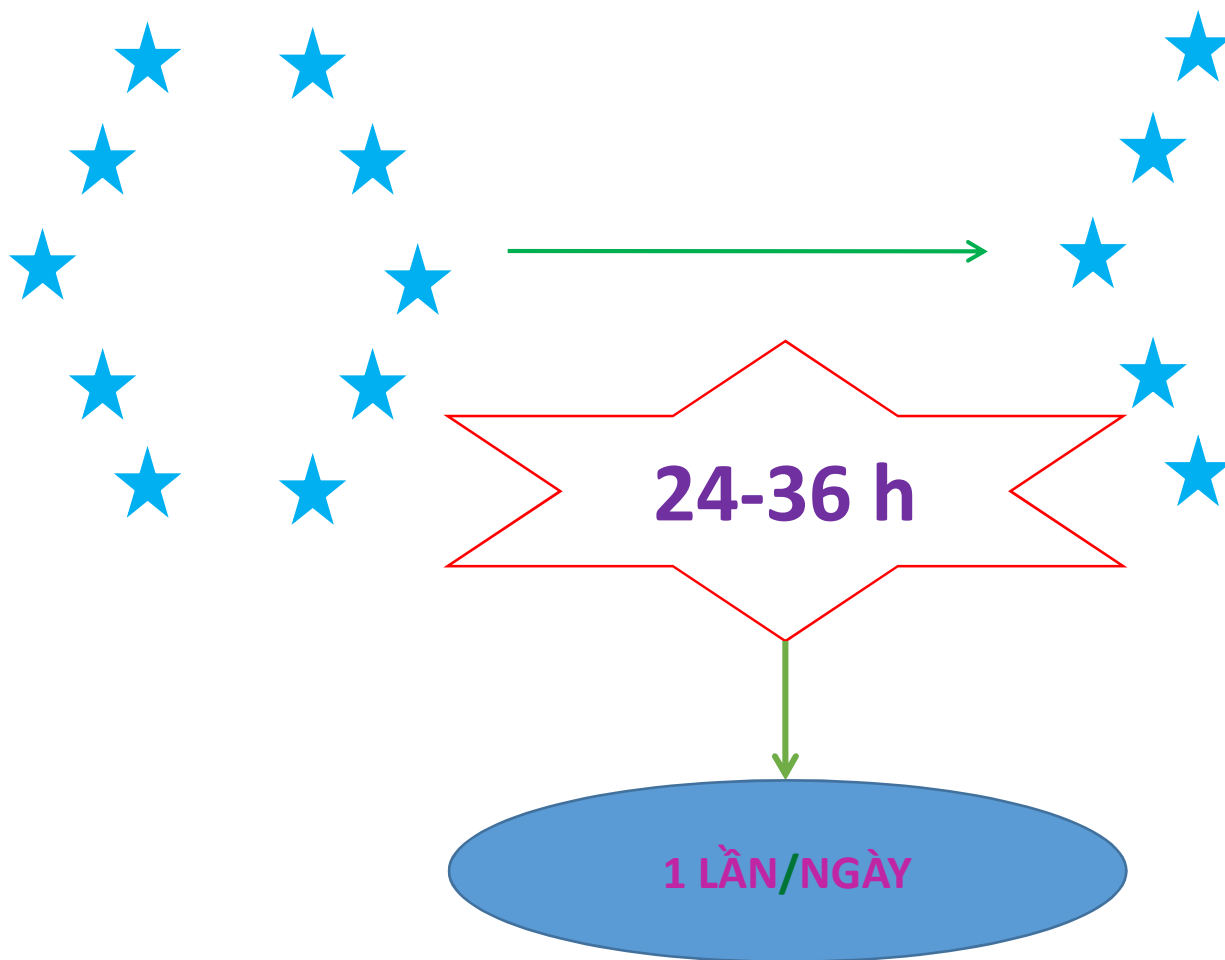
Méthadone



Source : DOLE, V.P. et NYSWANDER, M.E., *Pharmacological Treatment of Narcotic Addiction (The Eight Nartan B. Memorial Award Lecture)*, NIDA, 1982.

