

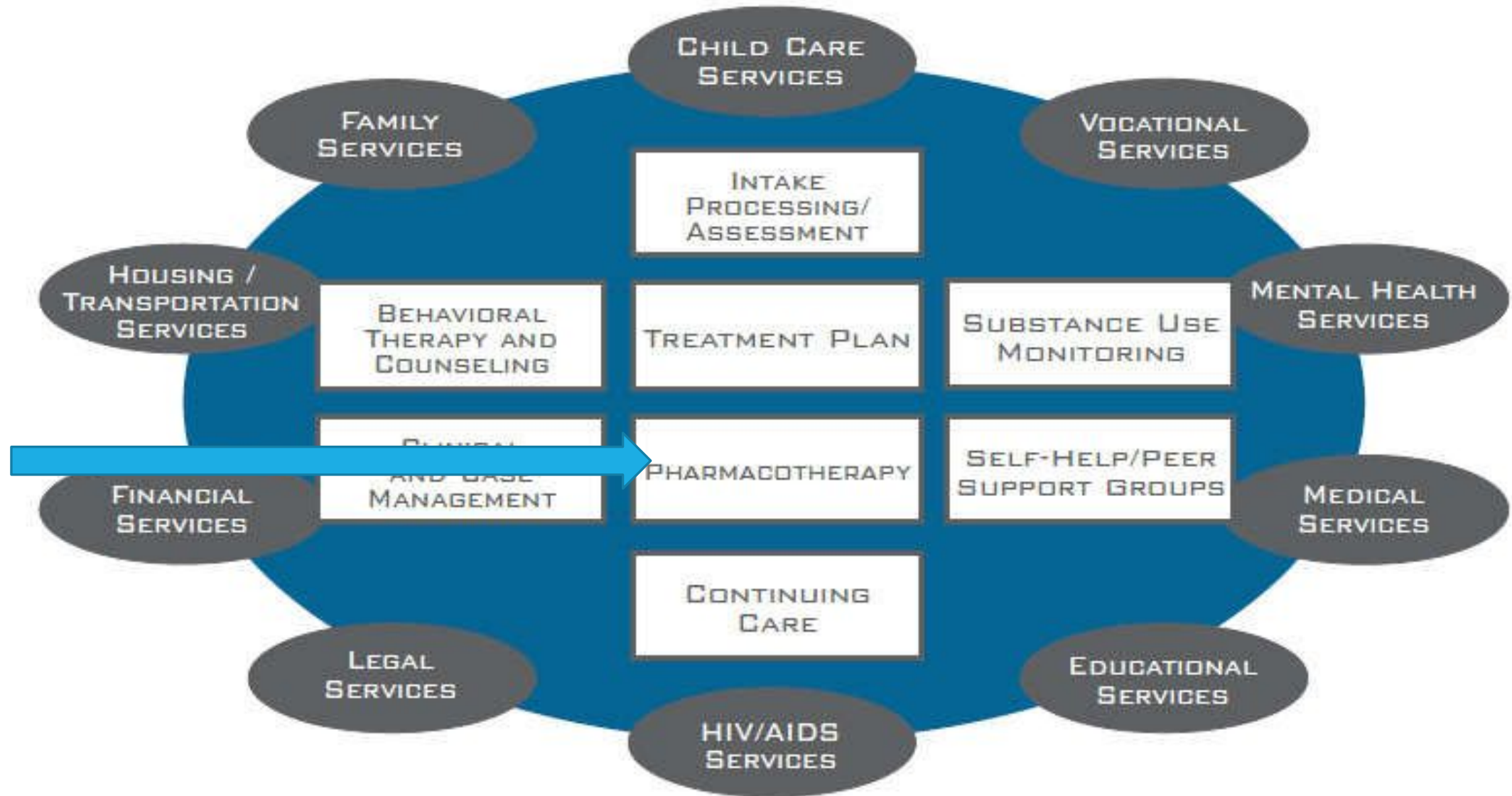


LIỆU PHÁP DƯỢC LÝ

ĐIỀU TRỊ NGHIỆN CHẤT DẠNG THUỐC PHIỆN

ThS BS Đoàn Trúc Quỳnh
BM Dược Lý – Khoa Y

Components of Comprehensive Drug Abuse Treatment



The best treatment programs provide a combination of therapies and other services to meet the needs of the individual patient.

MỤC TIÊU HỌC TẬP

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

1. Hiểu ý nghĩa việc sử dụng methadone trong điều trị nghiện CDTP, duy trì uống methadone trên bệnh nhân nội trú.
2. Nhận biết các dấu hiệu ngộ độc, tác dụng phụ của methadone. Biết nguyên tắc xử trí ngộ độc
3. Hiểu cơ chế tương tác giữa methadone và các thuốc điều trị giảm đau, tâm thần: tramadol, carbamazepine (tương tác men), thuốc chống trầm cảm, thuốc an thần kinh... Nguyên tắc sử dụng thuốc tâm thần trên bệnh nhân đang uống methadone để tránh gia tăng nguy cơ ngộ độc, tác dụng phụ
4. Nắm một số đặc điểm dược lý chính của các thuốc điều trị nghiện CDTP khác: buprenorphine, naltrexone

NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. Dược lí methadone:

a. Dược lực học.

- ✓ Chất dạng thuốc phiện
- ✓ Chất đồng vận toàn phần, bán phần, đối vận
- ✓ Dấu hiệu ngộ độc, tác dụng phụ. Xử trí ngộ độc.

b. Dược động học

c. Tương tác thuốc:

- ✓ Tương tác giữa methadone và các thuốc điều trị giảm đau, tâm thần: tramadol, carbamazepine (tương tác men), thuốc chống trầm cảm, thuốc an thần kinh...
- ✓ Nguyên tắc sử dụng thuốc tâm thần để tránh gia tăng nguy cơ ngộ độc, tác dụng phụ.

c. Hiện tượng dung nạp - dung nạp chéo - ý nghĩa duy trì điều trị MMT trong điều trị nội trú

2. Các thuốc điều trị nghiện CDTP khác: buprenorphine, naltrexone

ĐIỀU TRỊ NGHIỆN CHẤT DẠNG THUỐC PHIỆN



MEDICATIONS TO TREAT OPIOID ADDICTION

Medication	Brand Names
Buprenorphine	Probuphine*, generics
Buprenorphine and naloxone	Suboxone®, Zubsolv®, Bunavail®, generics
Methadone	generics
Naltrexone	Vivitrol® (injection), generics

* Recently approved by the FDA for maintenance treatment of opioid dependence in certain patients.

Table 1

Substitution substances used in the EU				
Substitution substance	Characteristics of the substance	Countries reporting use of the substance (a)	Estimated average price per week of treatment (EUR)(b)	Substance used for detoxification or maintenance
Buprenorphine	Very long-acting agonist-antagonist opioid	Belgium, Denmark, France, Italy, Austria, UK	65	Both
Dihydrocodeine	Short-acting, semi-synthetic, 'weak' agonistic opioid	Belgium, Germany, Luxembourg	40	Both
Heroin	Short-acting, 'strong' agonistic opiate	Netherlands, UK	200	Maintenance
LAAM	Very long-acting, synthetic agonistic opioid	Denmark, Germany, Spain, Portugal	45	Both
Mephenon ^R	Long-acting, synthetic agonistic opioid	Luxembourg	8	Both
Methadone	Long-acting, synthetic agonistic opioid	All EU Member States	20	Both
Slow-release morphine	Long-acting agonistic opiate	Austria	40	Both

Notes: (a) Substitution substances reported in less than 20 cases are not included here.
 (b) Maintaining a user at: 8 mg buprenorphine a day; 1 500 mg dihydrocodeine a day; 400 mg heroin a day; 350 mg LAAM a week; 10 Mephenon^R pills a day; 50 mg methadone a day; or 400 mg slow-release morphine a day.

ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ METHADONE (MMT)

Methadone is a medication, not a treatment



METHADONE

Ít gây phê sướtng và
ngộ độc ở liều ổn định

Làm giảm sự thèm muốn
CDTP

Sử dụng bằng đường uống

Phòng tránh hội chứng cai

Dùng 1 lần trong ngày

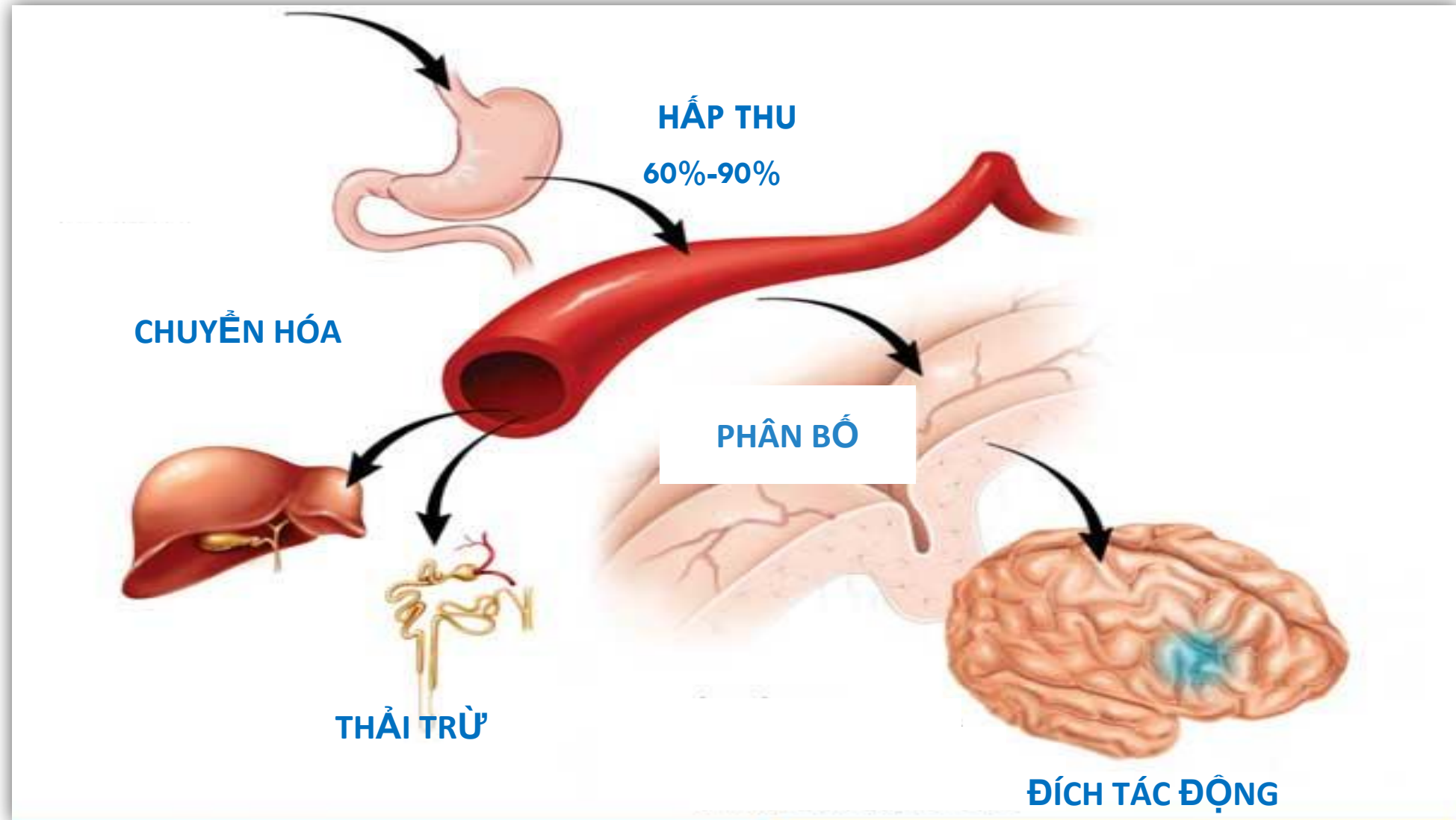
Có tác nhân giải độc

Methadone

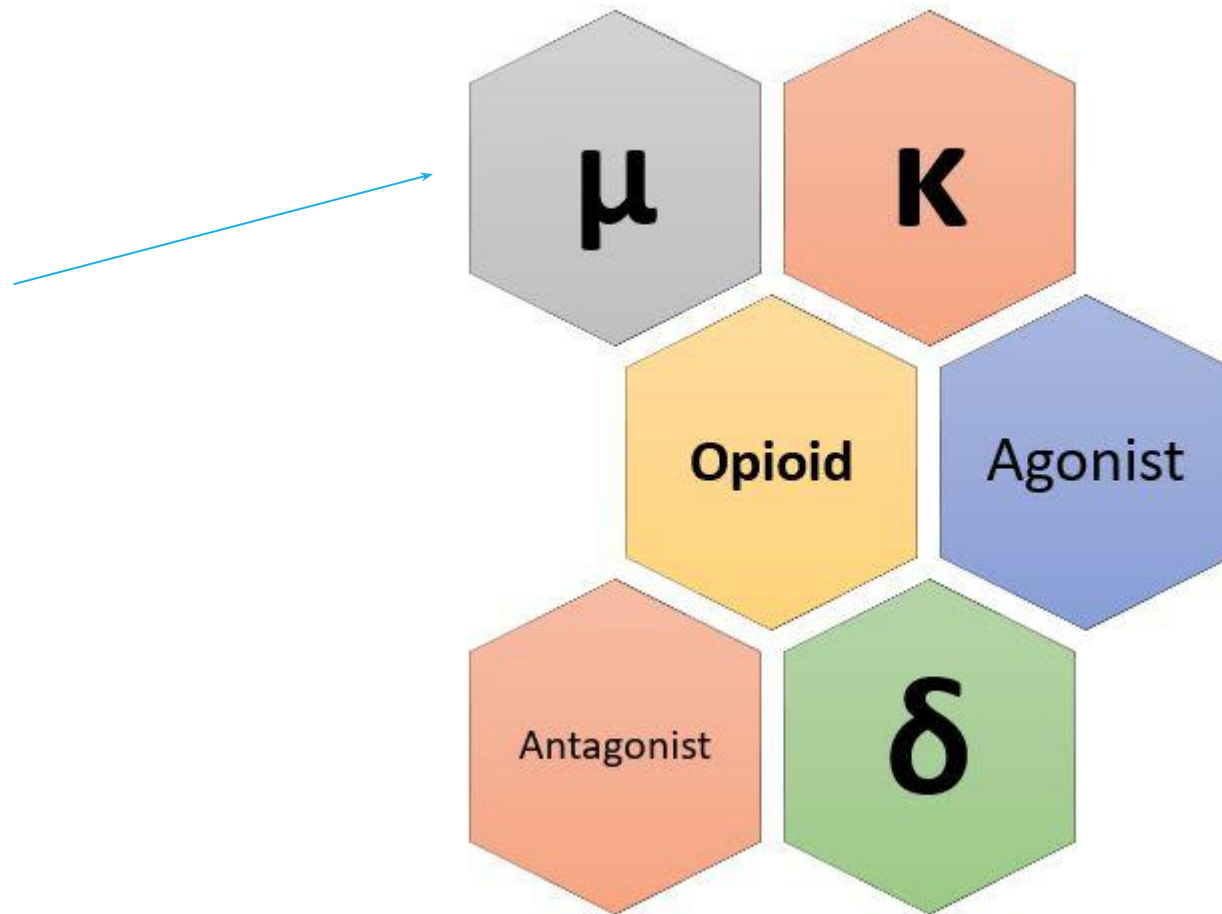
MỤC ĐÍCH CỦA MMT

- ✓ Giảm tác hại do nghiện các CDTP gây ra như: lây nhiễm HIV, viêm gan B, C do sử dụng chung dụng cụ tiêm chích, tử vong do sử dụng quá liều các CDTP và hoạt động tội phạm.
- ✓ Giảm sử dụng các CDTP bất hợp pháp, giảm tỷ lệ tiêm chích CDTP.
- ✓ Cải thiện sức khỏe và giúp người nghiện duy trì việc làm, Ổn định cuộc sống lâu dài, tăng sức sản xuất của xã hội.

