

BỘ Y TẾ

DƯỢC LÂM SÀNG

SÁCH DÙNG ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ

DƯỢC LÂM SÀNG

SÁCH DÙNG ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

MÃ SỐ: Đ20 Z07

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2006**

CHỦ BIÊN

PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền

Chủ nhiệm Bộ môn Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội

THAM GIA BIÊN SOẠN

GS. Đặng Hanh Phúc

PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền

ThS. Nguyễn Thị Liên Hương

ThS. Phan Quỳnh Lan

ThS. Bùi Đức Lập

ThS. Phạm Thị Thuý Vân

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO

TS. Nguyễn Mạnh Pha

ThS. Phí Văn Thâm

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

LỜI NÓI ĐẦU

Thực hiện nghị định 43/2000/NĐ-CP ngày 30/8/2000 của Chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn triển khai luật giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã phê duyệt, ban hành chương trình khung cho đào tạo Dược sĩ đại học. Bộ Y tế tổ chức thẩm định sách và tài liệu dạy - học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình mới nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn trong công tác đào tạo Dược sĩ đại học của ngành Y tế.

Xuất phát từ yêu cầu trên, bộ môn Dược lâm sàng Trường Đại học Dược Hà Nội biên soạn lại cuốn sách **“Dược lâm sàng”** có chỉnh sửa, cập nhật kiến thức mới để làm tài liệu giảng dạy cho sinh viên các trường đại học Dược trong cả nước.

Cuốn sách do PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền, chủ nhiệm Bộ môn Dược lâm sàng làm chủ biên cùng với sự tham gia biên soạn của các cán bộ giảng dạy Bộ môn Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội.

Nội dung cuốn sách gồm 16 chương: “Bài mở đầu”: giới thiệu môn học và những bước cần làm với dược sĩ lâm sàng để đạt được mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý. Các kiến thức cơ bản cần cho hoạt động của dược sĩ lâm sàng được nêu trong 15 chương. Mỗi chương được trình bày nổi bật: Mục tiêu, nội dung chuyên môn đảm bảo 4 yêu cầu cơ bản về kiến thức, tính chính xác và khoa học, cập nhật tiến bộ khoa học kỹ thuật và áp dụng thực tiễn. Cuối một số chương có thêm phần phụ lục là những thông tin để minh họa cho các nội dung của chương đó và để học viên có thể tham khảo khi đọc các tài liệu điều trị có liên quan.

Sách đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách giáo khoa và tài liệu dạy - học chuyên ngành Dược của Bộ Y tế thẩm định và được Bộ Y tế ban hành làm tài liệu dạy - học chính thức của ngành Y tế trong giai đoạn hiện nay.

Vụ Khoa học và Đào tạo xin chân thành cảm ơn các cán bộ giảng dạy của Bộ môn Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội đã tham gia biên soạn cuốn sách này. Mặc dù các thông tin trong các chương đều đã được cập nhật theo các tài liệu chuyên ngành mới nhất nhưng do sự phát triển nhanh chóng của thông tin trong thời đại hiện nay, chắc chắn vẫn còn nhiều nội dung chưa thật sự đáp ứng được với yêu cầu của độc giả. Chúng tôi mong nhận được sự góp ý của các bạn đồng nghiệp và sinh viên để lần xuất bản tới có thể hoàn thiện hơn.

BỘ Y TẾ

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

MỤC LỤC

<i>Lời nói đầu</i>	3
Bài mở đầu	9
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
<i>Giới thiệu môn học</i>	9
<i>Nội dung và cách tiếp cận của dược sĩ lâm sàng với mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý</i>	13
1. Các tiêu chuẩn để lựa chọn thuốc hợp lý	13
2. Các bước cần làm để lựa chọn được thuốc hợp lý khi thiết lập phác đồ điều trị	15
3. Những nội dung của “hướng dẫn điều trị”	17
4. Các kỹ năng cần có của dược sĩ lâm sàng để đạt được mục tiêu hướng dẫn điều trị	18
5. Các chỉ tiêu quy định nhằm bảo đảm sử dụng thuốc hợp lý	21
6. Kết luận	23
Chương 1: Các thông số dược động học cơ bản	24
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
1. Diện tích dưới đường cong (AUC)	24
2. Thể tích phân bố (Vd, VD)	28
3. Độ thanh thải của thuốc (Clearance - Cl)	30
4. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$)	32
5. Kết luận	35
Chương 2: Sự biến đổi các thông số dược động học liên quan đến thay đổi chức năng gan – thận	36
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
1. Suy giảm chức năng gan	36
2. Suy giảm chức năng thận	40
3. Hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng gan – thận	42
4. Kết luận	45
Chương 3: Xét nghiệm lâm sàng và nhận định kết quả	47
<i>GS. Đặng Hanh Phúc, PGS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
1. Vài nét về đơn vị đo lường sử dụng trong các kết quả xét nghiệm	47
2. Một số xét nghiệm hoá sinh	50
2.1. Creatinin huyết thanh	50
2.2. Hệ số thanh thải creatinin (Clearance-creatinin, Cl_{CR})	50
2.3. Urê	52

2.4. Glucose	52
2.5. Acid uric	53
2.6. Protein huyết thanh	53
2.7. Enzym	54
2.8. Bilirubin	55
3. Một số xét nghiệm huyết học	57
3.1. Hồng cầu	57
3.2. Bạch cầu	59
3.3. Tiểu cầu	63
3.4. Một số xét nghiệm đông máu	63
4. Kết luận	65
Chương 4: Tương tác thuốc	66
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
1. Tương tác thuốc – thuốc	66
2. Tương tác thuốc - thức ăn - đồ uống	72
3. Hướng dẫn thời gian uống thuốc hợp lý	77
4. Kết luận	79
<i>Phụ lục 4.1. Hướng dẫn thời gian uống thuốc</i>	80
<i>Phụ lục 4.2: Một số phối hợp chống chỉ định</i>	84
<i>Phụ lục 4.3: Tương tác thuốc - đồ uống</i>	85
Chương 5: Phản ứng bất lợi của thuốc	87
<i>ThS. Phạm Thị Thuý Vân</i>	
1. Định nghĩa và phân loại phản ứng bất lợi của thuốc	87
2. Nguyên nhân gây phản ứng bất lợi của thuốc	89
3. Các yếu tố liên quan đến sự phát sinh phản ứng bất lợi của thuốc	96
4. Các biện pháp hạn chế phản ứng bất lợi của thuốc	97
5. Cách xử trí khi nghi ngờ xuất hiện phản ứng bất lợi của thuốc	98
6. Báo cáo phản ứng bất lợi của thuốc	99
7. Kết luận	102
<i>Phụ lục 5: Mẫu báo cáo về tác dụng có hại của thuốc</i>	103
Chương 6: Dị ứng thuốc	105
<i>ThS. Bùi Đức Lập</i>	
1. Định nghĩa và phân loại dị ứng thuốc	105
2. Các nhóm thuốc sử dụng trong điều trị dị ứng thuốc	109
2.1. Corticoid	109
2.2. Kháng histamin H1	110
2.3. Adrenalin và nor-adrenalin	112

2.4. Thuốc khác	113
3. Nguyên tắc xử trí và các biện pháp phòng tránh dị ứng thuốc	113
3.1. Nguyên tắc xử trí	113
3.2. Những việc cần làm để xử trí sốc phản vệ	114
3.3. Các biện pháp phòng tránh dị ứng thuốc	115
4. Kết luận	115
<i>Phụ lục 6.1: Các test da</i>	116
<i>Phụ lục 6.2: Danh mục thuốc dễ gây dị ứng cần theo dõi khi tiêm thuốc</i>	119
Chương 7: Thông tin thuốc	120
<i>ThS. Nguyễn Thị Liên Hương</i>	
1. Phân loại thông tin thuốc	120
2. Yêu cầu của thông tin thuốc	122
3. Kỹ năng thông tin thuốc	124
4. Trung tâm thông tin thuốc (Trung tâm TTT)	127
5. Kết luận	129
Chương 8: Các đường đưa thuốc và cách sử dụng	130
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
1. Đưa thuốc qua đường tiêu hoá	130
2. Đưa thuốc theo đường tiêm	134
3. Đưa thuốc qua đường hô hấp	142
4. Kết luận	142
Chương 9: Sử dụng thuốc trong điều trị cho trẻ em	143
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền – ThS. Phan Quỳnh Lan</i>	
1. Những khác biệt về dược động học của thuốc ở trẻ em so với người lớn	143
2. Những khác biệt về đáp ứng với thuốc ở trẻ em	148
3. Một số điểm cần lưu ý khi dùng thuốc cho trẻ em	149
4. Kết luận	152
Chương 10: Sử dụng thuốc cho người cao tuổi	153
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền – ThS. Phan Quỳnh Lan</i>	
1. Những thay đổi sinh lý và biến đổi do bệnh lý ở người cao tuổi liên quan đến sử dụng thuốc	153
2. Những khác biệt về dược động học ở người cao tuổi	154
3. Những thay đổi về đáp ứng với thuốc ở người cao tuổi	158
4. Một số điều cần lưu ý khi dùng thuốc cho người cao tuổi	159
5. Các biện pháp nhằm hạn chế phản ứng bất lợi của thuốc khi sử dụng cho người cao tuổi	161
6. Kết luận	161

Chương 11: Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ thời kỳ cho con bú	162
<i>ThS. Phan Quỳnh Lan</i>	
1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai	162
2. Sử dụng thuốc ở phụ nữ thời kỳ cho con bú	169
3. Kết luận	172
Chương 12: Nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh và kháng khuẩn	173
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
1. Những nguyên tắc sử dụng kháng sinh trong điều trị	174
2. Những nguyên tắc sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật	186
3. Kết luận	191
Chương 13: Nguyên tắc sử dụng vitamin và chất khoáng	192
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
1. Nhu cầu hàng ngày về vitamin và chất khoáng	192
2. Thiếu vitamin và chất khoáng	194
3. Thừa vitamin và chất khoáng	197
4. Lựa chọn các chế phẩm	198
5. Kết luận	202
<i>Phụ lục 13: Tóm tắt một số đặc điểm của những vitamin và chất khoáng thông dụng</i>	203
Chương 14: Nguyên tắc sử dụng glucocorticoid	205
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
1. Nhịp sinh lý của sự tiết hydrocortison	205
2. Tác dụng của glucocorticoid đối với cơ thể	207
3. Chỉ định và lựa chọn thuốc	209
4. Tác dụng phụ và cách khắc phục	210
5. Chống chỉ định	213
6. Thận trọng	213
7. Những điều cần lưu ý khi kê đơn	214
8. Chế độ điều trị cách ngày	214
9. Sử dụng corticoid bôi ngoài	216
10. Kết luận	219
Chương 15: Nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau	220
<i>PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền</i>	
1. Sinh lý bệnh của phản ứng đau	220
2. Một số đặc tính dược lý của các thuốc giảm đau	221
3. Nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau	224
4. Kết luận	234
Tài liệu tham khảo	235

Bài mở đầu

GIỚI THIỆU MÔN HỌC

1. ĐỊNH NGHĨA

“Dược lâm sàng là một môn học của ngành Dược nhằm tối ưu hóa việc sử dụng thuốc trong điều trị và phòng bệnh trên cơ sở những kiến thức về Dược và Y - Sinh học”.

2. MỤC TIÊU CƠ BẢN CỦA MÔN HỌC

- Bảo đảm việc sử dụng thuốc hợp lý nhằm giúp cho việc điều trị đạt kết quả tốt nhất.
- Phòng ngừa các phản ứng có hại do thuốc gây ra.

Sử dụng thuốc hợp lý là cải thiện hiệu quả sử dụng, nâng cao độ an toàn và bảo đảm tính kinh tế khi dùng thuốc cho từng cá thể bệnh nhân. Tính hợp lý phải cân nhắc sao cho *chỉ số Hiệu quả /Rủi ro (không an toàn) và Hiệu quả / Kinh tế đạt cao nhất*.

Phòng ngừa phản ứng có hại do thuốc gây ra bao gồm việc kiểm soát liều lượng, đề phòng tác dụng phụ và các biện pháp giáo dục cộng đồng nhằm tránh lạm dụng thuốc.

Quyển sách này nhằm cung cấp những kiến thức cho chương trình đại học với yêu cầu đối với sinh viên là:

- Đánh giá được việc kê đơn hợp lý theo cá thể trên cơ sở những khác biệt về sinh lý và bệnh lý.
- Hướng dẫn được cho bệnh nhân về sử dụng thuốc hợp lý.

3. VÀI NÉT VỀ SỰ RA ĐỜI VÀ PHÁT TRIỂN CỦA MÔN DƯỢC LÂM SÀNG

Dược lâm sàng là một môn học rất trẻ so với các môn học truyền thống đã có của ngành dược như Bào chế, Hóa dược, Dược liệu... Môn học này được khai sinh ở Mỹ vào những năm 60 của thế kỷ XX và đến nay đã trở thành môn học chính thức trong chương trình đào tạo Dược sĩ của nhiều nước trên thế giới.

Sự ra đời của môn dược lâm sàng xuất phát từ 2 yếu tố :

- *Khách quan:*

Sự phát triển nhanh chóng trong lĩnh vực sản xuất thuốc làm cho thị trường thuốc vừa phong phú về số lượng dược phẩm với sự ra đời nhiều dạng dược chất mới, vừa đa dạng về các dạng bào chế với sự ra đời nhiều dạng bào chế mới khác hẳn các dạng kinh điển đã gây không ít lúng túng cho thầy thuốc kê đơn. Từ đó nảy sinh yêu cầu từ

phía thầy thuốc về sự có mặt bên cạnh họ các dược sĩ với vai trò tư vấn về thuốc. Sự chuyển đổi này đã "dời" vị trí làm việc của người dược sĩ từ khoa dược lên bệnh phòng, cùng làm việc với thầy thuốc; do đó dược sĩ lâm sàng còn được gọi nôm na là "người dược sĩ bên cạnh giường bệnh" (Pharmacien au lit du malade).

Tuy nhiên về sau, khái niệm dược lâm sàng không còn chỉ bó hẹp trong khuôn khổ bệnh viện mà được mở rộng ra trong cả cộng đồng. Dược lâm sàng trang bị kiến thức cho người dược sĩ chăm lo việc sử dụng thuốc hợp lý cho cả người tiêu dùng thuốc trong cộng đồng.

– **Chủ quan:**

Sự ra đời nhiều thiết bị hiện đại cho phép xác định được nồng độ thuốc trong máu và các tổ chức trong cơ thể, giúp người dược sĩ có vai trò tích cực hơn đối với thầy thuốc; tư vấn cho bác sĩ về nồng độ thuốc trong máu làm cơ sở cho việc hiệu chỉnh liều lượng theo từng cá thể người bệnh và lựa chọn thuốc phù hợp với trạng thái bệnh lý.

4. VÀI NÉT VỀ HOẠT ĐỘNG DƯỢC LÂM SÀNG TRÊN THẾ GIỚI

Như đã nêu ở trên, Mỹ là nước đưa dược lâm sàng vào chương trình giảng dạy trong các trường đại học Dược sớm nhất. Sau một loạt hội nghị chuyên đề về đề tài này tại Bắc Mỹ và châu Âu, dược lâm sàng trở thành môn học chính thức tại Mỹ từ năm 1964; tại nước này, dược lâm sàng được giới điều trị đón nhận một cách nồng nhiệt và cương vị "chuyên gia về thuốc" được chính thức trao vào tay các dược sĩ.

Tại Canada, dược lâm sàng được đưa vào giảng dạy ở bậc đại học từ năm 1972 và không bao lâu sau, năm 1983, sinh viên dược buộc phải thực hành tại bệnh viện bên cạnh thầy thuốc.

Tại châu Âu, từ 1971 đến 1979, nhiều hội nghị chuyên ngành về dược lâm sàng được tổ chức và cũng trong khoảng thời gian này, Hội Dược lâm sàng châu Âu đã ra đời.

Tại Pháp, Hội Dược lâm sàng được thành lập năm 1982 cùng với sự ra đời của tạp chí chuyên ngành "Journal de Pharmacie clinique". Năm 1983, hội nghị dược lâm sàng toàn quốc được tổ chức tại Paris và một năm sau (1984), môn dược lâm sàng được chính thức đưa vào chương trình đào tạo dược sĩ đại học. Cũng từ đó, sinh viên dược bắt buộc có một năm thực hành tại bệnh viện vào năm thứ năm - còn gọi là năm Viện-Trường (5^{ème} année hospitalo-universitaire = 5^{ème} A.H.U.).

Tại châu Á, khái niệm dược lâm sàng được du nhập thông qua các sinh viên đại học, sau đại học có học bổng tại các nước "phát triển" trở về, hoặc thông qua các chương trình hợp tác, các dự án hỗ trợ về chăm sóc sức khỏe của các nước "phát triển". Thực hành dược lâm sàng đã triển khai có hiệu quả ở Philipin, Ấn Độ, Thái Lan, Malaysia, Srilanka...

Tại châu Phi, thông qua các dự án chăm sóc sức khỏe của TCYTTG (WHO), các tổ chức phi chính phủ... thực hành dược lâm sàng cũng được triển khai tại Zimbabwe, Zambia, Gana...

5. TÌNH HÌNH HOẠT ĐỘNG CỦA DƯỢC LÂM SÀNG TẠI VIỆT NAM

Cũng như các nước “đang phát triển” khác, dược lâm sàng được giới Y Dược Việt Nam biết đến qua sách báo, qua các chương trình hợp tác quốc tế trong lĩnh vực Y tế và qua các cán bộ Y tế đi học hoặc công tác từ nước ngoài trở về.

Từ những năm 70, đã có cuộc vận động “sử dụng thuốc hợp lý - an toàn” ở hệ bệnh viện. Cuối những năm 80, vụ Dược (Bộ Y tế) đã thành lập một nhóm nghiên cứu thực nghiệm ở bệnh viện Bạch Mai do dược sĩ Phan Bá Hùng làm nhóm trưởng cùng một số bác sĩ và dược sĩ hoạt động với mục đích tham vấn về sử dụng thuốc hợp lý cho thầy thuốc kê đơn.

Tại một số bệnh viện khác, tiêu biểu là khoa dược bệnh viện Hữu nghị do PGS. Phương Đình Thu phụ trách, sự gắn bó giữa các dược sĩ với bác sĩ tại các khoa điều trị đã trở thành một nếp sinh hoạt đều đặn, vai trò của dược sĩ với tư cách “chuyên gia về thuốc” được coi trọng.

Tuy nhiên, nhìn chung lại, hoạt động của dược sĩ bệnh viện trong lĩnh vực dược lâm sàng còn lẻ tẻ và chỉ mới thực hiện được một số chức năng khá “khiêm tốn”. Trở ngại chính có lẽ là:

- Nhận thức về dược lâm sàng chưa rõ ràng.
- Chưa có một chương trình đào tạo cụ thể về môn này.
- Về mặt tổ chức, chưa có qui định cụ thể về vai trò của dược sĩ lâm sàng tại bệnh viện.
- Cơ sở vật chất cho hoạt động của dược sĩ lâm sàng chưa có: tài liệu, phương tiện phục vụ cho thông tin thuốc còn thiếu, trang thiết bị định lượng thuốc trong dịch sinh vật chưa có....

Mốc đánh dấu sự thâm nhập thực sự của dược lâm sàng vào Việt Nam bắt đầu từ hội thảo 20 - 23 tháng 11 năm 1990. Hội thảo này được tổ chức tại trường Đại học Dược Hà Nội do tổ chức “Tầm nhìn thế giới – Australia” tài trợ. GS. S. Kailis và TS. P. Passmor thuộc Trường Đại học Curtin (Perth) đã trình bày trước đông đảo các giáo sư, bác sĩ, dược sĩ hiện đang công tác tại các bệnh viện, trường Đại học Y và Dược Hà Nội về vai trò của dược lâm sàng trong thực hành tại bệnh viện và hiệu thuốc cũng như yêu cầu cấp bách của việc đưa môn học này vào giảng dạy ở bậc đại học và đào tạo lại cho các dược sĩ đã tốt nghiệp. Hội thảo đã thu hút được sự chú ý và đồng tình của cả hai phía Y và Dược Việt Nam.

Nhận thức được tầm quan trọng của dược lâm sàng và vai trò cần thiết của Trường đại học Dược phải đi tiên phong trong việc triển khai môn học mới này, PGS. Nguyễn Thành Đô, nguyên hiệu trưởng của trường, với vai trò chủ trì dự án hợp tác Australia - Việt Nam về “Sử dụng thuốc hợp lý và thông tin thuốc” đã tổ chức một nhóm cán bộ biên soạn thí điểm tài liệu cho chương trình đào tạo lại và cho ra đời tạp chí chuyên ngành có tên “Thông tin dược lâm sàng” (Clinical Pharmacy Information) góp phần cung cấp thông tin về sử dụng thuốc hợp lý cho cán bộ cơ sở. Từ năm 1992 đến năm 1995, dự án hợp tác được triển khai tại Quảng Nam - Đà Nẵng đối với dược

tá, trường trạm y tế của 80 xã và đến cả người dân, trước hết là cán bộ phụ nữ xã. Cũng trong thời gian này, Trường Đại học Dược Hà Nội cũng đã tổ chức một loạt lớp đào tạo lại cho dược sĩ ở nhiều tỉnh, thành trong cả nước. Các chương trình đều đem lại kết quả rất đáng khích lệ cho thấy chủ trương chuyển hướng đào tạo trên cơ sở đặt trách nhiệm “Hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý” lên hàng đầu trong chương trình đào tạo là thích hợp với giai đoạn phát triển mới của ngành.

