Thuốc hướng thần

ThS. BS. Nguyễn Song Chí Trung
Đại học Y Dược TP.HCM

Mục tiêu

1. Nêu đặc điểm chung của thuốc hướng thần.
2. Biết chỉ định và tác dụng phụ của mỗi nhóm thuốc hướng thần
3. Biết cách xử trí tác dụng phụ ngoại tháp

Đặc điểm chung

- Khó đoán trước một cách chắc chắn tác dụng của thuốc (kể cả tác dụng phụ).
- Thuốc có thể cho tác dụng trái ngược nhau trên những bệnh nhân khác nhau.

  VD: Paroxetine có thể gây buồn ngủ nhưng cũng có thể gây mất ngủ

Đặc điểm chung (t.t)

- Ít tác dụng phụ nguy hiểm.
- Tác dụng phụ đôi lúc là có lợi, nên có khi được chỉ định vì tác dụng phụ (off-label).

  VD: - Olanzapine gây buồn ngủ

  - Fluoxetine làm giảm ham muốn tình dục

Nguyên tắc dùng thuốc

- Bắt đầu bằng liều thấp, tăng dần
- Báo trước cho bệnh nhân các tác dụng phụ thường gặp

Cách gọi tên

- Theo chỉ định: chống trầm cảm, chống loạn thần, ổn định khí sắc, giải lo âu.

  Khi thuốc có nhiều chỉ định, tên gọi dựa theo chỉ định ban đầu khi thuốc được phát minh.
- Theo cơ chế tác động: SSRI, SNRI.
- Theo công thức hóa học: benzodiazepine.
- Phối hợp: chống trầm cảm 3 vòng (theo chỉ định và công thức hóa học).

Các dạng trình bày

- Dạng viên thường.
- Phóng thích chậm XR (valproate, quetiapine).
- Dạng tiêm : IM (haloperidol, chlorpromazine, risperidone, olanzapine, benzodiazepines).
- Dạng tác dụng kéo dài: IM mỗi 3-4 tuần (haloperidol decanoate, fluphenazine decanoate, Risperdal Consta ®).

Câu hỏi

Lợi ích và bất tiện của từng dạng trình bày?

(Hiệu quả điều trị, thuận tiện khi sử dụng, khó chịu cho bệnh nhân, bảo quản, giá thành)

1. Dạng viên thường.
2. Dạng viên uống phóng thích chậm.
3. Dạng tiêm.
4. Dạng tiêm tác dụng kéo dài.

Thuốc chống loạn thần (Thuốc an thần kinh)

- Phân loại:
  - Thế hệ 1 (điển hình, cổ điển): haloperidol, chlorpromazine, levomepromazine, sulpiride.
  - Thế hệ 2 (không điển hình): clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, amisulpride.
- Các thuốc khác nhau chủ yếu về tác dụng phụ
- Hiệu quả điều trị loạn thần tương đương nhau
  Ngoại trừ: clozapine có thể nhỉnh hơn các thuốc khác

Chỉ định của thuốc CLT

- Các bệnh lý có biểu hiện loạn thần
  - Tâm thần phân liệt.
  - Loạn thần cấp.
  - RL khí sắc có loạn thần.
  - Loạn thần trong các bệnh lí thực thể.
- Hưng cảm.
- Kích động.
- Khác:
  - Quetiapine: RL lưỡng cực, RL lo âu toàn thể, mất ngủ.
  - Olanzapine: RL lưỡng cực, mất ngủ.

Tác dụng phụ ngoại tháp

- **HC Parkinson do thuốc**: cứng cơ (bánh xe răng cưa), chậm vận động, rung cơ.
- **Loạn trương lực cơ cấp**: vẹo cổ, cứng hàm, xoắn lưỡi, ưỡn cong người, mắt hướng lên trên, khó nuốt, nói khó.
- **Đứng ngồi không yên** (akathisia): cảm giác bồn chồn, gia tăng hành vi, lăng xăng.
- **Loạn vận động muộn** (tardive dyskinesia).

TDP ngoài thần kinh

- Tim mạch : kéo dài QT, loạn nhịp tim, hạ HA tư thế
- Nội tiết: tăng tiết prolactin (vú to, tăng tiết sữa, RL kinh nguyệt, vô sinh, RL cương).
- Chuyển hóa: tăng cân, RL glucose máu, lipid máu.
- Anticholinergic ngoại biên: nhìn mờ, khô miệng, tim đập nhanh, khó tiêu, táo bón, bí tiểu.

Thuốc CLT thế hệ 1

- **Haloperidol**: thường gây TDP ngoại tháp.
- **Chlorpromazine**, **levomepromazine**: buồn ngủ, tăng cân, hạ huyết áp tư thế, anticholinergic ngoại biên.
- Các chỉ định ngoài tâm thần: nôn ói, nấc cục, ngứa.

Câu hỏi tình huống

Một bệnh nhân nam 24 tuổi, được đưa đến phòng cấp cứu lúc 2h sáng trong tình trạng kích động dữ dội. Với tư cách là BS trực, bạn chọn thuốc nào để xử trí tình trạng kích động này:

a. Haloperidol
b. Chlorpromazine
c. Diazepam
d. Haloperidol + Diazepam

Thuốc CLT thế hệ 2

- Ít TDP ngoại tháp hơn so với haloperidol

Chú ý: risperidone liều cao vẫn dễ gây TDP ngoại tháp

- Nhiều TDP chuyển hóa hơn: tăng cân, RL chuyển hóa đường, RL lipid máu.
- **Clozapine** có **hiệu quả tốt nhất**, nhưng có TDP nguy hiểm là **giảm bạch cầu hạt**, nên thường là **lựa chọn cuối cùng** trong nhóm thuốc CLT.

Xử trí TDP ngoại tháp

- TDP ngoại tháp có thể làm BN rất khó chịu: cứng hàm, cứng lưỡi, nói đớ, trợn mắt, vẹo cổ, ưỡn lưng, bồn chồn, đứng ngồi không yên
- Xem xét đổi thuốc CLT
- Trihexyphenidyl: 4 - 10mg/ngày chia làm 2-3 lần

Thuốc chống trầm cảm (CTC)

- **CTC 3 vòng**: amitriptyline, nortryptiline.
- **SSRI**: fluoxetine, paroxetine, sertraline.
- **SNRI**: venlafaxine.
- **Khác**: mirtazapine.

Chỉ định

- RL trầm cảm
- RL lo âu, RL ám ảnh cưỡng chế.
- Chứng đau do thần kinh (neuropathic pain), migrain.
- HC tiền kinh nguyệt

SSRI

- Cơ chế: ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
- Gồm: fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram.
- Lựa chọn đầu tiên trong các thuốc CTC hiện nay.
- Hiệu quả trên triệu chứng trầm cảm tương đương nhau.
- TDP: RL chức năng tình dục, mất ngủ (fluoxetine).
- Ít TDP, an toàn hơn, sử dụng đơn giản.

CTC 3 vòng (amitriptyline)

- Vẫn được sử dụng do hiệu quả cao.
- Tác dụng phụ nhiều: anticholinergic ngoại biên, loạn nhịp tim, hạ HA tư thế, buồn ngủ.
- Dễ gây ngộ độc khi quá liều.

Câu hỏi nhỏ

Cần chú ý gì khi kê toa amitriptyline cho bệnh nhân trầm cảm?

SNRI

- Gồm: velafaxine, duloxetine.
- Cơ chế: ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrine (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor).
- Trong nhóm thuốc CTC, venlafaxine có vẻ hiệu quả nhất đối với triệu chứng trầm cảm.
- Mirtazapine: đối vận tự thụ thể tiền synapse, gây buồn ngủ.

Mirtazapine

- Cơ chế: tăng dẫn truyền serotonin và norepinephrine.
- Không gây tác dụng phụ về tình dục.
- Có thể sử dụng cho RL mất ngủ.
- Gây tăng khẩu vị, tăng cân

Thuốc ổn định khí sắc

- Chỉ định: RL lưỡng cực, cả cơn **hưng cảm**, cơn **trầm cảm**, và **phòng ngừa tái phát** cơn.
- Thuốc chống động kinh: valproate, carbamazepine, lamotrigine, topiramate.
- Thuốc CLT: olanzapine, quetiapine.

Tác dụng phụ

- HC Steven Johnson (carbamazepine, lamotrigine): nổi mẫn, bóng nước trên da, niêm mạc, có thể gây chết người.
- Cảm ứng men CYP450 (carbamazepine), gây giảm nồng độ trong máu của các thuốc khác.

Benzodiazepine, Z-drug

- Benzodiazepine: gây ngủ, giảm lo âu, chống kích động, giãn cơ, ức chế hô hấp, chống động kinh, điều trị sảng rượu.
- Z-drug: (zopiclone, eszopiclone, zolpidem, zaleplon) chỉ gây ngủ, thời gian bán hủy ngắn.
- Nguy cơ lệ thuộc thuốc:
  - Liều cao, thời gian dài (trên 3 tuần)
  - Z-drug ít hơn.

BZD thời gian bán hủy dài

- Diazepam, Clonazepam (Rivotril): trên 30h
- Lợi ích: uống 1 lần/ngày, ít hiện tượng ngưng thuốc, ít ảnh hưởng trí nhớ (thuận chiều).
- Bất lợi: tích trữ thuốc, uể oải ban ngày.
- BZD ngắn: alprazolam (Xanax).

Liều thuốc chống loạn thần

Tên thuốc	Liều dùng (mg/ngày)
Olanzapine	10 – 20
Risperidone	2 – 6
Haloperidol	2 – 10
Chlorpromazine	25 – 300
Levomeproazine (Tisercin)	25 – 200
Sulpiride (Dogmatil)	50 – 150
Quetiapine	300 – 800
Trihexyphenidyl	4 – 10 (chia thành 2-3 lần)

Liều thuốc chống trầm cảm

Tên thuốc	Liều dùng (mg/ngày)
Amitriptyline	25 – 150
Fluoxetine	20 – 60
Paroxetine	20 – 60
Sertraline	25 – 200
Venlafaxine	37,5 – 225
Mirtazapine	15 – 45

Liều thuốc ổn định khí sắc, thuốc ngủ - an thần

Tên thuốc	Liều dùng (mg/ngày)
Valproate	200 – 1.500
Carbamazepine	200 – 1.200
Diazepam	5 – 40
Bromazepam (“3 khía”)	1,5 – 12
Zopiclone	7,5 - 15