



# THUỐC HẠ SỐT, GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

TS. Trần Thanh Tùng  
Bộ môn Dược lý  
Đại học Y Hà Nội

1

## Mục tiêu học tập

1. Phân tích được **cơ chế tác dụng** và **4 tác dụng chính** của thuốc chống viêm không steroid (CVKS).
2. Trình bày được **đặc điểm tác dụng** và **chỉ định** của các thuốc: aspirin, indomethacin, diclofenac.

3

## NỘI DUNG TRÌNH BÀY

1. Đại cương
2. Tác dụng và cơ chế tác dụng
3. Các dẫn xuất
4. Các tác dụng KMM của thuốc CVKS
5. Nguyên tắc dùng thuốc CVKS

2

## Mục tiêu học tập (tiếp)

3. Trình bày được **đặc điểm tác dụng** và **chỉ định** của các thuốc: dẫn xuất oxicam, dẫn xuất acid propionic, paracetamol và thuốc ức chế chọn lọc COX-2.
4. Trình bày được **các tác dụng không mong muốn** của thuốc CVKS và nêu đúng **những nguyên tắc khi sử dụng thuốc CVKS**.

4

## Tài liệu học tập

1. Dược lý học, NXB Giáo dục
2. Dược lý học lâm sàng, NXB Y Học
3. Tài liệu tham khảo:
  - Dược thư Quốc gia VN 2002
  - Công văn 687/QLD-ĐK của Cục Quản lý Dược, BHYT
  - Goodman & Gilman, The pharmacological basis of therapeutics, 12<sup>th</sup> Edition
  - Rang & Dale's Pharmacology, 7<sup>th</sup> Edition
  - British National Formulary 2014

5

## I. ĐẠI CƯƠNG

- Có cùng tác dụng: hạ sốt, giảm đau, chống viêm, chống kết tập tiểu cầu với các mức độ khác nhau. Trừ nhóm paraaminophenol (paracetamol) chỉ có tác dụng hạ sốt, giảm đau
- Tỷ lệ liều chống viêm/giảm đau của các thuốc khác nhau
  - + Aspirin và hầu hết thuốc CVKS  $\geq 2$
  - + Indomethacin, piroxicam: 1
- Hay bị lạm dụng nên dễ gây tai biến

7

## I. ĐẠI CƯƠNG

- Tên khác:
  - + Chống viêm không steroid (CVKS) - để phân biệt với nhóm steroid có nhân sterol
  - + **NSAIDs** = Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs
- Là nhóm thuốc hay được dùng nhất hiện nay
- Có cấu trúc hoá học khác nhau

