

Thuốc tê

PGS.TS. Nguyễn Thị Thanh
Cố vấn Bộ môn Gây mê hồi Sức
TĐHYK Phạm Ngọc Thạch
ĐHYD Tp.HCM

Nội dung

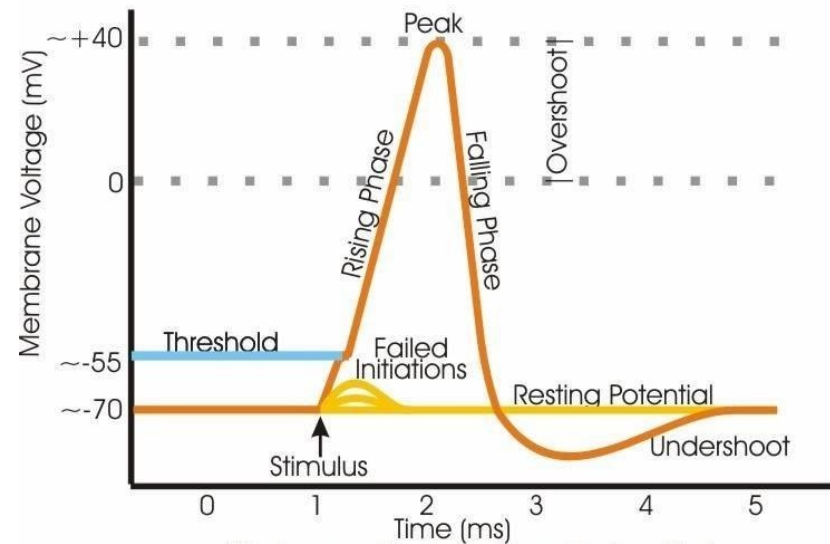
- Lịch sử
- Cơ chế tác dụng
- Dược tính và độc tính
- Dược động học
- Các dạng lâm sàng

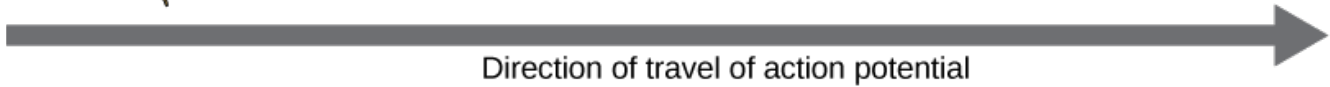
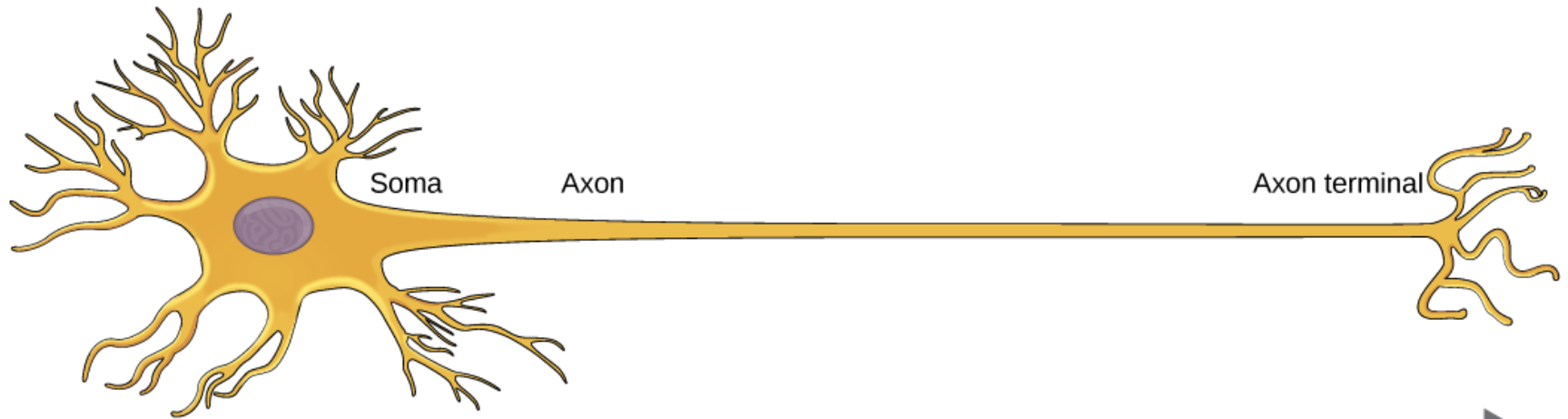
Lịch sử

- 1986 **Albert Neimann** phân lập tinh thể “**cocaine**” từ lá coca, phát hiện cocaine làm tê lưỡi có hồi phục
Sigmund Freud nhận thấy cocaine gây thay đổi tâm trạng, nghĩ rằng có lợi để cai nghiện morphin. Freud có cocaine do Merk cung cấp và chia sẻ cho **Carl Koller**, 1 nội trú trẻ nhãn khoa của ĐH Vienna
- 1884 Sau khi thử trên thú vật, **Carl Koller** thực hiện ca mổ mắt đầu tiên trên người dùng cocaine như thuốc tê
- 1905 **Alfred Einhorn**, nhà hóa học Đức, tổng hợp thuốc tê ester đầu tiên –**novocaine (procaine)**- có tính chất gây tê trên thần kinh, nhưng không có tác động trên TKTW như cocaine
- 1943 **Nils Löfgren** tổng hợp thuốc tê amide đầu tiên-**Lidocaine (Xylocaine)**

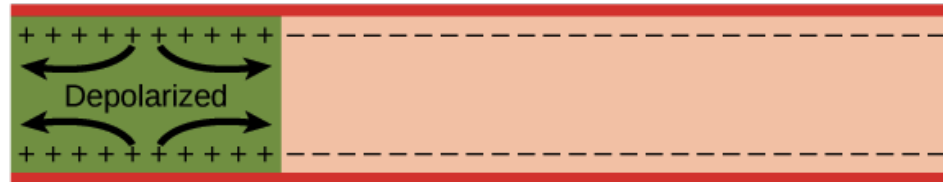
Sinh lý giải phẫu dây thần kinh

- Luồng xung TK được dẫn truyền thông qua sự tạo điện thế động dọc theo axon

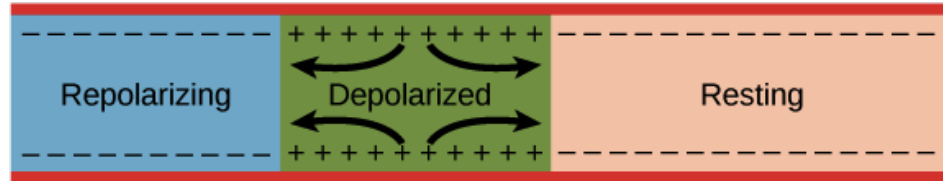




a. In response to a signal, the soma end of the axon becomes depolarized.



b. The depolarization spreads down the axon. Meanwhile, the first part of the membrane repolarizes. Because Na^+ channels are inactivated and additional K^+ channels have opened, the membrane cannot depolarize again.



c. The action potential continues to travel down the axon.

