

HIỆU LỰC TÁC DỤNG CỦA CHẾ PHẨM THUỐC TIÊM FENTANYL NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ TRONG NƯỚC

VŨ MẠNH HÙNG ⁽¹⁾, LÊ THỊ HỒNG HẠNH ⁽¹⁾, PHẠM DUY NAM ⁽²⁾

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc tiêm fentanyl là một loại thuốc được sử dụng rộng rãi để giảm đau, gây mê trong phẫu thuật. Thuốc được phát minh bởi Janssen P. J. A (người Bỉ) và được đưa vào ứng dụng từ những năm 60 của thế kỷ 20. Cho đến nay thuốc này vẫn tiếp tục được sử dụng rộng rãi và là thuốc đứng đầu trong danh mục thuốc thiết yếu của Việt Nam. Ngoài dạng thuốc tiêm, fentanyl còn được phát triển ở dạng miếng dán (ví dụ, miếng dán Duragesic - của Alza Corporation) dùng trị các chứng đau mãn tính của bệnh nhân ung thư với doanh thu tới 1,7 tỷ USD vào năm 2003 [1].

Trong [2] chúng tôi đã trình bày kết quả nghiên cứu tổng hợp hoạt chất fentanyl dưới dạng fentanyl citrat (FC) và trong [3] đã trình bày kết quả nghiên cứu đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của chế phẩm thuốc tiêm nghiên cứu bào chế trong nước từ FC nói trên. Bài báo này tiếp tục giới thiệu các kết quả nghiên cứu đánh giá tác dụng giảm đau và tác dụng gây mê của chế phẩm thuốc tiêm bào chế trong nước này trên động vật thực nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thuốc và động vật nghiên cứu.

Thuốc fentanyl nghiên cứu (FC-NC): Là loại ống 10ml (500 µg) - sản phẩm của đề tài - được bào chế tại Công ty Cổ phần Dược phẩm Vĩnh Phúc. Công thức của 10 ml thuốc tiêm gồm: 500 µg fentanyl (ở dạng muối citrat), NaOH vừa đủ để chỉnh pH đến khoảng 6 ÷ 6,5 và nước cất. Sản phẩm được kiểm nghiệm đạt theo TCCS và USP30.

Thuốc fentanyl tham chiếu (FC-TC): Là thuốc tiêm fentanyl loại 10 ml (500 µg) do Công ty Rotexmedica (CHLB Đức) sản xuất (đạt tiêu chuẩn BP 2009), nhập khẩu theo giấy phép số 110/2009 ngày 15/9/2009, lô sản xuất 90247 ngày 11/5/2009 (thuốc do Cục Quân y / Bộ Quốc phòng cấp).

Động vật nghiên cứu: Chuột nhắt trắng (CNT) dòng Swiss, không phân biệt giống, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, trọng lượng trung bình $20,0 \pm 2,0$ g. Chuột cống trắng (CCT) và chuột lang (Guinea Pig), đạt tiêu chuẩn thí nghiệm. Chó thí nghiệm khỏe mạnh, không phân biệt giống, trọng lượng từ 10 đến 15 kg. Động vật thí nghiệm được cung cấp bởi Trung tâm Nuôi động vật thí nghiệm - Học viện Quân y, được nuôi dưỡng theo quy định trong phòng thí nghiệm chuyên dụng được lý một tuần trước khi làm thí nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của FC trên thực nghiệm

Nghiệm pháp gây đau là phiến nóng (hot plate), theo phương pháp do Woolfe và McDonald đề xuất và được cải tiến bởi Pórszász và Herr [4, 5]. Nghiên cứu được tiến hành trên CNT; Nghiệm pháp gây cơn đau quặn nội tạng (writhing test) do Van der Wende đề xuất, được cải tiến bởi Witkin và cộng sự (1961) [6]. Nghiên cứu được tiến hành trên CNT.

2.2.2. Nghiên cứu tác dụng gây ngủ - gây mê thực nghiệm

Theo phương pháp của Raymond M. Burfison [7], Gardocki J. F., và John Yelnosky [8]. Thực nghiệm tiến hành trên CCT và trên chó thí nghiệm.

2.2.3. Nghiên cứu tác dụng trên cơ trơn

Nghiên cứu được tiến hành theo theo phương pháp được mô tả bởi Franzone và cs., 1989 [9]. Động vật thực nghiệm là chuột lang.