Năm 1993, để thực hiện việc đưa môn Dược lâm sàng vào giảng dạy cho sinh viên dược, Trường Đại học Dược Hà Nội đã có quyết định thành lập “Tổ môn Dược lâm sàng” do GS. Đặng Hanh Phúc phụ trách, nhận nhiệm vụ xây dựng chương trình và biên soạn giáo trình.

Sau 5 năm giảng dạy thử nghiệm và hoàn chỉnh chương trình cũng như sách giáo khoa, ngày 11 tháng 2 năm 1998, Bộ Y tế đã ra quyết định thành lập *Bộ môn Dược lâm sàng* trực thuộc Trường Đại học Dược Hà Nội. Đến tháng 12 năm 1999, tại Khoa Dược - Trường Đại học Y-Dược thành phố Hồ Chí Minh, *Phân môn Dược lâm sàng* cũng được thành lập. Như vậy hai cơ sở đầu ngành trong hệ thống đào tạo dược sĩ đại học ở nước ta đã chính thức đưa môn học Dược lâm sàng vào chương trình đào tạo.

Như vậy, chỉ trong một thời gian chưa đầy 5 năm, Dược lâm sàng đã thực sự có chỗ đứng trong ngành dược Việt Nam.

NỘI DUNG VÀ CÁCH TIẾP CẬN CỦA DƯỢC SĨ LÂM SÀNG VỚI MỤC TIÊU SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các tiêu chuẩn để lựa chọn thuốc hợp lý.
2. Liệt kê và phân tích được những nội dung, kỹ năng của hướng dẫn điều trị
3. Trình bày được các chỉ tiêu quy định nhằm bảo đảm sử dụng thuốc hợp lý.

NỘI DUNG

Sử dụng thuốc hợp lý (Rational Use of Drug, viết tắt là RUD) là mục tiêu của môn Dược lâm sàng. Để đạt mục tiêu này trách nhiệm trực tiếp thuộc về 3 đối tượng: người kê đơn (bác sĩ điều trị), dược sĩ lâm sàng và người sử dụng thuốc trong đó dược sĩ lâm sàng (DSLS) đóng vai trò là cầu nối giữa bác sĩ - người đưa ra y lệnh và người sử dụng - người phải thực hiện y lệnh.

Sử dụng được thuốc hợp lý trước hết phải chọn được *thuốc đúng, liều dùng đúng* nghĩa là thuốc đó phải phù hợp với bệnh và người bệnh. Tuy nhiên, một thuốc hợp lý phải nằm trong một đơn hợp lý, nghĩa là ngoài tiêu chuẩn hợp lý của từng thuốc riêng biệt còn phải tính đến nhiều mặt khác, trong đó 3 vấn đề quan trọng nhất là *phối hợp thuốc* phải đúng (không có tương tác bất lợi), *khả năng tuân thủ điều trị* của người bệnh cao (số lần dùng trong ngày ít, khả năng chi trả phù hợp với người bệnh) và có *chỉ dẫn dùng thuốc đúng*.

Chuyên đề này sẽ giúp chúng ta tiếp cận với các mục tiêu trên.

1. CÁC TIÊU CHUẨN ĐỂ LỰA CHỌN THUỐC HỢP LÝ

Tiêu chuẩn để lựa chọn thuốc hợp lý được trình bày trong bảng 1.1.

Bảng 1. Bốn tiêu chuẩn cần thiết để lựa chọn được thuốc hợp lý

TT	Tiêu chuẩn lựa chọn	Ký hiệu
1	Hiệu quả điều trị tốt	H
2	An toàn cao	A
3	Tiện dụng (Dễ sử dụng)	T
4	Kinh tế (Rẻ nhất so với các thuốc đã đạt 3 tiêu chuẩn trên)	K

1.1. Hiệu quả (H)

Là khả năng khỏi bệnh tốt, tỷ lệ bệnh nhân được chữa khỏi cao.

1.2. An toàn (A)

Là khả năng xuất hiện tác dụng không mong muốn thấp. Tính an toàn thường được so sánh theo tỷ lệ *Hiệu quả/Rủi ro*. Trị số này càng cao càng tốt.

1.3. Tiện dụng (T)

Tức là dễ sử dụng, bao gồm cách đưa thuốc, số lần dùng thuốc trong ngày... phù hợp, càng đơn giản càng tốt.

1.4. Kinh tế (K)

Là chi phí tiền thuốc hợp lý cho 1 ngày điều trị (còn gọi là tiền tính theo DDD, Defined Daily Dose) hoặc cho cả liệu trình điều trị. Có những trường hợp người ta tính vào chi phí điều trị cả tiền của các xét nghiệm cận lâm sàng cần phải làm khi sử dụng thuốc.

Ngoài các tiêu chuẩn trên, có nhiều tài liệu còn đưa vào thêm 1 tiêu chuẩn:

1.5. Sẵn có

Nghĩa là thuốc phải có ở cơ sở điều trị, như vậy là phải ưu tiên cho những thuốc nằm trong danh mục thuốc thiết yếu.

Các tiêu chuẩn trên được tính điểm ưu tiên khác nhau tùy theo bệnh (cấp tính, mạn tính, mức độ trầm trọng...).

Để làm rõ quá trình lựa chọn thuốc hợp lý, chúng ta cùng giải quyết 2 tình huống lâm sàng sau:

Ví dụ 1: Xử trí một trường hợp bệnh cấp tính

Lựa chọn thuốc trong điều trị đau thắt ngực

Đau thắt ngực là một biểu hiện của cơn co thắt mạch vành, nếu không xử trí kịp thời có thể dẫn đến thiếu máu và nhồi máu cơ tim với nguy cơ tử vong cao. Nhiệm vụ ở đây là phải dùng thuốc giãn mạch vành có tác dụng nhanh. Trong trường hợp như vậy, tiêu chuẩn *hiệu quả* là quan trọng nhất. Tiêu chuẩn thứ 2 cần được quan tâm là phải là dễ dùng (*tiện dụng*) vì đa số trường hợp bệnh nhân tự xử trí khi lên cơn đau. Tính kinh tế và tính an toàn được đánh giá thấp hơn vì thuốc chỉ dùng trong một đợt ngắn.

Tuy nhiên, nếu lựa chọn thuốc để dự phòng cơn đau thắt ngực nhằm làm giảm nguy cơ thì 2 yếu tố *an toàn* và *kinh tế* lại là yếu tố quan trọng vì không phải là tình huống cấp bách và phải dùng lâu dài.

Nói chung tiêu chuẩn *hiệu quả* trong mọi trường hợp đều được đánh giá rất cao nhưng chiếm tỷ lệ bao nhiêu so với cả 4 tiêu chuẩn thì tùy từng trường hợp.

Ví dụ 2. Xử trí một trường hợp bệnh mạn tính

Lựa chọn thuốc giảm đau cho một trường hợp viêm khớp mạn tính

Viêm khớp mạn tính là một bệnh kéo dài nhiều năm, diễn biến từ từ, thỉnh thoảng có những đợt cấp. Thuốc giảm đau trong trường hợp này dùng để giải quyết cơn đau cấp tính. Sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) đơn độc hoặc phối hợp với paracetamol có thể giải quyết được đau trong hầu hết các trường hợp. Các thuốc này ở dạng uống, bôi ngoài... rất sẵn có. Như vậy tiêu chuẩn *hiệu quả* và *tiện dụng* trong đa số trường hợp dễ được chấp nhận. Tuy nhiên các thuốc này có rất nhiều chủng loại với đặc tính dược động học rất khác nhau, mức độ gây tác dụng không mong muốn (ADR) cũng khác nhau và đặc biệt khác nhau nhiều về giá tiền; Trường hợp này, tiêu chuẩn *an toàn* và *kinh tế* phải được cân nhắc nhiều hơn.

Như vậy để tư vấn được cho bác sĩ trong lựa chọn thuốc, người DSLS cần có những kiến thức rất toàn diện: hiểu biết về bệnh, về thuốc và về người bệnh.

2. CÁC BƯỚC CẦN LÀM ĐỂ LỰA CHỌN ĐƯỢC THUỐC HỢP LÝ KHI THIẾT LẬP PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

Ví dụ 3.

Một cháu bé 4 tuổi, đi ngoài ra phân toàn nước nhưng không kèm theo nôn đã từ 3 ngày nay. Mẹ cháu mang cháu vào bệnh viện khám vì thấy tình trạng bệnh ngày càng xấu đi: khoảng 6 – 7 giờ nay không thấy cháu đi tiểu. Khám lâm sàng không thấy sốt nhưng mạch nhanh, độ đàn hồi của da giảm.

Những việc cần làm với bệnh nhân này ?

Khi tiến hành lựa chọn thuốc để thiết lập danh mục, mục tiêu lựa chọn là có thuốc đặc trị với bệnh nghĩa là yếu tố quan tâm chủ yếu trong trường hợp này là **THUỐC & BỆNH**, tuy nhiên khi chọn thuốc trong kê đơn thì việc chọn thuốc còn phải phù hợp với người bệnh nghĩa là lúc này yếu tố cần tập trung nghiên cứu là bệnh nhân và quan hệ phải giải quyết là **THUỐC & BỆNH NHÂN**.

Thuốc được coi là hợp lý phải có các yêu cầu sau:

- Phù hợp với bệnh.
- Phù hợp với người bệnh.

Nhiệm vụ lựa chọn thuốc để thiết lập phác đồ điều trị là của bác sĩ; dược sĩ lâm sàng (DSLS) chỉ là người tư vấn. Thế nhưng để làm được nhiệm vụ tư vấn thì người DSLS phải hiểu được trình tự của quá trình này.

Bảng 2 sẽ trình bày các bước trong quá trình thiết lập phác đồ điều trị:

Bảng 2. Trình tự 4 bước cần làm để thiết lập được một phác đồ điều trị tốt

Các bước	Công việc cụ thể
Bước 1	Xác định vấn đề cần giải quyết
Bước 2	Xác định mục tiêu điều trị
Bước 3	Lựa chọn phương án điều trị phù hợp với bệnh nhân
Bước 4	Thiết lập phác đồ điều trị (Kê đơn)

Bước 1. Xác định vấn đề cần giải quyết

- Bệnh nhân này mắc bệnh gì ?
 - + Bệnh nhân bị ỉa chảy có kèm theo mất nước nặng.
- Có cần dùng thuốc hay không ?
 - + Có vì nếu không xử lý kịp thời, mất nước nặng sẽ dẫn đến rối loạn chuyển hoá và có thể tử vong, đặc biệt ở trẻ em (vì tỷ lệ nước ở trẻ em lớn).

Bước 2. Mục tiêu của điều trị trong trường hợp này?

- Bù nước.
- Ngăn ngừa mất nước tiếp tục.
- Loại trừ nguyên nhân gây bệnh

Bước 3: Lựa chọn các phương án điều trị phù hợp với bệnh nhân

Thông thường có 3 biện pháp can thiệp:

- (1). Hướng dẫn những biện pháp điều trị không dùng thuốc: chế độ ăn uống, xông hơi, xoa bóp, thể dục...
- (2). Điều trị bằng thuốc.
- (3). Chuyển lên tuyến trên nếu bệnh vượt quá khả năng giải quyết của đơn vị mình.

Hãy tiến hành với bệnh nhân cụ thể vừa nêu trong ví dụ 3.

1. Chế độ điều trị không dùng thuốc

Bù dịch bằng các chất lỏng có sẵn ở gia đình phù hợp với bệnh nhân này: nước cháo, nước trái cây... → hướng dẫn cách pha.

2. Chế độ điều trị dùng thuốc:

- Uống Oresol → các pha, cách cho uống.
- Truyền Ringer lactat → thành phần của dung dịch, cách truyền, lượng cần truyền.
- Dùng kháng sinh nếu là ỉa chảy do nhiễm khuẩn → lựa chọn kháng sinh thích hợp với bệnh nhân.
- Có cần dùng thuốc cầm ỉa chảy không? Lợi/ Hại? → lựa chọn thuốc cầm ỉa chảy phù hợp với bệnh nhân.

3. Chuyển lên tuyến trên nếu bệnh vượt quá khả năng giải quyết của đơn vị mình.

Đây là bước cuối cùng nếu kiểm tra thấy đã sử dụng thuốc hợp lý mà bệnh vẫn không thuyên giảm. Nguyên nhân có thể do bệnh nhân nhập viện quá muộn mà những thuốc men và phương tiện có ở cơ sở điều trị không đủ khả năng giải quyết. Trong trường hợp này, có thể phải cấy phân hoặc cấy máu để phát hiện vi khuẩn gây ỉa chảy và làm kháng sinh đồ. Cũng có thể do cháu bị suy dinh dưỡng nặng nên có thể phải phối hợp thêm các loại dịch truyền nhằm phục hồi thể lực để tăng sức đề kháng.

Bước 4. Kê đơn điều trị

Kê đơn nhằm thiết lập một chế độ điều trị bằng thuốc cho bệnh nhân. Để kê được đơn thuốc tốt thì phải chọn được thuốc hợp lý. Ở khâu này bác sĩ rất cần sự tư vấn của DSLS, đặc biệt là các kiến thức liên quan đến dược động học của thuốc, tương tác thuốc, lựa chọn dạng bào chế và cuối cùng là giá cả.

Việc hướng dẫn cho bệnh nhân dùng thuốc trước đây giao phó hoàn toàn cho y tá. Ngày nay nhiệm vụ này thuộc về DSLS vì có nhiều kiến thức không có trong chương trình đào tạo y tá, thí dụ: giờ uống thuốc so với bữa ăn, tốc độ tiêm truyền, tương kỵ và tương tác thuốc, sử dụng những dạng bào chế đặc biệt...

Sau đây là những nội dung mà dược sĩ lâm sàng phải làm để triển khai y lệnh:

3. NHỮNG NỘI DUNG CỦA "HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ"

Đơn thuốc hay bệnh án chứa đựng những thông tin trên giấy của bác sĩ điều trị đối với bệnh nhân.

Triển khai những thông tin này chính là hướng dẫn điều trị.

Có 2 nội dung cần hướng dẫn:

- Hướng dẫn dùng thuốc.
- Hướng dẫn theo dõi điều trị:
 - + Thế nào là tiến triển tốt ?
 - + Các dấu hiệu nhận biết tiên lượng xấu đi, phải ngừng hoặc phải chuyển lên tuyến trên.

Trở lại với ví dụ 3

3.1. Hướng dẫn dùng thuốc

- Giải thích cho bệnh nhân tác dụng của những thuốc có trong đơn, ví dụ Ringer lactat để bù nước và điện giải do bệnh nhân mất nước quá nặng, khi khả năng bù nước theo đường uống không đáp ứng đủ nhu cầu của cơ thể.
- Trong những trường hợp khác, khi mà việc điều trị do bệnh nhân tự làm hoặc người nhà bệnh nhân trợ giúp, ví dụ phải uống kháng sinh, uống thuốc hạ sốt... thì phải giải thích cẩn thận cách thực hiện, giải thích tầm quan trọng: nếu không làm thì sẽ có nguy cơ gì để họ tự giác tuân thủ?

Sau khi dặn dò phải kiểm tra xem người nghe đã hiểu chưa bằng cách bắt họ nhắc lại.

3.2. Hướng dẫn theo dõi hay còn gọi là giám sát điều trị

Đây là bước giải thích và chỉ dẫn cho bệnh nhân hoặc cho người nhà bệnh nhân (trong trường hợp này là bệnh nhân nhi nhỏ tuổi).

Những nội dung chỉ dẫn bao gồm:

- Tiếp tục cho bú ? (xem độ tuổi bệnh nhân).
- Điều chỉnh lại chế độ ăn, để ý xem liệu cháu bị ỉa chảy có phải do ăn uống không? Nếu đúng thì loại trừ thức ăn đó khỏi khẩu phần.
- Theo dõi sát để kịp thời phát hiện nếu bệnh nặng thêm.
- Nếu khỏi thì ngừng điều trị và căn dặn bệnh nhân các biện pháp để tránh tái phát.
- Nếu bệnh đỡ thì phải tái khám để thay đổi cách thức điều trị.
- Nếu bệnh không chuyển biến hoặc có xu hướng nặng thêm thì phải kiểm tra các khả năng sau:
 - + Liều lượng có đủ không ?
 - + Bệnh nhân không tuân thủ điều trị ? (ngừng quá sớm khi chưa khỏi hẳn nên tái phát ?).
 - + Thuốc chọn không thích hợp? (gây tác dụng phụ nên bệnh nhân tự ý bỏ điều trị ?).
 - + Phác đồ lựa chọn quá phức tạp? (làm bệnh nhân khó tuân thủ).

Như vậy, việc kê đơn hợp lý chỉ là một khâu trong sử dụng thuốc hợp lý. Việc thực hiện tốt đơn thuốc đó đóng một vai trò rất quan trọng giúp cho điều trị thành công; đó cũng chính là nhiệm vụ của người DSLS trong điều trị.

4. CÁC KỸ NĂNG CẦN CÓ CỦA DƯỢC SĨ LÂM SÀNG ĐỂ ĐẠT ĐƯỢC MỤC TIÊU HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ

Như đã nêu ở phần trên, muốn điều trị thành công thì ngoài yếu tố nắm vững thuốc và bệnh còn phải biết rõ về bệnh nhân và tạo được sự hợp tác của họ trong điều trị.

Trong những tình huống giải quyết bệnh ở dạng cấp cứu, thời gian điều trị thường rất ngắn và sự tuân thủ của người bệnh dễ dàng vì luôn có sự tham gia trực tiếp của nhân viên y tế; tính kinh tế cũng ít được đặt ra.

Tuy nhiên trong trường hợp bệnh mạn tính hoặc kéo dài nhiều ngày thì vấn đề tuân thủ điều trị trở nên khó khăn hơn nhiều. Kết quả điều trị các bệnh mạn tính không phải lúc nào cũng như ý muốn. Vậy khi gặp thất bại hoặc khi kết quả điều trị chưa đạt yêu cầu thì phải làm gì để đạt mục tiêu điều trị đã đặt ra.

Ví dụ 4.

Ông P, 40 tuổi, đến phòng khám bệnh cơ quan để nghị cho kiểm tra lại huyết áp. Chỉ số huyết áp sau 2 lần đo đều 150/ 95 mmHg.

Cách đó 5 năm ông đã được phát hiện bệnh và được điều trị ổn định. Y tế cơ quan đề nghị ông quay lại khoa tim mạch của bệnh viện trước đó ông đã điều trị để bác sĩ cho hướng điều trị mới.

Tại phòng khám, huyết áp đo được là 160/100 mmHg. Mạch bắt rõ và đều, không có dấu hiệu suy tim, các chỉ số về glucose/máu và cholesterol/ máu bình thường.

Ông P. cao 1,67 m và nặng 75 kg.

Để hướng dẫn điều trị tốt, người DSLS cần có các kỹ năng sau:

- Kỹ năng giao tiếp với người bệnh.
- Kỹ năng thu thập thông tin
- Kỹ năng đánh giá thông tin.
- Kỹ năng truyền đạt thông tin.

• *Áp dụng vào ca lâm sàng trong ví dụ 4.*

4.1. Kỹ năng giao tiếp với người bệnh

Để thực hiện được kỹ năng này, DSLS phải tạo lập mối quan hệ gần gũi với bệnh nhân bởi vì để điều trị tốt không thể không có sự hợp tác từ phía bệnh nhân.

Muốn làm được như vậy phải làm cho bệnh nhân hiểu được lý do điều trị, phương thức điều trị và những việc mà họ cần làm để tham gia vào điều trị thành công.

Trong trường hợp ông P, bác sĩ đã xác định đây là trường hợp tăng huyết áp vô căn có liên quan đến tiền sử gia đình (cả bố và mẹ đều bị bệnh THA). Trường hợp này phải dùng thuốc suốt đời. Thuốc sẽ giúp cho việc duy trì huyết áp ở mức bình thường, khi ngừng thuốc huyết áp sẽ tăng trở lại. Cũng có khi huyết áp giữ ổn định được một thời gian: vài tháng, vài năm ... nhưng khi tăng trở lại sẽ dễ gặp tai biến nặng như xuất huyết não, đột quỵ... vì vậy phải uống thuốc hàng ngày đều đặn cả khi chỉ số huyết áp đã trở về bình thường.