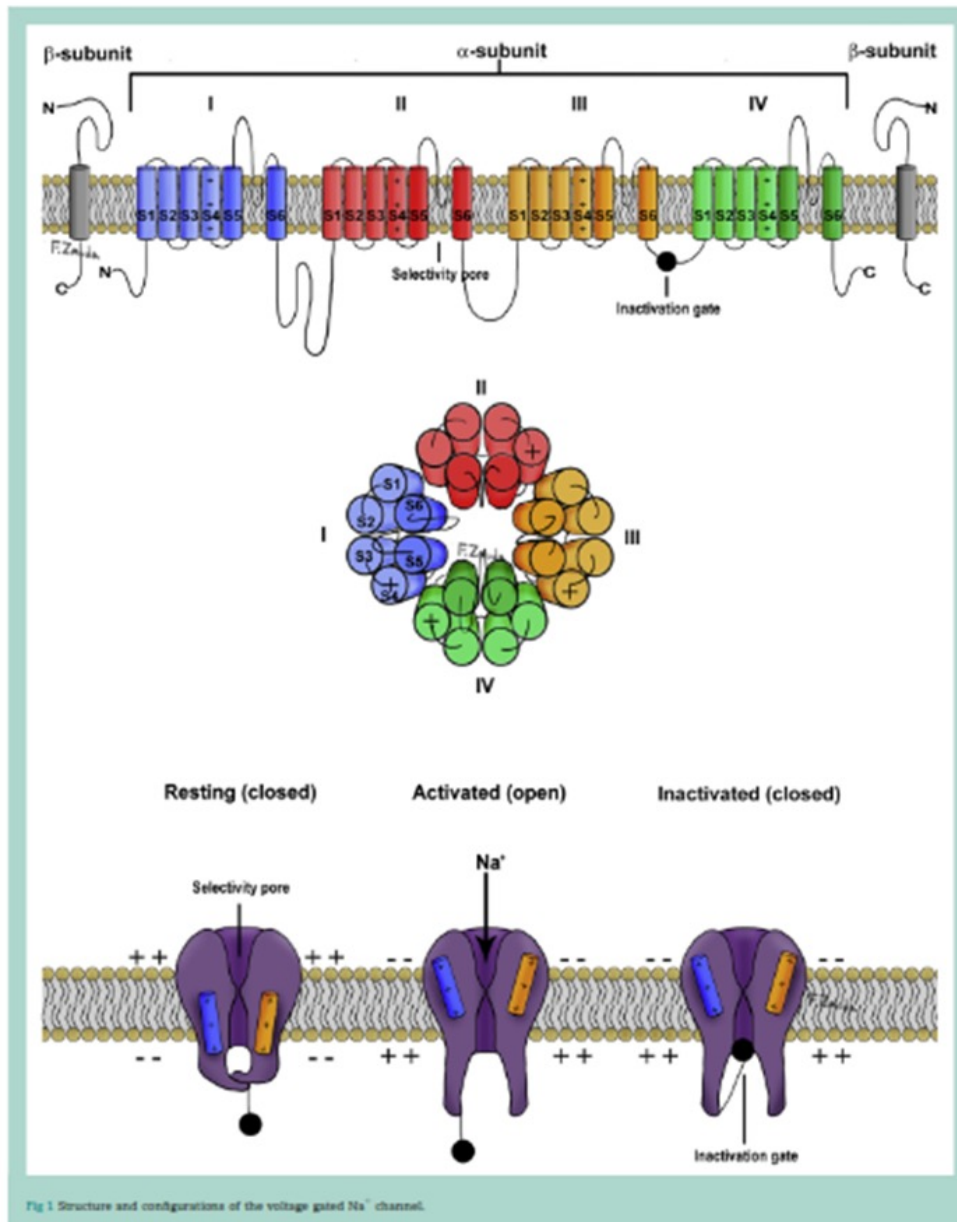


Dẫn truyền cảm giác đau

- Rạch da hoặc chấn thương gây “nồi súp chất gây viêm” tại chỗ làm **hoạt hóa thụ thể đau**
- Thụ thể đau là các đầu tận cùng của sợi TK A δ trong da, cơ, xương, khớp và nội tạng
- Kích thích thụ thể đau gây khử cực **hoạt hóa kênh Natri điện thế** tại màng tế bào dây TK và cơ tim

Cấu trúc dây thần kinh

Loại sợi TK	Chức năng	Đường kính (μm)	Bọc myelin	Mức độ phong bế do thuốc tê
A alpha	Tự thân (proprioception), vận động	12-20	Nhiều	+
A beta	Sờ, đè ép	5-12	Nhiều	++
A gamma	Trương lực cơ	3-6	Nhiều	++
A delta	Đau, nhiệt	2-5	Nhiều	+++
B	Tiền hạch	<3	Ít	++++
C, rễ sau	Đau	0,4-1,2	Không	++++



- **Kênh Natri phụ thuộc điện thế:** tiểu đơn vị α kết hợp với 1 hoặc 2 tiểu đơn vị β
- Tiểu đơn vị α gồm 4 vùng (I-IV), mỗi vùng chứa 6 đoạn (S1-S6) bọc vòng quanh trung tâm kênh

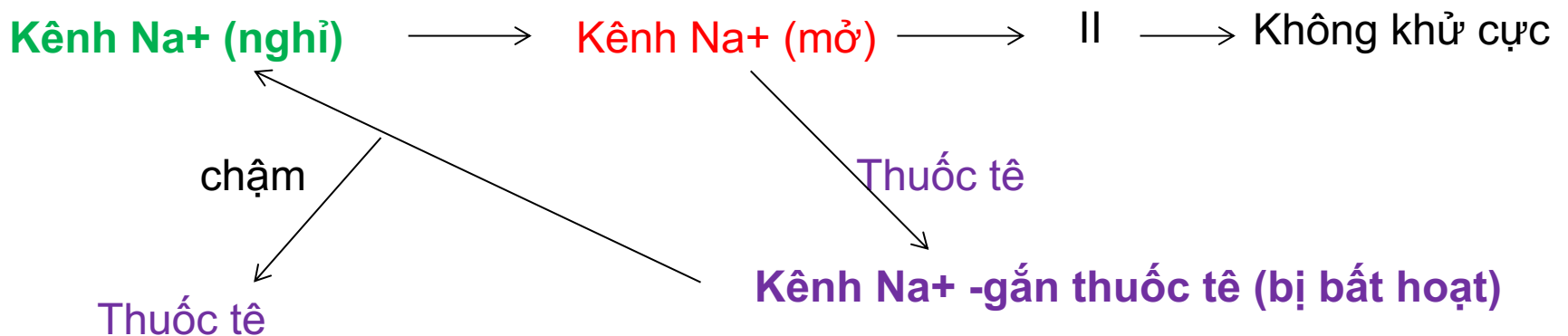
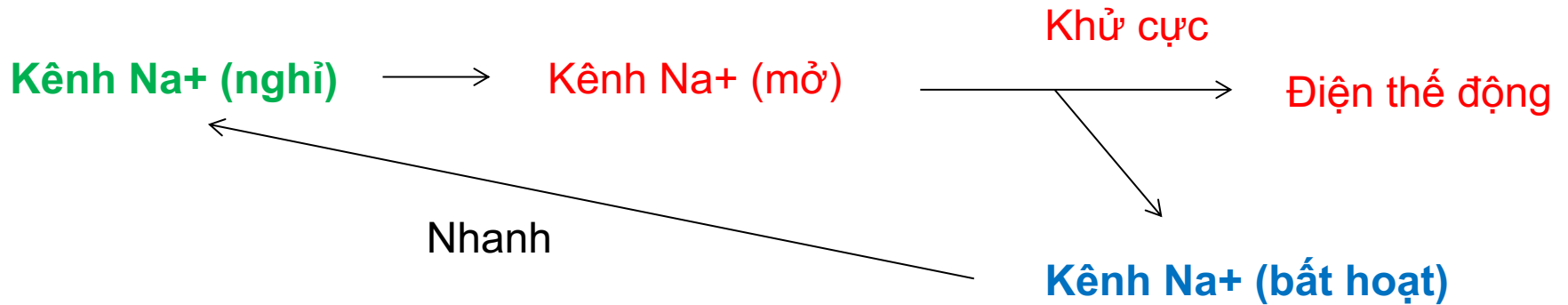
Kênh natri có 3 trạng thái:

- Nghỉ (đóng)
 - Hoạt động (Mở)
 - Bất hoạt (đóng)
- Có 10 gene mã hóa kênh Na⁺
 - Mỗi mô CQ thể hiện gene kênh Na⁺ khác nhau
 - TK cảm giác: Nav1.7 và Nav 1.8
 - Cơ tim: Nav1.5

CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG KÊNH (Na⁺)

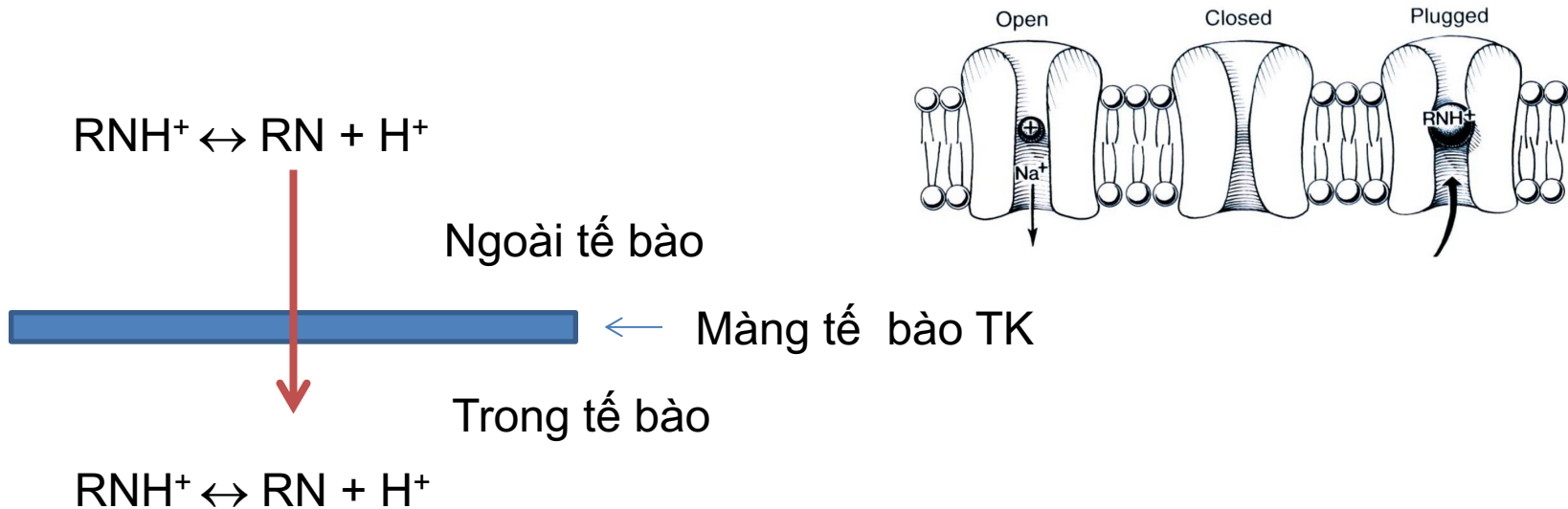
- Kênh Na⁺ tồn tại ở 3 trạng thái
 - **Mở (dẫn truyền)** – Gắn kết mạnh
 - **Đóng – nghỉ (không dẫn truyền)** – Gắn kết yếu
 - **Đóng – bất hoạt (không dẫn truyền)** – Gắn kết mạnh
- Phong bế trưỡng lực (đóng – nghỉ)
- Phong bế theo chu kỳ (phasic) (mở và đóng – bất hoạt)

Cơ chế tác dụng

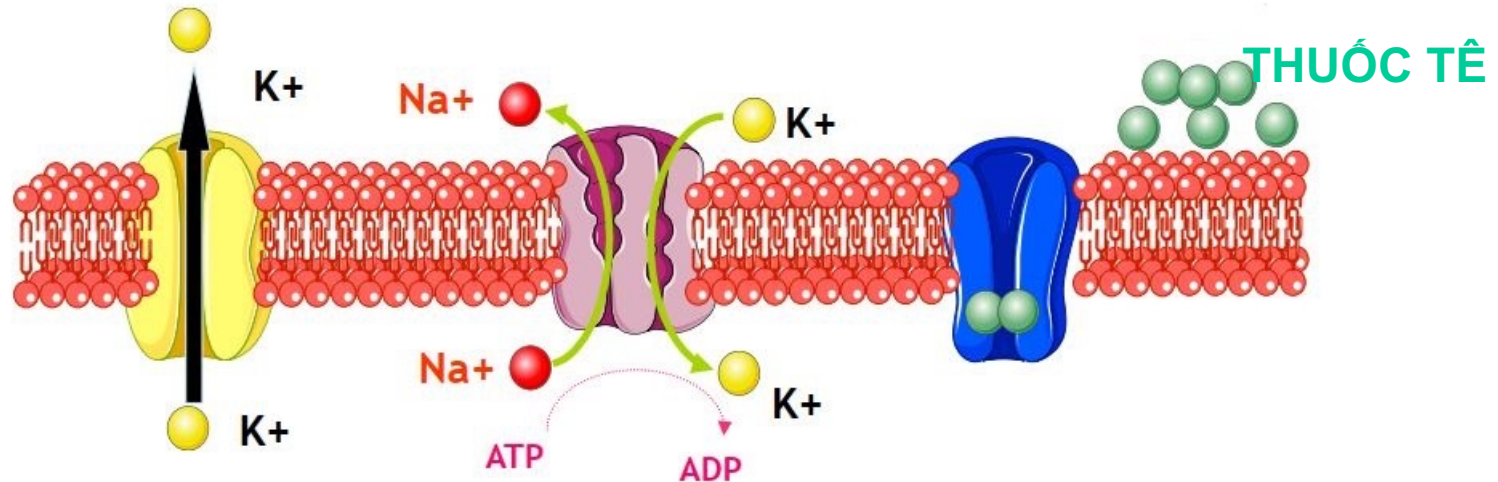


Cơ chế tác dụng của thuốc tê

- Thuốc tê **vào** sợi TK bằng **dạng không ion**
- Sau đó, phân ly thành dạng không ion và dạng ion (theo pH và pKa)
- **Dạng ion (cation) chặn dẫn truyền** bằng cách gắn vào kênh Natri từ bên trong tế bào khi kênh Na^+ mở