6

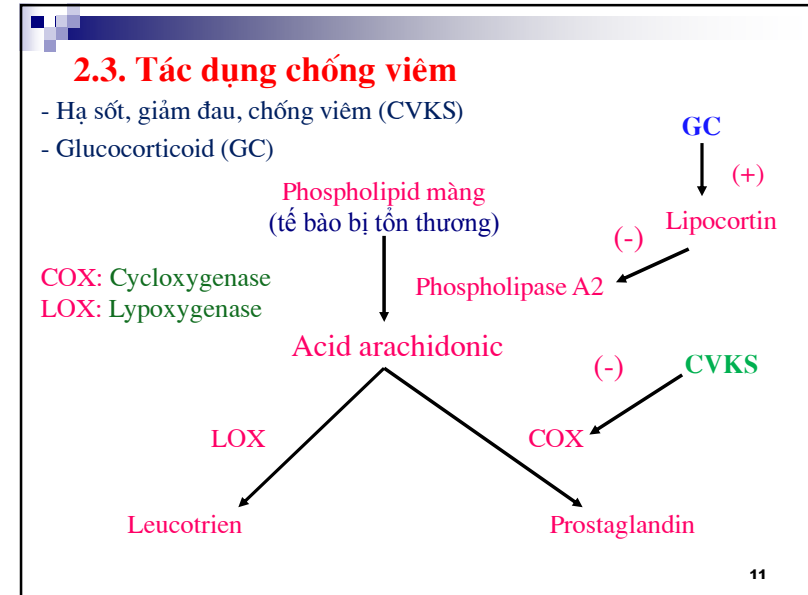
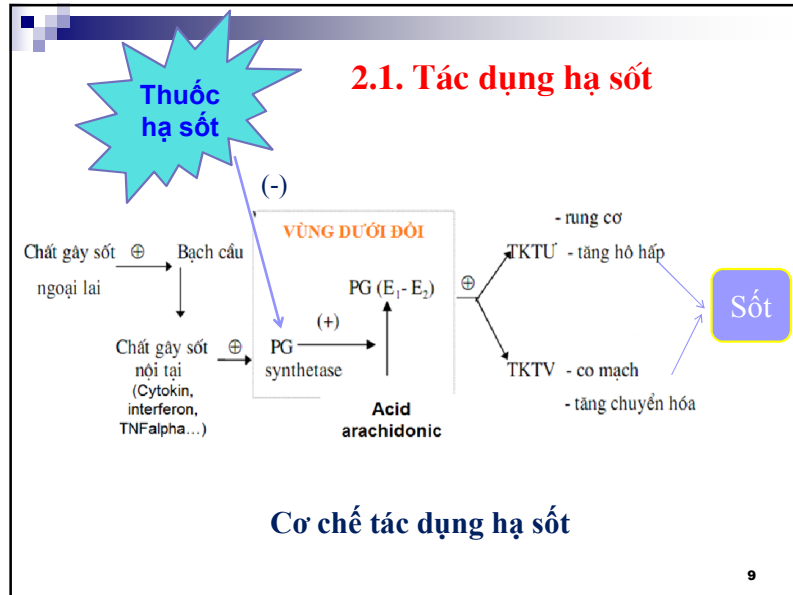
## II. TÁC DỤNG VÀ CƠ CHẾ

Hạ sốt, giảm đau, chống viêm, chống ngưng kết tiểu cầu

### 2.1. Tác dụng hạ sốt

- **Tác dụng:** hạ sốt do mọi nguyên nhân, là thuốc chữa triệu chứng
  - **Cơ chế:**
    - + Chất gây sốt ngoại lai vào cơ thể sẽ gây tăng PGE<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> vùng dưới đồi → gây sốt
    - + CVKS ức chế COX → ↓ tổng hợp PG E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> ở vùng dưới đồi
  - Trên TKTW: ↓ rung cơ, ↓ hô hấp
  - Trên TKTV: giãn mạch, ↓ chuyển hoá, ↑ tiết mồ hôi
- } Hạ sốt

8



### 2.2. Tác dụng giảm đau

- **Tác dụng**

- + Tốt với các đau nhẹ và đau khu trú
- + Khác với tác dụng của morphin: không giảm đau nội tạng, không gây ngủ, không gây khoái cảm, không gây nghiện

- **Cơ chế:**

Làm giảm tổng hợp **PG F2 $\alpha$**   $\rightarrow$  giảm tính cảm thụ (tăng tính trợ) của ngọn các sợi thần kinh cảm giác với: **bradykinin**, histamin, serotonin

10

### 2.3. Tác dụng chống viêm

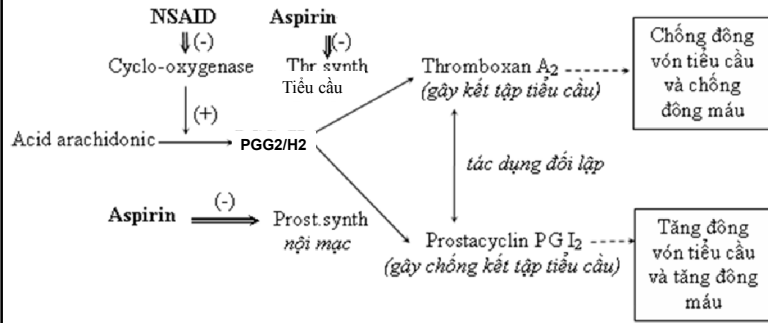
- **Tác dụng:** với mọi nguyên nhân gây viêm