THẢI TRỪ METHADONE

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



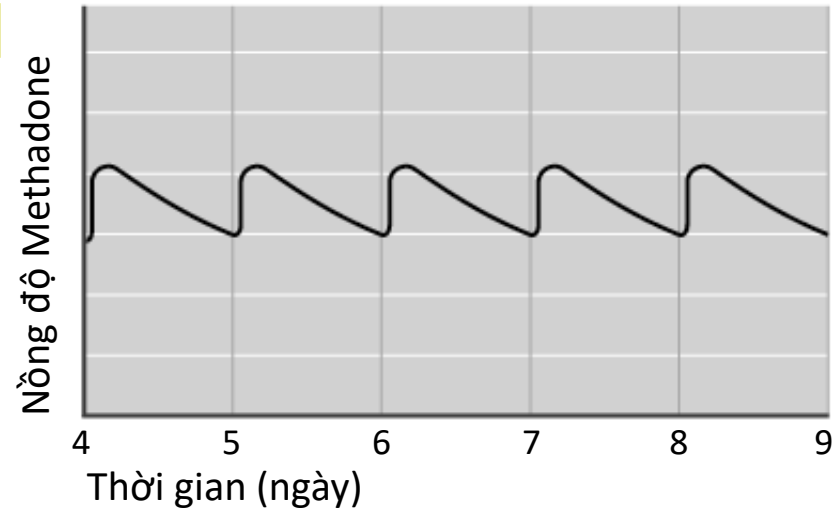
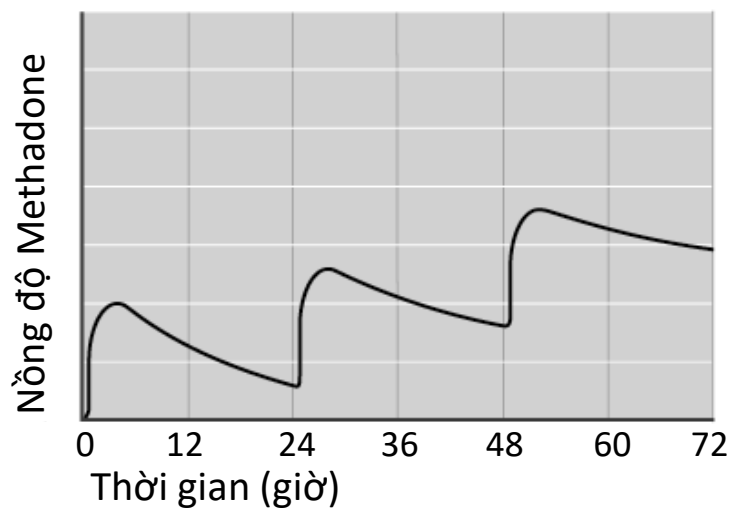
BIẾN THIÊN NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU

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	198,4375

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

U1

Nếu được em vẽ lại các số ở trục hoành cho rõ

User, 04/01/2015

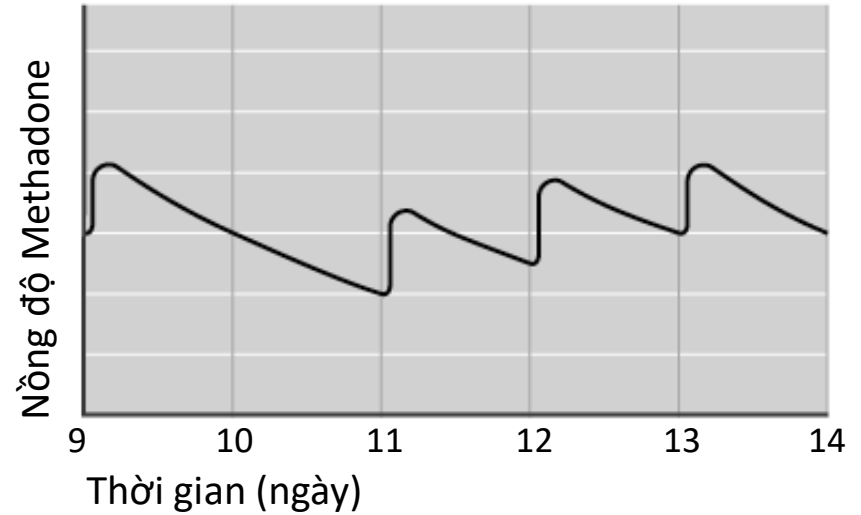
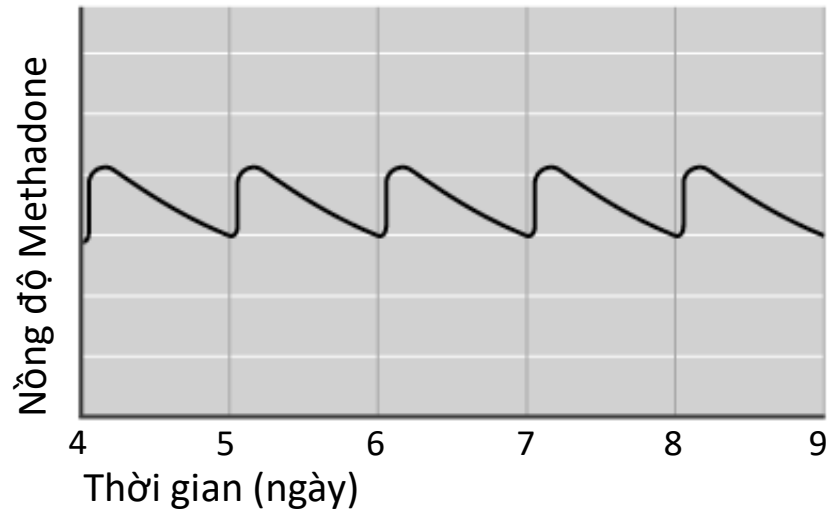
TH: Bao lâu mới tăng liều

BN An vừa mới khởi liều methadone ngày hôm qua, với liều tổng cộng ngày đầu tiên là 25mg. Sáng nay BN đến phòng khám xin được tăng liều methadone vì chiều qua về nhà BN còn bị vã heroin nhiều.