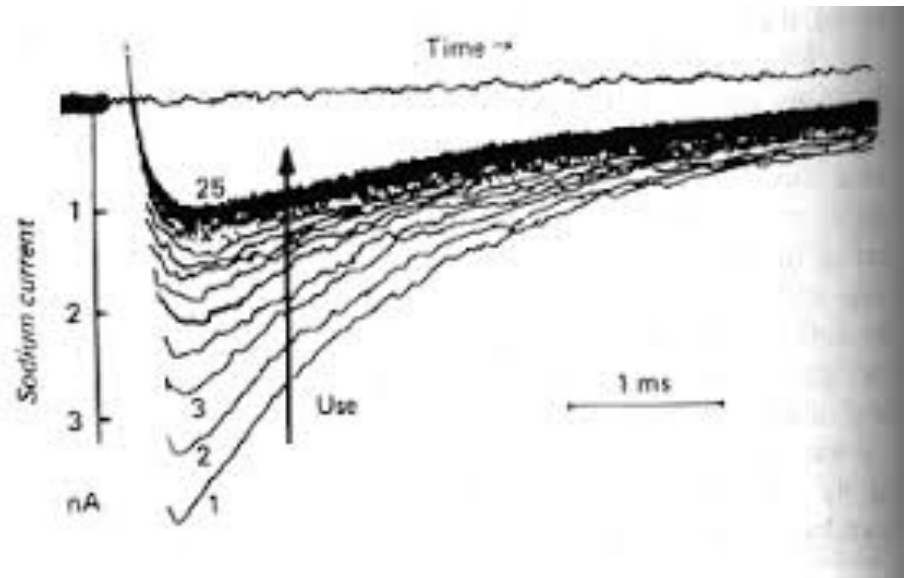
CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC TÊ



- Vị trí gắn của thuốc tê trên kênh Na⁺ ở vùng IV, quai S6
- Thuốc tê dạng ion hóa chỉ gắn vào được khi kênh Na⁺ mở
- Sự gắn thuốc tê vào kênh Na⁺ mở sẽ tăng theo tần số khử cực của dây TK:
- Hiện tượng phong bế theo tần số kích thích hoặc theo chu kỳ (use-dependent hoặc phasic block)

Thuốc tê phong bế kênh Na^+ theo “phong bế theo tần số kích thích” (use-dependent)

- Khi **tăng tần số kích thích** → **tăng mức độ phong bế**
- Tần số kích thích cao sẽ tăng số lượng kênh Na^+ dạng “mở” là nơi thuốc tê gắn vào
- Neuron có tốc độ dẫn truyền cao (sợi TK đau) hoặc ổ tạo nhịp bất thường trên cơ tim sẽ bị thuốc tê phong bế mức độ cao



Hình minh họa phong bế theo tần số kích thích của thuốc tê- khi tần số kích thích tăng từ 1 lên 25, thì dòng Na^+ đi vào giảm dần

Thuốc tê phong bế theo tần số kích thích

- Mô có tính kích thích với **điện thế động dài**, **kênh Na^+** có khả năng ở dạng “**mở**” nhiều → làm tăng mức độ phong bế của thuốc tê
 - Sợi TK đau có điện thế động dài (3 millisec) so với sợi TK vận động (0,5 ms)
 - **Cơ tim có điện thế động dài hơn** các mô có tính tự động: cơ tim **bị thuốc tê phong bế mức độ cao hơn** (quan trọng trên lâm sàng)

Ái tính của thuốc tê với kênh Na^+ trên tim

- Lidocaine và bupivacaine đều phong bế kênh Na^+ trên tim
- Bupivacaine gắn với ái tính cao hơn và phân ly chậm hơn
- → tích tụ thuốc tê trong thì tâm trương, kéo dài sự dẫn truyền và gây loạn nhịp tim do vòng vào lại

Cơ chế hoạt động của thuốc tê

- Khi thuốc tê chặn kênh Na^+ gây thay đổi chức năng:
 - Thần kinh: giảm hoặc mất hoàn toàn dẫn truyền TK
 - Cơ trơn mạch máu: dẫn mạch
 - Tim: giảm tính kích thích (giảm khả năng tạo nhịp, kéo dài thời gian trơ)
 - Hệ TK trung ương: **tăng tính kích thích** sau đó **ức chế toàn bộ**

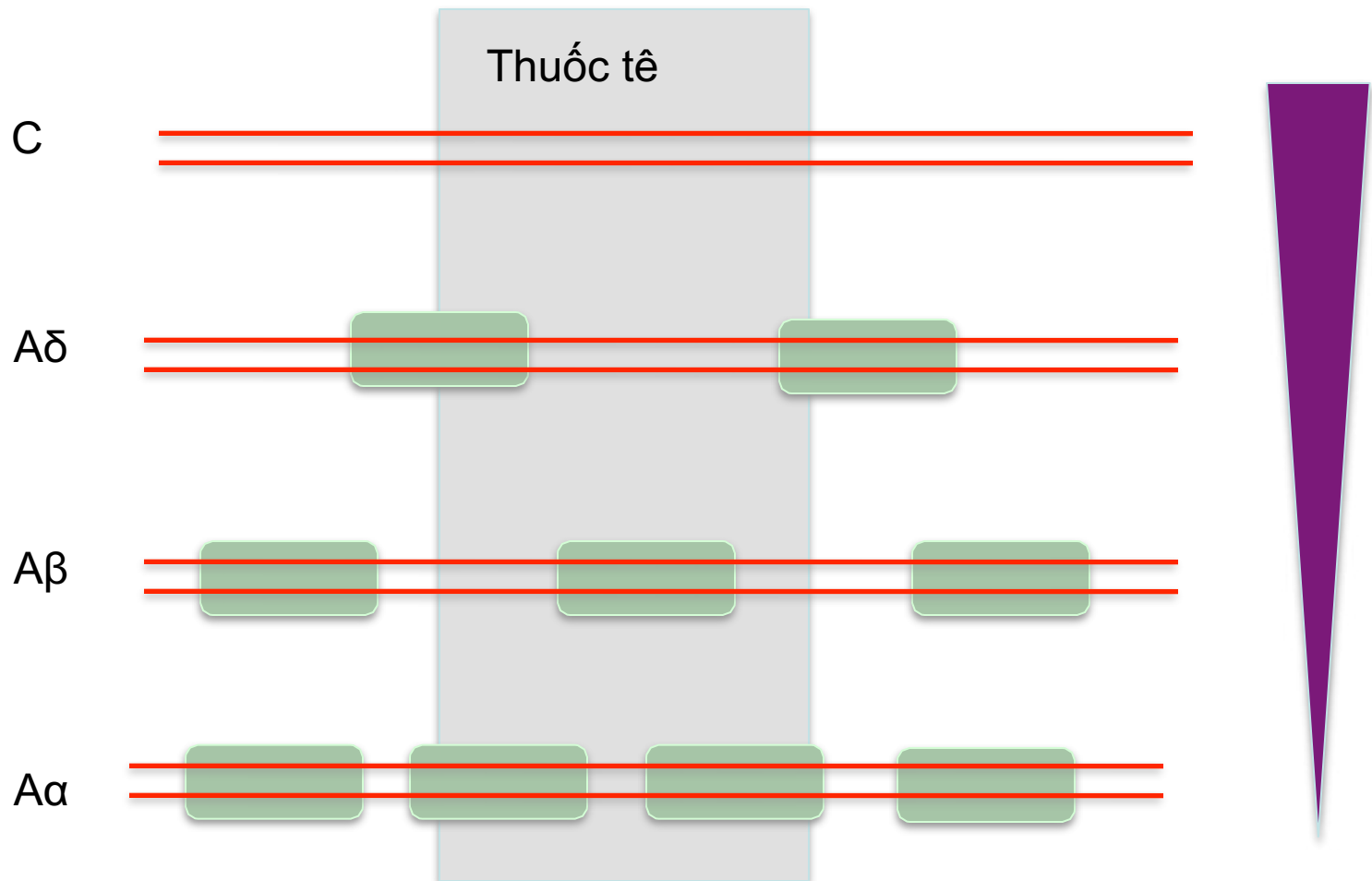
Phong bế theo nồng độ thuốc tê

- Khi tăng nồng độ thuốc tê, thì đỉnh của điện thế động giảm, ngưỡng khởi phát tăng, sự dẫn truyền xung TK bị hư hại và thời kỳ trơ kéo dài
- Tăng nồng độ thuốc tê sẽ phong bế tất cả dây TK