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau

3.1.1. Trên mô hình gây đau bằng phiến nóng

Các kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau của FC-NC so với FC-TC được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Tác dụng giảm đau trên CNT, mô hình giảm đau bằng phiến nóng

Nhóm	Liều ($\mu\text{g}/10\text{g}$)	n	Lô FC-NC - % đáp ứng giảm đau, ($t_2 > 3t_1$)	Lô FC-TC - % đáp ứng giảm đau, ($t_2 > 3t_1$)
1	0,15	24	-	-
2	0,20	24	37,5	41,7
3	0,25	24	41,7	45,8
4	0,30	24	45,8	50,0
5	0,35	24	54,2	58,3
6	0,375	24	70,6	62,5
7	0,40	24	79,2	75,0
8	0,45	24	83,3	87,5
9	0,50	24	91,7	91,7
10	0,53	24	100,0	100,0

Kết quả nhận được cho thấy ở tất cả các mức liều đã khảo sát trong cùng điều kiện thử trên thiết bị gây đau bằng phiến nóng, FC-NC và FC-TC có hiệu lực tương đương nhau (với $p > 0,05$). Xu hướng đáp ứng theo liều ở FC-NC và FC-TC là như nhau, tỷ lệ đáp ứng giảm đau tăng khi mức liều FC tăng.

3.1.2. Trên mô hình gây cơn đau quận bằng axit axetic ở CNT

Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau của FC trên thực nghiệm gây đau quận bằng axit axetic theo phương pháp cải tiến của Witkin được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Tác dụng giảm đau trên CNT ở thực nghiệm gây đau quận bằng axit axetic

STT	Lô nghiên cứu	Số mẫu (n)	Liều ($\mu\text{g}/10\text{g}$)	Số cơn đau TB	p
1	FC-NC	24	0,50	$3,5 \pm 0,4$	$< 0,01$
2	FC-TC	24	0,50	$3,6 \pm 0,2$	$< 0,01$
3	Morphin	24	500	$3,6 \pm 0,2$	$< 0,01$
4	Chứng NaCl 0,9%	24	0,1 ml	$26,7 \pm 5,3$	-

So với lô chứng (NaCl 0,9%), các lô sử dụng FC-NC và FC-TC tiêm phúc mạc cho thấy có tác dụng giảm đau rất mạnh ($p < 0,01$) và tương đương nhau ($p > 0,05$).

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng gây mê theo đường tĩnh mạch

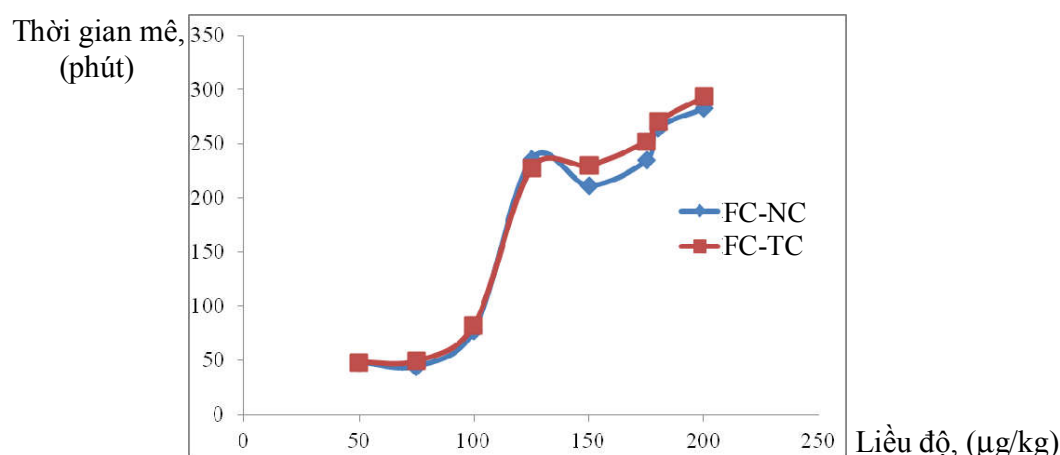
3.2.1. Tác dụng gây mê của FC trên CCT

Kết quả nghiên cứu tác dụng gây mê của FC trên CCT trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Kết quả nghiên cứu tác dụng gây mê của FC trên CCT