Để điều trị tốt, cần hướng dẫn bệnh nhân cách tự kiểm tra huyết áp thường kỳ tại nhà hoặc tại phòng y tế. Với những trường hợp bệnh nhân còn trẻ như trường hợp này thì tốt nhất là có máy đo huyết áp và tự kiểm tra tại gia đình. Khi thấy huyết áp tăng trở lại thì phải lập tức tái khám để bác sĩ tìm nguyên nhân: do bệnh nặng lên nên liều thuốc không đủ nữa hay do một lý do nào khác?

Khi bệnh nhân hiểu về bệnh thì họ sẽ tự giác chấp hành y lệnh và nhiều trường hợp giúp bác sĩ tìm ra nguyên nhân thất bại do quan hệ cởi mở với thầy thuốc.

Nguyên nhân thất bại trong điều trị rất phức tạp, trong đó việc bệnh nhân tự ý bỏ thuốc hoặc sử dụng không đúng liều, không đủ thời gian là rất thường gặp. Những

nguyên nhân này có thể liên quan đến tác dụng phụ của thuốc, cũng có thể do giá thành thuốc quá cao so với điều kiện kinh tế. Thất bại điều trị cũng có thể do phác đồ cũ không còn phù hợp do bệnh tiến triển nặng thêm (với người cao tuổi, do tuổi tác ngày một cao nên mắc kèm nhiều bệnh hơn, ví dụ xuất hiện thêm bệnh tiểu đường hoặc xơ vữa động mạch cũng làm cho huyết áp không thể bình ổn với mức liều cũ được nữa...).

4.2. Kỹ năng thu thập thông tin

Các thông tin cần thu thập liên quan đến đặc điểm của bệnh nhân (tuổi, giới, thói quen, nghề nghiệp...). Thông tin thu thập phải tỷ mỉ và chính xác. Thường thì quá trình này được làm từ lần khám bệnh đầu tiên trước khi bắt đầu thiết lập chế độ điều trị nhưng cũng có thể chưa khai thác hết hoặc lại xuất hiện những tình huống mới liên quan đến bệnh.

• *Trở lại ví dụ 4.*

Khai thác bệnh nhân được biết:

Về hoàn cảnh gia đình:

- Cả bố và mẹ đều mắc bệnh cao huyết áp và bố ông bị chết do xuất huyết não năm 53 tuổi.
- Từ 2 năm nay, sau khi vợ chồng ly dị, ông trở nên nghiện thuốc lá nặng: mỗi ngày hút khoảng 2 bao và thỉnh thoảng có uống rượu. Trước đây ông hay chơi thể thao nhưng gần đây ông không chơi nữa và cũng không tập thể dục.
- Trước chỉ cân nặng 60 kg nhưng nay lên đến 75 kg.
- Nghề nghiệp: làm giám đốc một công ty.
- Hoàn cảnh gia đình: phải nuôi con và mẹ già.
- Không có bệnh nào khác.

Về lịch sử dùng thuốc:

- Đơn điều trị huyết áp đã kê trước đây: Atenolol 50 mg x 1 lần/ ngày.
- Ngoài thuốc điều trị bệnh huyết áp ông không sử dụng thuốc nào nữa.
- Ông cho biết ông uống thuốc không đều, chỉ uống khi thấy đau đầu hoặc căng thẳng.

Độ tin cậy của các thông tin thu thập được phụ thuộc vào sự cởi mở của bệnh nhân; do đó tạo lập mối quan hệ thân thiện, gần gũi và tin cậy là nhiệm vụ quan trọng DSLs. Cách đặt câu hỏi cũng rất quan trọng vì nhờ đó ta có được các thông tin cần thiết, điều này phụ thuộc vào trình độ chuyên môn của người phỏng vấn.

4.3. Kỹ năng đánh giá thông tin

Phải đánh giá được các thông tin liên quan đến việc dùng thuốc trong quá trình điều trị để tìm ra nguyên nhân thất bại (nếu gặp).

Ví dụ: Nguyên nhân thất bại trong điều trị ở ông P:

- Do tác dụng phụ của thuốc? → có thể, bởi vì các chất chẹn beta gây “bất lực” nên bệnh nhân thấy ngại khi sử dụng (ông P. mới 40 tuổi!).
- Do chưa ý thức được tầm quan trọng của việc phải dùng thuốc đều đặn → Đúng, vì ông chỉ uống khi thấy mệt, căng thẳng hoặc đau đầu mà ông cho là lúc đó huyết áp có thể tăng nên phải uống thuốc.
- Do có nhiều yếu tố dẫn đến khó bình ổn được huyết áp như stress (ly dị, căng thẳng vì bận công việc, lại phải nuôi mẹ già và con nhỏ nên ít có điều kiện nghỉ ngơi...
- Do nghiện thuốc lá và uống rượu làm cho huyết áp dễ tăng cao.

Nếu đánh giá được đúng những thông tin nào trong số các thông tin trên liên quan đến việc thất bại điều trị ở ông P thì sẽ có hướng giải quyết đúng.

4.4. Kỹ năng truyền đạt thông tin

Các thông tin cần truyền đạt là những thông tin có liên quan đến hướng dẫn dùng thuốc và theo dõi điều trị

Để thực hiện mục đích hướng dẫn điều trị tốt, người DSLS phải giải thích chính xác và tỷ mỉ cách thức thực hiện y lệnh bao gồm việc dùng thuốc và các dấu hiệu cần nhận biết về tiến triển theo chiều hướng xấu của bệnh. Muốn làm tốt việc này, người DSLS phải tạo lập được lòng tin từ phía bệnh nhân và phương pháp kiểm tra khả năng nhận thức của bệnh nhân với các thông tin được truyền đạt; thường thì nên đề nghị bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân nhắc lại (với bệnh nhân nhỏ tuổi hoặc bị bệnh tâm thần...).

Với ca lâm sàng ở ví dụ 4: các thông tin liên quan đến giờ uống thuốc, cách uống thuốc, là rất quan trọng. Độ dài điều trị với bệnh nhân mắc bệnh tăng huyết áp, tác dụng không mong muốn có thể gặp, cách thức theo dõi và đo huyết áp tại nhà, chu kỳ tái khám... là những thông tin phải truyền đạt và phải xác định chắc chắn bệnh nhân đã hiểu và tin tưởng thực hiện.

5. CÁC CHỈ TIÊU QUY ĐỊNH NHẪM BẢO ĐẢM SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ

Trình độ chuyên môn tốt của bác sĩ và DSLS là điều kiện tiên quyết trong việc thực hiện mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý (SDTHL). Tuy nhiên, các nỗ lực của cá nhân sẽ có hiệu quả tốt hơn nếu có các quy định do các nhà quản lý đặt ra để hỗ trợ.

Phần này sẽ trình bày các chỉ tiêu quy định trong kê đơn, trong chăm sóc bệnh nhân và trong cung ứng thuốc của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO):

5.1. Các chỉ tiêu về kê đơn

- Số thuốc trung bình cho 1 lần điều trị: khoảng 1,5.
- Tỷ lệ phần trăm thuốc gốc (generic) trong một đơn so với tổng số thuốc có trong đơn: 100%

- Tỷ lệ phần trăm số đơn có thuốc kháng sinh trong tổng số đơn khảo sát: 20 - 30%
- Tỷ lệ phần trăm thuốc dạng tiêm trong 1 đơn: khoảng 20%
- Tỷ lệ phần trăm thuốc được kê nằm trong danh mục thuốc thiết yếu hoặc trong phác đồ chuẩn: 100%

Các chỉ tiêu này giúp cho việc điều trị được an toàn vì tránh được tương tác thuốc, tránh lạm dụng thuốc theo đường tiêm (là đường đưa thuốc ít an toàn hơn đường uống và giá lại đắt hơn), giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân nhờ sử dụng thuốc theo tên gốc (generic) và tuân theo phác đồ chuẩn. Việc hạn chế tỷ lệ đơn có kháng sinh nhằm giảm tình trạng lạm dụng kháng sinh, giảm nguy cơ kháng thuốc.

5.2. Các chỉ tiêu về chăm sóc bệnh nhân

- Thời gian trung bình khám cho một bệnh nhân.
- Thời gian phát thuốc trung bình cho một bệnh nhân.
- Tỷ lệ phần trăm thuốc được cấp thực tế so với tổng số thuốc được kê: 100%
- Tỷ lệ phần trăm thuốc có ghi nhãn và hướng dẫn sử dụng: 100%
- Kiến thức của bệnh nhân hiểu đúng về liều lượng: 100%.

Trong các chỉ số này không quy định cụ thể thời gian khám và phát thuốc là bao nhiêu vì tùy thuộc vào tình trạng bệnh và bệnh nhân nhưng nó nhắc nhở cán bộ y tế lưu ý vì nếu không dành những thời gian thích hợp cho việc này thì chất lượng điều trị sẽ khó đạt được kết quả tốt.

Thời gian khám bệnh rất quan trọng vì ngoài việc phát hiện bệnh, bác sĩ còn biết rõ bệnh sử hiện tại và trước đó, tình trạng sinh lý bất thường và bệnh lý mắc kèm, tình trạng gia đình và hoàn cảnh kinh tế... Những khâu này sẽ góp phần vào việc lựa chọn thuốc theo cá thể tốt hơn (sẽ làm rõ ở phần sau).

Thời gian phát thuốc chính là lúc hướng dẫn sử dụng để hiệu quả điều trị đạt kết quả tốt.

Quy định ghi nhãn và hướng dẫn sử dụng cũng như kiểm tra hiểu biết về liều lượng ở bệnh nhân nhằm bảo đảm tính an toàn trong điều trị. Với những trường hợp bệnh nhân nhỏ tuổi hay bị mắc bệnh tâm thần, giảm sút trí nhớ, người phát thuốc phải có biện pháp để giúp người bệnh thực hiện đúng y lệnh bằng cách hướng dẫn cho người nhà bệnh nhân hoặc người được giao nhiệm vụ chăm sóc trực tiếp. Vai trò này thuộc về dược sĩ lâm sàng. Điều này cho thấy ngày nay vai trò người dược sĩ không còn chỉ bó hẹp trong việc phát thuốc, cung ứng thuốc mà đã trực tiếp tham gia vào lĩnh vực điều trị tại bệnh phòng, góp mặt cùng đội ngũ điều trị bên cạnh người bệnh.

Việc quy định số thuốc được cấp phát để bảo đảm quyền lợi cho người có bảo hiểm y tế, giảm tối đa chi phí không cần thiết do phải mua thuốc ngoài danh mục. Điều này liên quan đến 2 chỉ tiêu đối với y tế cơ sở sẽ nêu dưới đây.

5.3. Chỉ tiêu đối với y tế cơ sở

- Có danh mục thuốc thiết yếu: 100%

- Tỷ lệ thuốc thiết yếu có sẵn tại cơ sở: 100%

Các chỉ tiêu do WHO đặt ra là biện pháp hành chính hỗ trợ cho việc thực hiện mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý bởi vì sự nỗ lực của cá nhân sẽ khó thực hiện tốt nếu không có sự hỗ trợ về mặt luật pháp.

6. KẾT LUẬN

Sử dụng thuốc hợp lý là mục tiêu đặt ra với cả ngành y tế, trong đó vai trò của DSLS là rất quan trọng. Vai trò người DSLS xuyên suốt từ khâu đầu - khâu lựa chọn thuốc, đến khâu cuối - khâu hướng dẫn sử dụng và theo dõi điều trị.

Người DSLS vừa là người tư vấn cho thầy thuốc kê đơn, vừa là người hướng dẫn cho y tá điều trị và người bệnh thực hiện y lệnh. Ngoài ra DSLS còn phải cùng với khoa dược có nhiệm vụ cung cấp được những thuốc đạt yêu cầu điều trị, giám sát việc kê đơn và tư vấn cho hội đồng thuốc thiết lập danh mục thuốc hợp lý cho cơ sở.

Như vậy các nội dung đào tạo DSLS phải phục vụ cho việc thực hiện các nhiệm vụ trên. Tất cả các chương trong quyển sách này đều tập trung vào các nội dung vừa nêu.

Chương 1

CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC CƠ BẢN

MỤC TIÊU

1. *Nêu được định nghĩa của 4 thông số cơ bản: AUC, Vd, Cl và $t_{1/2}$ đặc trưng cho mỗi giai đoạn trong chu trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể.*
2. *Trình bày được cách tính 4 thông số: AUC, Vd, Cl và $t_{1/2}$.*
3. *Nêu ý nghĩa của các thông số này trong điều trị.*

NỘI DUNG

Thuốc muốn có tác dụng toàn thân phải thâm nhập được vào vòng tuần hoàn từ vị trí đưa thuốc và theo vòng tuần hoàn đến vị trí tác dụng. Quá trình tuần hoàn này làm cho thuốc được phân bố đến mọi tổ chức trong cơ thể.

Số phận của thuốc trong cơ thể phụ thuộc vào 4 quá trình: hấp thu (A), phân bố (D), chuyển hoá (M), thải trừ (E); đó là các đặc tính về dược động học của thuốc. Các quá trình này được phản ánh thông qua những thông số dược động học, trong đó có 4 thông số cơ bản có nhiều ý nghĩa nhất trong thực hành lâm sàng là:

- Diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC).
- Thể tích phân bố (Vd).
- Hệ số thanh thải (Clearance = Cl).
- Thời gian bán thải hay nửa đời sinh học ($t_{1/2}$)

Thông qua các thông số này, chúng ta có thể quyết định liều lượng cần đưa vào của mỗi thuốc, khoảng cách giữa các lần đưa thuốc hoặc hiệu chỉnh lại liều lượng trong các trường hợp bệnh nhân có những bất thường về sinh lý, bệnh lý.

Đối với ngành dược, các thông số này là những gợi ý tốt cho việc lựa chọn và cải tiến dạng bào chế để tạo được những dạng thuốc có các thông số dược động học mong muốn.

Chuyên đề này sẽ lần lượt giới thiệu 4 thông số dược động học cơ bản: cách tính toán và ý nghĩa trong lâm sàng.

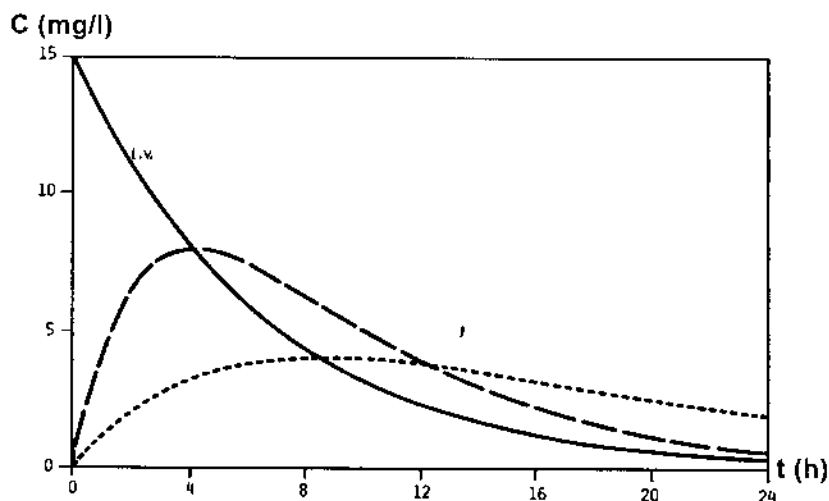
1. DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC- Area Under the Curve)

1.1. Khái niệm về diện tích dưới đường cong

Diện tích dưới đường cong (biểu diễn sự biến thiên của nồng độ thuốc trong máu theo thời gian) *biểu thị tượng trưng cho lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau một thời gian t* (hình 1.1.).

Đơn vị tính AUC là mg.h.L^{-1} hoặc $\mu\text{g.h.mL}^{-1}$

Nếu ta tạm chấp nhận tất cả lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính sẽ phát huy tác dụng được lý thì trị số AUC_0^∞ cho phép đánh giá được chất lượng của dạng bào chế

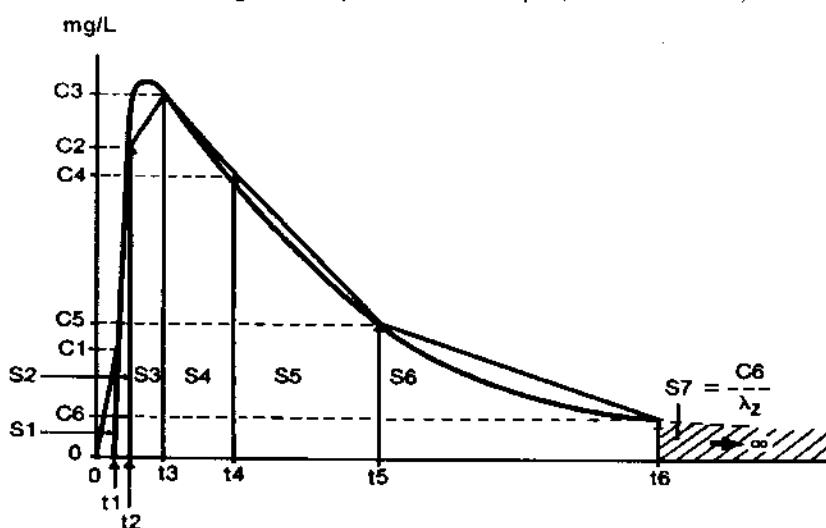


Hình 1.1. Sự biến đổi nồng độ thuốc theo thời gian

Ghi chú: ————— thuốc đưa theo đường tĩnh mạch
 - - - - - thuốc đưa theo đường uống hằng A
 thuốc đưa theo đường uống hằng B

1.2. Cách tính diện tích dưới đường cong theo phương pháp thực nghiệm

Để tính AUC, cách đơn giản nhất là cắt đường cong thực nghiệm thành nhiều phần nhỏ và tính AUC từ tổng các diện tích thu được (xem hình 1.2):



Hình 1.2. Cách tính diện tích dưới đường cong nồng độ – thời gian theo phương pháp thực nghiệm

Vậy:

$$AUC_0^{\infty} = S_1 + S_2 + S_3 + S_4 + S_5 + S_6 + S_7$$

Nhìn vào đồ thị, ta thấy:

$$S_1 \text{ là 1 tam giác: } S_1 = \frac{C_1 t_1}{2}$$

Các phần còn lại là những hình thang vuông:

$$S_{i+1} = \frac{(C_i + C_{i+1})(t_{i+1} - t_i)}{2}$$

Riêng S_7 là điểm ngoại suy vì t_6 là điểm cuối cùng xác định được nồng độ. Ta tính S_7 theo công thức sau:

$$S_7 = \frac{C_6}{\lambda_z}$$

Ở đây:

$$\lambda_z = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

(λ_z là độ dốc đường cong ở phần cuối đường biểu diễn)

Vậy:

$$AUC_0^{\infty} = \frac{C_1 t_1}{2} + \left(\sum \frac{(C_i + C_{i+1})(t_{i+1} - t_i)}{2} \right) + \frac{C_6}{\lambda_z}$$

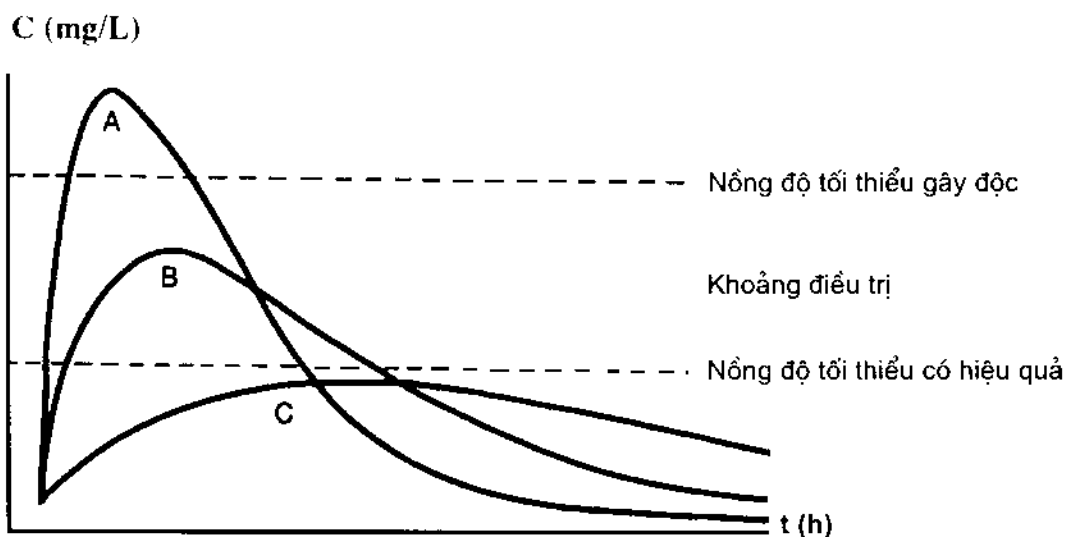
1.3. Ý nghĩa

1.3.1. Từ giá trị diện tích dưới đường cong ta có thể tính được sinh khả dụng (Bioavailability) của thuốc

Sinh khả dụng (SKD) là thông số biểu thị tỷ lệ thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng ($F\%$), tốc độ (T_{max}) và cường độ (C_{max}) thuốc thâm nhập được vào vòng tuần hoàn chung.