Phong bế theo nồng độ thuốc tê

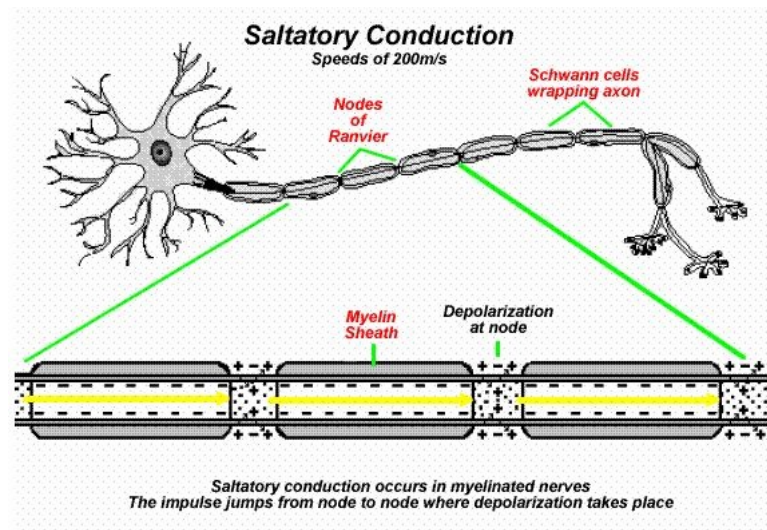
- “Phong bế thần kinh chọn lọc”
- Các sợi TK có kích thước khác nhau bị thuốc tê phong bế khác nhau theo nồng độ thuốc tê
- Neuron TK nhỏ, không có myelin dẫn cảm giác đau dễ bị phong bế hơn sợi to có bọc myelin dẫn vận động
- Tê ngoài màng cứng theo trình tự: nhiệt (lạnh), đau (châm kim), cảm giác tự thân và vận động
 - Mổ lấy thai với TNMC, SP vẫn cảm nhận sự chẹn và cảm giác tự thân dù hoàn toàn mất cảm giác

Trình tự phong bế



Gây tê chọn lọc theo loại sợi thần kinh

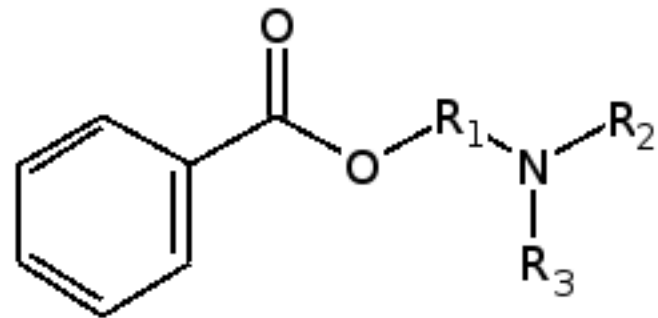
- Trên neuron, dòng điện khử cực di chuyển dọc theo nút Ranvier: cần 2-3 nút Ranvier bị chặn để phong bế hoàn toàn dẫn truyền thần kinh



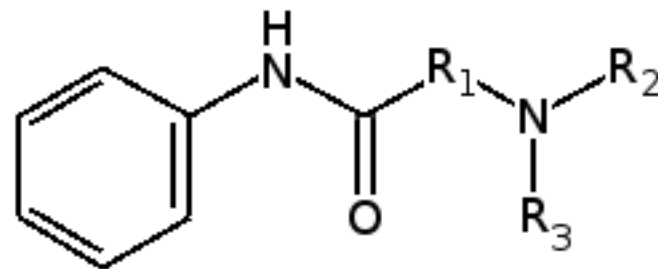
- Sợi TK nhỏ có khoảng cách giữa các nút Ranvier ngắn hơn cần một đoạn ngắn hơn bị chặn để phong bế dẫn truyền so với sợi to

DƯỢC LÝ PHÂN TỬ

- Amine bậc 3 dẫn xuất từ $\text{NH}_3 \rightarrow$ Kiểm yếu
- Cấu trúc
 - Nhân thơm ưa lipid
 - Cầu nối ester hoặc amide
 - Chuỗi carbon (R_1)
 - Phần ưa nước nhóm amino có khả năng ion hóa

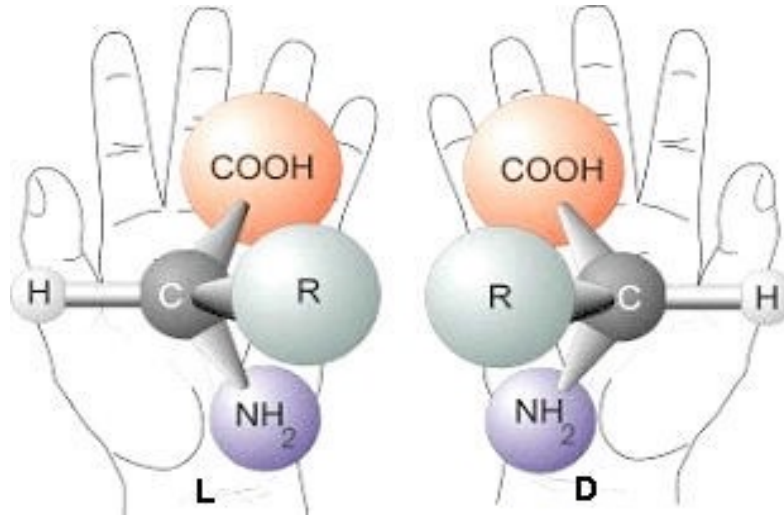


Aminoester



Aminoamide

Đồng phân



- Đồng phân quang học: lévo (tả triền) và dextro (hữu triền)
- Mépivacaïne và bupivacaïne = hỗn hợp các đồng phân
- Ropivacaïne và Levobupivacaine = đồng phân lévo

Đồng phân hữu triền R-bupivacaine ức chế dòng Na của cơ tim mạnh hơn S-bupivacaine (Levobupivacaine)