DƯỢC LÝ METHADONE

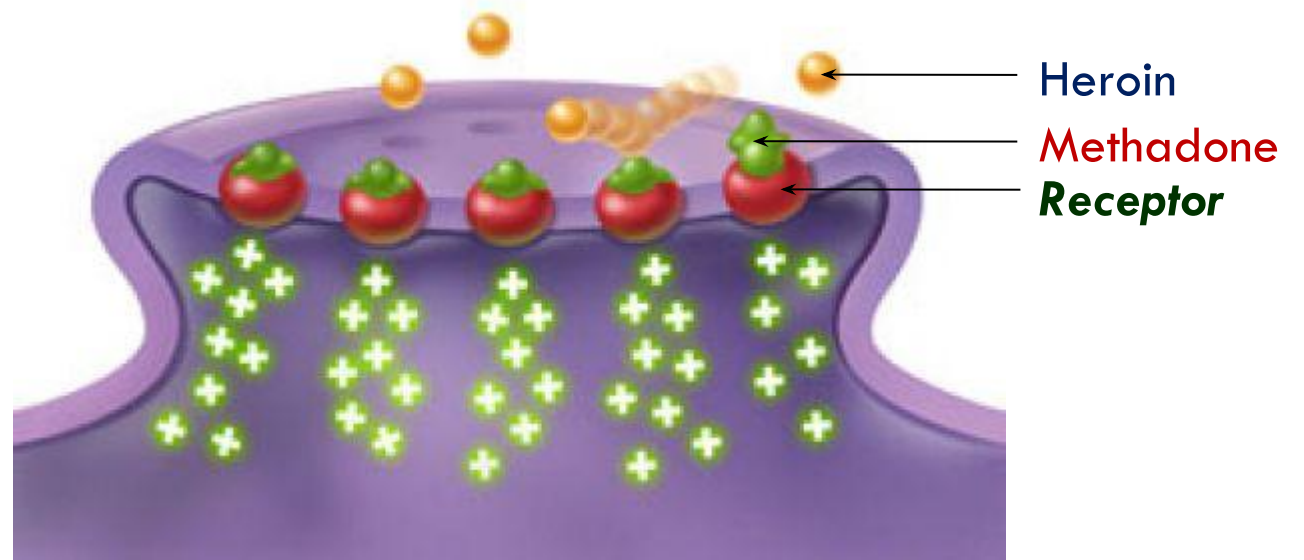
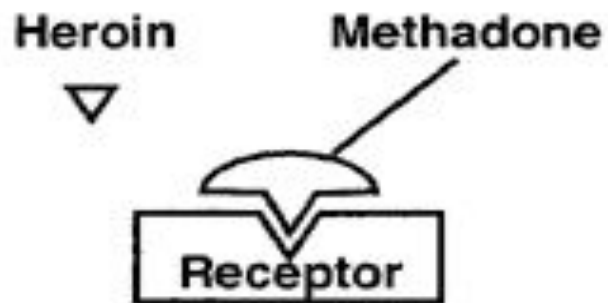


DƯỢC LÝ HỌC METHADONE



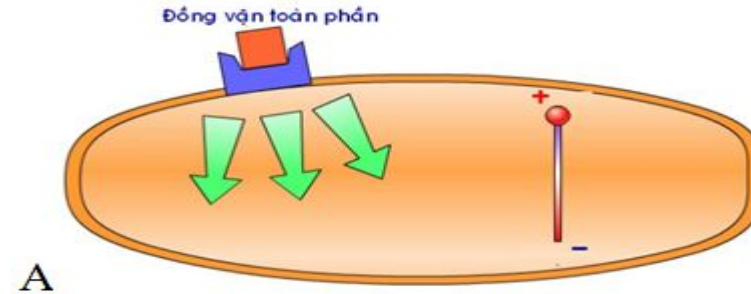
DƯỢC LỰC HỌC

Methadone là CDTP đồng vận toàn phần, chủ yếu trên thụ thể mui (μ) ở não
→ Đáp ứng: giảm đau, giảm ho, yên dịu, giảm hô hấp



DƯỢC LỰC HỌC

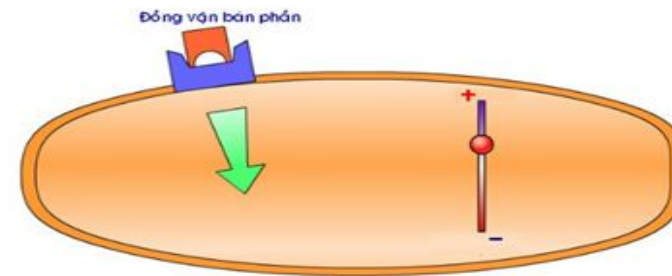
☐ Kích hoạt thụ thể μ



Đồng vận (Agonists):

- Morphine, codeine
- Heroine
- Methadone, fentanyl, dextropropoxyphene

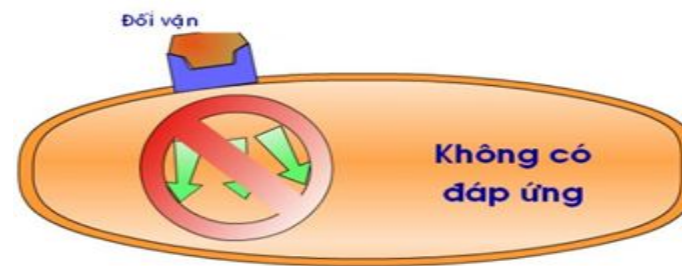
☐ Chỉ kích hoạt thụ thể μ đến một mức nào đó



Đồng vận bán phần (Partial Agonists)

- Buprenorphine (suboxone=buprenorphine+naloxone)
- Tramadol

☐ Bất hoạt thụ thể μ

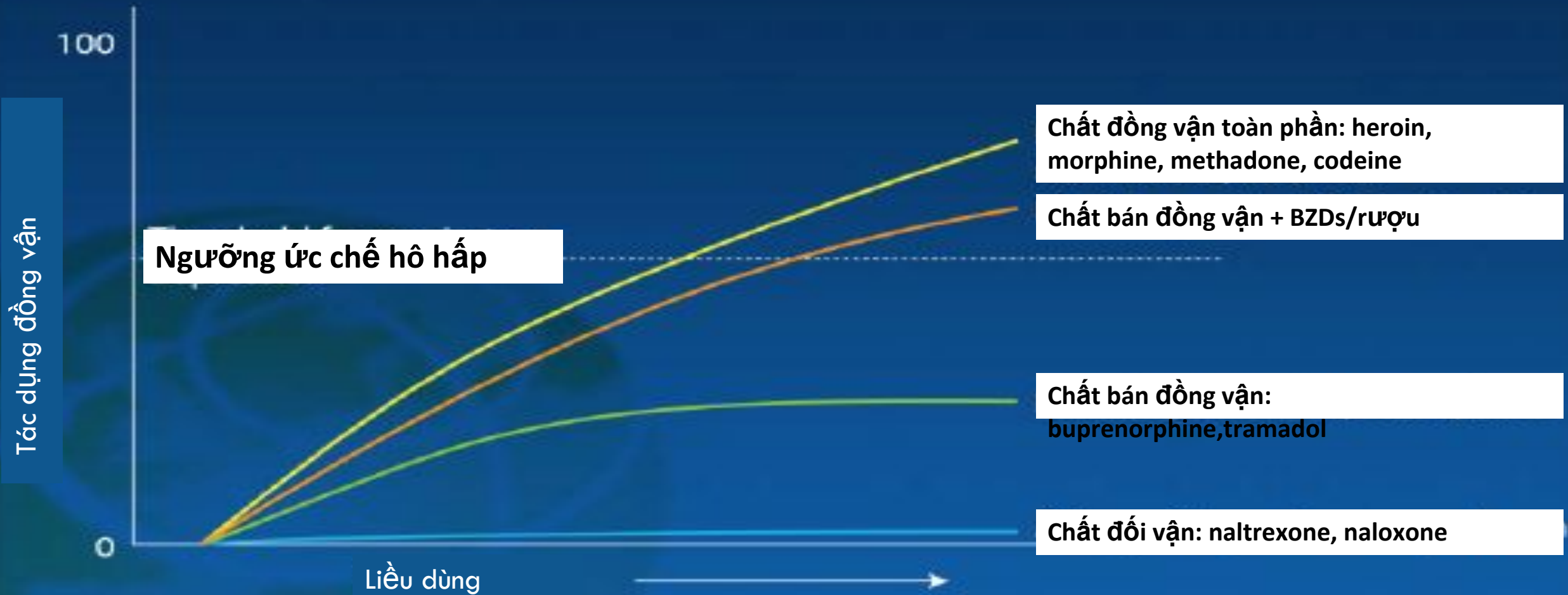


Đối vận (Antagonists):