Như vậy, khi nói đến SKD ta đề cập đến 3 đại lượng: $F\%$, T_{max} và C_{max} .

Hai chế phẩm của cùng một hoạt chất, cùng liều dùng, cùng đường đưa thuốc được coi là tương đương sinh học (Bioequivalence) khi 3 đại lượng này giao động ở mức độ cho phép (thường trong khoảng từ 80 đến 125%); Tuy nhiên, quy định thường chỉ đối với AUC còn 2 đại lượng T_{max} và C_{max} không bắt buộc.



Hình 1.3. Đồ thị diễn biến nồng độ của ba chế phẩm A, B, C có cùng hoạt chất, cùng hàm lượng của ba hãng sản xuất

Từ hình 1.3 ta nhận thấy 3 chế phẩm A, B, C có thể có AUC bằng nhau nghĩa là lượng thuốc vào máu như nhau nhưng tốc độ và cường độ thâm nhập của thuốc vào vòng tuần hoàn không như nhau. Như vậy, với những chất có phạm vi điều trị hẹp, tương đương sinh học chỉ đạt được nếu cả 3 thông số: AUC, Cmax và Tmax bằng nhau (sai khác trong phạm vi cho phép).

1.3.2. Có 2 loại sinh khả dụng

– **Sinh khả dụng tuyệt đối:** là tỷ lệ giữa trị số AUC thu được khi đưa thuốc ngoài đường tĩnh mạch (thông thường là đường uống) so với trị số AUC đưa qua đường tĩnh mạch của cùng một thuốc.

$$F \% \text{ tuyệt đối} = \frac{AUC_{p.o}}{AUC_{i.v}} \times \frac{D_{i.v}}{D_{p.o}} \times 100$$

Nếu thuốc được đưa qua đường tĩnh mạch (I.V) thì $F = 1$. Còn nếu thuốc đưa ngoài đường tĩnh mạch thì luôn có một lượng nhất định bị tổn hao khi đi từ vị trí hấp thu vào máu hoặc bị mất hoạt tính khi qua gan, do đó F luôn < 1 .

Với những thuốc không thể dùng đường tĩnh mạch, người ta có thể sử dụng dạng thuốc lỏng (dung dịch, hỗn dịch uống) để so sánh.

Sinh khả dụng tuyệt đối của một thuốc uống đạt $> 50\%$ là có thể chấp nhận được. Khi $SKD > 80\%$ thì có thể coi khả năng thâm nhập của thuốc uống vào máu xấp xỉ đường tĩnh mạch còn nếu $SKD < 50\%$ thì dạng uống thường khó đạt yêu cầu điều trị khi bệnh nặng; những trường hợp này, liều uống thường phải lớn hơn liều tiêm rất nhiều.

– **Sinh khả dụng tương đối:** là tỷ lệ so sánh giữa 2 giá trị sinh khả dụng của cùng một hoạt chất, cùng một đường đưa thuốc, cùng một mức liều nhưng của 2 nhà sản xuất khác nhau hoặc của 2 dạng bào chế khác nhau.

$$F \text{ tương đối} = \frac{F \text{ của hãng A}}{F \text{ của hãng B}}$$

Vì khi so sánh, người ta dùng cùng một mức liều nên phương trình trên có thể viết như sau

$$F \% (A/B) = \frac{AUC_{\text{hãng A}}}{AUC_{\text{hãng B}}} \times 100$$

SKD tương đối thường được sử dụng nhằm so sánh thuốc của một nhà sản xuất nào đó với một thuốc đang lưu hành có uy tín trên thị trường (thường là dạng uống) hoặc của một dạng viên với thuốc uống dạng lỏng.

Giá trị sinh khả dụng (F) liên quan mật thiết đến độ hoà tan của chế phẩm (được đánh giá qua trắc nghiệm hoà tan).

2. THỂ TÍCH PHÂN BỐ (Vd, VD)

2.1. Khái niệm và định nghĩa về thể tích phân bố

Khả năng khuếch tán của một thuốc nào đó vào các tổ chức của cơ thể phụ thuộc vào 2 yếu tố:

- Hệ số phân bố lipid/nước của thuốc.
- Bản chất của tổ chức mà thuốc thâm nhập.

Ví dụ:

- Các thuốc gây mê thường có chỉ số lipid/nước cao nên thấm được vào tế bào thần kinh. Tác dụng gây mê càng mạnh khi chỉ số này càng cao. Cũng vì mối liên quan này nên lượng thuốc gây mê cần đưa cho những người béo phì thường cao hơn người bình thường có cùng cân nặng và quá trình hồi phục sau khi gây mê ở người béo phì cũng chậm hơn.
- Các thuốc có chỉ số lipid/nước thấp như theophyllin, gentamicin... khuếch tán tốt vào các tổ chức có nhiều nước; ở trẻ sơ sinh, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, tỷ lệ nước của cơ thể chiếm tới 70-75%, do đó thể tích phân bố của những loại thuốc này là rất lớn.

Ví dụ:

Vd của theophyllin ở trẻ sơ sinh là 1 L/kg trong khi đó ở trẻ 5 tuổi (tỷ lệ nước của toàn cơ thể chỉ còn 60%) là 0,48 L/kg.

Để biểu thị sự phân bố của thuốc trong cơ thể, người ta dùng thông số Vd:

$$Vd = \frac{\text{Tổng lượng thuốc đưa vào cơ thể (P)}}{\text{Nồng độ thuốc trong huyết tương (Cp)}} = \frac{D \times F}{Cp}$$

Đơn vị của Vd là L hoặc L/kg .

Định nghĩa

Thể tích phân bố (còn gọi là thể tích phân bố biểu kiến), biểu thị một thể tích cân phải có để toàn bộ lượng thuốc được đưa vào cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương.

Thể tích phân bố không biểu thị một thể tích sinh lý thực; thể tích này không có liên quan gì đến thể tích máu, huyết tương, huyết thanh hoặc phần nước của cơ thể.

Trị số Vd thường được tính sẵn và có thể sử dụng với những đối tượng không có những bất thường về sinh lý hoặc không có bệnh gan, thận trầm trọng.

2.2. Ý nghĩa

Từ thể tích phân bố cho trước, ta có thể tính được liều lượng thuốc cần đưa để đạt được một nồng độ Cp nào đó.

$$D = \frac{Vd \times Cp}{F}$$

Ở đây:

D: liều thuốc cần đưa (g, mg).

F : là sinh khả dụng của thuốc (%)

Cp: nồng độ thuốc trong huyết tương (g/L, mg/mL)

Ví dụ:

Thể tích phân bố của digoxin là 7 L/kg. Tính liều digoxin cần đưa theo đường tĩnh mạch để đạt được nồng độ điều trị trong máu là 1mcg/L.

Cách giải:

Vì trường hợp này thuốc đưa qua đường tĩnh mạch nên sinh khả dụng của thuốc (F) bằng 1.

Như vậy:

$$D = 7 \text{ L/kg} \times 1 \text{ mcg/L} \approx 7 \text{ mcg/kg}$$

3. ĐỘ THANH THẢI CỦA THUỐC (CLEARANCE - CL)

3.1. Định nghĩa

Độ thanh lọc hoặc độ thanh thải của thuốc (Clearance - Cl) biểu thị khả năng của một cơ quan nào đó của cơ thể (thường là gan và thận) lọc sạch thuốc ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua cơ quan đó thường được tính theo ml/ph hoặc l/h.

3.2. Những công thức tính độ thanh thải của thuốc ($Cl_{\text{Thuốc}}$)

3.2.1. Tính độ thanh thải của thuốc từ tốc độ thải trừ thuốc qua nước tiểu

Cũng như khi tính độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}), người ta tính tốc độ thải trừ thuốc ở dạng còn hoạt tính theo nước tiểu bằng cách thu gom nước tiểu sau khi dùng thuốc và định lượng nồng độ thuốc còn hoạt tính trong nước tiểu, từ đó tính ra $Cl_{\text{Thuốc}}$:

$$Cl_{\text{Thuốc}} = \frac{Cu \times Vu}{Cp}$$

Ở đây:

- $Cl_{\text{Thuốc}}$: là độ thanh lọc thuốc (mL/ph)
- Cu: nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong nước tiểu (mg/mL)
- Vu: thể tích nước tiểu trong 1 phút (mL/ph)
- Cp: nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong huyết tương (mg/mL)
(thường Cp được đo ở trạng thái thuốc đạt cân bằng - C_{ss}).

(Cu x Vu) chính là tốc độ bài xuất của thuốc, do đó công thức trên còn được viết dưới dạng:

$$Cl_{\text{Thuốc}} = \frac{U_{el}}{Cp}$$

Ở đây:

- U_{el} : tốc độ bài xuất của thuốc qua gan và/hoặc thận (mg/ph)
(el. = elimination - bài xuất)
- Cp: nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/mL)

* Chú ý:

Nếu một thuốc có hệ số phân bố vào hồng cầu cao (thí dụ các thuốc chống sốt rét), thì công thức tính clearance sẽ là:

$$Cl_{\text{Thuốc}} = \frac{U_{el}}{C_b}$$

Ở đây: C_h là nồng độ thuốc trong máu toàn phần ($C_{máu}$)

Đơn vị tính độ thanh thải của thuốc ($Cl_{Thuốc}$) có thể là mL/ph hoặc mL/ph/kg, biểu thị số mililit huyết tương được gan hoặc thận lọc sạch thuốc trong thời gian 1 phút.

Trị số $Cl_{Thuốc}$ thực chất cũng chỉ là một trị số ảo, có tính lý thuyết vì sự tuần hoàn của máu qua các cơ quan là hồi lưu, lặp đi lặp lại liên tục và thực tế thuốc chỉ được lọc sạch hoàn toàn ra khỏi huyết tương sau một khoảng thời gian $7 \times t_{1/2}$ (xem " thời gian bán thải ").

Tuy nhiên, cách tính này khó thực hiện vì việc gom mẫu nước tiểu trong nhiều giờ rất phức tạp.

3.2.2. Tính từ liều lượng và diện tích dưới đường cong

$$Cl_{Thuốc} = \frac{F \times D}{AUC}$$

Ở đây:

- F: là sinh khả dụng
- D: là liều dùng
- AUC: là diện tích dưới đường cong

Hệ số thanh thải trong các bảng có sẵn với mỗi loại thuốc thường là $Cl_{toàn phần}$, biểu thị khả năng loại bỏ thuốc ra khỏi huyết thanh, huyết tương của tất cả các cơ quan bài xuất trong cơ thể như gan, thận, phổi, da, nước bọt, tuyến tiết... Tuy nhiên, chỉ có 2 cơ quan gan và thận là có khả năng lọc thuốc mạnh nhất, còn lượng thuốc được bài xuất qua các cơ quan còn lại rất nhỏ, và ít có ý nghĩa. Vì vậy:

$$\begin{aligned} Cl_{toàn phần} &= Cl_{thận} + Cl_{gan} + Cl_{cơ\ quan\ khác} \\ &\approx Cl_{thận} + Cl_{gan} \end{aligned}$$

Ví dụ:

– Theophyllin có $Cl_{toàn phần} = 0,65$ ml/ph/kg. Được biết theophyllin là thuốc được chuyển hoá 90% ở gan, có nghĩa là: $Cl_{gan} \approx 0,59$ ml/ph/kg.

Nếu tính cho một người có trọng lượng 50kg thì $Cl_{gan} \approx 0,60$ ml/ph/kg $\times 50$ kg = 30ml/ph có nghĩa là cứ sau một khoảng thời gian 1 phút, sẽ có 30ml huyết tương được gan lọc sạch khỏi theophyllin.

– Cephalixin có $Cl_{toàn phần} = 300$ ml/ph, chất này ít bị chuyển hoá ở gan mà chủ yếu bài xuất qua thận tới 91%, trường hợp này, $Cl_{thận}$ rất quan trọng với cephalixin: $Cl_{thận} = 300$ ml/ph $\times 0,91 = 273$ ml/ph.

Như vậy, trong trường hợp bệnh nhân có những tổn thương nặng về chức năng thận thì khả năng bài xuất cephalixin bị giảm rõ rệt và nguy cơ quá liều sẽ cao, trái lại với theophyllin thì sự tổn thương thận ít có nguy cơ gây độc vì thực chất chỉ có một lượng rất nhỏ theophyllin được loại bỏ theo đường này.

– Propranolol cũng là một thuốc được lọc sạch chủ yếu ở gan ($\approx 100\%$), trị số $Cl = 840\text{ml/ph}$ trong trường hợp này được coi như Cl_{gan} .

3.3. Ý nghĩa

– Trong phạm vi liều điều trị, khi mức liều chưa đủ gây bão hoà hệ bài xuất thuốc thì clearance là một trị số hằng định nghĩa là cứ sau một khoảng thời gian nhất định lại có một tỷ lệ hằng định của thuốc được lọc sạch khỏi huyết tương, "Tốc độ bài xuất thay đổi tỷ lệ thuận với sự thay đổi của nồng độ thuốc trong huyết tương theo quá trình động học bậc 1".

Trái lại, nếu liều dùng quá lớn và cơ chế thanh lọc thuốc bị bão hoà thì quá trình bài xuất thuốc sẽ tuân theo quá trình động học bậc 0 nghĩa là sau một khoảng thời gian nhất định có một lượng thuốc cố định bị loại khỏi huyết tương. Trong trường hợp này, clearance không hằng định nữa mà sẽ dao động.

– Từ trị số Cl và nồng độ thuốc đo được trong huyết tương, ta có thể tính được tốc độ bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể (v):

$$U_{el} = Cl \times C_p \quad (\text{mg/ph})$$

Trong đó:

C_p : là nồng độ thuốc trong huyết tương.

Cl : là độ thanh thải được xác định theo mức C_p ở trạng thái ổn định, nghĩa là khi quá trình hấp thu thuốc đã hoàn thành. Lúc này $C_p = C_{ss}$ ($C_{\text{steady-State}}$ là C ở trạng thái cân bằng).

Nếu dùng thuốc theo cách truyền tĩnh mạch liên tục thì ta có thể lấy máu ở thời điểm sau khi truyền xong.

Nếu thuốc được dùng theo đường uống, tiêm bắp hoặc truyền gián đoạn thì C_{ss} chỉ có thể đạt được sau khoảng $(5 \times t_{1/2})$.

– Từ trị số Cl và nồng độ thuốc đo được trong huyết tương, ta có thể tính được tốc độ truyền:

Để duy trì nồng độ thuốc hằng định khi điều trị, tốc độ truyền phải bằng tốc độ thải trừ, như vậy:

$$U_{el} - U_{inf} = Cl \cdot C_{ss}$$

Đơn vị của U (U_{el} , U_{inf}) là mg/phút khi truyền liên tục.

Trị số thanh thải Cl của các thuốc được cho sẵn trong các sách chuyên khảo, C_{ss} là nồng độ cân duy trì (nồng độ mong muốn).

4. THỜI GIAN BÁN THẢI ($T_{1/2}$)

4.1. Định nghĩa

Khái niệm $t_{1/2}$ (half-life) được biểu thị theo 2 nghĩa:

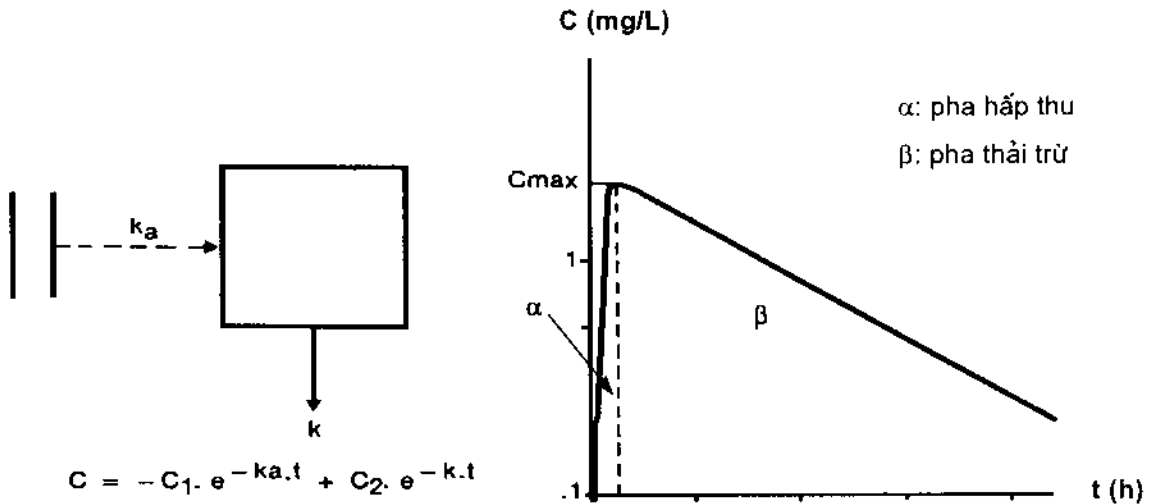
– $T_{1/2} \propto$ hay $t_{1/2}$ hấp thu là thời gian cần thiết để một nửa lượng thuốc đã uống vào được vòng tuần hoàn.

Nếu thuốc được đưa qua đường tĩnh mạch hoặc đường tiêm bắp thì pha này không có hoặc không đáng kể, như vậy không có $t_{1/2} \alpha$.

– $T_{1/2} \beta$ hay $t_{1/2}$ bài xuất là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa.

$T_{1/2} \beta$ còn gọi là thời gian bán thải hay nửa đời thải trừ.

Trong thực hành điều trị, người ta sử dụng $t_{1/2}$ này. (hình 1.4)



Hình 1.4. Mô hình biểu diễn quá trình di chuyển của thuốc từ vị trí hấp thu vào cơ thể (mẫu 1 ngăn) và sự biến đổi nồng độ thuốc trong máu khi đưa thuốc ngoài đường tĩnh mạch

4.2. Cách tính thời gian bán thải

4.2.1. Tính từ hằng số tốc độ thải trừ (K_{el})

Với một thuốc phân bố theo mô hình được động học 1 ngăn, quá trình thải trừ tuân theo được động học bậc 1 (dạng đơn giản nhất).

– **Bước 1:** Tính hằng số tốc độ thải trừ (K_{el} , el. là elimination)

Trong trường hợp này, K_{el} chính là độ dốc của đường biểu diễn quá trình thải trừ thuốc, có nghĩa là:

$$K = \text{tg}\beta = \frac{\ln C_i - \ln C_{i+1}}{t_{i+1} - t_i}$$

Ở đây:

C_i là nồng độ thuốc trong huyết tương tại thời điểm i nào đó (t_i)

C_{i+1} là nồng độ thuốc trong huyết tương tại thời điểm t_{i+1}

K_{el} có thể tính dễ dàng từ đồ thị bán logarit biểu diễn nồng độ thuốc trong máu theo thời gian.

– **Bước 2:** Tính $t_{1/2}$

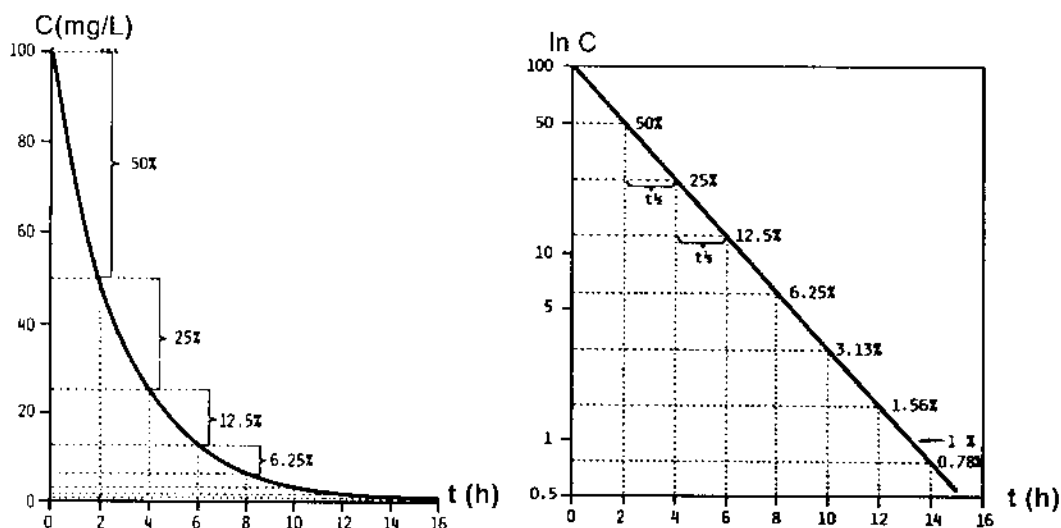
Khi nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa, $\ln C_i - \ln C_{i+1} = \ln 2 = 0,693$.