STT	FC-NC			FC-TC			p
	n	Liều độ $\mu\text{g}/\text{kg}$	Thời gian mê (phút)	Liều độ $\mu\text{g}/\text{kg}$	n	Thời gian mê (phút)	
1	24	50	$48,3 \pm 29,9$	50	24	$48,0 \pm 22,6$	$> 0,05$
2	24	75	$44,3 \pm 0,5$	75	24	$49,2 \pm 10,6$	$> 0,05$
3	24	100	$77,3 \pm 26,4$	100	24	$82,1 \pm 21,7$	$> 0,05$
4	24	125	$235,3 \pm 6,4$	125	24	$227,2 \pm 5,6$	$> 0,05$
5	24	150	$211,2 \pm 24,5$	150	24	$229,7 \pm 20,8$	$> 0,05$
6	24	175	$234,5 \pm 24,3$	175	24	$252,2 \pm 12,7$	$> 0,05$
7	24	180	$264,2 \pm 5,5$	180	24	$270,2 \pm 6,6$	$> 0,05$
8	24	200	$282,6 \pm 70,4$	200	24	$292,9 \pm 6,7$	$> 0,05$

Với cùng mức liều FC sử dụng để gây mê trên CCT, so sánh tác dụng của FC-NC và FC-TC nhận thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thời gian mê có xu hướng tăng theo liều sử dụng trong khoảng 50 đến 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Cả FC-NC và FC-TC đều cho thấy có sự tăng mạnh (bước nhảy) về thời gian mê khi thay đổi mức liều từ 100 sang 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (hình 1).



Hình 1. Sự phụ thuộc của thời gian mê (phút) vào liều độ (μg/kg) fentanyl trên CCT

3.2.2. Tác dụng của fentanyl lên các thông số tim mạch và hô hấp trên chó thí nghiệm trong quá trình gây mê

Tác dụng của FC-NC và FC-TC trên thông số tim mạch và tần số hô hấp của chó thí nghiệm được trình bày trong bảng 4 và bảng 5.

Bảng 4. Tác dụng của FC tiêm tĩnh mạch trên huyết áp và tần số tim của chó thí nghiệm trong quá trình gây mê (n = 12)

Nhóm	Liều độ, (μg/kg)	HATB XPD (mmHg)	HATB sau tiêm FC (mmHg)	Tần số tim TB (chu kỳ/phút)	Tần số tim TB sau tiêm FC (chu kỳ/phút)
FC-TC	200	124,1 ± 0,5	106,3 ± 0,5	128,0 ± 4,4	114,3 ± 0,3
FC-NC	200	127,3 ± 0,5	117,5 ± 0,9	129,2 ± 9,3	116,7 ± 0,5
p	> 0,05				

TM: Tĩnh mạch; HA: Huyết áp; TB: Trung bình; XPD: Xuất phát điểm.

Bảng 5. Tác dụng của fentanyl (tiêm tĩnh mạch) trên tần số hô hấp của chó thí nghiệm

Thuốc nghiên cứu	Liều độ, (μg/kg)	Tần số hô hấp ban đầu (chu kỳ/phút)	Tần số hô hấp sau cho thuốc (chu kỳ/phút)	Mức giảm (%)	p
FC-TC (n = 10)	200	17,6 ± 0,7	16,8 ± 2,5	5,2	> 0,05
FC-NC (n = 12)	200	17,2 ± 2,1	16,7 ± 2,2	5,0	> 0,05

Kết quả nhận được cho thấy tác dụng của FC-NC trên tim mạch (huyết áp và tần số tim) và tần số hô hấp so với FC-TC khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Nói cách khác là có sự tương đương nhau.

3.2.3. Kết quả áp dụng thử fentanyl trong gây mê phẫu thuật thực nghiệm

Để đánh giá khả năng sử dụng của FC-NC, đề tài đã tiến hành sử dụng FC-NC có đối chiếu với FC-TC trong phẫu thuật trên chó thí nghiệm. Thực nghiệm tiến hành với 10 loại phẫu thuật (bộc lộ động mạch đùi, mở khí quản, khâu lỗ thủng dạ dày, đặt ống dẫn lưu từ dạ dày, cắt đoạn và khâu nối ruột, cắt bỏ ruột thừa, cắt bỏ lách, khâu cầm máu vết thương gan, mở dẫn bàng quang, làm hậu môn nhân tạo). Thời gian mổ trong khoảng 1,5h đến 2h. Các thông số về tần số mạch, huyết áp và số lượng thuốc FC đã sử dụng được ghi lại tự động trên máy và trình bày trong bảng 6.

Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các thông số như tần số mạch, huyết áp giữa nhóm FC-NC và nhóm FC-TC ($p > 0,05$). Các ca mổ diễn ra bình thường, thuốc gây mê sử dụng đáp ứng được các yêu cầu của ca mổ. Về số lượng trung bình thuốc đã sử dụng (tính bằng ml/chó thí nghiệm, ml/phút hay ml/phút/kg) ở nhóm FC-NC tương đương với nhóm FC-TC ($p > 0,05$).