Trấn an BN thế nào nếu giữ nguyên liều?

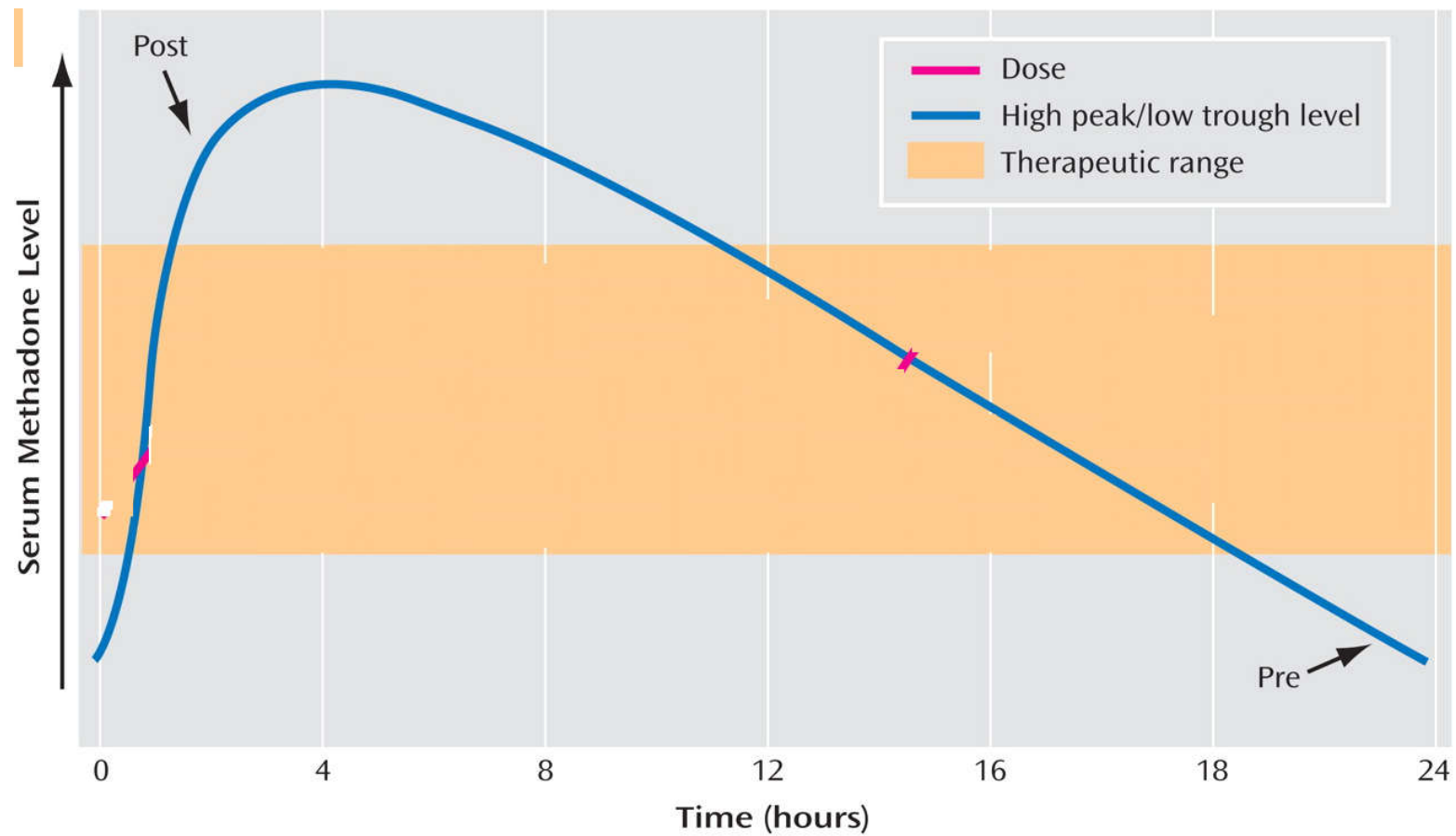
Dược động học

Giai đoạn thải trừ

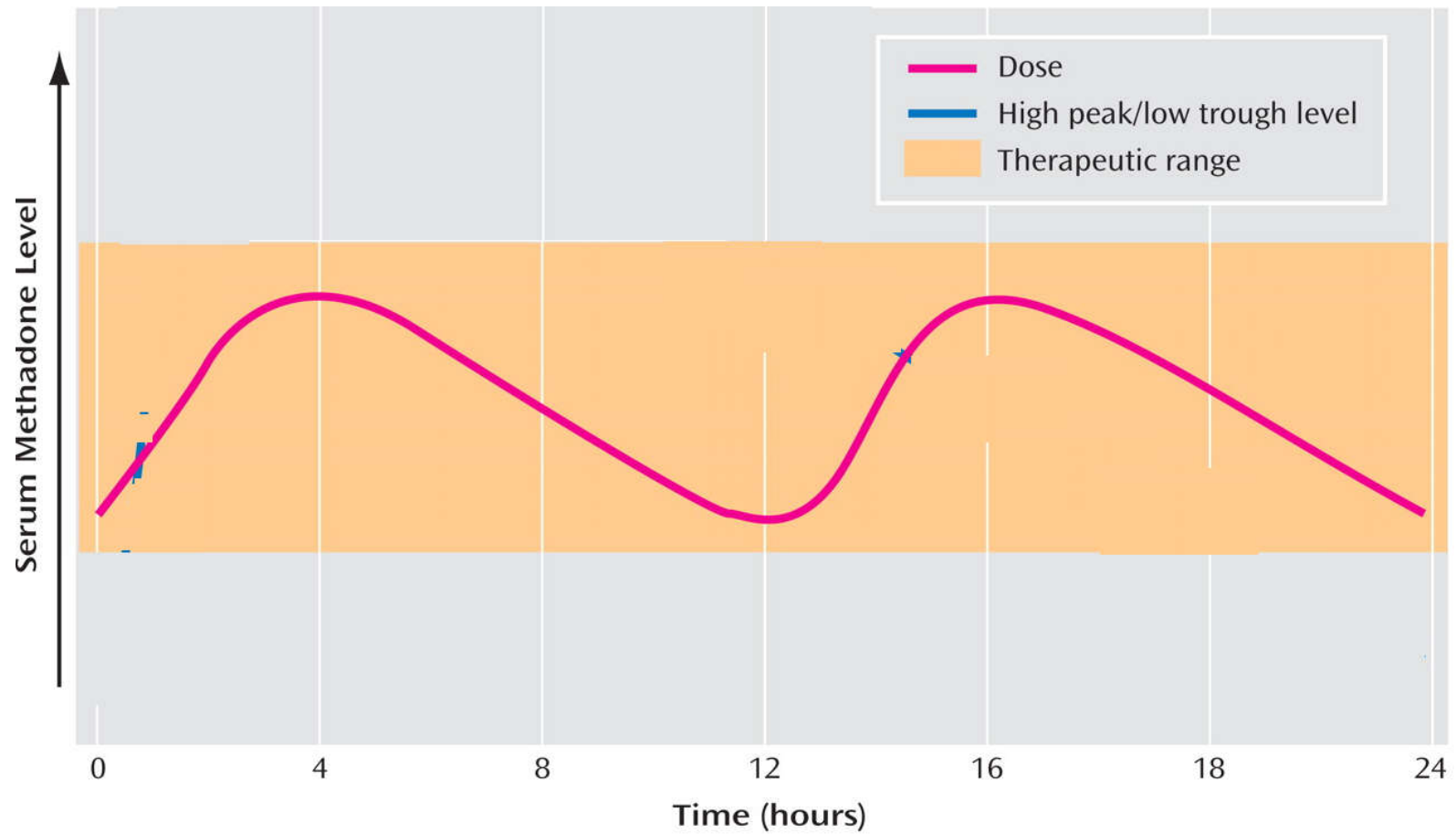


Exchange Supplies – Tools for Harm Reduction. “Methadone Briefing; Section 4: Physiology and Pharmacology of methadone”. Website.