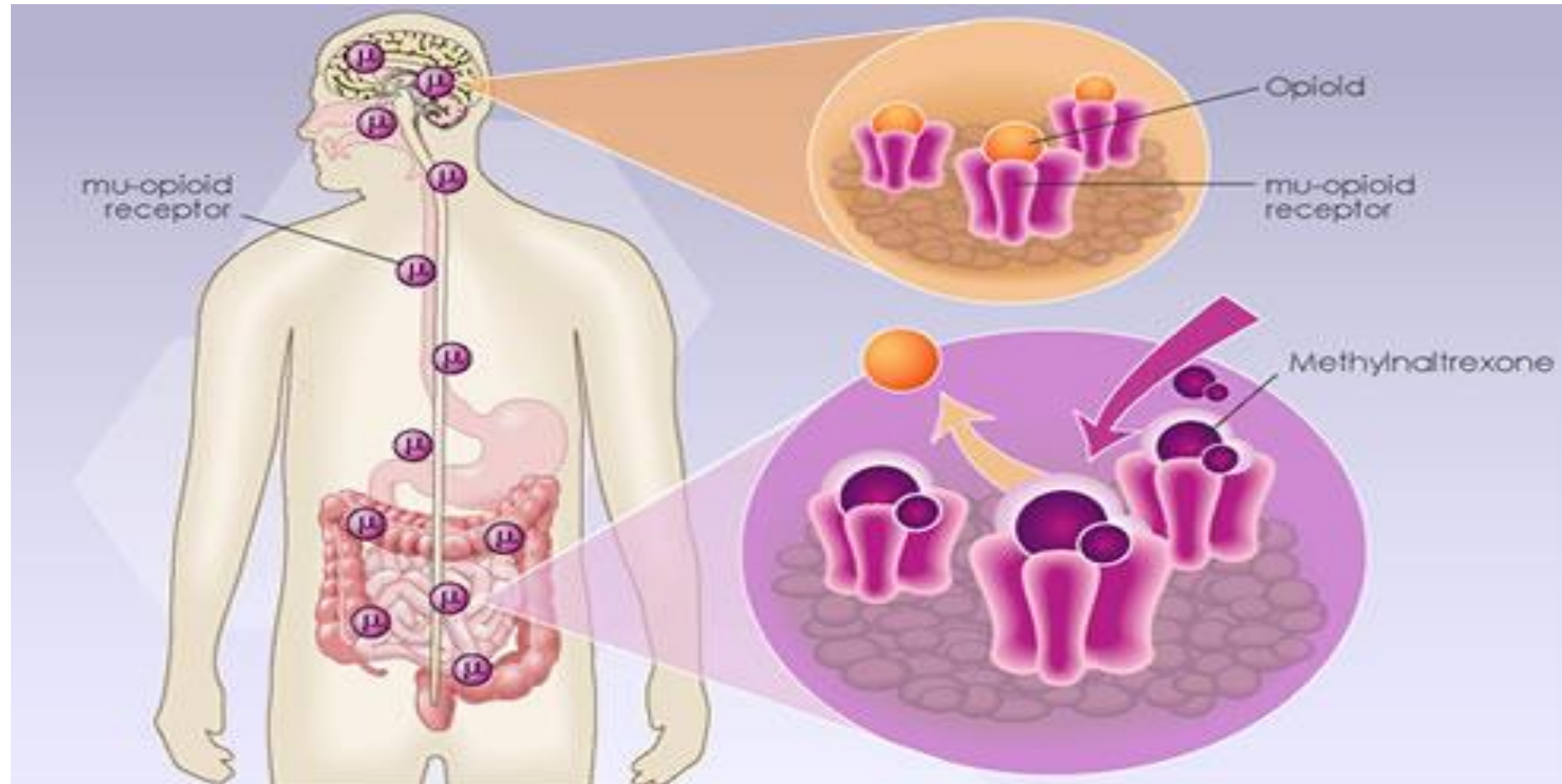
- Naloxone (tác dụng nhanh)
- Naltrexone (tác dụng kéo dài)

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

Phân loại chất dạng thuốc phiện

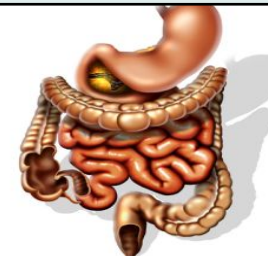
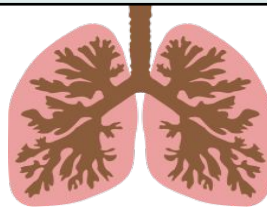


PHÂN BỐ THỤ THỂ μ



TÁC ĐỘNG LÊN CÁC CƠ QUAN

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

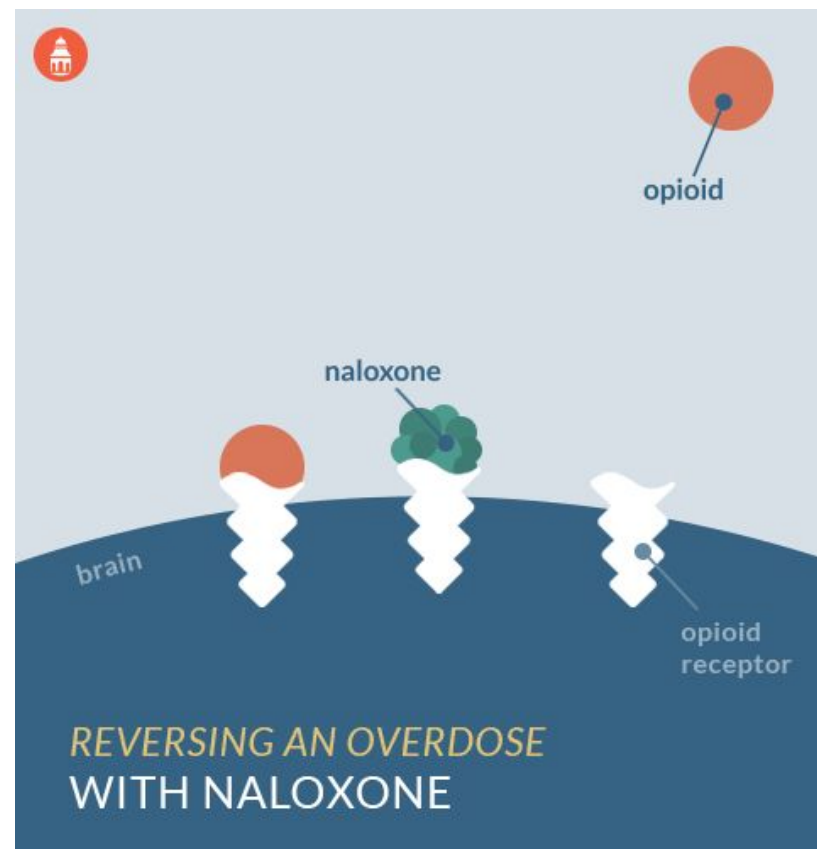


XỬ TRÍ NGỘ ĐỘC MMT (CDTP) BẰNG NALOXONE



LƯU Ý:

- ✓ Thời gian bán hủy của Naloxone ngắn hơn của methadone
- ✓ Bệnh nhân cần được nhắc lại liều naloxone sau mỗi 2- 3 giờ