Bảng 6. So sánh các thông số chủ yếu gây mê tiềm tĩnh mạch FC-NC và FC-TC trên chó thực nghiệm để tiến hành cùng loại phẫu thuật

STT	Chỉ tiêu nghiên cứu	FC-TC, n = 30	FC-NC, n = 30	p
1	Tần số mạch (CK/phút)	88,0 ± 1,9	101,9 ± 2,4	> 0,05
2	Huyết áp tâm thu (mmHg)	132,9 ± 5,6	126,1 ± 6,1	> 0,05
3	Huyết áp tâm trương (mmHg)	68,6 ± 6,7	67,0 ± 7,4	> 0,05
4	Huyết áp trung bình (mmHg)	84,5 ± 5,7	84,5 ± 6,3	> 0,05
5	Thời gian mổ TB (phút)	92,4 ± 7,0	111,1 ± 7,0	> 0,05
6	SL thuốc sử dụng TB (ml/chó)	37,2 ± 4,8	38,6 ± 4,4	> 0,05
7	SL thuốc sử dụng TB (ml/phút)	0,46 ± 0,04	0,42 ± 0,03	> 0,05
8	SL thuốc sử dụng TB (ml/phút/kg)	0,030 ± 0,002	0,029 ± 0,002	> 0,05

SL: Số lượng; TB: Trung bình

3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng của fentanyl trên cơ trơn

Do co cứng cơ thành ngực xảy ra trong phẫu thuật có thể ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật, vì thế cần đánh giá tác dụng gây co cơ của FC thông qua việc đo biên độ co thắt của cơ trơn khí - phế quản chuột lang. Kết quả ghi trong bảng 7.

Bảng 7. So sánh thay đổi của biên độ co thắt khí - phế quản của chuột lang (tính theo %) tại một số thời điểm sau tiêm giữa lô thử FC-TC với lô FC-NC

Liều ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	Thời điểm	Biên độ co thắt, %		p
		FC-TC	FC-NC	
20	Sau 5 phút	$99,1 \pm 1,6$	$100,0 \pm 1,8$	$> 0,05$
	Sau 10 phút	$100,0 \pm 3,2$	$101,2 \pm 3,2$	$> 0,05$
	Sau 20 phút	$101,7 \pm 1,5$	$102,1 \pm 3,3$	$> 0,05$
	Sau 40 phút	$102,6 \pm 2,5$	$102,5 \pm 3,1$	$> 0,05$
	Sau 60 phút	$101,6 \pm 2,8$	$102,1 \pm 3,3$	$> 0,05$
	Sau tiêm histamin	127,3	$131,9 \pm 12,6$	
40	Sau 5 phút	$102,2 \pm 3,9$	$100,4 \pm 1,0$	$> 0,05$
	Sau 10 phút	$104,2 \pm 5,2$	$101,2 \pm 1,5$	$> 0,05$
	Sau 20 phút	$104,2 \pm 5,2$	$101,6 \pm 2,1$	$> 0,05$
	Sau 40 phút	$105,1 \pm 4,3$	$98,7 \pm 5,3$	$> 0,05$
	Sau 60 phút	$105,1 \pm 4,3$	$96,2 \pm 12,8$	$> 0,05$
	Sau tiêm histamin	134,4	$124,1 \pm 15,5$	

Kết quả cho thấy biên độ co thắt khí - phế quản thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) tại các thời điểm 5 phút; 10 phút; 20 phút; 40 phút và 60 phút sau khi tiêm tĩnh mạch liều 20 $\mu\text{g}/100\text{g}$ và liều 40 $\mu\text{g}/100\text{g}$ so với trước khi tiêm. Đồng thời nếu so sánh giữa FC-NC và FC-TC cũng không thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hay nói cách khác FC-NC và FC-TC không ảnh hưởng đến biên độ co thắt cơ trơn khí - phế quản của chuột lang.

IV. KẾT LUẬN

1. Thuốc tiêm fentanyl nghiên cứu bào chế trong nước đạt được hiệu ứng giảm đau ở 100% CNT trên mô hình gây đau bằng phiên nóng ở mức liều 0,53 $\mu\text{g}/10\text{g}$, đã làm giảm số cơn đau trung bình rõ rệt (từ $26,7 \pm 5,3$ xuống còn $3,5 \pm 0,4$) trên mô hình gây đau quận bằng axit axetic (CNT).