- **Cơ chế:**

- + Ức chế COX  $\rightarrow$   $\downarrow$  tổng hợp **PG E2, F1 $\alpha$**  (là các chất trung gian hoá học của phản ứng viêm)
- + Vững bền màng lysosom  $\rightarrow$  ngăn giải phóng các enzym phân giải.
- + Đối kháng chất trung gian hoá học của phản ứng viêm, ức chế sự di chuyển của BC, ức chế sự kết hợp KN + KT.

12

## 2.4. Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu



13

## 2.4. Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu

- CVKS ức chế **thromboxan synthetase** → giảm tổng hợp TXA<sub>2</sub> của tiểu cầu → ức chế ngưng kết tiểu cầu.
  - Tiểu cầu không tự tổng hợp protein → không tái tạo được enzym Aspirin ức chế không hồi phục suốt đời sống tiểu cầu (8-11 ngày).
- Aspirin có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu điển hình, liều thường dùng 40-100mg/ngày.
- CCD khi nghi có sốt xuất huyết.

15

## 2.4. Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu

### - Cơ chế:

- + Liều thấp: tác dụng lên tiểu cầu làm ↓ tổng hợp thromboxan A<sub>2</sub>
  - + Liều cao: tác dụng lên thành mạch làm ↓ tổng hợp prostacyclin, nhưng tác dụng trên tiểu cầu vẫn mạnh hơn.
- Ngoài ra: làm giảm tổng hợp prothrombin