TÁC DỤNG NGOẠI Ý

- ✓ Tăng tiết mồ hôi
- ✓ Rối loạn chức năng tình dục
- ✓ Bón
- ✓ Mất ngủ

DƯỢC ĐỘNG HỌC METHADONE

METHADONE



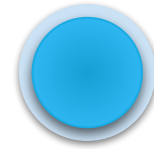
Hấp thu



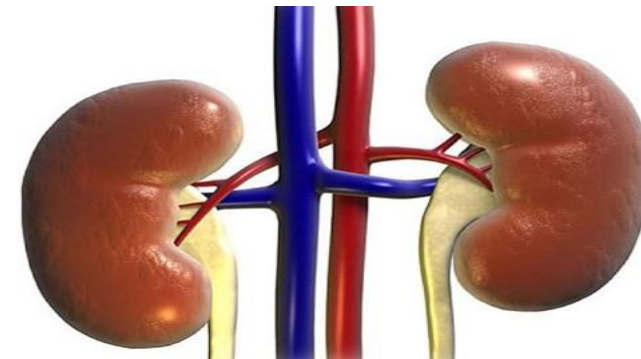
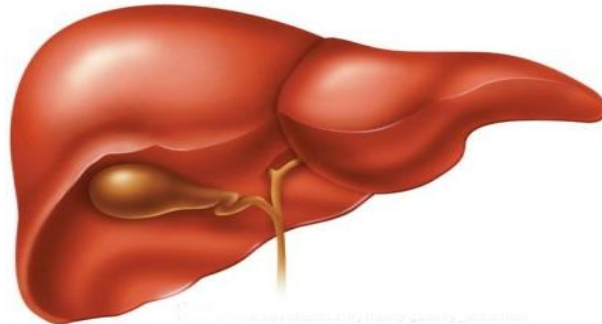
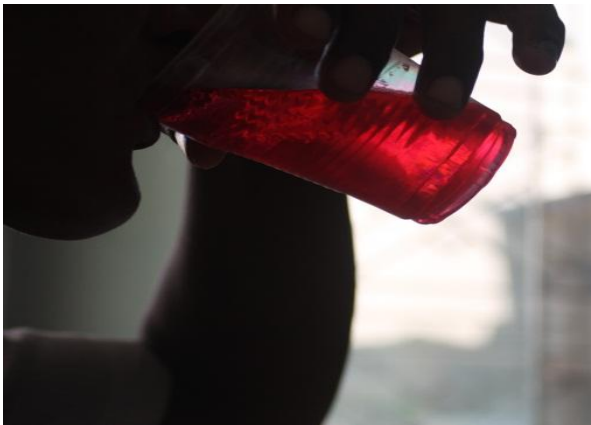
Chuyển hóa



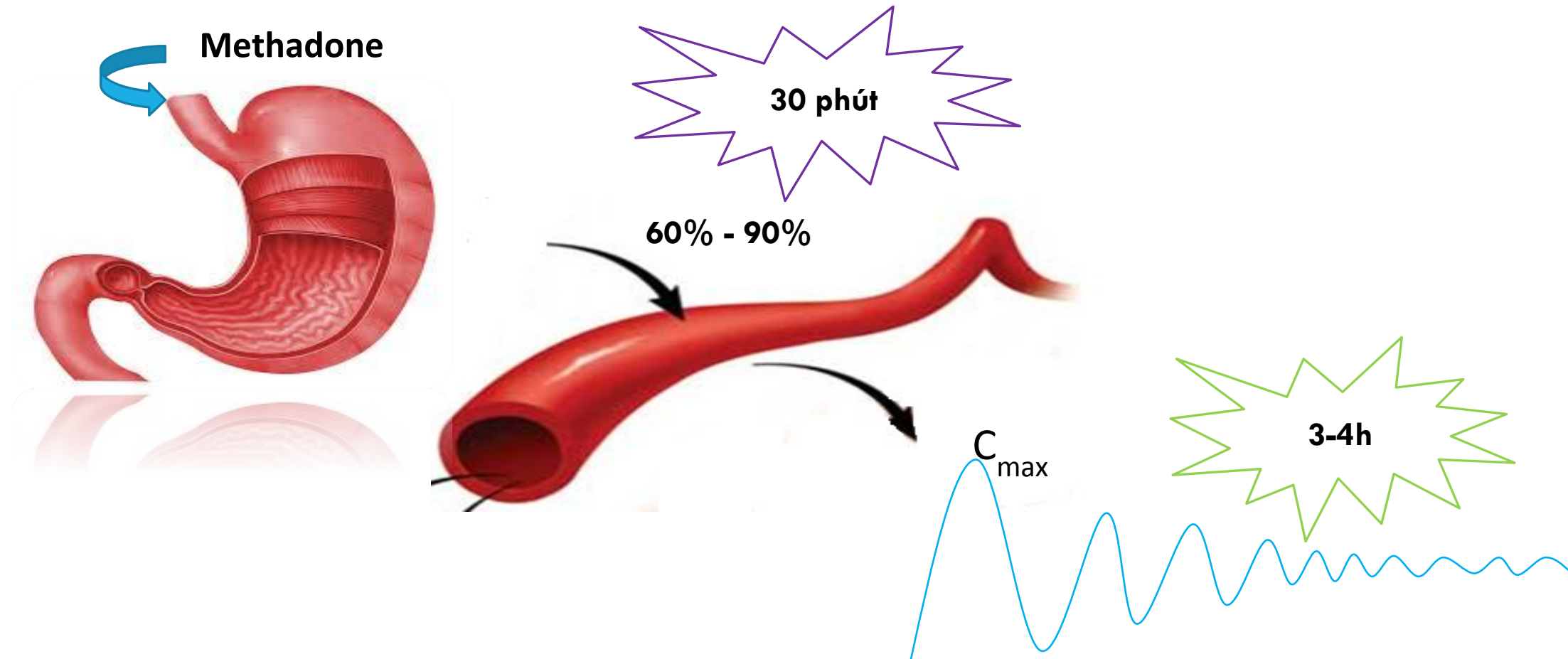
Phân bố



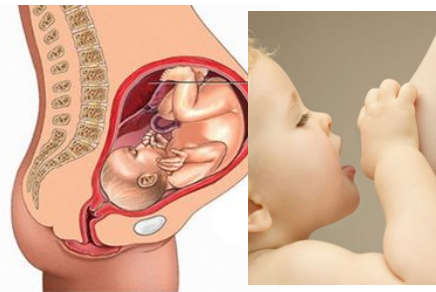
Thải trừ



DƯỢC ĐỘNG HỌC - Hấp thu



DƯỢC ĐỘNG HỌC- Phân bố



60-90% liên kết protein

α 1 globulins

Thời gian bán hủy trung bình 24h

Dùng 1 lần/ngày

Qua hàng rào nhau thai, sữa mẹ

Trẻ sơ sinh

Hội chứng cai

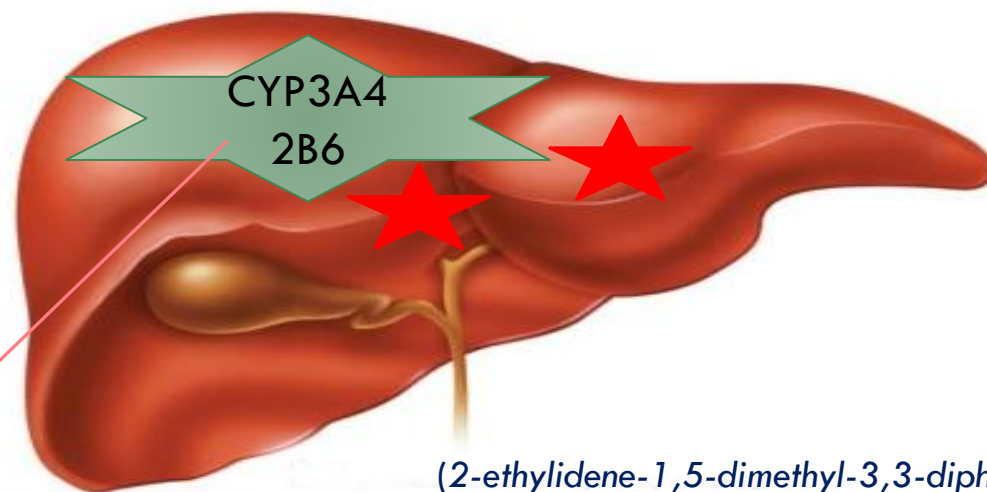
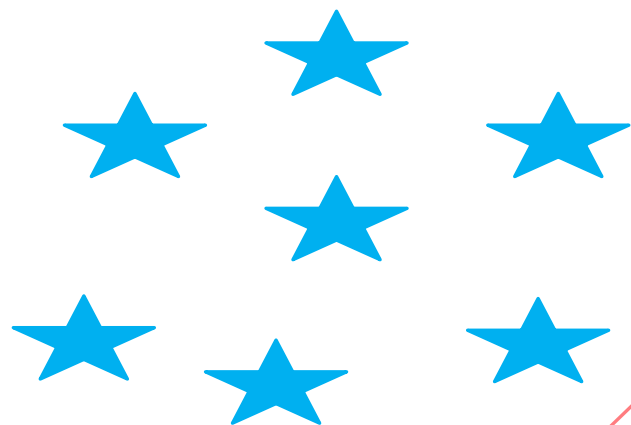
Nồng độ ổn định