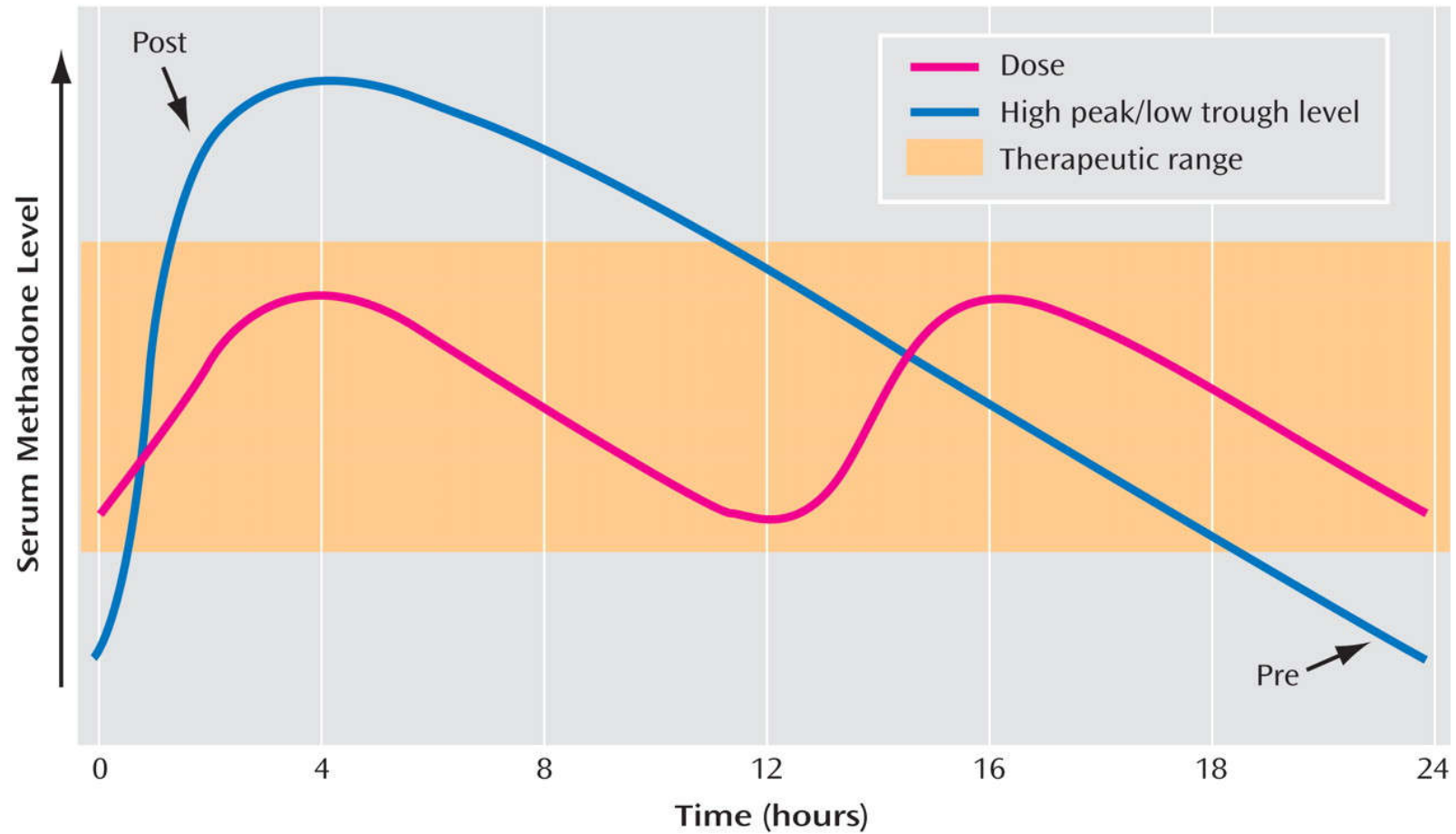
XỬ TRÍ CHIA LIỀU DO TĂNG CHUYỂN HÓA



XỬ TRÍ CHIA LIỀU DO TĂNG CHUYỂN HÓA

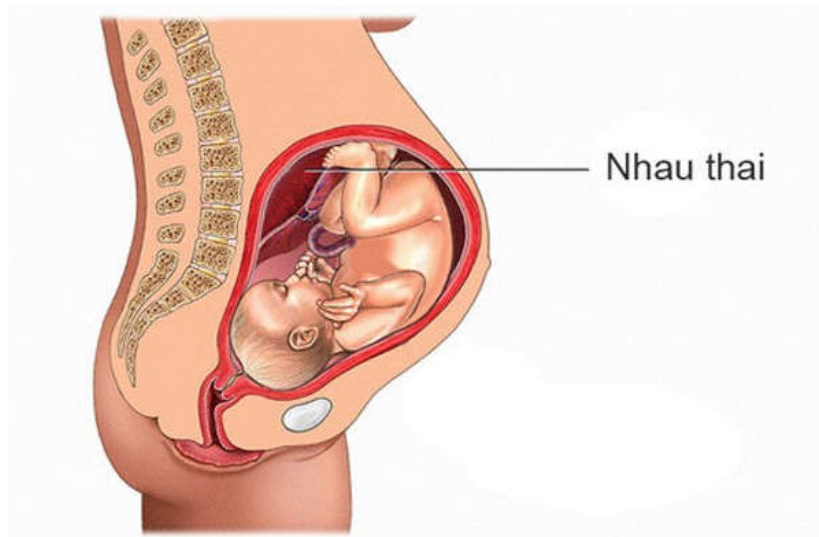


XỬ TRÍ CHIA LIỀU DO TĂNG CHUYỂN HÓA



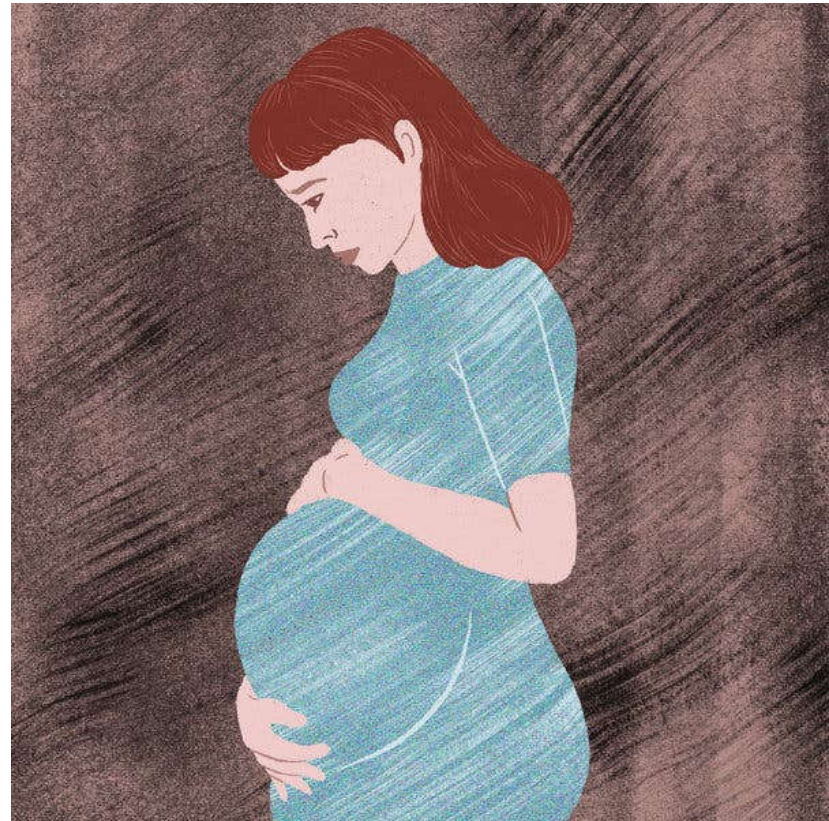
PHÂN BỐ METHADONE

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