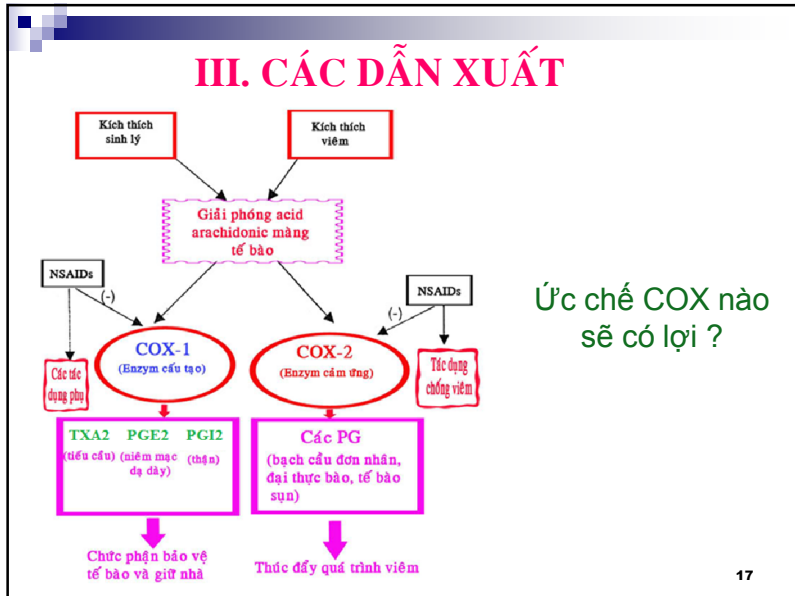
14

## CVKS DÙNG CHỐNG ĐÔNG MÁU



Phòng nguy cơ tắc mạch do ngưng kết tiểu cầu ở bệnh nhân tim mạch

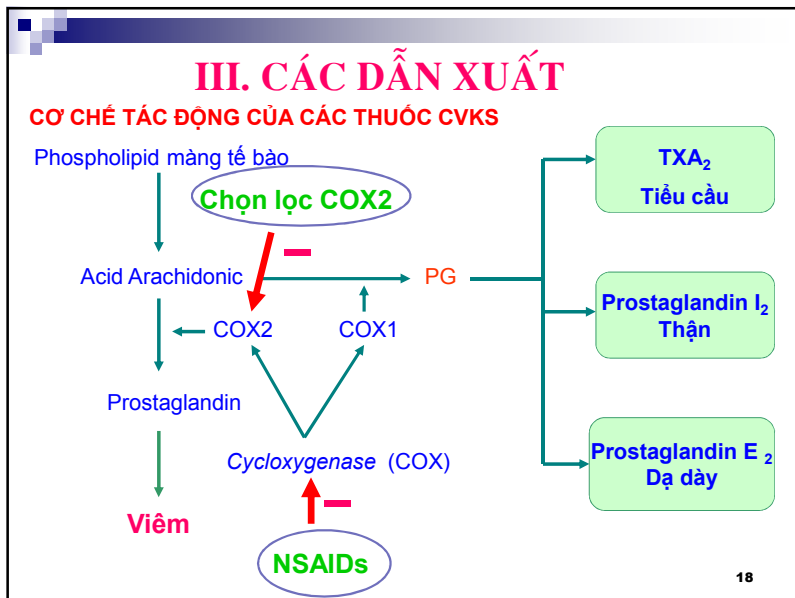
16



### III. CÁC DẪN XUẤT

NSAIDs		
1	DX acid salicylic	Aspirin
2	DX indol	Indomethacin, sulindac
3	DX acid enolic (oxicam)	Piroxicam, meloxicam, tenoxicam
4	DX acid propionic	Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, oxaprozin
5	DX acid phenyl acetic	Diclofenac
Ức chế chọn lọc COX-2		
6	Ức chế chọn lọc COX-2	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib
Thuốc giảm đau, hạ sốt		
7	DX para aminophenol	Paracetamol

19



### 3.1. Dẫn xuất acid salicylic

Các chế phẩm:

- Acid salicylic
- **Acid acetylsalicylic (aspirin)**
- Methyl salicylat

20

\* **Aspirin** (acid acetyl salicylic)

- **Tác dụng**

- + Liều thấp: hạ sốt, giảm đau
- + Liều cao: chống viêm
- + Chống đông vón tiểu cầu ngay từ liều 40-100mg/ngày
- + Trên sự thải trừ uric:
  - . Thấp: ↓ thải uric (nặng bệnh gút)
  - . Cao: ↑ thải uric

21

- **Tác dụng không mong muốn**

+ Trên ống tiêu hoá:

PGE2 có tác dụng: ↑ tạo chất nhầy,

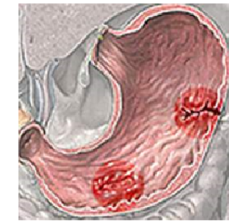
kích thích phân bào

→ bảo vệ đường tiêu hoá

CVPS ức chế tạo PGE2 → làm cho acid và pepsin tấn công

→ gây loét dạ dày - tá tràng

**Cách phòng:** uống thuốc sau ăn, viên nén có bao, uống cùng thuốc bảo vệ dạ dày misoprostol, ức chế bơm proton (PPIs).



23

\* **Aspirin** (acid acetyl salicylic)

- **Chỉ định**

- + Giảm các cơn đau nhẹ và vừa
- + Hạ sốt
- + Chống viêm cấp và mạn (như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, viêm xương khớp...)
- + Dự phòng nguy cơ tắc mạch do ngưng kết tiểu cầu ở người có bệnh lý tim mạch

22

- **Tác dụng không mong muốn**

+ Hội chứng Salicyl: buồn nôn, ù tai, điếc, lú lẫn

+ Đặc ứng

+ Ngộ độc: khi dùng liều > 10g

+ Liều chết: ≈ 20g với người lớn

- **Chế phẩm**

Aspirin PH8, Aspirin, Aspégic (lysin acetyl salicylat)