Thời gian để C_i còn một nửa chính là $t_{1/2}$, như vậy:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}$$

4.2.2. Tính trực tiếp từ đồ thị

Dựa vào đồ thị bán logarit ($\ln C - t$) là cách đơn giản nhất (hình 1.5): Từ 2 mức nồng độ 100 và 50, ta có 2 giá trị t tương ứng là $t = 0$ và $t = 2$; như vậy $t_{1/2} = 2$. Ta cũng có thể tính từ 2 mức nồng độ khác: 50 và 25, sự chênh lệch về thời gian sẽ là $t_{50} = 2$ và $t_{25} = 4$, như vậy $t_{1/2}$ cũng bằng 2. Từ đó cho thấy trị số $t_{1/2}$ không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong máu.



Hình 1.5. Đường cong biến đổi nồng độ thuốc theo thời gian khi đưa qua đường tĩnh mạch (I.V)

4.3. Ý nghĩa của trị số $t_{1/2}$

4.3.1. Liên quan giữa thời gian bán thải và lượng thuốc được thải trừ

- Quy tắc $5 \times t_{1/2}$: Từ thời điểm $5 \times t_{1/2}$ trở đi, lượng thuốc trong máu hầu như không thay đổi nữa vì lượng thuốc tại các tổ chức đã bão hòa, lượng thuốc thâm nhập vào tổ chức bằng lượng thuốc được thải trừ, người ta gọi thời điểm này là *thời điểm thuốc đạt trạng thái cân bằng*.

Bảng 1.1. Liên quan giữa $t_{1/2}$ và lượng thuốc được thải trừ

Số lần $t_{1/2}$	Lượng thuốc được thải trừ (%)
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

– Quy tắc $7 \times t_{1/2}$: Thuốc được coi là bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau $7 \times t_{1/2}$ vì lúc này nồng độ thuốc trong máu chỉ còn chưa đầy 1% so với nồng độ ban đầu. Để thay thuốc, người ta phải chờ ít nhất là $7 \times t_{1/2}$ để tránh hiện tượng tích lũy.

4.3.2. Liên quan giữa thời gian bán thải và khoảng cách đưa thuốc vào:

$$\tau = \frac{\ln \frac{C_0}{C_1}}{0,693} \times t_{1/2} \quad (\text{h})$$

Trong đó:

τ là khoảng cách đưa thuốc, có nghĩa là thời gian cần thiết sao cho nồng độ thuốc giảm từ mức đã có (C_0) đến trị số mong muốn (C_1).

4.3.3. Liên quan giữa thời gian bán thải và độ thanh thải, thể tích phân bố

Sự liên quan giữa thời gian bán thải và độ thanh thải, thể tích phân bố được thể hiện qua công thức:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{Cl}$$

Ở những đối tượng bất thường về sinh lý và bệnh lý, sự thay đổi độ thanh thải là nguyên nhân kéo dài thời gian bán thải và do đó, vấn đề hiệu chỉnh khoảng cách đưa thuốc là bắt buộc.

5. KẾT LUẬN

Nắm vững các thông số dược động học giúp cho dược sĩ lâm sàng có đủ khả năng tư vấn cho thầy thuốc trong việc chọn lựa thuốc phù hợp với cá thể người bệnh và nâng cao được khả năng sử dụng thuốc một cách an toàn và hiệu quả.

Các kiến thức trong chương này sẽ giúp cho các dược sĩ hiểu được các thông tin về dược động học trình bày trong các tài liệu về thuốc: các đơn hướng dẫn, Dược thư Quốc gia, Vidal, Martindal... hoặc khi đọc các bài báo nghiên cứu về thuốc. Đây cũng là kiến thức cơ bản cho các dược sĩ khi nghiên cứu thuốc mới, đánh giá thuốc hoặc đánh giá tương đương sinh học. Các kiến thức chuyên sâu về lĩnh vực này sẽ được học ở bậc cao học chuyên ngành Dược lâm sàng.

Chương 2

SỰ BIẾN ĐỔI CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC LIÊN QUAN ĐẾN THAY ĐỔI CHỨC NĂNG GAN- THẬN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được sự biến đổi của 4 thông số DDH cơ bản (AUC , V_d , Cl và $t_{1/2}$) ở bệnh nhân suy gan
2. Trình bày được sự biến đổi của 4 thông số DDH cơ bản (AUC , V_d , Cl và $t_{1/2}$) ở bệnh nhân suy thận
3. Nêu được 3 quan điểm về kê đơn cho bệnh nhân suy gan.
4. Liệt kê được các bước cần làm khi hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

NỘI DUNG

Các chỉ số dược động học công bố trong các tài liệu về thuốc là những giá trị thu được từ các thử nghiệm trên người tình nguyện khỏe mạnh. Ở những đối tượng có những bất thường về chức năng của 2 cơ quan chính đảm nhận thải trừ thuốc là gan và thận, số phận của thuốc trong cơ thể bị thay đổi đáng kể, do đó không thể sử dụng mức liều hoặc nhịp đưa thuốc như khi điều trị cho bệnh nhân không tổn thương gan, thận. Nhiệm vụ của người dược sĩ lâm sàng trong trường hợp này là nắm được những đặc điểm về dược động học của thuốc trong những trường hợp bất thường để tư vấn cho bác sĩ trong việc hiệu chỉnh liều và lựa chọn thuốc.

1. SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN

Suy giảm chức năng gan là hậu quả của nhiều trạng thái bệnh lý khác nhau như viêm gan do siêu vi khuẩn, do vi khuẩn, do rượu, xơ gan...

Những biến đổi ở gan làm giảm khả năng hoạt động của gan về nhiều mặt, trong đó đáng kể nhất là:

- Sự thay đổi khả năng chuyển hóa các chất.
- Sự rối loạn khả năng bài tiết mật.
- Sự giảm khả năng tạo protein và các chất có hoạt tính sinh lý khác...

Những biến đổi này liên quan chặt chẽ đến trạng thái bệnh lý của gan (bảng 2.1).

Bảng 2.1. Những biến đổi của gan liên quan đến trạng thái bệnh lý

Bệnh gan	Lưu lượng máu qua gan	Khối lượng gan	Chức năng tế bào gan
Xơ gan:			
- Vừa	↓	↔ hoặc ↑	↔
- Nặng	↓↓↓	↓	↓
Viêm gan:			
- Virus	↔ hoặc ↑	↔ hoặc ↓	↓
- Rượu	↔ hoặc ↓	↔ hoặc ↓	↓

Sau đây là những biến đổi của các thông số dược động học qua từng giai đoạn:

1.1. Sinh khả dụng (F%)

Sinh khả dụng của các thuốc bị chuyển hoá mạnh qua gan lần đầu bị thay đổi do 2 yếu tố:

- Sự giảm sút dòng máu qua gan.
- Sự giảm sút khả năng chuyển hoá thuốc tại gan.

Hai yếu tố này làm giảm tỷ lệ thuốc bị phá hủy khi qua vòng tuần hoàn đầu (1st pass) dẫn đến sự tăng sinh khả dụng của những thuốc chịu sự khử hoạt mạnh khi qua vòng tuần hoàn đầu, thí dụ: propranolol, morphin, nitroglycerin... làm tăng nguy cơ quá liều. Nguy cơ quá liều tăng nếu gặp thêm tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hoá với một thuốc gây kìm hãm cytochrom P450.

1.2. Thể tích phân bố (Vd)

Hậu quả của việc giảm tổng hợp protein tại gan, trong đó có albumin và globulin - những hợp phần liên kết thuốc, sẽ làm tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do dẫn đến tăng thể tích phân bố của những thuốc có tỷ lệ liên kết với protein cao.

Thể tích nước ở dịch ngoại bào cũng tăng nếu có ứ trệ tuần hoàn ở tĩnh mạch cửa (đặc biệt trong xơ gan), điều này dẫn đến tăng thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong nước.

Như vậy nói chung Vd của nhiều thuốc sẽ tăng ở bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên ảnh hưởng tới điều trị chỉ xảy ra ở bệnh nhân xơ gan nặng.

1.3. Độ thanh thải qua gan (Clearance hepatic - Cl_H)

1.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng tới độ thanh thải qua gan

- Lượng thuốc chuyển qua gan sau từng đơn vị thời gian, có nghĩa là phụ thuộc vào lưu lượng máu qua gan.
- Tỷ lệ liên kết protein của thuốc vì chỉ có những thuốc ở dạng tự do mới bị gan phá hủy.
- Hoạt tính của enzym gan (được đo bởi clearance nội tại).

Các thông số này liên hệ với nhau trong công thức:

$$Cl_H = Q_H \cdot \left(\frac{fu \cdot Cl_i}{Q_H + fu \cdot Cl_i} \right) = Q_H \cdot E_H$$

Ở đây:

Cl_H : Độ thanh thải gan

fu : Tỷ lệ thuốc ở dạng tự do ($u = \text{unbound}$)

Cl_i : Độ thanh thải nội tại

(đánh giá hoạt tính của enzym gan, $i = \text{intrinsic}$)

Q_H : Lưu lượng dòng máu qua gan ($H = \text{hepatic}$)

E_H : Hệ số chiết xuất của thuốc tại gan.

Bảng 2.2. Sẽ cho ta thấy được sự biến đổi của các thông số dược động học phụ thuộc vào trạng thái bệnh lý của gan:

Bảng 2.2. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan đến các thông số ĐDH

Biến đổi tại gan		Thông số ĐDH bị ảnh hưởng	
Q_H	$\leftrightarrow, \uparrow, \downarrow$	Cl_H	$\leftrightarrow, \uparrow, \downarrow$
Enzym gan	$\downarrow$	Cl_H	$\downarrow$ (đặc biệt với thuốc có $E_H < 0,3$)
Albumin	$\downarrow$	Cl_H	$\uparrow$ ($E_H < 0,3 \uparrow \uparrow$)
và/ hoặc:			
α - glycoprotein	$\downarrow$	V_d	$\uparrow$
Bài tiết mật	$\downarrow$	Cl_H	$\downarrow$ (với thuốc bài xuất nhiều qua mật)

- Hình ảnh chung nhất có thể thấy là chức năng tế bào gan giảm, dẫn tới:
 - + Giảm khả năng chuyển hoá thuốc.
 - + Giảm sản xuất protein
 - + Giảm khả năng sản xuất và bài tiết mật.
- Sự tổn thương chức năng gan ảnh hưởng rõ nhất đến sự bài xuất thuốc qua gan. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng nhiều hay ít phụ thuộc vào hệ số chiết xuất của thuốc qua gan (E_H):
 - + Những thuốc có $E_H > 0,7$ thì $Cl_H \approx Q_H$ có nghĩa là clearance gan phụ thuộc chủ yếu vào lưu lượng dòng máu qua gan. Tỷ lệ liên kết của thuốc với protein cũng như hoạt tính của men phá huỷ thuốc ở gan ít ảnh hưởng đến khả năng lọc sạch thuốc của gan.
 - + Những thuốc có $E_H < 0,3$ thì $Cl \approx (fu \cdot Cl_i)$ có nghĩa là clearance gan dao động phụ thuộc vào tỷ lệ liên kết của thuốc với protein và hoạt tính của enzym chuyển hoá thuốc của gan.

Như vậy, những thuốc có hệ số chiết xuất nhỏ ($E_H < 0,3$) nhạy cảm với các hiện tượng cảm ứng hoặc ức chế enzyme gan hơn các thuốc có hệ số chiết xuất lớn ($E_H > 0,7$).

Những thuốc loại này ($E_H < 0,3$) ít chịu ảnh hưởng của vòng tuần hoàn đầu qua gan (first - pass).

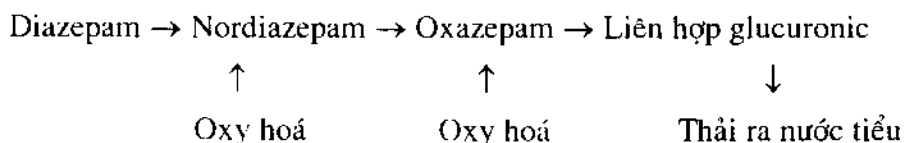
Bảng 2.3. Hệ số chiết xuất qua gan (E_H) của một số thuốc

$E_H < 0,3$	$E_H = 0,3 - 0,7$	$E_H > 0,7$
Diazepam	Aspirin	Alprenolol
Isoniazid	Quinidin	Labetalol
Phenobarbital	Codein	Lidocain
Phenylbutazon	Nortriptilin	Metoprolol
Phenytoin	Desipramin	Morphin
Procainamid		Nitroglycerin
Salicylat		Pentazocin
Theophylin		Pethidin
Tolbutamid		Propranolol
Valproat		Propoxyphen
Warfarin		Verapamil

(Theo Ronland M và Tozer T. 1980)

1.3.2. Độ thanh thải qua gan còn phụ thuộc vào kiểu chuyển hoá của thuốc

Ví dụ về chuyển hoá của các chất là dẫn chất benzodiazepin cho ta thấy rõ điều này:



Tổn thương gan ảnh hưởng nhiều đến quá trình oxy hoá (tới enzyme monooxygenase) hơn là quá trình liên hợp (thông qua enzyme glucuronosyltransferase), do đó Cl_H của hai loại thuốc này thay đổi không giống nhau (bảng 2.4)

Bảng 2.4. Ảnh hưởng của bệnh viêm gan tới độ thanh thải

Thuốc	Độ thanh thải (ml/ ph)	
	Của nhóm chứng	Của nhóm viêm gan
Oxazepam	112 ± 47	137 ± 21
Diazepam	15,1 ± 1,8	9,8 ± 1,8

(Theo Klotz. U. và Cs. 1980)

1.4. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$)

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl_T}$$

Như vậy, sự biến đổi $t_{1/2}$ phụ thuộc vào V_d và Cl_T .

Trong phần 1.2, ta thấy V_d nói chung tăng ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sự biến đổi của Cl_H (như đã trình bày ở phần trên), rất khó đoán trước vì phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Tuy nhiên, trong đa số trường hợp Cl_H bị giảm.

Do đó, $t_{1/2}$ thường tăng (bảng 2.4)

Bảng 2.5. Sự biến đổi một số thông số dược động học ở bệnh nhân xơ gan

Thuốc	Vd (L)		Cl (mL/ph)		$t_{1/2}$ (giờ)	
	Bình thường	Xơ gan	Bình thường	Xơ gan	Bình thường	Xơ gan
$E > 0,7$	290	380	860	580	4,0	11,2
Propranolol	296	481	1571	545	2,8	13,0
Verapamil						
$E < 0,3$	9	12	142	120	1,2	2,1
Furosemid	0,48	0,56**	63	19**	6,0	28,8
Theophylin						

Ghi chú: * Đơn vị là l/kg

** Đơn vị là ml/h/kg

(Theo Willians RL và Manelok RD. 1980)

2. SUY GIẢM CHỨC NĂNG THẬN

Sự suy giảm chức năng thận ảnh hưởng đến cả 4 quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ thuốc, trong đó sự giảm sút thải trừ là quan trọng nhất.

2.1. Sinh khả dụng (F%)

Do tổn thương thận, tuần hoàn máu bị ứ trệ và cơ thể bị phù. Trạng thái bệnh lý này ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc dùng theo đường tiêm bắp và tiêm dưới da. Với thuốc đưa theo đường uống, tổn thương chức năng thận, ngược lại có thể làm tăng sinh khả dụng của những thuốc có hệ số chiết xuất ở gan cao, chịu sự khử hoạt mạnh ở vòng tuần hoàn đầu (first-pass) như propranolol, verapamil, các hormon... Hậu quả là do bão hoà khả năng phá huỷ thuốc của gan, do nồng độ thuốc trong máu tăng cao và do ứ trệ tuần hoàn, trong đó có tuần hoàn gan - ruột chứ không phải do tăng hấp thu của thuốc.

2.2. Thể tích phân bố (Vd)

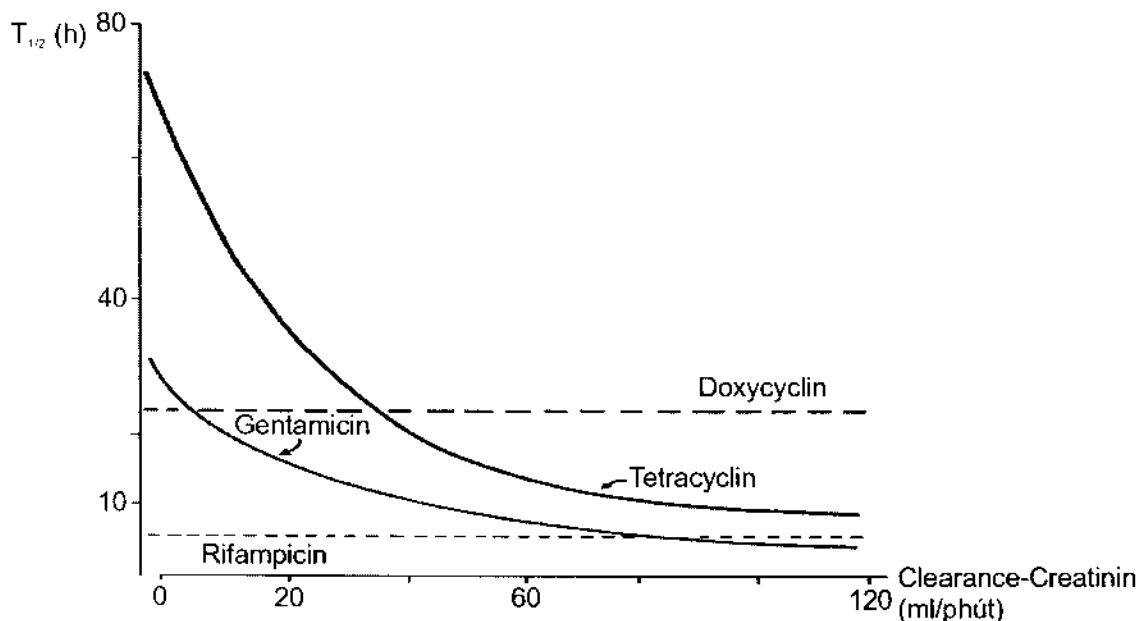
Một số tổn thương bệnh lý ở thận gây giảm lượng albumin trong huyết thanh, thay đổi cấu trúc một số protein của huyết tương. Ngoài ra, một số chất nội sinh như urê, creatinin, các acid béo... bị ứ trệ cũng là nguyên nhân cạnh tranh với thuốc trong liên kết với protein của huyết tương, làm tăng nồng độ thuốc tự do.

Sự tăng thể tích chất lỏng ở ngoại bào cộng với tăng nồng độ thuốc tự do dẫn đến tăng thể tích phân bố (Vd) của nhiều thuốc.

Tuy nhiên, quy luật này không đúng với mọi loại thuốc và trong một số trường hợp suy thận lại thấy giảm thể tích phân bố.

2.3. Độ thanh thải qua thận (Clearance renal - Cl_R)

Tổn thương thận rất ít ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc tại gan. Sự ứ trệ các chất chuyển hoá khi suy thận có thể dẫn tới việc tăng bài xuất qua mật các dạng liên hợp với acid glucuronic của những thuốc được bài xuất nhiều ở dạng này như oxazepam, diflunisal... Các chất chuyển hoá qua gan được bài xuất vào mật rồi đổ vào ruột, sau đó một phần được thải ra ngoài theo phân, một phần được enzym glucuronidase của ruột thủy phân, giải phóng thuốc trở lại dạng tự do và tái hấp thu trở lại từ ruột vào máu. Quá trình này ảnh hưởng đến độ thanh thải thuốc qua thận mà hậu quả là giảm Cl_R .



Hình 2.1. Sự thay đổi thời gian bán thải theo độ thanh thải creatinin
(Theo Fabre J. Balant.L. 1976)

2.4. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$)

Các thuốc bài xuất qua thận trên 50% ở dạng còn hoạt tính có $t_{1/2}$ tăng rõ rệt khi sức lọc của cầu thận < 30ml/ph. Trái lại, những thuốc bị chuyển hoá gần như 100% ở gan lại có $t_{1/2}$ không đổi khi thiếu năng thận (hình 2.1).

Từ kết quả này, có ý kiến cho rằng trong trường hợp suy thận, nên chọn những thuốc được chuyển hoá ở gan để giảm bớt độc tính. Những thuốc bài xuất gần như 100% ở dạng còn hoạt tính qua thận như gentamicin, tetracyclin... bắt buộc phải hiệu chỉnh lại liều ở bệnh nhân suy thận.