Phân tử – hoạt tính thuốc tê

- Tốc độ khởi phát, độ mạnh và thời gian tác dụng của thuốc tê tùy thuộc :
 - pKa
 - Tính tan trong mỡ
 - Sự gắn kết proteine

pKa

- pH mà tỉ lệ dạng ion hóa và không ion hóa bằng nhau 50/50
- pKa càng cao thì dạng ion hóa càng cao
- Tỉ lệ của 2 dạng theo phương trình Henderson-Hasselbach

$$\text{Log}[A^-]/[AH] = \text{pKa} - \text{pH}$$

- Dạng không ion hóa qua màng tế bào TK nhanh hơn
 - Thuốc tê có pKa thấp có thời gian khởi phát nhanh
 - Thuốc tê có pKa cao có thời gian khởi phát chậm

pKa

- pKa của Lidocaine là 7,7
- $7,4 = 7,7 + \log_{10}(\text{Lido không ion}/\text{Lido ion hóa})$
- $\log_{10}(\text{Lido không ion}/\text{Lido ion hóa}) = - 0,3$
- $\text{Lido không ion}/\text{Lido ion hóa} = 10^{-0,3} = 0,5$
- $\text{Lido không ion} + \text{Lido ion hóa} = 100\%$
- **Lidocaine không ion hóa = 33%**

pKa

- pKa của Lidocaine là 7,7
- Mô nhiễm trùng (acid) pH= 6,0
- $6,0 = 7,7 + \log_{10}(\text{Lido không ion}/\text{Lido ion hóa})$
- $\log_{10}(\text{Lido không ion}/\text{Lido ion hóa}) = - 1,7$
- $\text{Lido không ion}/\text{Lido ion hóa} = 10^{-1,7} = 0,02$
- $\text{Lido không ion} + \text{Lido ion hóa} = 100\%$
- Lidocaine không ion hóa = 2% → **ngấm vào neurone ít, không có tác dụng gây tê**
- **Lidocaine ion hóa = 98% → dễ hấp thu vào máu gây ngộ độc**
- **Áp dụng: không tê thấm lidocaine vào mô viêm để rạch áp xe**

pKa thuốc tê

Thuốc tê có pKa thấp sẽ có thời gian khởi phát nhanh hơn vì có dạng không ion nhiều hơn → khuếch tán nhanh hơn qua màng tế bào vào bên trong của kênh Natri

	pKa	% Nguyên dạng (pH 7.4)	% nguyên dạng (pH 7.6)	Thời gian khởi phát (phút)
Mepivacaine	7,7	39	50	2 -4
Lidocaine	7,8	25	33	2-4
Prilocaine	7,8	24	33	2-4
Bupivacaine	8,1	17	24	5 – 8
Procaine	8,9	3	7	14 - 18

Tính tan trong mỡ

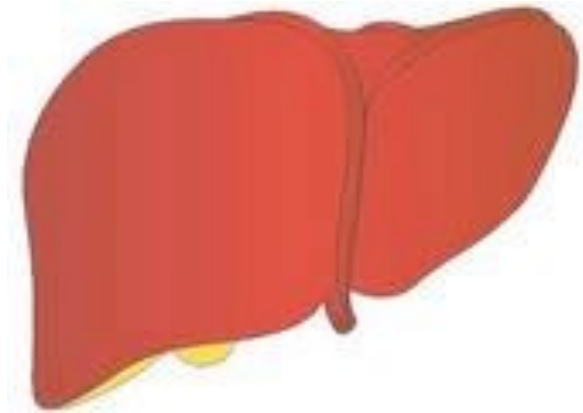
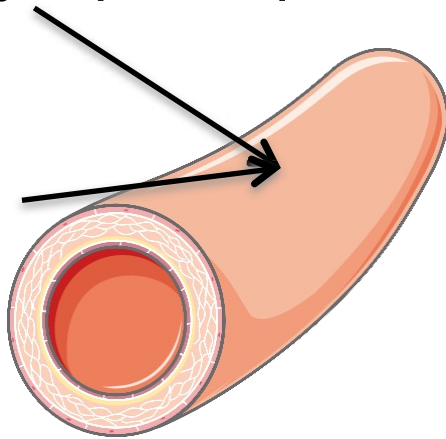
Tính tan trong mỡ: quyết định độ mạnh, sự gắn kết protein, thời gian tác dụng của thuốc tê

	Tính tan trong mỡ	Độ mạnh	Gắn kết protein	Thời gian tác dụng (phút)
Procaine	1	1	6	60-90
Lidocaine	4	2	65	90-200
Tetracaine	80	8	80	180- 600
Bupivacaine	28	4	95	210

Dược lực học

Acid α 1-glycoprotéique

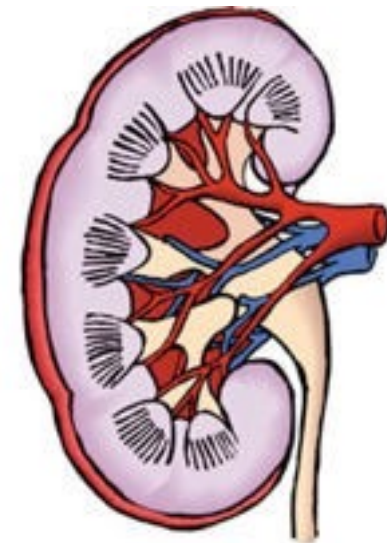
albumine



Chuyển hóa tại gan

Sự gắn kết với protein:

- Thuốc tê amide chủ yếu gắn với AAG .
- AAG là protein của stress , \uparrow sau mổ
- Dạng tự do được chuyển hóa tại gan và thải ra ngoài
- $\rightarrow \uparrow$ AAG sẽ \downarrow thanh thải bupivacain, ropivacain, levobupivacaine

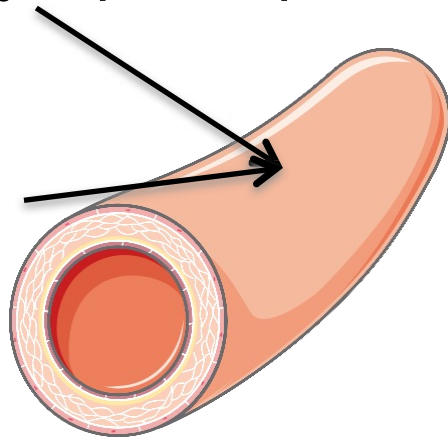


Thải qua thận

Sự gắn kết với protein

Acid α 1-glycoprotéique

albumine



- Thuốc tê có sự gắn kết cao với α 1-acid glycoprotein có thời gian tác dụng lâu hơn và sinh khả dụng thấp hơn
- AAG là protein của stress , \uparrow sau mổ
- Thiếu oxy mô, tăng thân nhiệt và toan máu gây giảm gắn kết proteine $\rightarrow \uparrow$ nguy cơ ngộ độc
- Trẻ em < 6 tháng có khả năng gắn kết protein kém

Two mechanisms of LA entry inside Na⁺ channel

Base form (B)
Penetrates lipid barrier

Re-establishes equilibrium with
its counterpart $B + H^+ \rightleftharpoons BH^+$
depending on the pKa and
acidity of the medium

BH⁺ acts from inner side
of Na⁺ channel

Local anaesthetic binds to receptor
in inner portion of sodium channel

Prevents inward flow of Na⁺ ions

Reversible conduction blockade

Cationic form (BH⁺)
enters the channel directly
through external orifice
when Na⁺ channel is
in activated state
during action potential

Therefore, LA selectively
block nerves that
fire more frequently
(i.e. Na⁺ channel
opens more
number of time)

Frequency-dependent
blockade

Tác dụng thuốc tê trên mạch máu

- Tác dụng trên mạch máu của thuốc tê ảnh hưởng đến độ mạnh & thời gian tác dụng của thuốc tê
 - Lido hấp thu vào máu nhanh hơn bupivacaine
 - Levobupivacaine & ropivacaine có tác dụng 2 kiểu trên mạch máu: dẫn mạch ở liều LS; co mạch ở liều dưới lâm sàng
- Adrenaline nồng độ thấp 1:800.000 là đủ để gây co mạch máu mô khi có hiện diện thuốc tê