2. Trong khoảng nồng độ 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ đến 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ trên CCT, thuốc tiêm fentanyl nghiên cứu bào chế trong nước thể hiện hoạt lực gây mê với thời gian mê trung bình trên CCT từ $44,3 \pm 10,5$ phút đến $282,6 \pm 70,4$ phút. Đối với chó thí nghiệm, liều $0,42 \pm 0,03$ ml/phút hay $0,029 \pm 0,002$ ml/phút.kg đáp ứng được yêu cầu về gây mê giảm đau của ca mổ. Loại thuốc nghiên cứu không gây co thắt cơ trơn khí - phế quản của chuột lang.

3. Việc đối chiếu với thuốc tiêm fentanyl loại 10 ml (500 μg) do Công ty Rotexmedica (CHLB Đức) sản xuất cho thấy thuốc tiêm fentanyl nghiên cứu có tác dụng tương đương như thuốc tiêm fentanyl tham chiếu.

Lời cảm ơn

Bài báo được viết trên cơ sở kết quả của Đề tài độc lập cấp Nhà nước mã số ĐTDL 2010G/12. Tập thể tác giả xin chân thành cảm ơn Bộ Khoa học và Công nghệ đã cấp kinh phí thực hiện đề tài này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Theodore H. Stanley, *Fentanyl*, Journal of pain and symptom management, Vol.29, 2005, p.67-71.
2. Phạm Duy Nam, Thái Am, Vương Văn Trường, Bùi Thị Hồng Phương, *Tổng hợp fentanyl citrat (FC) dùng làm thuốc gây mê giảm đau trong và sau phẫu thuật*, Tạp chí Kiểm nghiệm thuốc, số 3A, 2008, tr.68.
3. Vũ Mạnh Hùng, Lê Thị Hồng Hạnh, Phạm Duy Nam, *Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của chế phẩm thuốc tiêm fentanyl nghiên cứu bào chế trong nước*, Tạp chí Khoa học và Công nghệ Nhiệt đới, số 3, 2013, tr.56 - 63.
4. Abraham W. B., *Techniques of animal and clinical toxicology*, Med. Pub., Chicago, 1978, p.55 - 68.
5. Turner A., *Screening methods in pharmacology*, Academic Press, NewYork and London, 1965, p.60 - 68.
6. Witkin, L. B., Heuter, C. F., Galdi, F., O'Keefe, E., Spitaletta, P., Plummer, A. J., *Pharmacology of 2-amino-indane hydrochloride (Su-8629), a potent non-narcotic analgesic*, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.133, 1961, p.400 - 408.
7. Raymond M. Burgison, *Animal techniques for evaluation anesthetic drugs*, in book: Animal and Clinical techniques for evaluating drugs, 1967.
8. Gardocki J. F., John Yelnosky, *Study of some of the pharmacologic Action of Fentanyl citrat*. Toxicology and applied pharmacology, Vol.6, 1964, p.48 - 62.
9. Franzone J. S., Cirillo R. and Biffignandi P., *Doxofylline exerts a prophylactic effect against bronchoconstriction and pleurisy induced by PAF*, Eur. J. Pharmacol., Vol.165, 1964, p.269 - 274.

SUMMARY

STUDY ON EFFICACY OF DOMESTICALLY STUDIED AND MANUFACTURED FENTANYL CITRATE INJECTION

This paper presents the evaluation of efficacy of domestically studied and manufactured fentanyl injections on experimented animals. Fentanyl citrate injections (ampoules of 500 µg, 10ml) of Roxtemedica Company (Germany) are used as the reference drug. Analgesic effect is studied on the mice by hot plate induced pain model and acetic acid induced "writhing test". The product is applied in the surgical practices on dogs (involved 10 types of surgery). The parameters such as heart rate, respiration rate, blood pressure and volume of used fentanyl citrate injection (mL; mL/min; mL/min.kg) are recorded. The study results show that fentanyl citrate have strong analgesic and anesthetic effects. The studied injection is completely effective when used for anesthesia and analgesia in surgical practice. Fentanyl citrate does not cause contractions on bronchus smooth muscle of guinea pig. All the results show that the fentanyl injections have equivalent effects as the reference drug.

Từ khoá: Fentanyl citrate injection, efficacy, anesthesia time.

Nhận bài ngày 29 tháng 10 năm 2013

Hoàn thiện ngày 16 tháng 12 năm 2013

⁽¹⁾ *Học viện Quân Y*

⁽²⁾ *Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga*