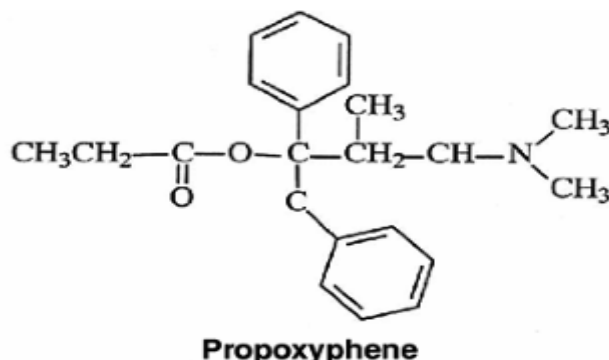


QUÁ LIỀU PROPOXYPHENE

BS CKII NGÔ DŨNG CƯỜNG

KHOA CẤP CỨU TỔNG HỢP

I. ĐẠI CƯƠNG



* Propoxyphene được sử dụng rộng rãi để giảm đau, mặc dù tác dụng này chưa được chứng minh là hiệu quả hơn Salicylate, Acetaminophene và Codeine. Thuốc thường được phối hợp với Salicylate, acetaminophene. Sử dụng như là thuốc để cai nghiện. (giống Methadone).

● **Darvocet-N**: Propoxyphene napsylate + Acetaminophene. Mỗi viên chứa:

+ Darvocet-N50: 50mg (88,4 μ mol) Propoxyphene napsylate và 325mg (2,150 μ mol) Acetaminophene.

+ Darvocet-N100: 100mg (176,8 μ mol) Propoxyphene napsylate và 650mg (4,300 μ mol) Acetaminophene.

● **Darvon with APAP** (Dextropropoxyphene + paracetamol), Darvon with ASA (Dextropropoxyphene + Aspirin).

● **DI-ANTAVIC** hoặc **TATAPROVON**: Dextropropoxyphene + Paracetamol.

* **Thuộc nhóm thuốc phiện tổng hợp** nên có thể gây nghiện và biểu hiện giống như ngộ độc thuốc phiện; ngoài ra còn gây rối loạn dẫn truyền trong tim và cơ giât. Cả hai Propoxyphene và Norpropoxyphene (chất chuyển hóa hoạt động của Propoxyphene) **có tác dụng giống Quinidine** (gây block kênh Natri => block nhánh, kéo dài QRS, nhịp chậm, ngoại tâm thu thất nhịp đôi, thay đổi ST- T không đặc hiệu). Nguyên nhân cơ giât chưa rõ.

* Ngộ độc chủ yếu qua đường uống và biểu hiện ngộ độc chủ yếu là trên **thần kinh trung ương** (cơ giât, hôn mê; suy hô hấp) và **trên tim mạch** (rối loạn dẫn truyền trong tim và tụt HA).

* Điều trị: bảo đảm thông khí, Naloxone và Natribicarbonate.

II. ĐỘC ĐỘNG HỌC VÀ CƠ CHẾ GÂY NGỘ ĐỘC

2.1. *Độc động học* (Toxicokinetics):

- Propoxyphene hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa: phát hiện trong máu trong vòng 5 phút và nồng độ đỉnh trong vòng 1 -2 giờ sau liều điều trị.
- Propoxyphene được chuyển hóa bước đầu ở gan thành Norpropoxyphene (90%). Propoxyphene và Norpropoxyphene phân phối rộng khắp cơ thể. Nồng độ trong mô gấp 10 -40 lần trong máu. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của Propoxyphene và Norpropoxyphene trong vòng 1- 2 giờ và 2 – 4 giờ (theo thứ tự).
- Propoxyphene và Norpropoxyphene gắn với protein cao (80%). Thể tích phân phối (Vd) là 10 – 26 lít/Kg. Norpropoxyphene là chất chuyển hóa hoạt động, nồng độ trong huyết thanh cao hơn Propoxyphene là do chuyển hóa chậm hơn. Norpropoxyphene được chuyển hóa tiếp tại gan thành những chất chuyển hóa bất hoạt: p- hydroxypropoxyphene, Norpropoxyphene carbinol, p- hydroxynorpropoxyphene, dinorpropoxyphene, cyclic dinorpropoxyphene, và dinorpropoxyphene carbinol.
- Propoxyphene và những chất chuyển hóa của nó đào thải qua nước tiểu, và < 10% dưới dạng nguyên vẹn. Thời gian bán hủy đào thải của Propoxyphene thay đổi từ 6– 12 giờ và với Norpropoxyphene là 30– 36 giờ. Thời gian kéo dài hơn khi quá liều, dùng liều lặp lại, và choáng.

2.2. *Cơ chế gây ngộ độc*. (Mechanism of toxicity)

- * Propoxyphene là chất đồng vận thụ thể μ (μ receptors) nên có tác dụng trên thần kinh trung ương và ức chế hô hấp khi quá liều. Cơ chế gây co giật chưa rõ.
- * Giống như thuốc chống loạn nhịp typ IA (Quinidine, Procainamide, Disopyramide), cũng như giống thuốc chống trầm cảm 3 vòng, cả hai Propoxyphene và Norpropoxyphene gây block mạnh kênh Natri dẫn đến QRS rộng, rối loạn nhịp, ức chế tim và tụt HA.
- * Liều độc: 10mg/kg; liều > 20mg/kg gây tử vong.
- * Propoxyphene không sử dụng trên bệnh nhân suy gan nặng và suy thận (GFR < 10mL/phút). Không cần điều chỉnh liều khi thẩm tách máu (hemodialysis). Khoảng cách giữa các liều tăng lên khi sử dụng cho người lớn tuổi.
- * Trên phụ nữ có thai và cho con bú:

FDA phân loại C hoặc D nếu sử dụng kéo dài. Hội chứng cai nghiện gặp ở trẻ sơ sinh nếu mẹ sử dụng kéo dài trước sanh. Số ít Propoxyphene bài tiết qua sữa mẹ, nên an toàn khi cho con bú.

III. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

* Ngộ độc thường qua đường uống do uống nhầm hoặc với ý định tự tử. Chú ý Propoxyphene thường phối hợp với Salicylate và Acetaminophene nên có biểu hiện những ngộ độc những chất này.

* Ngộ độc cấp: biểu hiện chủ yếu trên hai hệ thống thần kinh trung ương và tim mạch. Biểu hiện cấp tính thường xảy ra sau uống 15 phút – 1 giờ: buồn nôn, nôn, co đồng tử lúc đầu sau đó dần nếu tình trạng giảm oxy máu nặng lên, lú lẫn, hôn mê, co giật, rối loạn dẫn truyền, tụt HA, phù phổi và ngừng tim.

* Ngộ độc mạn: dung nạp và lệ thuộc thuốc khi sử dụng kéo dài. Khi ngừng đột ngột có thể gây hội chứng cai nghiện. Do đó cần giảm liều khi sử dụng.

* Định lượng nồng độ Propoxyphene trong huyết tương không có hữu ích trên lâm sàng. Phương pháp phân tích định lượng bằng sắc ký lỏng (liquid chromatography), đo phổ khối (mass spectrometry), và sắc ký hơi (gas chromatography).

* Khí máu động mạch: thường biểu hiện toan hỗn hợp: toan chuyển hóa do co giật và tụt HA gây tăng lactate; toan hô hấp do ức chế hô hấp.

IV. ĐIỀU TRỊ

* Trước tiên, cần thông đường thở và bảo đảm thông khí đầy đủ. Thông khí cơ học khi có phù phổi. Tụt HA được xử trí ban đầu bằng dịch truyền, cần theo dõi sát để phòng nguy cơ phù phổi. Bệnh nhân cần theo dõi tim mạch bằng monitor liên tục và kiểm tra thần kinh. Loại trừ chất độc chỉ xem xét khi các phương pháp hỗ trợ ban đầu và kiểm soát đường thở bảo đảm. Cho than hoạt 1g/kg.

* Sử dụng Naloxone: Naloxone có hiệu quả trên thần kinh trung ương và ức chế hô hấp. Naloxone làm giảm tiến triển của co giật sau quá liều. Liều 0,4 – 2mg IV với khoảng cách 3 -5 phút. Thời gian tác dụng ngắn hơn nên có thể duy trì đường truyền IV: 0,4 -0,8 mg/giờ hoặc bằng 2/3 liều Naloxone hiệu quả ban đầu (pha trong NaCl 0,9% hoặc Dextrose 5%). Nếu đến liều 10mg mà không cải thiện hô hấp cần xem xét lại chẩn đoán quá liều Propoxyphene.

Naloxone không có tác dụng trên tác dụng blocc kênh Natri.

* Điều trị tác dụng blocc kênh Natri bằng Natri bicarbonate giống như trong điều trị quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng. Cho Bicarbonate bằng tiêm ngắt quãng hoặc truyền IV. Natri bicarbonate làm tăng khuynh độ nồng độ giữa ngoài tế bào và trong tế bào => tăng dòng Natri vào bên trong tế bào qua kênh Natri bị blocc một phần.

Chỉ định truyền Bicarbonate:

(1) Phức bộ QRS rộng > 100ms.(Sau khi cho QRS hẹp lại ngay).

(2) Tụt HA kéo dài mặc dù đã truyền dịch.

(3) Rối loạn nhịp.

Liều dẫn: 1-2 mEq/L IV, khi cho nên theo dõi ECG trên Monitor: thường QRS sẽ hẹp lại, giảm biên độ sóng R trong đạo trình aVR. Khi QRS hẹp, truyền liên tục Natri bicarbonate: pha 132mEq Natri bicarbonate trong 1 Lít Glucose 5% PIV 250mL/ giờ.

Khi truyền Bicarbonate cần theo dõi sát bằng bằng dịch, pH máu (giữ pH = 7,50 – 7,55) và điện giải (chú ý hạ Kali máu). Khi cho Bicarbonate cần bảo đảm thông khí đầy đủ.

* Lidocain (type IB) có thể sử dụng khi có rối loạn nhịp thất. Tránh sử dụng thuốc chống loạn nhịp type IA (Quinidine, Procainamide, Disopyramide) và IC (Flecainide, Encainide, Propafenone).

* Chú ý điều trị những thuốc kết hợp với Propoxyphene trong thành phần như: Acetaminophene, Salicylate). (Xem thêm phần ngộ độc Acetaminophene và Salicylate).

* Lọc máu không có vai trò.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Christopher P Holstege (2005), “Propoxyphene”, Elsevier-Encyclopedia of toxicology), vol,3, pp:543-544.
2. Lewis S. Nelson (2006), “Opioids”, Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th Edition, Part C, Section I, Chapter 38, pp:591-613.
3. Kurt C. Kleinschmidt (2007), “Opioids”, Ford: Clinical Toxicology, 1st ed., Chapt. 37. Copyright) 2007 Elsevier Inc.
4. Steven A. Seifert (2004), “Opoid Medications”, Medical toxicology, third edition, Chapt. 128, pp: 756 – 788. Lippincott Williams and Wilkins.