3-5 ngày

Cần chờ 3-5 ngày

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC - Chuyển hóa

CYP 2D6, 1A2



EDDP

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

EMDP

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

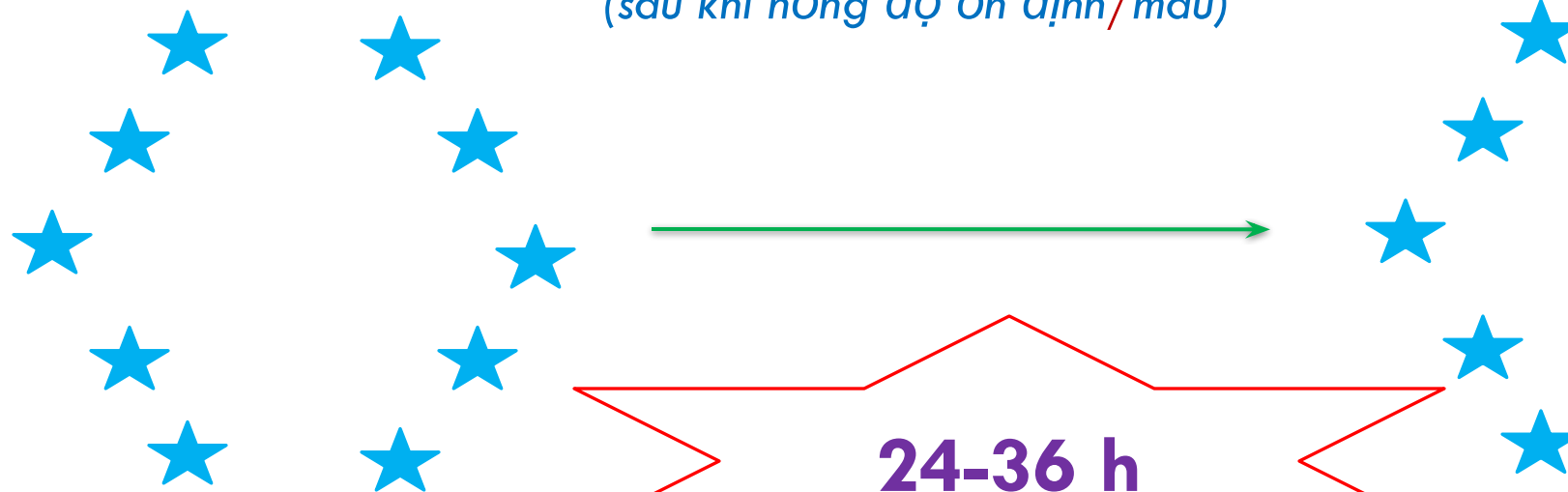
TƯƠNG TÁC THUỐC

Phenobarbital,
Carbamazepine,
Phenytoin...

KHÔNG HOẠT TÍNH

DƯỢC ĐỘNG HỌC -Thải trừ

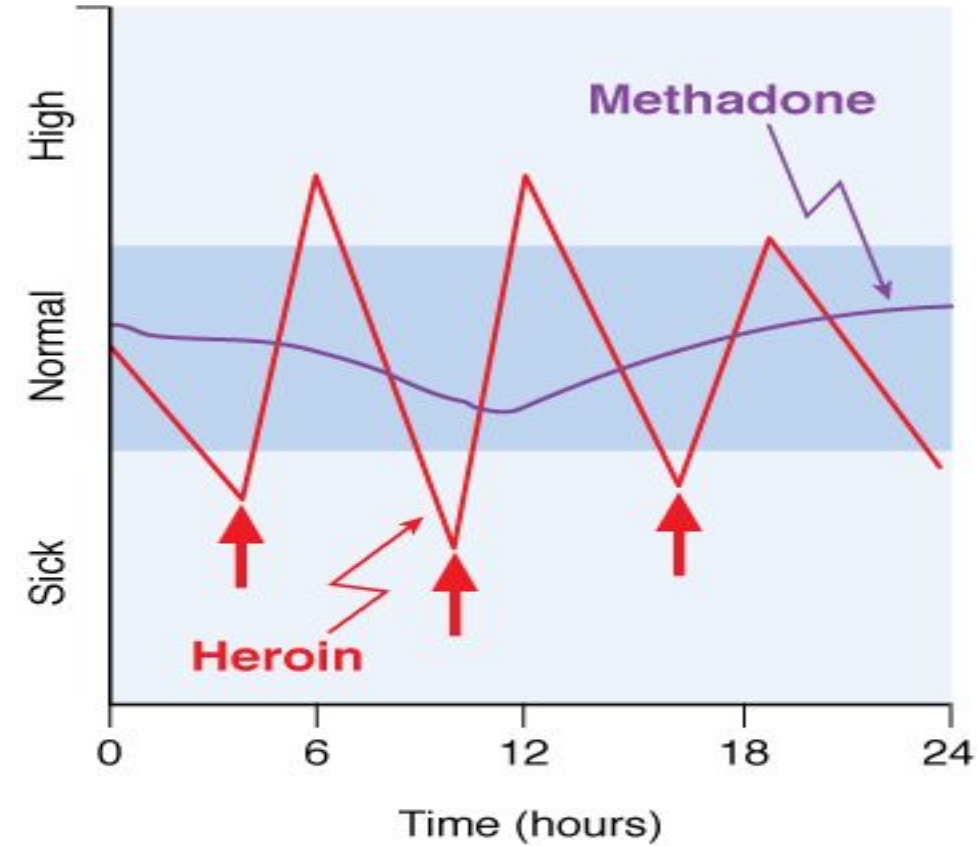
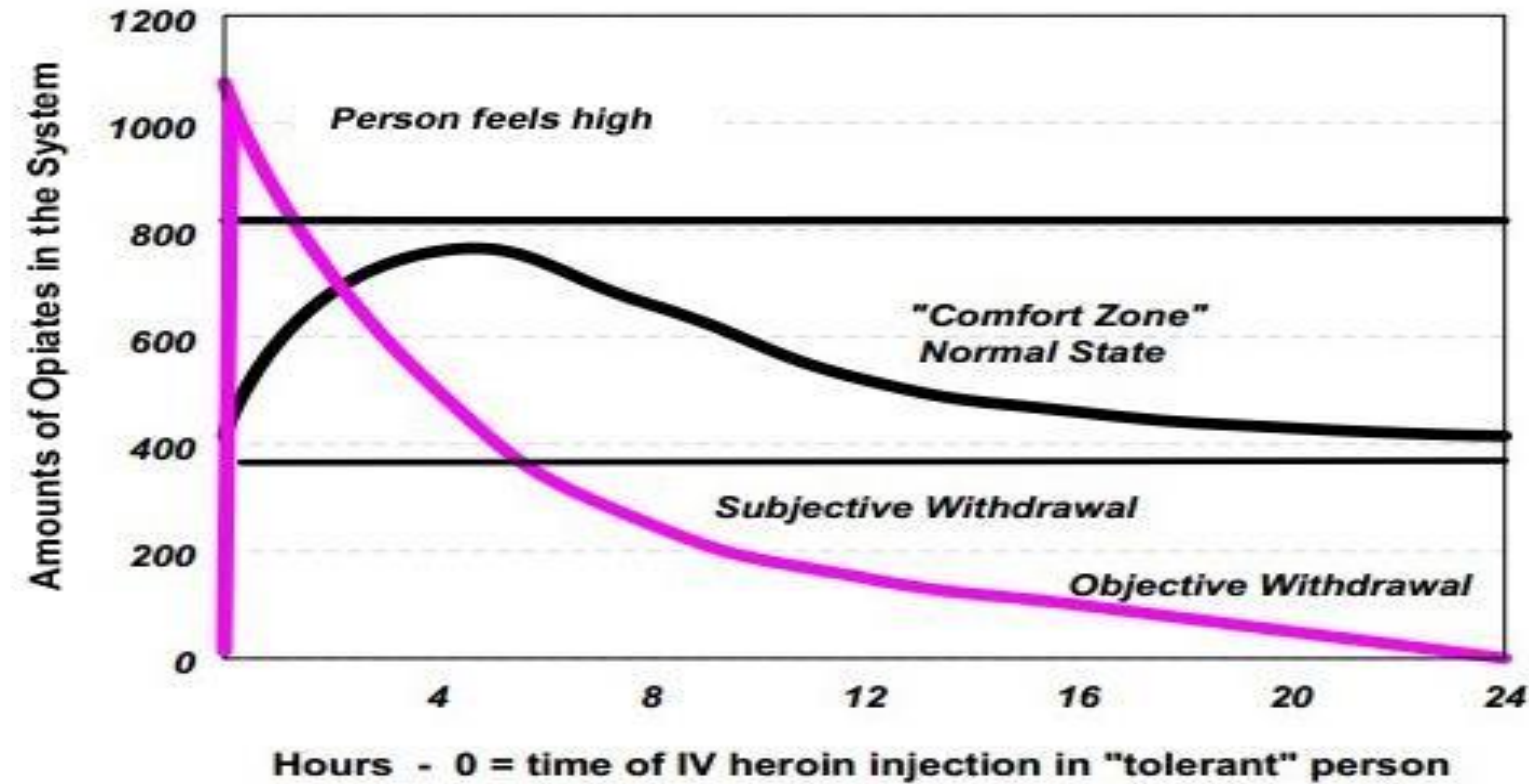
THỜI GIAN BÁN THẢI
(sau khi nồng độ Ổn định/máu)



1 LẦN / NGÀY

Methadone vs Heroin

Heroin vs. Methadone



Stonybrook Center. "A Comparison of Heroin and Methadone with Regard to Onset and Peak Action". Website.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: www.accessmedicine.com

CÂU HỎI

Bệnh nhân nam, 37 tuổi đến khám vì rối loạn giấc ngủ nặng. BS dự định kê Diazepam cho bệnh nhân.