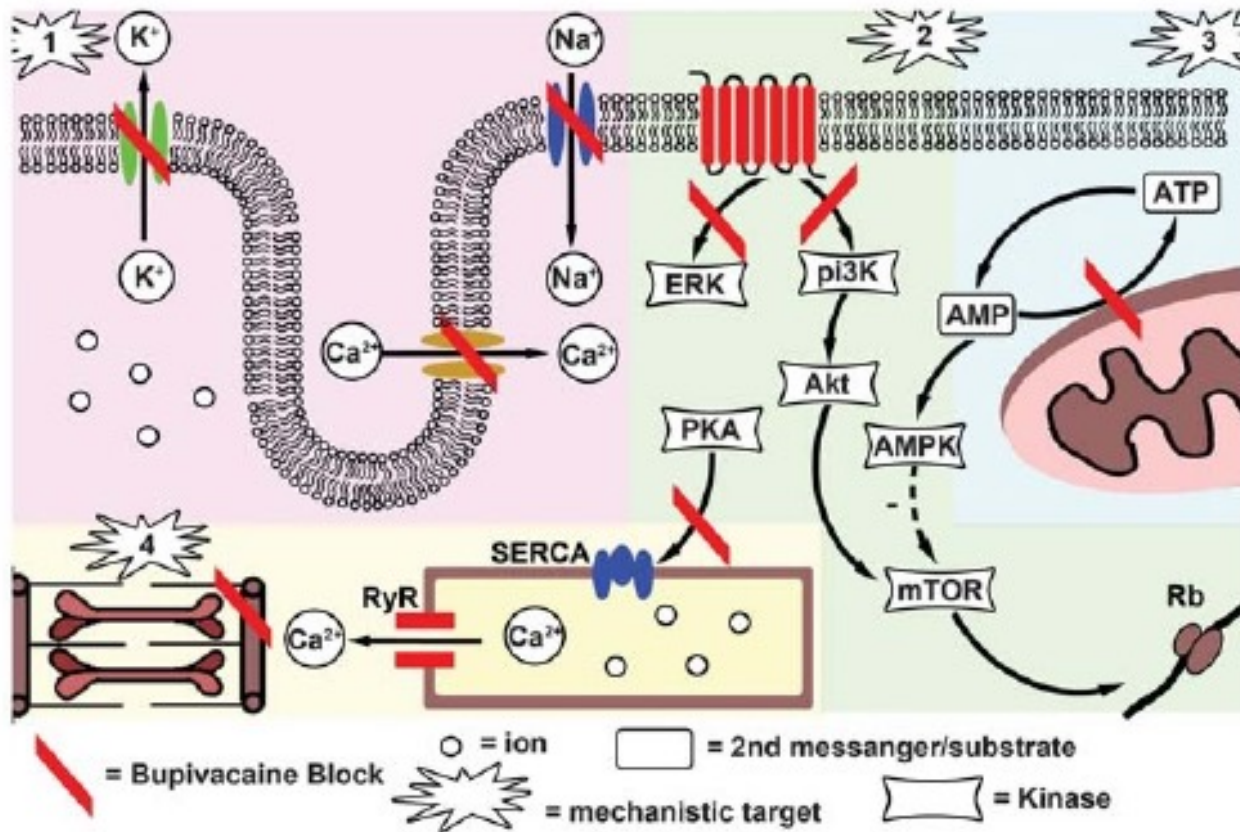
Tác dụng thuốc tê trên mạch máu

- Pha thêm thuốc co mạch để đối kháng tác dụng dẫn mạch của thuốc tê
- Hậu quả của pha thêm thuốc co mạch (adrenalin)
 - Kéo dài thời gian tác dụng thuốc tê
 - Giảm nồng độ thuốc tê trong máu
 - Giảm chảy máu ở phẫu trường
 - Gây thiếu máu nuôi dây TK (garô bằng thuốc)
 - Dùng nồng độ thấp 1:200.000 hoặc 1:400.000

Tác dụng thuốc tê trên tim

- Thuốc tê làm giảm tính kích thích của cơ tim và sự tạo nhịp và kéo dài thời gian trơ của cơ tim- đây là tác dụng chống loạn nhịp của thuốc tê
- Thuốc tê gây ức chế cơ tim (kết hợp với tác dụng hạ HA của thuốc tê) có thể có biểu hiện như ngộ độc thuốc tê, gây trụy tim mạch và tử vong

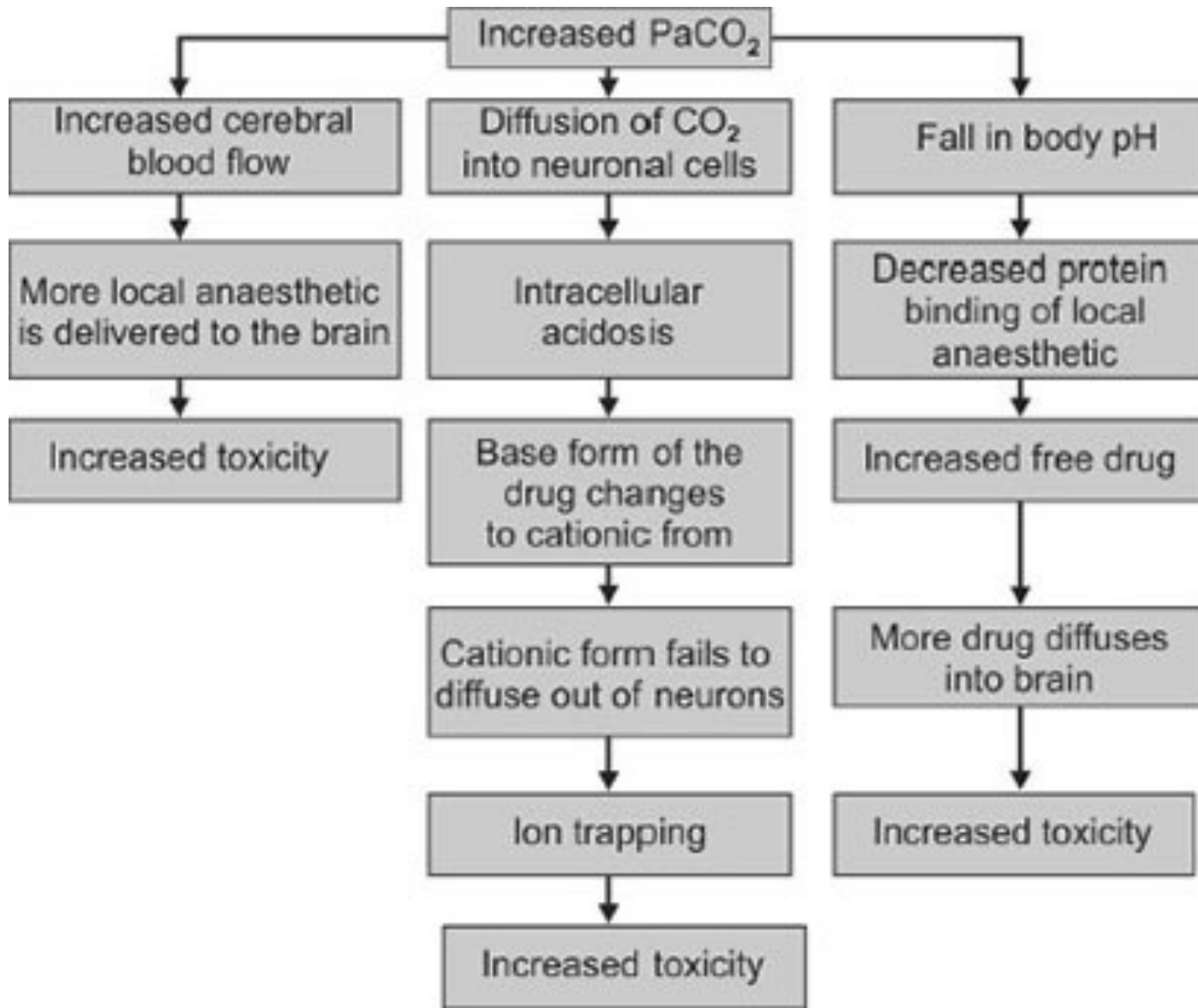
Các vị trí tác dụng của thuốc tê trong tế bào gây giảm co bóp cơ tim → độc tính tim mạch của ngộ độc toàn thân của thuốc tê