LỢI ÍCH CỦA MMT TRÊN PHỤ NỮ MANG THAI

- Ngăn hội chứng cai → giảm nguy cơ sảy thai và sanh non.
- Không dùng đường tiêm chích → tránh các bệnh lây nhiễm qua đường tiêm.
- Giảm nguy cơ cân nặng sơ sinh thấp.



TIẾP TỤC CHO TRẺ BÚ SỮA MẸ



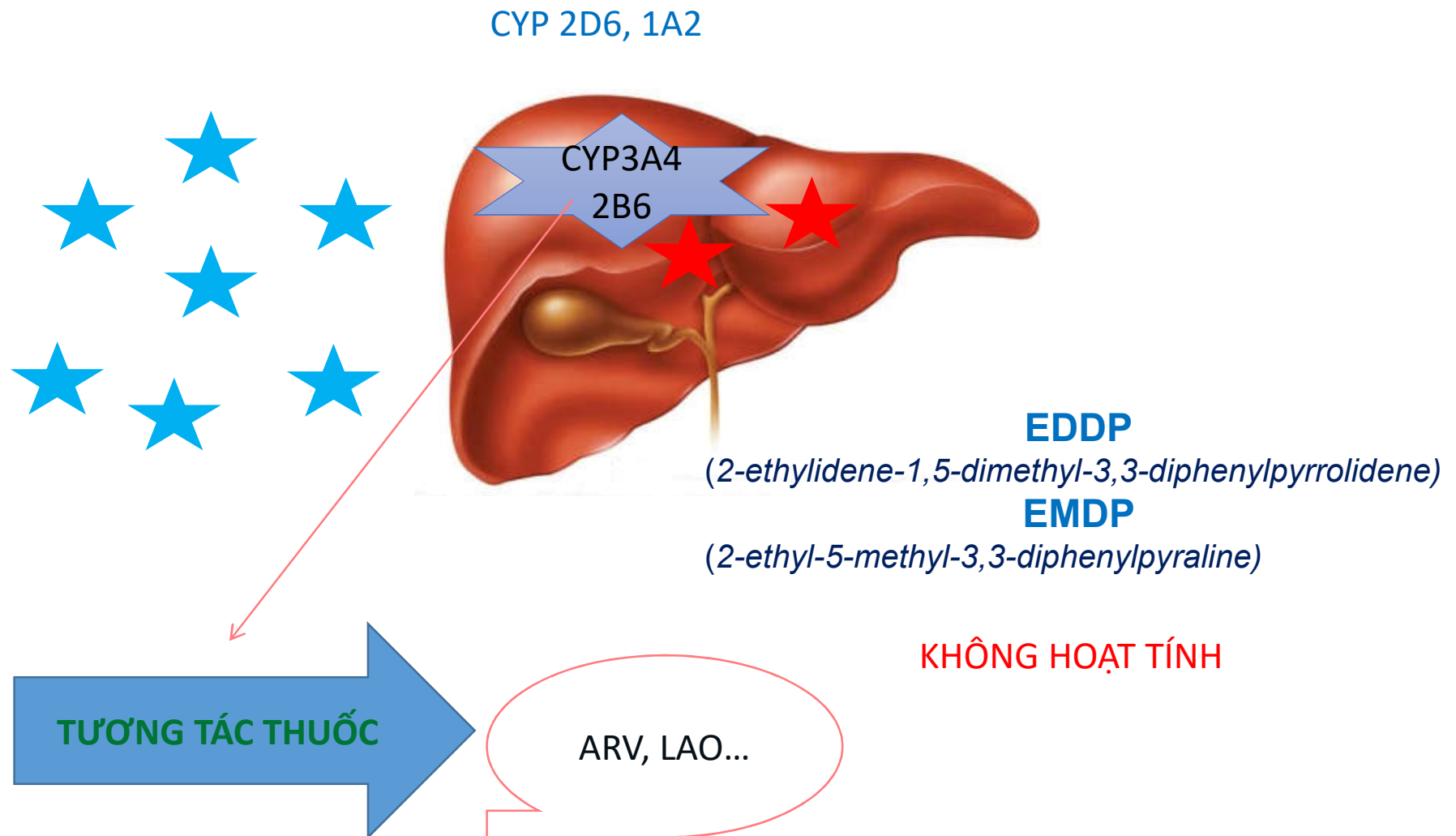
- Chỉ một lượng rất nhỏ methadone qua sữa mẹ
- Lợi ích > nguy cơ