Qua khai thác BS biết bệnh nhân đang uống MMT liều 260mg.

Điều nào có khả năng xảy ra nếu bệnh nhân được kê toa Diazepam.

- A. Không có tương tác đáng kể giữa MMT-Diazepam.
- B. Nguy hiểm, có thể gây suy hô hấp, đe dọa tính mạng



TƯƠNG TÁC THUỐC

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, Phenobarbital...	<ul style="list-style-type: none">• Kháng nấm: fluconazole, ketoconazole, itraconazole,....• Kháng sinh: nhóm quinolon (ciprofloxacin,...), nhóm macrolide (erythromycin,...)• SSRI: Fluvoxamine, Sertraline

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 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

Thuốc chống trầm cảm	TCA (Desipramine/ Amitriptyline)	<ul style="list-style-type: none"> Tăng độc tính của TCA có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim. Methadone và TCA đều có tác dụng hiệp đồng cộng lên hệ thần kinh Trung ương (ức chế) có thể gây lú lẫn và quá liều. 	<ul style="list-style-type: none"> Chống chỉ định tương đối việc sử dụng TCA ở bệnh nhân đang điều trị bằng Methadone. Sử dụng các thuốc chống trầm cảm khác. Nếu không sử dụng các thuốc chống trầm cảm khác, theo dõi sát các dấu hiệu buồn ngủ và kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.
	Fluvoxamine	<ul style="list-style-type: none"> Có thể gây ra tăng nồng độ methadone và nồng độ fluvoxamine, có một số ít trường hợp tử vong. 	<ul style="list-style-type: none"> Chống chỉ định sử dụng Fluvoxamine ở bệnh nhân đang điều trị bằng Methadone.
	Fluoxetine	<ul style="list-style-type: none"> Giảm nhẹ nồng độ methadone ở một số trường hợp. Fluoxetine hiếm khi gây xuất hiện rối loạn nhịp tim. 	<ul style="list-style-type: none"> Sử dụng an toàn nhưng cần theo dõi hội chứng cai Methadone.
	Sertraline	<ul style="list-style-type: none"> Làm tăng nồng độ Methadone (có thể tăng tới 26%) nhưng không gây xuất hiện các dấu hiệu ngộ độc Methadone. Hiếm khi gây rối loạn nhịp tim 	<ul style="list-style-type: none"> Sử dụng an toàn nhưng cần theo dõi các dấu hiệu nhiễm độc Methadone.
	IMAO	<ul style="list-style-type: none"> Hiệp đồng cộng làm tăng độc tính của cả 2 thuốc. 	<ul style="list-style-type: none"> Chống chỉ định sử dụng IMAO ở bệnh nhân đang điều trị bằng Methadone

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc chống động kinh	Phenobarbital	<ul style="list-style-type: none">• Làm giảm nồng độ Methadone và gây ra hội chứng cai ở một số trường hợp.• Thuốc cũng có thể có tác dụng hiệp đồng cộng lên hệ thần kinh trung ương (ức chế).	<ul style="list-style-type: none">• Chống chỉ định tương đối việc sử dụng Phenobarbital ở bệnh nhân đang điều trị bằng Methadone
	Carbamazepine	<ul style="list-style-type: none">• Làm giảm nồng độ Methadone và gây ra hội chứng cai ở một số trường hợp.	<ul style="list-style-type: none">• Chống chỉ định tương đối việc sử dụng Carbamazepine ở bệnh nhân đang điều trị bằng Methadone.• Cân nhắc sử dụng thuốc chống co giật thay thế
	Phenytoin	<ul style="list-style-type: none">• Làm giảm nồng độ Methadone và gây ra hội chứng cai ở một số trường hợp.	<ul style="list-style-type: none">• Có thể phải tăng liều Methadone ở bệnh nhân dùng Phenytoin.• Không nên sử dụng Phenytoin mà nên sử dụng thuốc chống co giật thay thế (valproate...).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc an thần kinh	Thioridazine và các thuốc trong nhóm phenothiazine	<ul style="list-style-type: none">Có tác dụng hiệp đồng hiệu thế lên hệ thần kinh trung ương (ức chế), tăng tác dụng an thần và gây buồn ngủ.	<ul style="list-style-type: none">Chống chỉ định tương đối việc sử dụng đồng thời với Methadone, nên chọn thuốc an thần kinh thay thế (olanzapine, risperidone...)Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.
Thuốc giải lo âu	Benzodiazepine	<ul style="list-style-type: none">Có tác dụng hiệp đồng hiệu thế lên hệ thần kinh trung ương (ức chế), tăng tác dụng an thần và gây buồn ngủ.Có nguy cơ gây lệ thuộc vào thuốc.	<ul style="list-style-type: none">Chống chỉ định tương đối việc sử dụng đồng thời với Methadone, nên chọn thuốc an thần kinh thay thế (olanzapine, risperidone...)Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

CÂU HỎI

Bệnh nhân đi khám vì đau , thoái hóa cột sống thắt lưng, được BS kê toa thuốc giảm đau, trong đó có Tramadol.

Bệnh nhân không nói với BS là mình đang uống MMT liều 230mg/ ngày.

Điều gì xảy ra nếu bệnh nhân uống Tramadol –Methadone

- A. Không có tương tác
- B. Có thể có tương tác nhưng không nguy hiểm
- C. Nguy hiểm, có thể gây loạn nhịp tim gây tử vong



SẮP XẾP CÁC CDTP THEO MỨC ĐỘ ÁI LỰC VỚI THỤ THỂ M

- Tramadol
- Codeine
- Meperidine
- Propoxyphene
- Alfentanil
- Methadone
- Fentanil
- Morphine
- Naloxone
- Naltrexone
- Buprenorphine
- Sufentanil



Tăng dần

KIỂM SOÁT TƯƠNG TÁC THUỐC



Ghi nhận bệnh đồng mắc và thuốc đang dùng

Theo dõi sát dấu hiệu lâm sàng

Giải thích cho bệnh nhân

Cập nhật kiến thức về tương tác thuốc

Hội chẩn chuyên khoa

CÂU HỎI

Bệnh nhân An và Bình đang điều trị MMT liều 160 mg (uống/ ngày).

Bệnh nhân An đi du lịch bị TNGT phải nằm viện 10 ngày, tiếp tục uống MMT

Bệnh nhân Bình vì bệnh lý cũng phải nhập viện 10 ngày, nhưng bệnh nhân bị ngưng sử dụng MMT

Sau khi xuất viện, hai bệnh nhân cùng sử dụng heroin. Giả định rằng các yếu tố là giống nhau. Bệnh nhân nào sẽ có nhiều nguy cơ ngộ độc hơn.

Hãy giải thích lý do tại sao.