3. HIỆU CHỈNH LIỀU KHI SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN - THẬN

3.1. Ở bệnh nhân suy gan

Không có một thông số dược động học nào cho phép đánh giá chính xác tình trạng và mức độ tổn thương gan giống như thông số clearance - creatinin đối với thận, do đó vấn đề hiệu chỉnh liều theo trạng thái bệnh lý của gan khó thực hiện. Các nhà điều trị thống nhất một số quan điểm về kê đơn cho bệnh nhân có bệnh gan như sau:

- Nên chọn những thuốc bài xuất chủ yếu qua thận hoặc những thuốc bài xuất qua gan dưới dạng liên hợp glucuronic.
- Tránh kê đơn những thuốc:
 - + Bị khử hoạt mạnh ở vòng tuần hoàn đầu (first-pass).
 - + Có tỷ lệ liên kết protein cao.
- Giảm liều những thuốc bị chuyển hóa ở gan bằng con đường oxy-hóa qua cytochrom P₄₅₀. Cách hiệu chỉnh cụ thể trong trường hợp này tùy thuộc trạng thái lâm sàng ở bệnh nhân (vàng da, cổ trướng, gan to...) và mức liều sẽ do nhà bào chế khuyến cáo.

3.2. Ở bệnh nhân suy thận

Hậu quả của suy thận là giảm bài xuất thuốc, gây tăng kéo dài nồng độ thuốc trong máu, dẫn đến quá liều hoặc ngộ độc khi điều trị bằng những thuốc có độc tính cao trên thận.

Xử lý những trường hợp này có thể theo 2 phương án:

- Giảm liều điều trị so với bình thường.
- Nới rộng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc.

Trong phần này chúng tôi chỉ xin trình bày những nguyên tắc cơ bản nhất. Để nắm vững hơn về vấn đề này, xin tham khảo thêm ở tài liệu chuyên khảo về dược động học lâm sàng.

Các bước tiến hành

Đánh giá mức độ suy thận qua trị số Clearance-creatinin (C_{cr}).

Khả năng lọc của thận được đánh giá qua C_{cr}

Đối với người bình thường, trị số này là 80 - 120 ml/ph. Clearance-creatinin giảm ở bệnh nhân suy thận.

Mức độ suy thận được đánh giá qua hệ số R_F :

$$R_F = \frac{C_{\text{clr-st.}}}{C_{\text{clr-bt.}}}$$

Ở đây:

$C_{\text{clr-st}}$ là clearance - creatinin ở bệnh nhân suy thận

$C_{\text{clr-bt}}$ là clearance - creatinin ở người có chức năng thận bình thường

Như vậy, để đánh giá mức độ suy thận, người ta phải tiến hành đo Clearance-creatinin ở người suy thận ($C_{\text{clr-st}}$) thông qua xét nghiệm mức creatinin trong huyết tương và tính $C_{\text{clr-st}}$ từ công thức Cockcroft & Gault (xem chương 3).

Trị số $C_{\text{clr-bt}}$ đã biết là 80 - 120 mL/ph, có thể lấy trung bình là 100.

Đánh giá mức độ giảm bài xuất thuốc ở người suy thận so với người bình thường:

Tính hệ số Q:

$$Q = \frac{1}{1 - f_e (1 - R_F)}$$

Ở đây:

- Q là hệ số hiệu chỉnh cho bệnh nhân có suy giảm chức năng thận.
- f_e là tỷ lệ thuốc được bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính (được biết từ đặc tính dược động học của thuốc ở người có chức năng thận bình thường).
- R_F là tỷ lệ suy giảm của chức năng thận (như vừa nêu ở trên).

Như vậy thực ra chúng ta chỉ hiệu chỉnh lại liều của phần thuốc thải trừ ở dạng còn hoạt tính qua thận. Phần thuốc bài xuất qua gan không tính được vì không có một thông số nào cho biết chức năng bài xuất thuốc qua gan sẽ giảm bao nhiêu trong trường hợp chức năng gan bị suy giảm. Đây cũng là lý do tại sao khi chức năng gan bị suy giảm, người ta khuyên nên chọn các thuốc không bị chuyển hóa qua gan mà bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính.

Cách hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận sau khi đã có hệ số Q

Có 3 cách hiệu chỉnh:

1/ Giữ nguyên khoảng cách đưa thuốc và giảm liều:

$$D_{\text{st}} = \frac{D_{\text{bt}}}{Q}$$

2/ Giữ nguyên liều nhưng nới rộng khoảng cách đưa thuốc:

$$\tau_{\text{st.}} = \tau \times Q$$

Ở đây:

- τ là khoảng cách đưa thuốc
- D là liều dùng

3/ Vừa giảm liều, vừa nới rộng khoảng cách đưa thuốc:

Nhiều trường hợp, nếu dùng hệ số Q để giảm liều thì liều mới không bao giờ đáp ứng được nồng độ thuốc trong huyết tương ở mức điều trị. Nếu giữ nguyên liều thì tại thời điểm ngay sau khi đưa thuốc, nồng độ lại quá cao nhưng sau đó do khoảng cách quá dài nên giai đoạn thuốc có nồng độ ở dưới mức điều trị cũng kéo dài, do đó hiệu quả điều trị thấp. Những trường hợp này, ta có thể chọn một hệ số Q khác trung gian và dùng kết hợp cả 2 phương pháp: vừa giảm liều vừa nới rộng khoảng cách.

Ví dụ:

Một bệnh nhân suy thận có hệ số Q tính được là 4. Khi dùng $Q = 4$ ta gặp phải 2 nhược điểm như vừa nêu. Căn cứ vào kinh nghiệm điều trị, bác sĩ đã lựa chọn hệ số Q là 2 và dùng cả 2 phương pháp:

- Giảm liều theo $Q = 2$
- và
- Nới rộng khoảng cách cũng với $Q = 2$.

Như vậy, xu hướng chung vẫn nên tập trung theo dõi đáp ứng lâm sàng và giám sát nồng độ thuốc trong máu để điều chỉnh liều. Đáng tiếc là hiện tại ở nước ta chưa đo được nồng độ thuốc trong máu nên việc hiệu chỉnh liều sẽ khó khăn và căn cứ chủ yếu vào kinh nghiệm của bác sĩ điều trị.

Tuy nhiên, trong thực tế mức liều cho bệnh nhân suy thận thường được nhà bào chế tính sẵn và ghi rõ trong bản hướng dẫn sử dụng thuốc. Ví dụ lấy từ bản hướng dẫn sử dụng ceftazidim sẽ làm rõ điều này:

Liều khởi đầu là 1 g, sau đó các liều kế tiếp thay đổi tùy thuộc vào độ thanh thải creatinin như trình bày trong bảng 2.6 sau đây:

Bảng 2.6. Hiệu chỉnh liều Ceftazidim

Clearance - creatinin (mL/ ph)	Liều	Khoảng cách đưa thuốc
50 - 31	1 g	cách 12h một lần
30 - 16	1 g	cách 24h một lần
15 - 6	500 mg	cách 24h một lần
< 5	500 mg	cách 48h một lần

(Trích từ Dược thư Quốc gia Việt Nam 2002, trang 263)

Chú ý:

* Nếu bệnh nhân bị suy thận nặng phải thẩm tích máu hoặc thẩm phân phúc mạc thì quá trình hiệu chỉnh liều còn phụ thuộc vào khả năng thuốc bị loại qua những đường này.

Công thức hiệu chỉnh liều cho những trường hợp này thường có sẵn trong các bản hướng dẫn sử dụng thuốc do nhà sản xuất cung cấp.

* Hiện tại chúng ta có Dược thư Quốc gia Việt Nam 2002, trong đó với những thuốc có khả năng gây độc cho thận và quá trình đào thải thuốc phụ thuộc nhiều vào chức năng thận, thường có sẵn những bảng để hiệu chỉnh lại liều theo trị số clearance - creatinin hoặc theo mức creatinin - huyết tương.

Sau đây là một ví dụ về việc sử dụng creatinin - huyết tương để hiệu chỉnh liều mà không cần tính ra clearance - creatinin:

Bảng 2.7. Hiệu chỉnh liều Cefuroxim khi suy thận theo mức creatinin trong huyết tương

Creatinin-HT (mg %)	Trẻ sơ sinh và trẻ em		Người lớn
	Liều tối thiểu	Liều tối đa	Liều tối đa
< 25	30mg/kg/ngày chia 4 lần	60mg/kg/ngày chia 4 lần	750 - 1500mg × 3 lần/ngày
25 → 60	15mg/kg/ngày	30mg/kg/ngày chia 2 lần	750 - 1500mg × 2 lần / ngày
> 60	15mg/kg/48h	30mg/kg/36h	750 - 1500mg × 1 lần /ngày
Vô niệu	15mg/kg/48h	30mg/kg/36h	750 - 1500mg × 1 lần /36h
Phải thẩm tích (dialyse)	250mg/48h + 125mg vào cuối đợt thẩm tích	250mg/36h + 250mg vào cuối đợt thẩm tích	750 - 1500mg/24h + 1 liều như vậy vào cuối đợt thẩm tích

(Trích từ *Le Dictionnaire Vidal* - 2000, trang 360)

Thực hiện theo các ví dụ ở 2 bảng trên cũng chỉ là gợi ý bước đầu. Sau đó tùy tiến triển của bệnh và trạng thái người bệnh người thầy thuốc có thể thay đổi theo kinh nghiệm điều trị.

Thực tế, có các công thức hiệu chỉnh chính xác căn cứ vào sự suy giảm chức năng thận ở từng cá thể nhưng đòi hỏi phải đo được nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái cân bằng (Css). Điều này không phải lúc nào cũng có thể làm được vì không phải thuốc nào cũng có thể định lượng được tại bệnh viện, nhất là lại phải định lượng ở mức nồng độ rất nhỏ (trạng thái cân bằng). Ngay bệnh viện ở các nước phát triển, tại khoa Dược thường có bộ phận định lượng thuốc nhưng cũng chỉ định lượng một số thuốc có phạm vi điều trị hẹp vì chi phí này tốn kém; do đó cách hiệu chỉnh liều theo hệ số Q hoặc theo bảng cho sẵn vẫn là cách làm thông dụng.

4. KẾT LUẬN

Trong chuyên đề này chúng tôi chỉ đề cập đến sự thay đổi các thông số dược động học khi gặp bệnh lý của hai cơ quan thải trừ thuốc chính là gan và thận. Những biến đổi dược động học liên quan đến lứa tuổi sẽ trình bày trong chương "Sử dụng thuốc cho một số đối tượng đặc biệt"

Về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan - thận, chúng tôi chỉ nêu những phương pháp đơn giản nhất. Các mô hình cũng như cách tính toán đưa ra ở đây chỉ thích hợp khi thuốc được phân bố trong cơ thể theo mô hình một ngăn và sự

bài xuất thuốc theo quá trình được động học bậc 1. Trường hợp những thuốc được phân phối theo mô hình nhiều ngăn và sự bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể không tuân theo động học bậc 1 thì các công thức trên không đúng nữa. Quá trình hiệu chỉnh liều với những trường hợp này phức tạp hơn nhiều. Tuy nhiên với đa số thuốc với mức liều áp dụng ở phạm vi điều trị thì mô hình một ngăn và cách tính toán trên là thích hợp. Các trường hợp phải sử dụng mô hình nhiều ngăn và động học Michaelis - Mentel cho động học bậc 2 chỉ xảy ra với một số thuốc và chỉ ở mức liều cao, hoặc với các thuốc bài xuất qua gan và có quá trình bão hòa các enzym chuyển hoá ở gan.

Cần nhớ rằng, vấn đề điều chỉnh quá trình điều trị dựa trên các thông số được động học chỉ căn cứ vào mức thuốc trong máu. Quá trình hiệu chỉnh liều và phác đồ điều trị không chỉ căn cứ vào những số liệu này mà bỏ qua các đánh giá lâm sàng về trạng thái bệnh nhân, tiền sử dùng thuốc, thời gian chính xác lúc lấy mẫu máu, các thuốc dùng kèm và các chỉ số xét nghiệm khác. Việc thu thập thông tin thường khó nhưng nếu người được sĩ lâm sàng chuẩn bị tốt trong giao tiếp với bệnh nhân, bác sĩ điều trị, y tá thì sẽ giảm nhiều sai sót. Chất lượng đánh giá được động học phụ thuộc trước tiên vào những thông tin thu thập từ bệnh nhân và sau đó vào sự hiểu biết áp dụng những công thức tính toán đã nêu.

XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG VÀ NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của hệ thống SI trong Y học và biết cách chuyển đổi các đơn vị đo lường cũ sang SI.
2. Trình bày được đặc điểm và ý nghĩa lâm sàng của các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu (creatinin, urê, acid uric, glucose, protein, bilirubin, các enzym CK; ASAT; ALAT; phosphatase kiềm) và các xét nghiệm huyết học (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, các xét nghiệm đông máu).
3. Vận dụng được các kiến thức trên trong đánh giá thay đổi bệnh lý và theo dõi sử dụng thuốc trên các ca lâm sàng cụ thể.

NỘI DUNG

Xét nghiệm sinh học lâm sàng bao gồm các lĩnh vực sinh hoá, huyết học, miễn dịch, vi trùng, ký sinh trùng, virus là những công cụ ngày càng phong phú hiện đại không thể thiếu được giúp ích cho người thầy thuốc trong chẩn đoán, điều trị và theo dõi tiến triển của bệnh. Làm công tác được lâm sàng, người được sĩ cần biết ý nghĩa và nhận định kết quả một số xét nghiệm lâm sàng thường gặp để giúp cho việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, phát hiện kịp thời những tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị người bệnh. Trong chương này chúng tôi chỉ đề cập đến một số xét nghiệm sinh hoá và huyết học liên quan nhiều đến đánh giá về sử dụng thuốc trong điều trị.

1. VÀI NÉT VỀ ĐƠN VỊ ĐO LƯỜNG SỬ DỤNG TRONG CÁC KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

1.1. Hệ thống SI trong y học

Máu, nước tiểu và một số dịch sinh học thường được sử dụng để phân tích. Các kết quả thu được ở người khoẻ mạnh nằm trong một giới hạn nhất định gọi là "trị số bình thường" hoặc "trị số quy chiếu". Những kết quả ra ngoài giới hạn trên gọi là "bất thường". Mỗi xét nghiệm có thể phân tích bằng nhiều phương pháp khác nhau, do đó có thể cho kết quả hơi khác nhau. Vì vậy người thầy thuốc nên sử dụng trị số quy chiếu làm tại cơ sở mình.

Để thống nhất cách biểu thị kết quả, trong vài thập kỷ qua nhiều mốc đã chuyển dần sang dùng hệ thống đơn vị quốc tế SI (système international). Hệ thống SI dựa trên 7 đơn vị cơ sở: mét (độ dài), kilogam (trọng lượng), giây (thời gian), mol (lượng chất), Kelvin (nhiệt độ), ampe (cường độ dòng điện) và candela (cường độ ánh sáng).

Bảng 3.1. Đơn vị cơ sở SI

Dại lượng	Tên	Ký hiệu
Độ dài	met	m
Trọng lượng	kilogam	kg
Thời gian	giây	s
Cường độ dòng điện	ampe	A
Nhiệt độ	kelvin	K
Cường độ ánh sáng	candela	Cd
Lượng chất	mol	mol

Từ 7 đơn vị cơ sở này, mở rộng ra các đơn vị dẫn xuất khác như: mét vuông (m^2) - diện tích, mét khối (m^3) - thể tích, Newton (N) - lực, Pascal (Pa) - áp suất, Joule (J) - công hoặc năng lượng, Hertz (Hz) - tần số. Như vậy áp lực khí không biểu thị bằng mmHg mà bằng Pascal. Khi những đơn vị cơ sở và đơn vị dẫn xuất có độ lớn không thích hợp trong các hằng số sinh học, người ta dùng những bội số và ước số thập phân của các đơn vị bằng cách ghép những tiếp đầu ngữ tương ứng vào tên các đơn vị đó.

Bảng 3.2. Những tiếp đầu ngữ thông dụng trong xét nghiệm lâm sàng

Tiếp đầu ngữ	Ký hiệu	Hệ số
kilo	k	10^3
mega	M	10^6
giga	G	10^9
mili	m	10^{-3}
micro	μ	10^{-6}
nano	n	10^{-9}
pico	p	10^{-12}
femto	f	10^{-15}

Lý do chủ yếu thúc đẩy sự chuyển đổi sang hệ thống SI xuất phát từ cơ sở là các chất phản ứng với nhau, theo phân tử với phân tử chứ không theo gam với gam, do đó biểu thị hàm lượng các chất theo mol là hợp lý và dễ so sánh hơn là biểu thị theo gam.

- Mol là danh từ rút gọn của phân tử gam (molécule-gramme). Ví dụ:

+ 1 mol oxy (O_2) có một trọng lượng bằng $16 \times 2 = 32g$.

+ 1 mol glucose ($C_6H_{12}O_6$) bằng $12 \times 6 + 1 \times 12 + 16 \times 6 = 180g$.

Người ta không dùng đơn vị mol để biểu thị nồng độ rất loãng của glucose trong máu mà dùng ước số của nó là milimol: 1mmol glucose = 0,180g. Trong 1 lit máu người bình thường có khoảng 5mmol glucose nghĩa là $5 \times 0,180g = 0,90g/L$.

Khái niệm về mol thường không áp dụng với những chất như protein và polyosid phức tạp mà khối lượng phân tử chưa xác định rõ.

- Về hoạt độ enzym, đơn vị katal (ký hiệu là kat) là lượng enzym xúc tác sự biến đổi 1 mol cơ chất trong 1 giây (s) ở những điều kiện xét nghiệm nhất định. Đơn vị này thường quá lớn, trong sinh hoá lâm sàng thường dùng các đơn vị nhỏ hơn như microkat, hoặc nanokat. Các đơn vị này dần dần thay thế cho đơn vị quốc tế cũ về enzym (ký hiệu U) là lượng enzym xúc tác sự biến đổi 1 μmol cơ chất trong 1 phút ở những điều kiện xét nghiệm nhất định.
- Các ion (Na^+ , K^+ , Cl^-) trước được biểu thị bằng đương lượng (Equivalent), nay thay bằng đơn vị mol:

$$\text{mEq} = \frac{1 \text{ mmol}}{\text{Hoá trị}}$$

- Tỷ lệ phần trăm được thay thế bằng hệ số thập phân.

Ví dụ:

0,50 thay cho 50% , 1,15 thay cho 115%.

1.2. Cách chuyển đổi sang hệ thống SI trong y học

Từ năm 1977, Hội nghị Y tế thế giới lần thứ 30 đã quyết định chấp nhận sử dụng hệ thống SI trong y học; tuy nhiên nhiều tài liệu sách báo trong thời gian giao thời vẫn sử dụng cả hai cách biểu thị kết quả cũ và mới, vì vậy cần phải biết những hệ số chuyển đổi từ đơn vị cũ sang đơn vị mới hoặc ngược lại (bảng 3.3).

Bảng 3.3. Trị số quy chiếu về sinh hoá của máu

Xét nghiệm	Trị số quy chiếu		Hệ số chuyển đổi
	Đơn vị cũ	Đơn vị mới	
Alanin amino transferase (ALAT, GPT)	0-35 U/L	0 - 0,58 $\mu\text{kat/L}$	0,01667
Aspartat amino transferase (ASAT, GOT)	0-35 U/L	0-0,58 $\mu\text{kat/L}$	0,01667
Albumin	4,0-5,0 g/dL	40-50 g/L	10
Áp suất thẩm thấu*	280-300 mOsm/kg	280-300 mOsm/kg	1
Bilirubin toàn phần	0,1- 1,0 mg/dL	2-18 $\mu\text{mol/L}$	17,10
Bilirubin trực tiếp	0 - 0,2 mg/dL	0 - 4 $\mu\text{mol/L}$	17,10
Ca^{++}	8,8 - 10,3 mg/dL	2,20-2,58 mmol/L	0,2495
Cholesterol toàn phần	160-180 mg/dL	4,1-4,6 mmol/L	0,02586
Cholesterol LDL	50-130 mg/dL	1,30-3,30 mmol/L	0,02586
Cholesterol HDL	30-70 mg/dL	0,80-1,80 mmol/L	0,02586
CO_2 toàn phần	22-28 mEq/L	22-28 mmol/L	1

Bảng 3.3 (tiếp)

Xét nghiệm	Trị số quy chiếu		Hệ số chuyển đổi
	Đơn vị cũ	Đơn vị mới	
Cl ⁻	95-105 mEq/L	95-105 mmol/L	1
Creatinin kinase (CK)	0-130 U/L	0-2,16 μ kat/L	0,01667
Creatinin	0,6-1,2 mg/dL	50-110 μ mol/L	88,40
Hệ số thanh thải creatinin	75-125 ml/phút	1,24-2,08 ml/s	0,01667
Globulin	2,3-3,5 g/dL	23-35 g/L	10
Glucose	70-110 mg/dL	3,9-6,1 mmol/L	0,05551
K ⁺	3,5-5,0 mEq/L	3,5-5,0 mmol/L	1
Lactat dehydrogenase	50-150 u/L	0,82-2,66 μ kat/L	0,01667
Na ⁺	135-147 mEq/L	135-147 mmol/L	1
Phosphat	2,5-5,0 mg/dL	0,80-1,60 mmol/L	0,3229
Phosphatase acid	0-5,5 U/L	0-90 nkat/L	16,67
Phosphatase kiềm	30-120 U/L	0,5-2,0 μ kat/L	0,01667
Protein toàn phần	6,0-8,0 g/dL	60-80 g/L	10
Transaminase (GOT)	xem ASAT và		
Transaminase (GPT)	ALAT		
Triglycerid	< 160 mg/dL	< 1,80 mmol/L	0,01129
Urê	20- 40 mg/dL	3,3-6,6 mmol/L	0,165
Acid uric	2,0-7,0 mg/dL	120-420 μ mol/L	59,48

Ghi chú: (*) áp suất thẩm thấu của huyết tương do natri, urê và glucose tạo ra.

2. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HOÁ SINH

2.1. Creatinin huyết thanh

Mức bình thường creatinin huyết thanh là (0,6-1,2 mg/dl; SI =50 - 110 μ mol/l).

Creatinin là sản phẩm thoái hoá của phosphocreatin, một chất dự trữ năng lượng quan trọng có trong cơ. Sự tạo thành creatinin tương đối hằng định, phụ thuộc chủ yếu vào khối lượng cơ của mỗi người, do vậy ở nữ giới, creatinin máu hơi thấp hơn so với nam giới. Hàm lượng creatinin trong huyết thanh ít thay đổi, không phụ thuộc vào các yếu tố ngoại lai, ví dụ chế độ ăn. Creatinin đào thải ra ngoài nước tiểu chủ yếu do lọc ở cầu thận; phần bài tiết bởi ống thận hoặc tái hấp thu rất ít, coi như không đáng kể.

Creatinin huyết thanh được coi là một chỉ số về thận tốt hơn so với urê huyết. Khi chức năng lọc của cầu thận giảm, nồng độ creatinin trong máu tăng. Được coi là suy thận khi creatinin huyết thanh lớn hơn 130 μ mol/L.

2.2. Hệ số thanh thải creatinin (Clearance-creatinin, Cl_{CR})

Mức bình thường: Ở nam: 75 - 125 ml/ph hoặc 1,24-2,08 ml/s
Ở nữ bằng 85- 90% của nam.

Hệ số thanh thải của một chất nào đó (creatinin, thuốc) là thể tích huyết tương mà thận có khả năng lọc sạch chất đó trong 1 phút. Nói cách khác, đó là tỷ số giữa lượng chất đó có trong nước tiểu đào thải ra trong một phút chia cho nồng độ chất đó trong huyết tương.

$$Cl = \frac{U \times V}{P}$$

Cl = hệ số thanh thải tính bằng ml/phút

U = nồng độ chất đó trong nước tiểu

P = nồng độ chất đó trong huyết tương

V = thể tích nước tiểu trong một phút

Trên thực tế, người ta coi là suy thận khi hệ số thanh thải creatinin dưới 80ml/phút. Suy thận được coi là nhẹ nếu hệ số thanh thải creatinin trên 50 ml/phút, là trung bình với trị số từ 15 -50ml/phút và là nặng với trị số thấp dưới 15ml/phút.

Sự tương quan giữa hệ số thanh thải creatinin và hàm lượng creatinin được trình bày trong bảng 3.4.

Bảng 3.4. Liên quan giữa hệ số thanh thải và hàm lượng creatinin- huyết thanh

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Creatinin huyết thanh (μmol/L)
100	110
50	220
25	440
12,5	880

Mặc dù hệ số thanh thải creatinin là cách đánh giá chức năng cầu thận tốt hơn là căn cứ vào creatinin, nhược điểm của nó là khó thực hiện ở lâm sàng vì phải lấy nước tiểu 24 giờ hoặc ít ra là 8 giờ. Vì vậy, đã có nhiều công thức suy từ creatinin huyết thanh sang hệ số thanh thải mà không cần phải hứng nước tiểu. Hay dùng nhất là công thức của Cockcroft và Gault cho phép ước tính hệ số thanh thải này:

$$Cl_{CR} = \frac{(140 - \text{Tuổi}) \times \text{Thể trọng}}{\text{Creatinin} \times 72}$$

Trong đó: Tuổi tính bằng năm,

Thể trọng bằng kg,

Creatinin huyết bằng mg/dL.

Đây là trị số của nam giới, khi áp dụng với nữ giới thì nhân kết quả với 0,85. Công thức trên không dùng được với bệnh nhân suy gan, vì sẽ cho kết quả sai lệch.

Hệ số thanh thải creatinin là căn cứ giúp cho việc hiệu chỉnh liều lượng thuốc thích hợp với những thuốc được đào thải hoàn toàn hoặc phần lớn ở dạng còn hoạt tính qua thận (xem chương 2).

Ví dụ trong bảng 3.5 về trường hợp hiệu chỉnh liều dùng ceftazidim, một kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 sẽ minh họa cho việc ứng dụng Cl_{CR} trong điều trị.

Bảng 3.5. Cách hiệu chỉnh liều ceftazidim khi suy thận

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều 1 lần (g)	Số lần
50 đến 30	1	1-2 lần / 24 giờ
30 đến 15	1	1 lần / 24 giờ
15 đến 5	1	1 lần / 36 giờ
< 5	0,5	1 lần / 48 giờ

Ghi chú:

Liều tiêm bắp hoặc tĩnh mạch ceftazidim của người lớn bình thường là 3g/ngày tức (1g/8 giờ).

2.3. Urê

Mức urê bình thường trong máu là (20-40 mg/dl; SI = 3,3 - 6,6 mmol/l).

Nếu biểu thị dưới dạng nitơ urê huyết (BUN, blood ure nitrogen) thì trị số bình thường là 8-18 mg/dL; SI = 3,0-6,5 mmol/L.

Urê là sản phẩm thoái hoá chính của protein, được tạo thành ở gan và đào thải chủ yếu ra nước tiểu.

Giảm urê máu rất hiếm, thường gặp ở giai đoạn cuối của thiếu năng gan do suy giảm tổng hợp urê.

Urê huyết cao (> 50mg/dL) có thể do nguyên nhân trước thận, sau thận, hoặc tại thận. Nguyên nhân trước thận như mất nước, nôn mửa, ỉa chảy, giảm lưu lượng máu, sốc, suy tim. Nguyên nhân sau thận như tắc đường tiết niệu (sỏi). Nguyên nhân tại thận như viêm cầu thận cấp hoặc mạn, viêm ống thận cấp do nhiễm độc.

Hệ số thanh thải urê bình thường khoảng 75 ml/phút vì sau khi lọc qua cầu thận, một phần urê được ống thận tái hấp thu. Ở người suy thận, hệ số này giảm.

2.4. Glucose

Mức glucose bình thường trong máu lúc đói 70-110 mg/dl : SI = 3,9- 6,1 mmol/l.

Glucose là nguồn năng lượng chủ yếu của não, cơ. Glucose huyết luôn hằng định do cơ chế điều hoà thần kinh - nội tiết. Các hormon điều hòa glucose huyết được phân thành hai nhóm đối lập: một bên là insulin làm giảm glucose, một bên là những hormon làm tăng glucose huyết (adrenalin, glucagon, glucocorticoid, somatostatin). Hay gặp nhất là tăng đường huyết do đái tháo đường.

Nồng độ glucose huyết lúc đói cao hơn 140mg/dL (7,7 mmol/L) được coi là bệnh lý. Đường huyết cao tới 290-310 mg/dL (16-17 mmol) có nguy cơ gây hôn mê đái tháo đường. Tuy nhiên không thể nêu lên một giới hạn cụ thể vì trị số này thay đổi khá nhiều với từng ca bệnh.

Hạ đường huyết dưới 45mg/dl (2,5mmol/L) cũng rất nguy hiểm. Nguyên nhân thường liên quan đến nhầm lẫn dùng quá liều insulin trong điều trị đái tháo đường.

Ngoài đái tháo đường, tăng đường huyết còn do một số bệnh nội tiết khác: hội chứng Cushing (cường năng vỏ thượng thận), bệnh to cực, tăng năng tuyến giáp hoặc do thuốc: glucocorticoid, thuốc lợi tiểu thiazid, các chất chẹn β , phenytoin. Hạ đường huyết còn do một số nguyên nhân như u tụy tạng, suy gan, thiếu năng tuyến yên, thiếu năng tuyến giáp, thiếu năng vỏ thượng thận...

2.5. Acid uric

Mức acid uric bình thường trong máu là (2-7 mg/dL; SI = 120-420 $\mu\text{mol/L}$)

Acid uric là sản phẩm thoái hoá cuối cùng của nhân purin và được đào thải chủ yếu qua đường nước tiểu. Tăng acid uric trong máu có thể do tăng sản xuất (phá huỷ nhiều nucleoprotein, ăn chế độ giàu protein) hoặc do đào thải kém (viêm thận). Huyết thanh thường bão hoà acid uric (ở 7mg/dL), nếu vượt quá ngưỡng này thì natri urat tinh thể có thể tích đọng trong sụn, khớp, thận. Đó là biểu hiện của bệnh Gout. pH nước tiểu hạ, làm giảm độ hoà tan của acid uric, có thể dẫn đến tạo sỏi. Những tác nhân có tác dụng độc tế bào có thể làm tăng acid uric huyết (các chất kháng chuyển hoá, một số thuốc điều trị ung thư như methotrexat, busulfan, vincristin, prednison, azathioprin). Các tác nhân làm giảm bài tiết acid uric ở ống thận cũng làm tăng acid uric huyết (thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrinic).

2.6. Protein huyết thanh

Mức protein huyết thanh bình thường là (6,0 - 8,0g/dL; SI=60-80 g/L).

- Protein huyết thanh phân tích bằng điện di chia thành albumin và globulin:
 - *Albumin* là protein chính chiếm 60% protein toàn phần, được tổng hợp bởi gan. Albumin giữ vai trò quan trọng duy trì áp suất keo và trong vận chuyển nhiều hợp chất hữu cơ và vô cơ. Nhiều thuốc không tan trong nước được gắn nhiều với albumin huyết tương, ví dụ phenytoin, salicylat, phenylbutazon, warfarin, sulfonylure thế hệ 1, acid valproic và một số sulfonamid. Vì thuốc ở dạng tự do là dạng có hoạt tính, nên khi nồng độ albumin thay đổi có thể ảnh hưởng nhiều đến sự phân bố và tác dụng dược lý của thuốc.
 - *Globulin* (2,3-3,5 g/dL; SI=23-35 g/L) có thể tách thành nhiều phân nhóm nhỏ: globulin α_1 , α_2 , β và γ . Globulin γ còn có thể phân thành nhiều globulin miễn dịch khác nhau (IgG, IgA, IgM, IgD và IgE). Việc phân tách các globulin giúp ích trong chẩn đoán nhiều bệnh miễn dịch.
- Protein toàn phần có thể tăng giảm trong nhiều trạng thái bệnh lý:
 - Trường hợp hạ (chủ yếu là albumin) gặp trong suy dinh dưỡng, rối loạn tiêu hoá, ung thư, suy gan, xơ gan. Đó là do thiếu hụt trong tổng hợp. Protein huyết hạ còn do tăng đào thải: hội chứng thận hư, mất protein theo nước tiểu nhiều, bỏng rộp, mất qua da...
 - Tăng protein huyết gặp trong trường hợp cô đặc máu, do cơ thể mất nước và một số bệnh rối loạn globulin huyết: đa u tủy (bệnh Kahler), bệnh macroglobulin huyết Waldenström...

2.7. Enzym

Enzym khu trú trong các mô làm nhiệm vụ xúc tác các phản ứng chuyển hoá các chất trong tế bào. Khi tế bào bị phá huỷ, một lượng lớn enzym được giải phóng vào huyết thanh. Đo hoạt độ những enzym này giúp đánh giá tổn thương của mô: tổn thương càng rộng và cấp tính, thì lượng enzym giải phóng vào máu càng nhiều. Tổn thương mạn tính âm ỉ thường chỉ giải phóng enzym với lượng vừa phải.

Isoenzym hoặc isozym là những enzym xúc tác cùng một phản ứng hoá học nhưng chúng khác nhau về một số tính chất lý hoá. Sự phân bố isozym có khác nhau tùy từng mô. Do đó isoenzym cũng được sử dụng nhằm xác định vị trí tổn thương.

Hoạt độ enzym được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (U) hoặc theo hệ thống SI bằng đơn vị katal (kat). Một microkatal (μ kat) bằng 60 U.

2.7.1. Creatinkinase (CK hoặc creatinphosphokinase – CPK)

CPK mức bình thường trong máu là 0-130 U/L, SI=0-2,16 μ kat/L.

Creatinkinase xúc tác chuyển phosphocreatin thành creatin, giải phóng phosphat giàu năng lượng chủ yếu cho cơ tim và cơ xương: CK là một dime gồm 2 tiểu đơn vị M và B. Mô não có khoảng 90% BB (CK1) và 10%MM (CK3). Mô tim có 40% MB (CK2) và 60%MM còn trong huyết thanh bình thường có 100% là MM như ở cơ xương.

Các trường hợp lâm sàng gây tăng CK trong huyết thanh thường là từ cơ xương hoặc cơ tim. Còn loại BB ở não không bao giờ thấy xuất hiện trong huyết thanh, kể cả khi bị tai biến mạch máu não vì enzym này không đi qua được hàng rào máu - não.

Mọi tổn thương ở mô cơ xương đều gây tăng CK huyết thanh. Phấn huỷ cơ vân cấp do chấn thương, do hôn mê kéo dài, do dùng quá liều một số thuốc có thể gây tăng CK. Các trường hợp tổn thương cơ xương khác như loạn dưỡng cơ, viêm nhiều cơ hoặc thiếu năng tuyến giáp cũng có thể gây tăng CK đáng kể.

CK là enzym tăng sớm nhất trong nhồi máu cơ tim. Sau khi bị cơn khoảng 4 giờ CK trong huyết thanh bắt đầu tăng và đạt đỉnh cao ở khoảng 24 giờ rồi trở về bình thường sau ngày thứ hai đến ngày thứ tư. Phần CK - MB cao trên 6% tổng hoạt độ enzym CK được coi là một dấu hiệu của nhồi máu cơ tim. Nhiều thuốc dùng ở liều điều trị hoặc quá liều có biểu hiện trên cơ vân, làm tăng CK: chế phẩm có thuốc phiện, cocain, amphetamin, theophylin, kháng histamin, các fibrat, barbiturat, một số kháng sinh, chloroquin, corticoid, vincristin. Lovastatin cũng gây tiêu cơ vân (0,5% trường hợp) nhất là khi kết hợp với gemfibrozil (5% trường hợp).

2.7.2. Aspartat amino transferase (ASAT)

Còn gọi là glutamat oxaloacetat transaminase = GOT, mức bình thường trong máu là (0-3,5 U/L: SI=0-0,58 μ kat/L) là enzym chuyển vận nhóm amin. Nồng độ enzym này có nhiều nhất ở mô tim và gan, ở mô khác ít hơn.

Sau CK, ASAT là enzym thứ hai tăng sớm trong huyết thanh sau nhồi máu cơ tim: tăng bắt đầu sau 6-8 giờ, đạt đỉnh cao sau 24 giờ rồi trở về bình thường sau 4-6 ngày.

ASAT tăng trong các bệnh về gan, đặc biệt trong viêm gan virus hoặc do nhiễm độc. Trường hợp này ASAT và ALAT huyết thanh tăng sớm trước các biểu hiện lâm sàng gấp hàng chục lần bình thường. Trường hợp viêm gan mạn, xơ gan, hoặc ứ mật, hoạt độ ASAT tăng vừa phải tùy theo mức độ tiêu huỷ tế bào. Nhiều thuốc có thể gây tăng ASAT vì gây thương tổn tế bào gan, ví dụ isoniazid, đặc biệt khi phối hợp với rifampicin. Khi tiếp tục uống thuốc mà enzym vẫn tiếp tục tăng, thí dụ gấp hơn ba lần giới hạn cao của bình thường thì cần ngừng tạm thời hoặc vĩnh viễn thuốc đó.

2.7.3. Alanin amino transferase (ALAT)

Còn gọi là glutamat pyruvat transaminase = GPT, mức bình thường trong máu là (0 - 35 U/L; SI = 0 - 0,58 μ kat/L). Đây cũng là enzym chuyển nhóm amin. ALAT có nhiều ở gan hơn ở tim, ngược với ASAT. Mặc dù cả hai enzym này đều tăng trong các bệnh về gan nhưng ALAT được coi là enzym đặc hiệu với gan hơn vì thường ít khi tăng trong các bệnh khác ngoài nhu mô gan.

2.7.4. Phosphatase kiềm

Mức phosphatase bình thường trong máu là 30-120 U/L; SI=0,5-2,0 μ kat/L.

Đây là enzym xúc tác thủy phân ester monophosphat có pH tối thích ở pH=9. Enzym này có trong nhiều mô nhưng chủ yếu là ở gan, xương và tế bào ruột và được đào thải ra mật. Vì vậy phosphatase kiềm trong huyết thanh tăng khi có ứ mật.

Một số thuốc gây vàng da ứ mật như clopromazin hoặc sulfonamid cũng làm tăng phosphatase kiềm. Trong tổn thương gan cấp mức độ nhẹ, ít khi tăng phosphatase kiềm. Ngay cả trong xơ gan, nồng độ men này thất thường tùy thuộc vào tình trạng mất bù và tắc mật.

Các tạo cốt bào trong cốt xương sản xuất nhiều phosphatase kiềm. Do đó hoạt độ enzym này tăng nhiều trong bệnh viêm xương biến dạng (bệnh Paget) có thể gấp tới 20 - 30 lần bình thường. Trong các bệnh còi xương, nhuyễn xương, ưu năng tuyến giáp, ung thư di căn vào xương, enzym này cũng tăng. Trong thời kỳ phát triển xương nhanh ở trẻ em, trong thời kỳ gãy xương, thời kỳ có thai do sự đóng góp của rau thai và bào thai, hoạt độ phosphatase kiềm trong huyết thanh có thể tăng.

Còn có loại phosphatase acid có pH tối thích ở khoảng pH = 5. Enzym này chủ yếu ở tuyến tiền liệt, hồng cầu và tiểu cầu. Enzym thường tăng cao trong huyết thanh ở trường hợp ung thư tuyến tiền liệt có di căn.

2.8. Bilirubin

Mức bilirubin trong máu: Toàn phần <1,5mg/dL, trực tiếp < 0,5mg/dL, SI: toàn phần < 26 μ mol/L, trực tiếp < 8,6 μ mol/L.

Bilirubin là sản phẩm thoái hoá của hemoglobin. Trong huyết tương, bilirubin được vận chuyển dưới dạng gắn với albumin. Tới gan nhờ glucuronyl transeferase, bilirubin liên hợp với hai phân tử acid glucuronic trở thành bilirubin diglucuronic. Loại liên hợp này rất tan trong huyết thanh và được gọi là bilirubin trực tiếp hoặc bilirubin gan. Loại bilirubin chưa liên hợp được gọi là bilirubin tự do hoặc gián tiếp hoặc bilirubin trước gan. Bilirubin liên hợp cùng với acid mật được tích ở túi mật. Khi mật

đổ vào ruột trong quá trình tiêu hoá, vi khuẩn đường ruột biến bilirubin thành arobilinogen và stercobilinogen. Những sản phẩm này không màu, tiếp tục chuyển biến theo 3 con đường:

1. Bị oxy hoá thành urobilin và stercobilin có màu, phần lớn được đào thải vào phân.
2. Qua chu trình ruột gan, tái hấp thu trở về gan rồi lại bài xuất vào mật.
3. Một phần nhỏ được đào thải qua nước tiểu.

Các nguyên nhân gây tăng bilirubin huyết có thể phân thành 3 loại:

- Trước gan (tiêu huyết).
- Tại gan (bilirubin loại ra khỏi máu kém hoặc liên hợp kém).
- Sau gan (tắc đường dẫn mật).

Khi nồng độ bilirubin huyết thanh cao khoảng trên $34 \mu\text{mol/l}$ thì xuất hiện vàng da.

Vàng da tiêu huyết là do phá huỷ hồng cầu nhiều vượt quá khả năng liên hợp của gan.

Vàng da sơ sinh là do thiếu enzym liên hợp.

Một số thuốc có thể gây thiếu máu tiêu huyết do cơ chế miễn dịch (methyldopa, penicilin, cephalosporin, quinidin, ibuprofen, triamteren) hoặc do cơ chế oxy hoá hemoglobin (dapson, một số thuốc sốt rét, sulfonamid...)

Tổn thương tế bào gan trong viêm gan do virus hoặc do độc tố thường gây tăng nồng độ bilirubin huyết thanh, chủ yếu là loại trực tiếp và tăng rất cao hoạt độ transaminase, trong đó ALAT thường cao hơn ASAT.

Một số thuốc có thể trực tiếp gây tổn thương tế bào gan: acetaminophen, halothan, tetracyclin, acid valproic, isoniazid, rifampicin, methyldopa. Tổn thương gan do thuốc có thể không phân biệt được với tổn thương viêm gan cấp do virus. Trong viêm gan do rượu, hoạt độ transaminase thường chỉ bằng một phần thấy ở viêm gan virus, ASAT thường cao hơn ALAT.