Tác dụng thuốc tê trên hệ thần kinh trung ương

- # các chất gây ức chế thần kinh (td rượu), thuốc tê (ở liều độc) gây ra kiểu ức chế 2 pha: pha **kích thích** theo sau là pha **ức chế**
- Pha **kích thích** phản ánh sự phong bế các **neuron ức chế** (inhibitory neuron) gây tác dụng từ kích thích nhẹ tới co giật
- Sau đó **pha ức chế** có thể tiến triển đến trụy tim mạch và chết nếu xử trí không phù hợp

Độc tính tăng khi ứ CO₂



Các tác dụng khác của thuốc tê

- Kháng viêm & kháng khuẩn
- Chống di căn ung thư
- Giảm đau thần kinh (neuropathic pain):
(Lidocaine TM)
- Giảm liệt ruột và giảm đau sau mổ
(Lidocaine TM)
 - Sau PT đại tràng

Dược động học

- Hấp thu thuốc tê tùy thuộc:
 - Vị trí tiêm
 - Tốc độ tiêm
 - Liều
 - Tính co mạch của dung dịch thuốc tê
- Đỉnh thuốc tê trong máu sau 1 liều thuốc tê theo trình tự khoang màng phổi > liên sườn > NMC thất lưng > đám rối cánh tay > tê dưới da > tê TK tọa > Tê TK đùi

Phân bố

- Thuốc tê ester ít gắn kết với protein so với nhóm amide
- Sự phân bố vào mô theo
 - Hệ số phân bố mô/máu
 - Khối lượng mô
 - Sự tưới máu mô

Chuyển hóa và thanh thải

Ester

- Thủy phân do pseudocholinesterase
- Chất chuyển hóa là para-aminobenzoic acid (PABA) có thể gây dị ứng
- $T_{1/2} < 1$ phút (chloroprocaine), 8 phút (tetracaine)
- Cocaine thủy phân tại gan, thải qua thận

Amide

- Thủy phân tại gan, chậm
- Suy gan, giảm lưu lượng máu gan gây tích tụ thuốc
- Prilocaine chuyển hóa tại phổi
- Ít dị ứng
- Thường bị nhầm với đáp ứng của thuốc co mạch và thuốc pha thêm

Thanh thải qua thận

- Ít
- Tích tụ chất chuyển hóa khi suy thận
- Lidocaine có tỉ lệ bắt thuốc tại gan cao
 - Sự thải thuốc lệ thuộc vào lưu lượng máu gan và ít ảnh hưởng bởi hoạt động của men gan
 - Lưu ý ở BN nặng có cung lượng tim thấp và giảm tưới máu gan

Sử dụng thuốc tê trên lâm sàng

- Gây tê bề mặt : thoa da (kem EMLA), trên niêm mạc (gel, dạng xịt), miếng dán lidocaine
- Tê thần kinh ngoại vi
- Tê trục thần kinh trung ương: tê tủy sống, tê ngoài màng cứng
- Tê thấm
- Truyền tĩnh mạch lidocaine
 - điều trị ngoại tâm thu thất
 - Giảm đau sau mổ và giảm liệt ruột

Kết hợp các thuốc tê

Các hiệu quả lý thuyết được mong đợi

- Giảm thời gian tiềm phục (thuốc tê tác dụng ngắn)
- Kéo dài thời gian tác dụng (thuốc tê tác dụng dài)

NHƯNG

Lưu ý độc tính

=

CỘNG HỢP

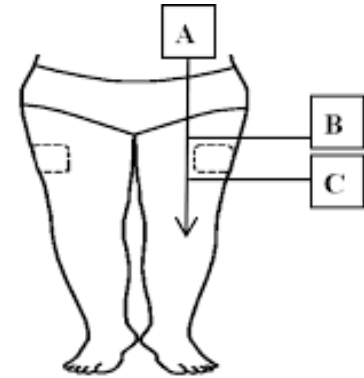
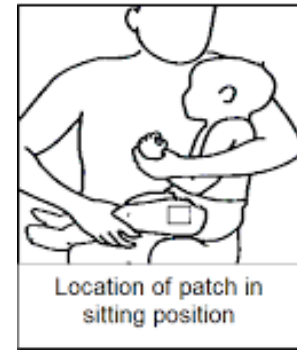
Kết hợp các loại thuốc tê

	Bupivacaine (<i>n</i> = 20)	Bupivacaine-Lidocaine (<i>n</i> = 21)	Ropivacaine (<i>n</i> = 20)	Ropivacaine-Lidocaine (<i>n</i> = 21)
Total onset time for surgical surgery (sensory and motor block)				
Femoral nerve (min)	30 (15–45)	15 (15–20)*	15 (10–25)	10 (5–15)
Sciatic nerve (min)	30 (15–45)	15 (5–25)*	25 (15–40)	15 (5–25)†
Recovery sensory time				
Femoral nerve (h)	22 (15–32)	13 (5–24)*	18 (10–22)	12 (8–16)†
Sciatic nerve (h)	19 (12–28)	12 (4–20)*	14 (8–20)	10 (8–13)†
Recovery motor time				
Femoral nerve (h)	18 (13–28)	12 (4–20)*	15 (9–24)	11 (6–14)†
Sciatic nerve (h)	18 (12–23)	12 (4–18)*	13 (8–20)	10 (7–12)†

Cuvillon *et al.*, AA 2009

Eutectic Mixture of Local Anesthetic (EMLA)

2,5% Lidocaine+ 2,5% prilocaine trong nhũ dịch



Liều thuốc tê sử dụng lâm sàng

	Khởi phát	Liều tối đa (+adre)	Thời gian tác dụng (+ adre)
Lidocaine	Nhanh	3 mg/kg (7 mg/kg)	120 phút (240 phút)
Bupivacaine	Trung bình	2 mg/kg (2 mg/kg)	4 giờ (8 giờ)
Ropivacaine	Trung bình	3 mg/kg (3 mg/kg)	3 giờ (6 giờ)
Levobupivacaine	Trung bình	2 mg/kg(2 mg/kg)	4-6 giờ (8-12 giờ)
Mepivacaine	Nhanh	5 mg/kg (7 mg/kg)	180 phút (360 phút)
Procaine	Nhanh	8 mg/kg (10 mg/kg)	45 phút (90 phút)
Prilocaine	Nhanh	5 mg/kg (7,5 mg/kg)	90 phút (360 phút)

Câu hỏi ?