24

### 3.2. Dẫn xuất Indol

#### \* Indometacin

- Tác dụng chống viêm mạnh so với aspirin
- Không dùng để chữa sốt đơn thuần
- Tỷ lệ gặp độc tính cao từ 20 - 50%
- Sinh khả dụng  $\approx$  100%
- Thẩm được vào dịch ổ khớp
- Chỉ định: viêm khớp, đau dây thần kinh

25

### 3.4. Dẫn xuất Phenyl acetic

#### \* Diclofenac (Voltaren)

#### Đặc điểm tác dụng

- Ức chế COX mạnh hơn indomethacin
- t/2 ngắn nhưng tích lũy ở dịch bao khớp nên tác dụng dài
- Ngoài đường uống, có chế phẩm bôi ngoài da.

#### Chỉ định

- Viêm khớp mạn, thoái hóa khớp, viêm đa khớp
- Giảm đau cấp và mạn

27

### 3.3. Dẫn xuất Enolic (Oxicam)

#### \* Piroxicam (Felden), Tenoxicam (Tilcotil)

- Tác dụng chống viêm mạnh
- Thời gian tác dụng dài
- Ít gắn vào mỡ, dễ thẩm vào tổ chức bao khớp bị viêm, ít thẩm vào thần kinh  $\rightarrow$  ít tai biến
- Chỉ định: viêm mạn tính, đau sau phẫu thuật

#### \* Meloxicam (Mobic)

Trên lâm sàng ức chế COX2 gấp 10 lần COX1

26

### 3.5. Dẫn xuất Propionic:

#### \* Ibuprofen, naproxen

#### Đặc điểm tác dụng

- Ít TDKMM, nhất là trên đường tiêu hóa so với aspirin, indomethacin
- => dùng nhiều trong viêm khớp mạn tính.

#### Chỉ định: + Viêm khớp mạn tính

- + Giảm đau nhẹ và vừa
- + Hạ sốt

28

### 3.6. Ưu chế chọn lọc COX2

#### - Đặc điểm tác dụng

- ❖ Tác dụng chống viêm mạnh, ít TDKMM
- ❖ t/2 dài nên chỉ uống 1 lần/ngày
- ❖ Không dùng dự phòng nhồi máu cơ tim do kết tập tiểu cầu **chỉ phụ thuộc COX1** (vẫn dùng aspirin)
- ❖ Dễ thấm vào mô, dịch bao khớp => nồng độ cao trong các mô bị viêm
- ❖ Chỉ định tốt cho đau do viêm xương khớp

29

### 3.6. Ưu chế chọn lọc COX2

#### Các thuốc nhóm 'coxib' hiện đang dùng

##### \* Celecoxib (Celebrex)

- Ưu chế chọn lọc trên COX2 gấp 100-400 lần
- t/2 = 11h, liều 100mg x 2 lần/ngày, thấp khớp 200mg x 2 lần/ngày
- Chỉ định: đau do viêm xương khớp

31

### 3.6. Ưu chế chọn lọc COX2

#### - Tai biến:

- ❖ **Huyết khối tắc mạch, gây đột quỵ:**  
Do giảm PGI2 tế bào nội mạc mạch nhiều
- ❖ **Gây co mạch thận, gây tăng tiết renin làm THA:**  
Do làm giảm PGE2, PGI2 (chất giãn mạch thận)  
→ Một số thuốc đã bị rút khỏi thị trường: valdecoxib (2005), rofecoxib (Vioxx, 2004), ...

30

### 3.6. Ưu chế chọn lọc COX2

##### \* Etoricoxib

- Hấp thu không hoàn toàn (83%)
- t/2 = 20-26h, liều 60-90mg hoặc 120mg x 1 lần/ngày.
- Hay được chỉ định cho các trường hợp viêm khớp

##### \* Parecoxib \*

- Tiền chất của valdecoxib
- Dùng ít lần giảm đau sau phẫu thuật, dạng tiêm

<sup>32</sup> \* Rang & Dale's Pharmacology, 7th Edition. BNF 2014



## THUỐC ỨC CHẾ CHỌN LỌC COX-2

- Mỹ: hiện cấp phép duy nhất celecoxib
- Anh, Việt Nam: celecoxib, etoricoxib và parecoxib



33

## \* Paracetamol (acetaminophen)

- Lâm sàng: paracetamol được dùng để hạ sốt, giảm đau.  
Chỉ định tốt cho những người không dùng được aspirin (loét tiêu hóa, rối loạn đông máu).

### - Độc tính:

- Có nguy cơ gây phản ứng phụ nghiêm trọng trên da (Công văn 687/QLD-ĐK của Cục Quản lý Dược, BYT)
- **Liều thông thường:** không gây tổn thương đường tiêu hóa, mất thăng bằng base-acid, rối loạn đông máu.

35

## 3.7. Dẫn xuất para aminophenol

### \* Paracetamol (acetaminophen)

#### - Đặc điểm tác dụng:

#### ■ Giảm đau - hạ sốt:

Cường độ & thời gian tác dụng tương tự aspirin.

#### ■ Chống viêm:

Không tác dụng → không thuộc nhóm thuốc CVKS.

**Lý do:** trong ổ viêm có nồng độ cao các peroxyd, làm mất tác dụng ức chế COX của paracetamol, không ức chế sự hoạt hóa bạch cầu trung tính như các CVKS khác

34

## \* Paracetamol (acetaminophen)

- Dùng liều cao (> 10g), sau 24 giờ, xuất hiện hoại tử tế bào gan có thể tiến triển tới chết sau 5 - 6 ngày. Do paracetamol bị oxy hóa ở gan tạo ra

N-acetyl parabenzoquinonimin (Độc với tế bào gan)

Điều trị sớm bằng N-acetyl-cystein (tiền thân của glutathion), bệnh nhân có thể qua khỏi. Sau 36 giờ, gan đã bị tổn thương, kết quả sẽ kém.

36

## Paracetamol (acetaminophen)

Các dạng chế phẩm



37

## IV. CÁC TÁC DỤNG KMM CỦA CVKS

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp đề phòng
2	<p><b>Kéo dài thời gian chảy máu</b></p> <p><u>Biểu hiện:</u> chảy máu khó cầm, chân răng, tiết, dưới da,...</p>	<p>- Ức chế tổng hợp thromboxan A2 (chống đông máu)</p> <p>- Liều cao: ↓ tổng hợp prothrombin</p>	<p>- Không dùng cho người đang bị xuất huyết hoặc có nguy cơ bị xuất huyết</p> <p>- Kiểm tra công thức máu, nồng độ prothrombin thường xuyên</p> <p>- Không dùng cùng thuốc kháng vitamin K</p> <p>- Thay thuốc: paracetamol với mục đích hạ sốt, giảm đau</p>

38

## IV. CÁC TÁC DỤNG KMM CỦA CVKS

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp đề phòng
1	<p><b>Loét dạ dày-tá tràng</b></p> <p><u>Biểu hiện:</u> đau thượng vị, xuất huyết tiêu hóa cao</p>	<p>- Ức chế COX → ↓PGE2 → ↓ bài tiết chất nhầy, ức chế phân bào niêm mạc đường tiêu hóa</p> <p>- Kích ứng tại chỗ</p>	<p>- Uống thuốc sau ăn no (trừ dạng viên bao tan trong ruột và nén bao film)</p> <p>- Không dùng cho người có tiền sử loét dạ dày-tá tràng</p> <p>- Tránh dùng liều cao, kéo dài</p> <p>- Dùng kèm thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày tá tràng, thuốc giảm tiết acid</p> <p>- Thay thuốc: paracetamol với mục đích hạ sốt, giảm đau</p>

38

## IV. CÁC TÁC DỤNG KMM CỦA CVKS

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp đề phòng
3	<p><b>Con hen giả</b></p> <p><u>Biểu hiện:</u> cơn khó thở sau khi dùng thuốc</p>	<p>- Tăng tổng hợp leucotrien</p>	<p>- Không dùng cho người có tiền sử HPQ</p> <p>- Thay thuốc: glucocorticoid</p>
4	<p><b>Nặng bệnh gút</b></p> <p><u>Biểu hiện:</u> đau ngón chân cái, các khớp sau khi dùng aspirin liều thấp</p>	<p>- Tranh chấp với acid uric ở ống thận → ↓ tiết uric</p>	<p>- Không dùng aspirin liều thấp cho người bị gút</p>

40

#### IV. CÁC TÁC DỤNG KMM CỦA CVKS

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp đề phòng
5	<b>Tổn thương gan</b> <u>Biểu hiện:</u> viêm gan, vàng da sau khi dùng paracetamol, diclofenac	- Chất chuyển hoá gây độc tế bào gan	- Thận trọng với người suy giảm chức năng gan - Kiểm tra chức năng gan 2 tuần/ lần - Thay thuốc khác, giải độc sớm
6	<b>Tổn thương thận</b> <u>Biểu hiện:</u> đái albumin, viêm thận cấp, vô niệu	- Ức chế tổng hợp PGI <sub>2</sub> → co mạch thận	- Thận trọng với người suy giảm chức năng thận - Kiểm tra chức năng thận 2 tuần/ lần - Thay thuốc khác

41

#### IV. CÁC TÁC DỤNG KMM CỦA CVKS

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp đề phòng
9	<b>Rối loạn thần kinh</b> <u>Biểu hiện:</u> chóng mặt, nhức đầu khi dùng indomethacin	Công thức cấu tạo của indomethacin gần giống serotonin	- Theo dõi phát hiện sớm - Thay thuốc khác
10	<b>Độc khi mang thai</b> <u>Biểu hiện:</u> chậm chuyển dạ, dị tật thai nhi	- Giảm tiết PG → ↓ co thắt cơ trơn tử cung - Cơ chế khác chưa rõ	- Tránh dùng thuốc CVKS trong thời kỳ mang thai - Theo dõi phát hiện sớm dị tật - Theo dõi sát giai đoạn chuyển dạ

43

#### IV. CÁC TÁC DỤNG KMM CỦA CVKS

STT	TD KMM	Cơ chế	Biện pháp đề phòng
7	<b>Tim mạch, huyết áp</b> <u>Biểu hiện:</u> tăng huyết áp, NMCT, đột quỵ (trừ aspirin liều thấp)	Làm giảm tổng hợp PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>	Thận trọng cho những người có nguy cơ, theo dõi các TD KMM
8	<b>Rối loạn thị giác</b> <u>Biểu hiện:</u> nhìn mờ, giảm thị lực, thay đổi nhận cảm màu sắc sau khi dùng ibuprofen	Chưa rõ	Ngừng thuốc và khám chuyên khoa mắt

42

#### V. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG CVKS

1. Chọn thuốc tùy vào cá thể
2. Uống trong hoặc sau ăn
3. CCĐ với người có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, trường hợp cần thiết phải dùng thêm thuốc bảo vệ đường tiêu hoá
4. Thận trọng: suy gan, suy thận, dị ứng, cao huyết áp
5. Điều trị kéo dài: kiểm tra công thức máu, chức năng thận 2 tuần/lần

44

## V. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG CVKS

6. Dùng liều tấn công 5 -7 ngày sau đó dùng liều duy trì

7. Phối hợp thuốc:

- Không dùng phối hợp 2 thuốc cùng nhóm
- Không dùng cùng thuốc chống đông máu
- Lưu ý tương tác với một số thuốc khác

45



46