Hội chứng cai ở trẻ sơ sinh ???

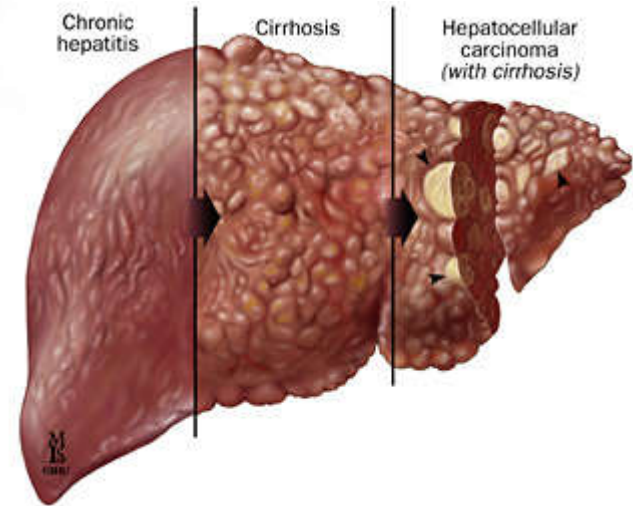
XỬ TRÍ KHI BN UỐNG NHẦM LIỀU CAO

- Khoảng 20% liều, hiếm khi gây hại
- Theo dõi 4-8 giờ sau khi uống nếu liều tăng >50%
- Sử dụng Naloxone khi bệnh nhân ngủ lịm
 - Thời gian bán hủy của Naloxone ngắn hơn của methadone
 - Bệnh nhân cần được nhắc lại liều naloxone sau mỗi 2- 3 giờ

CHUYỂN HÓA METHADONE



TƯƠNG TÁC THUỐC



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 không mong muốn của thuốc khác.



Tương tác thuốc

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,...)- Kháng lao: Rifampicin- ARV: nhóm PI (ritonavir, lopinavir,...)- Chống động kinh: carbamazepine, phenytoin,...	<ul style="list-style-type: none">- 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 thuốc

Tương tác 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**

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
Benzodiazepine	Diazepam, bromazepam,...	Suy hô hấp, hôn mê
Nhóm macrolide	Erythromycin, clarithromycin,...	Loạn nhịp tim

Tương tác thuốc

Tương tác ảnh hưởng nồng độ thuốc khác

Tương tác không qua hệ men gan:

-Methadone làm tăng nồng độ **zidovudine**

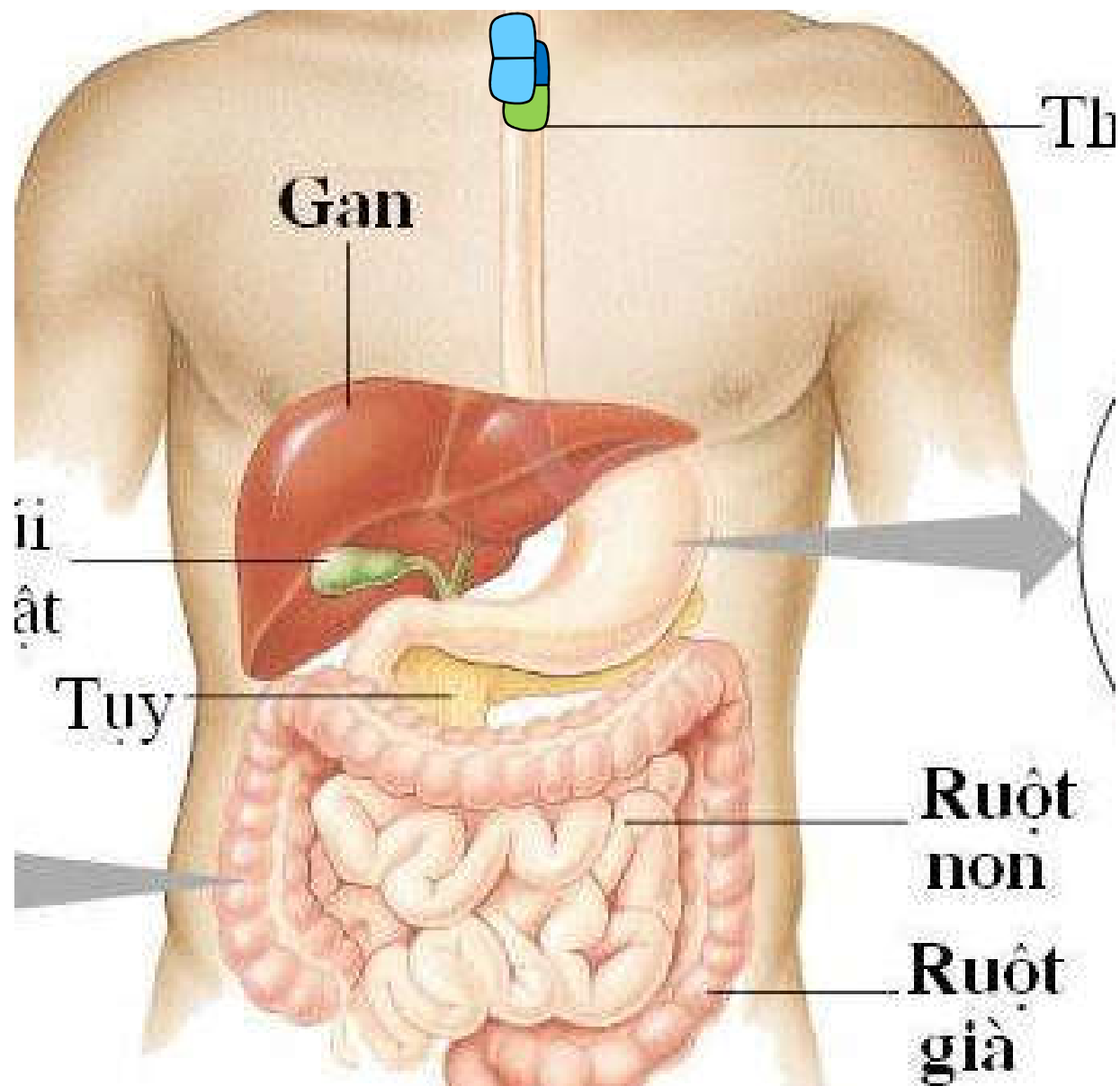
(do giảm chuyển hóa zidovudine qua gan – giảm quá trình liên hợp gluco tại gan)

→ 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 thuốc

Tương tác 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**

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
Benzodiazepine	Diazepam, bromazepam,...	Suy hô hấp, hôn mê
Nhóm macrolide	Erythromycin, clarithromycin,...	Loạn nhịp tim

TH4: Có tăng liều cho BN?

BN Cường đang điều trị methadone ổn định với liều 60mg. Cường có nhiễm HIV và sẽ bắt đầu uống thuốc thuốc ARV từ ngày mai. Hôm nay Cường đến khám xin tăng liều methadone 10mg, sợ rằng uống thuốc điều trị HIV sẽ làm cho methadone không đủ liều nữa.

Anh/Chị xử trí như thế nào?

Phác đồ ARV nào làm giảm nồng độ methadone trong máu?

- A. 1C (AZT + 3TC + NVP)
- B. 1D (AZT + 3TC + EFV)
- C. 1E (TDF + 3TC + NVP)
- D. 1F (TDF + 3TC + EFV)
- E. Phác đồ bậc 2

TH5: Có điều trị methadone?

BN Giang nghiện heroin muốn đăng kí điều trị methadone. Tuy nhiên, kết quả xét nghiệm nước tiểu lại là dương tính với Benzodiazepine (và Morphine), và Giang thừa nhận là có sử dụng Lexomil (Bromazepam) thường xuyên vào buổi tối mới ngủ được.

Anh/Chị có nhận BN vào điều trị methadone?

Cơ chế tương tác thuốc nào xảy ra giữa methadone và Lexomil?

- A. Cảm ứng/Ức chế men gan
- B. Ảnh hưởng không qua men gan
- C. Cộng hưởng tác dụng phụ

Nội dung cần đọc trước

Hướng dẫn điều trị 3140:

- Trang 7-9:
 - Dược lý lâm sàng của methadone
- Trang 18:
 - 2.4 Chia liều
- Trang 21:
 - Xử trí các tác dụng không mong muốn thường gặp
- Trang 22-24:
 - VII. Xử trí các vấn đề đặc biệt trong quá trình điều trị
 - 1. Nhiễm độc:
 - 4. Uống lại methadone sau khi bỏ điều trị
 - 5. Nôn sau khi uống methadone
 - VIII. Điều trị methadone cho một số đối tượng đặc biệt
 - 1. Người nghiện CDTP mang thai hoặc cho con bú

Quote

- ▶ "Methadone is neither good nor evil; it is simply a proven, effective medication for the treatment of opiate addiction."

-CRC Heath
Organization