HIỆN TƯỢNG DUNG NẠP

- ✓ Khi dùng một hàm lượng CDTP liên tục hoặc lặp lại (vài ngày đến vài tuần) dẫn đến mất dần tác dụng (đáp ứng dược lý) của thuốc.
- ✓ Để có tác dụng như ban đầu thì cần phải tăng liều thuốc

THUỘC TÍNH CỦA HIỆN TƯỢNG DUNG NẠP

- ✓ Thay đổi theo thời gian: ngắn hạn (vài phút- vài giờ : do giảm sự nhạy cảm) hoặc dài hạn (vài tuần- vài tháng).
- ✓ Có thể dẫn đến dùng liều vượt qua được ngưỡng liều cao của thuốc
- ✓ Mức độ dung nạp các đáp ứng sinh lý khác nhau
- ✓ *Đảo ngược theo thời gian sau ngưng thuốc*
- ✓ 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.
- ✓ Có hiện tượng dung nạp chéo không hoàn toàn giữa các CDTP

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

ĐỐI VỚI NGƯỜI ĐANG UỐNG MMT CÓ RỐI LOẠN TÂM THẦN

- ✓ **Nên cố gắng để người bệnh được tiếp tục điều trị methadone** trong khi điều trị bệnh tâm thần vì ngừng methadone sẽ làm cho rối loạn tâm thần và hành vi nặng thêm.
- ✓ Trong trường hợp người bệnh rối loạn tâm thần nặng phải ngừng uống methadone, bác sĩ **nên cho người bệnh uống lại methadone ngay** sau khi bệnh ổn định.
- ✓ Lưu ý sự tương tác giữa thuốc methadone và một số thuốc điều trị tâm thần

NALTREXONE

✓ Naltrexone đối vận thụ thể μ OR \rightarrow ngăn chặn opioid tác động lên não - điều này làm mất cảm giác phê sảng khi sử dụng opioid.

\rightarrow naltrexone trở thành một lựa chọn tốt để ngăn ngừa tái nghiện

\rightarrow KHÔNG ngăn được thèm nhớ.

Figure 1
How OUD Medications Work in the Brain



Methadone



Full agonist:
generates effect

Buprenorphine



Partial agonist:
generates limited effect

Naltrexone



Antagonist:
blocks effect

NALTREXONE

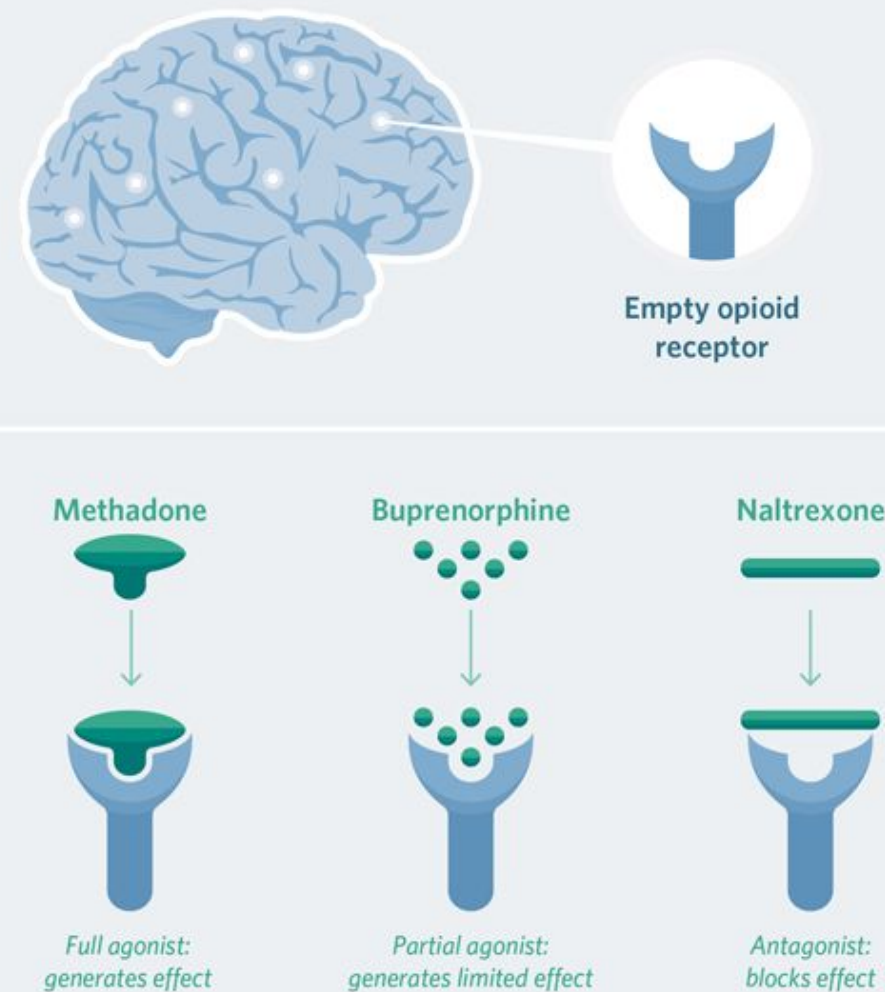


- ✓ Người bệnh phải đảm bảo không có CDTN trong cơ thể khi bắt đầu dùng naltrexone. Nếu có sẽ gây ra hội chứng cai đột phát do thuốc.
- ✓ Trước khi bác sĩ lâm sàng bắt đầu cho bệnh nhân dùng naltrexone, bệnh nhân phải tiến hành cai nghiện dưới sự giám sát của bác sĩ. Giai đoạn này có thể kéo dài từ 7-10 ngày.
- ✓ Naltrexone có dạng viên uống thường xuyên. Nó cũng có sẵn ở dạng phóng thích kéo dài được tiêm bắp (mỗi tháng một lần).

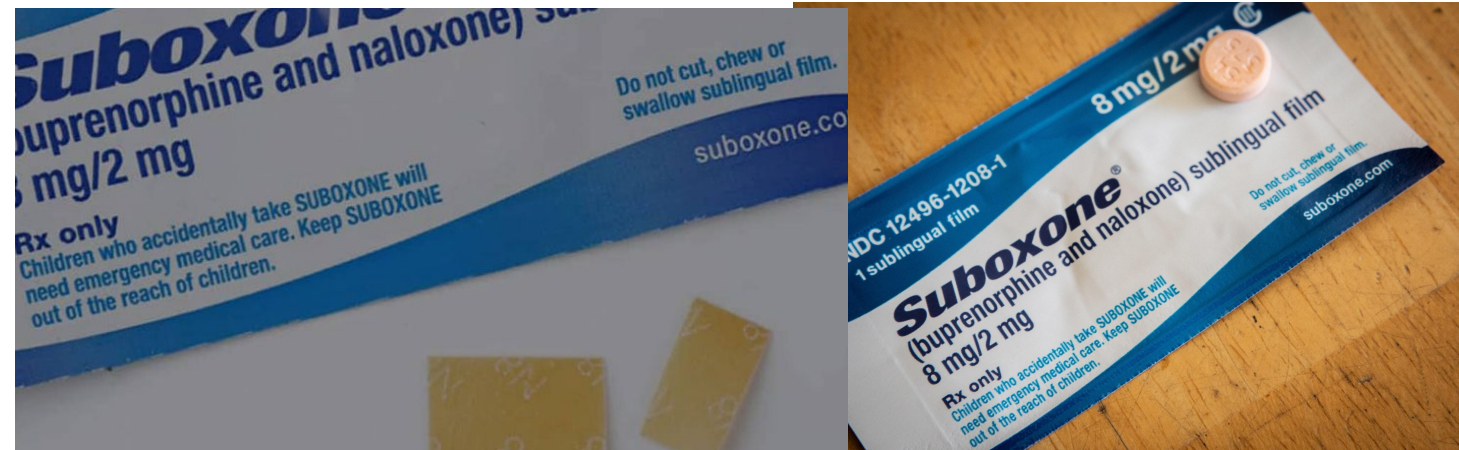
BUPRENORPHINE

- ✓ Buprenorphine cũng hoạt động như một CDTP ở não bộ để giảm ham muốn sử dụng CDTP, giúp bệnh nhân tránh được hội chứng cai.
- ✓ Thuốc làm giảm thèm nhớ CDTP

Figure 1
How OUD Medications Work in the Brain



BUPRENORPHINE



- Buprenorphine có dạng viên nén và dạng phim.
- Nhiều chế phẩm của thuốc được kết hợp với naloxone để ngăn ngừa việc lạm dụng có thể xảy ra - khi sử dụng sai cách (tiêm, hít hoặc khác) nó có thể gây ra hội chứng cai không mong muốn
- Khi khởi liều BUP, để tránh hc cai đột phát do thuốc (precipitated withdrawal), bn cần đợi đến lúc đang bị hc cai mức độ nhẹ đến trung bình hãy ngậm viên BUP đầu tiên.



**CẢM ƠN
SỰ QUAN TÂM THEO DÕI**