Bệnh nhân vàng da tắc mật thường có phân trắng bệch màu đất sét và nước tiểu sẫm màu vì có sự đào thải nhiều sắc tố mật ra nước tiểu còn ở phân thì không có. Thiếu acid mật trong ống tiêu hoá do tắc mật gây chứng phân mỡ - Transaminase thường chỉ tăng ít, phosphatase kiềm tăng rất cao. Nguyên nhân hay gặp nhất của tắc mật là sỏi mật, ung thư đầu tụy. Một số thuốc gây vàng da ứ mật: oestrogen, chlopromazin, erythromycin estolat...

Bảng 3.6. Biến đổi enzym trong tăng bilirubin huyết

Nguyên nhân	Bilirubin phân	Bilirubin nước tiểu	Bilirubin trực tiếp*	ASAT	ALAT	Phosphatase kiềm
Tan huyết	↑	-	< 20	bình thường	bình thường	bình thường
Tiêu huỷ tế bào gan (do virus hoặc độc tố)	↓	+	> 40	↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑
Vàng da hoặc ứ mật	↓	+	> 50	↑	↑	↑↑↑
Xơ gan do rượu	bình thường	±	< 30	↑↑	↑↑	↑

Ghi chú: (*): (% của toàn phần)

3. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC

Trong máu có ba loại huyết cầu: hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Xét nghiệm tế bào máu giúp cho chẩn đoán và theo dõi tiến triển của bệnh, mặt khác giúp cho việc theo dõi tác dụng của thuốc kể cả những tác dụng không mong muốn của thuốc.

3.1. Hồng cầu

Mức bình thường: ở nam: $4,2 \pm 0,2 \times 10^6/\text{mm}^3$; SI = $(4,2 \pm 0,2) \times 10^{12}/\text{L}$

ở nữ: $3,85 \pm 0,15 \times 10^6/\text{mm}^3$; SI = $(3,85 \pm 0,15) \times 10^{12}/\text{L}$

Chức năng chính của hồng cầu là vận chuyển oxy từ phổi đến các mô nhờ vai trò của hemoglobin (huyết sắc tố).

Hồng cầu được tạo ra ở tủy xương nhờ yếu tố kích thích sinh hồng cầu là erythropoietin. Tế bào đầu dòng hồng cầu mà ta có thể nhận biết được là tiền nguyên hồng cầu, sau đó tiền nguyên hồng cầu sẽ phân chia và biệt hoá qua nhiều giai đoạn thành hồng cầu lưới. Như vậy có 2 loại hồng cầu có thể gặp trong máu ngoại vi là hồng cầu lưới và hồng cầu trưởng thành.

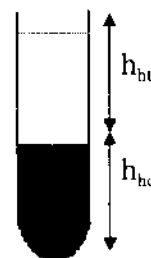
Hồng cầu lưới từ tủy xương ra máu ngoại vi và sau khoảng 1 đến 2 ngày thì trở thành hồng cầu trưởng thành. Hồng cầu lưới chiếm khoảng 1% số hồng cầu trong máu.

Trong hồng cầu, phân vận chuyển oxy là hemoglobin (Hb). Thành phần quan trọng của Hb là sắt. Lượng sắt toàn bộ trong cơ thể vào khoảng 4 g trong đó 65% ở Hb. Đời sống hồng cầu trong máu ngoại vi khoảng 120 ngày.

Dưới đây là những chỉ số liên quan đến hồng cầu:

3.1.1. Hematocrit

Nếu ly tâm máu toàn phần đã chống đông trong một ống mao quản, sẽ tách được 2 phần: phần trên lỏng là huyết tương, phần dưới đặc là các huyết cầu. Trong huyết cầu, hồng cầu chiếm phần lớn thể tích. So sánh tỷ lệ phần trăm giữa thể tích huyết cầu với máu toàn phần được gọi là hematocrit. Trên thực tế, người ta so sánh chiều cao của 2 lớp: huyết cầu và huyết tương.



Bình thường, chỉ số này: Ở nam: 39 - 45% hoặc 0,39 - 0,45; Ở nữ: 35 - 42% hoặc 0,35-0,42.

Hematocrit giảm trong chảy máu, tiêu huyết và tăng trong mất nước do ỉa chảy, nôn mửa, sốt kéo dài.

3.1.2. Hemoglobin

Chất lượng của hồng cầu phụ thuộc vào cả chất và lượng hemoglobin trong hồng cầu.

Nồng độ hemoglobin của người Việt Nam bình thường là:

- Ở nam giới: $14,6 \pm 0,6 \text{ g/dL}$.

- Ở nữ giới: $13,2 \pm 0,5 \text{ g/dL}$.

Được coi là thiếu máu khi nồng độ hemoglobin thấp hơn 13g/dl ở nam và 12g/dL ở nữ; ở trẻ sơ sinh: dưới 14 g/dL.

Thiếu máu có thể do mất máu quá nhanh, do tan máu hoặc do sự sản xuất hồng cầu quá chậm hoặc chất lượng hồng cầu tạo ra không đạt yêu cầu (do suy tủy, do thiếu vitamin) nhưng cũng có trường hợp thiếu máu giả tạo do máu bị hoà loãng làm tăng thể tích huyết tương.

3.1.3. Chỉ số hồng cầu

Ba chỉ số trình bày dưới đây được dùng để phân loại thiếu máu:

* *Thể tích trung bình của hồng cầu:*

(MCV = mean cell volume)

$$MCV = \frac{\text{Hematocrit}}{\text{Số lượng hồng cầu}}$$

Bình thường là: 88 - 100 μm^3 (88 - 100 fl), (1 fl (femtolit) = 10^{-15} lit = $1\mu\text{m}^3$)

< 80fl = hồng cầu nhỏ

> 100fl = hồng cầu to

$\geq 160\text{fl}$ = hồng cầu khổng lồ

* *Lượng hemoglobin trung bình của hồng cầu:*

(MCH = mean cell hemoglobin)

$$MCH = \frac{\text{Hemoglobin}}{\text{Số lượng hồng cầu}}$$

Bình thường là 28 - 32 pg (picogam) = 1,8 - 2 fmol (femtomol).

* *Nồng độ hemoglobin trung bình của hồng cầu:*

(MCHC = mean cell hemoglobin concentration)

$$MCHC = \frac{\text{Hemoglobin}}{\text{Hematocrit}} \quad \frac{MCH}{MCV}$$

Bình thường 320-360 g/L = 20-22 mmol/L.

- MCV cho phép phát hiện những thay đổi kích thước của hồng cầu (hồng cầu nhỏ, hồng cầu to, hồng cầu khổng lồ).
- MCHC cho phép xác định tính chất đẳng sắc, ưu sắc hoặc nhược sắc của các dạng thiếu máu. Chỉ số này có phần đúng hơn MCH.

Dưới đây là các trạng thái thiếu máu hay gặp:

- Thiếu máu nhược sắc, kích thước hồng cầu nhỏ: Huyết sắc tố hạ nhiều so với số lượng hồng cầu; gặp trong thiếu máu do xuất huyết mạn tính, loét dạ dày, giun móc, trĩ, sốt rét, ăn uống thiếu chất sắt.

- Thiếu máu đẳng sắc, kích thước hồng cầu bình thường: Huyết sắc tố hạ song song với số lượng hồng cầu, không có thay đổi kích thước hồng cầu; gặp trong xuất huyết cấp tính, một số trường hợp thiếu máu tiêu huyết, một số bệnh nhiễm khuẩn, thương hàn.
- Thiếu máu ưu sắc, kích thước hồng cầu to: Huyết sắc tố hạ ít so với số lượng hồng cầu, trong máu thấy nhiều hồng cầu khổng lồ, hồng cầu to; gặp trong thiếu máu thể Biermer, trạng thái thiếu máu sau khi cắt bỏ dạ dày, khi có thai, xơ gan, thiếu vitamin B₁₂ hoặc acid folic.

Một số thuốc và hoá chất (pyramidon, chloramphenicol, chì, benzen, tia Ronghen) có thể gây thiếu máu do tác dụng ức chế tuỷ xương, làm giảm hoặc mất chức năng của tuỷ xương. Trường hợp này thường là thiếu máu đẳng sắc hoặc nhược sắc, kích thước hồng cầu nhỏ. Một số thuốc khác có thể gây thiếu máu tan huyết theo cơ chế miễn dịch dị ứng như betalactamin, tetracyclin, tolbutamid, chlopropamid, quinin, rifampicin, primaquin, nitrofurantoin, sulfamethoxazol...

3.1.4. Hồng cầu lưới

Hồng cầu lưới là hồng cầu non mới ra ngoài máu, sau 24 - 48 giờ hồng cầu này trở thành hồng cầu trưởng thành. Hồng cầu lưới chiếm khoảng 0,5 - 1,5% (SI = 0,005 - 0,015) của tổng số hồng cầu.

Sau chảy máu hoặc tiêu huyết, tỷ lệ này có thể lên tới 30-40% chứng tỏ máu đang được phục hồi nhanh.

Đối với các dạng thiếu máu do thiếu sắt, vitamin B₁₂ hoặc acid folic, nếu được điều trị thích hợp, thì cũng thấy tăng hồng cầu lưới.

3.1.5. Tốc độ lắng máu

Tốc độ lắng máu (tốc độ huyết trầm) là tốc độ lắng của hồng cầu trong máu đã được chống đông và được hút vào một ống mao quản có đường kính nhất định để ở tư thế thẳng đứng. Thường lấy kết quả chiều cao của cột huyết tương sau 1 hay 2 giờ đầu.

Bình thường, chỉ số này ở nam 3 - 7 mm/giờ, ở nữ: 5 - 10 mm / giờ.

Tốc độ lắng máu tăng trong các bệnh có viêm nhiễm như viêm khớp, lao đang tiến triển, ung thư (giờ đầu có thể xuống tới 30-60mm). Xét nghiệm này tuy không đặc hiệu nhưng đơn giản nên thường được dùng để theo dõi tiến triển của bệnh.

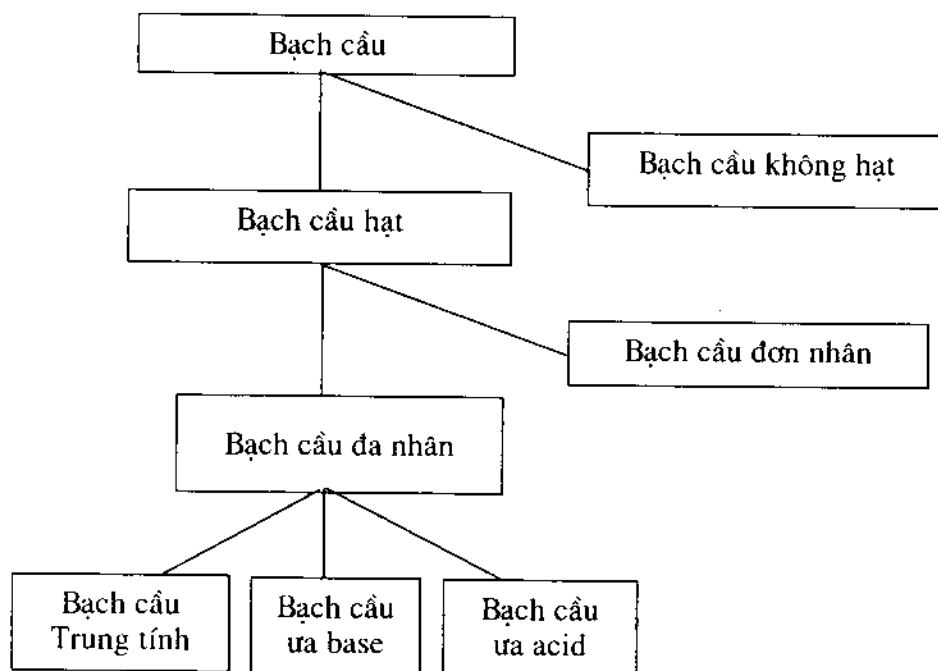
3.2. Bạch cầu

Mức bình thường: $(3,2 - 9,8) \times 10^3/\text{mm}^3$; SI = $(3,2 - 9,8) \times 10^9/\text{L}$.

Bạch cầu giúp cơ thể chống lại tác nhân gây bệnh bằng quá trình thực bào hoặc bằng quá trình miễn dịch. Căn cứ vào hình dạng và cấu trúc, người ta chia bạch cầu thành 5 loại: bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân ưa acid, bạch cầu đa nhân ưa base, bạch cầu mono và bạch cầu lympho. Cả 3 loại bạch cầu đa nhân này đều có rất nhiều hạt đặc trưng trong bào tương nên người ta còn gọi chung là bạch cầu hạt (hình 3.1).

Bảng 3.7. Các xét nghiệm cơ bản của hồng cầu

Xét nghiệm	Trị số quy chiếu		Hệ số chuyển đổi
	Đơn vị cũ	Đơn vị SI	
Hồng cầu	$4,2 \pm 0,2 \times 10^6 / \text{mm}^3$	$4,2 \pm 0,2 \times 10^{12} / \text{L}$	0,000,001
Hematocrit			
- Nam	39-45%	0,39 - 0,45	0,01
- Nữ	35-42%	0,35 - 0,42	0,01
Hemoglobin			
- Nam	$14,6 \pm 0,6 \text{ g/dL}$	$146 \pm 6 \text{ g/L}$	10
- Nữ	$13,2 \pm 0,5 \text{ g/dL}$	$132 \pm 5 \text{ g/L}$	10
Thể tích trung bình của hồng cầu (MCV)	$86-98 \mu\text{m}^3 / \text{tế bào}$	$86-98 \text{ fl/tế bào}$	1
Lượng hemoglobin trung bình của hồng cầu (MCH)	28 - 32 pg	1,8 - 2,0 fmol	0,000,064
Nồng độ hemoglobin trung bình của hồng cầu (MCHC)	32-36g/dL	320-360 g/L	10
Hồng cầu lưới	0,5 - 1,5%	0,005 - 0,015	0,01
Tốc độ lắng máu:			
- Nam	3-7 mm/1 giờ	3-7 mm / giờ	1
- Nữ	5-10mm/1 giờ	5-10 mm/giờ	1

**Hình 3.1.** Các loại bạch cầu

Công thức bạch cầu có tỷ lệ % như sau:

Bạch cầu hạt trung tính	(Neutrophile)	50 - 70%
Bạch cầu hạt ưa base	(Basophile)	0 - 1 %
Bạch cầu hạt ưa acid	(Eosinophile)	1 - 4 %
Bạch cầu lympho	(Lymphocyte)	20 - 25 %
Bạch cầu mono	(Monocyte)	5 - 7 %

Số lượng bạch cầu trên $10.000/\text{mm}^3$, được coi là tăng bạch cầu. Khi có số lượng xuống dưới $3000/\text{mm}^3$ coi là giảm bạch cầu.

3.2.1. Bạch cầu hạt trung tính

Mức bình thường $(1,1 - 7,0) \times 10^3/\text{mm}^3$; SI = $(1,1 - 7,0) \times 10^9/\text{L}$

Bạch cầu hạt trung tính chứa nhiều enzym thủy phân. Vai trò của chúng là thực bào. Một bạch cầu hạt trung tính có thể thực bào từ 5 - 20 vi khuẩn.

Tăng bạch cầu đa nhân trung tính (trên 70%, có thể tới 95%) gặp trong các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính: viêm phổi, viêm ruột thừa, viêm amidan, các bệnh gây mủ, apxe, nhọt...

Giảm bạch cầu đa nhân trung tính ($<1500/\text{mm}^3$) có thể do giảm sinh sản hoặc do tăng cường phá hủy. Trường hợp này có thể gặp trong một số bệnh nhiễm khuẩn như thương hàn, cúm, sởi, HIV, sốt rét hoặc do một số thuốc tác động trên tổng hợp DNA (phenothiazin, phenytoin, kháng sinh, sulfonamid, các thuốc diệt tế bào dòng trong ung thư hoặc do đáp ứng với thuốc (chloramphenicol, phenylbutazon, quinidin).

Giảm cũng có thể do tăng cường phá hủy bạch cầu đa nhân trung tính bởi cơ chế miễn dịch đối với bệnh nhân dùng aminopyrin, phenylbutazon, sulfapyridin. Một trạng thái nặng là chứng mất bạch cầu hạt (agranulocytosis) biểu hiện bằng sự giảm đột ngột bạch cầu hạt rất nặng ($<200/\text{mm}^3$) kèm với sốt, loét, hoại tử niêm mạc miệng, họng...

Mất bạch cầu hạt gặp trong trường hợp tuỷ xương bị tổn thương nặng (suy tuỷ) hoặc do nhiễm trùng, nhiễm độc.

3.2.2. Bạch cầu đa nhân ưa acid (bạch cầu ưa eosin)

$(0 - 0,4) \times 10^3/\text{mm}^3$; SI $(0 - 0,4) \times 10^9/\text{L}$

Bạch cầu đa nhân ưa acid cũng có khả năng thực bào nhưng yếu hơn nhiều so với bạch cầu đa nhân trung tính.

Tăng bạch cầu đa nhân ưa acid trong các bệnh dị ứng, hen, eczema, các bệnh ký sinh trùng (giun, sán).

Giảm bạch cầu đa nhân ưa acid trong trạng thái sốc, bệnh Cushing, các trạng thái tuỷ xương bị thương tổn hoàn toàn.

3.2.3. Bạch cầu đa nhân ưa base

Mức bình thường $(0 - 0,15) \times 10^3/\text{mm}^3$; SI = $(0 - 0,15) \times 10^9/\text{L}$

Bạch cầu đa nhân ưa base rất hiếm gặp trong máu. Chúng không có khả năng vận động và thực bào. Chúng cũng có vai trò trong dị ứng: kháng thể của các phản ứng dị ứng là IgE thường gắn trên màng của bạch cầu ưa base và tế bào mast của mô (mastocyt được coi là bạch cầu ưa base tại mô). Khi kháng nguyên đặc hiệu phản ứng với kháng thể này sẽ làm cho những bạch cầu ưa base có gắn IgE bị vỡ và giải phóng một số lượng lớn histamin, bradikinin, serotonin... Chính những chất này gây ra các phản ứng tại chỗ như phù, mẩn, ngứa, đau.

Bạch cầu đa nhân ưa base tăng trong các trạng thái tăng mẩn cảm, thiếu năng tuyến giáp và giảm trong điều trị corticoid dài ngày.

3.2.4. Bạch cầu mono

Mức bình thường $(0,2 - 0,7) \times 10^3/\text{mm}^3$; SI = $(0,2 - 0,7) \times 10^9/\text{L}$

Sau khi được sinh ra trong tuỷ xương, bạch cầu mono vào máu một thời gian ngắn rồi đi vào các mô, nhanh chóng trở thành đại thực bào. Ở máu bạch cầu mono là những tế bào chưa trưởng thành nên không có khả năng tấn công và phá huỷ các tác nhân gây bệnh. Như vậy bạch cầu mono và đại thực bào là những giai đoạn khác nhau của cùng một loại tế bào và hợp thành hệ thống trước đây gọi là vòng nội mô hay là hệ thống đại thực bào của mô. Đại thực bào gắn với mô gọi là đại thực bào cố định, chúng ở đây hàng tháng, hàng năm và cũng có thể rời khỏi mô để trở thành đại thực bào lưu động đi đến các vùng viêm nhiễm theo cơ chế hoá ứng động.

Chức năng của bạch cầu mono là thực bào. Một đại thực bào có thể nuốt tới 100 tế bào vi khuẩn, ăn hồng cầu già, bạch cầu trung tính bị chết, ký sinh trùng, mô hoạt tử... Chúng còn có vai trò trong khởi động quy trình miễn dịch; cụ thể là khi vi khuẩn, virus hoặc tác nhân lạ xâm nhập vào cơ thể, các đại thực bào sẽ thực bào và tiêu hoá chúng thành những sản phẩm còn giữ được khả năng hoạt hoá quá trình miễn dịch, nghĩa là kích thích tế bào lympho B sản xuất kháng thể đặc hiệu để tiêu diệt các tác nhân gây bệnh.

Bạch cầu mono tăng trong nhiễm khuẩn cấp tính và mạn tính (lao, cúm, thương hàn, nấm, viêm gan, ung thư...).

Giảm bạch cầu mono ít gặp, có thể thấy sau khi tiêm cortisol.

3.2.5. Bạch cầu lympho

Mức bình thường $(1,5 - 3) \times 10^3/\text{mm}^3$; SI = $(1,5 - 3) \times 10^9/\text{L}$

Bạch cầu lympho là những tế bào có khả năng miễn dịch.

Có 2 loại lympho:

- Lympho B có chức năng miễn dịch thể dịch, sản xuất ra các kháng thể lưu động trong máu để tấn công các tác nhân gây bệnh.
- Lympho T có chức năng miễn dịch tế bào. Một khi bị kích thích, chúng trở thành các lympho cảm ứng, tham gia tiêu diệt các tác nhân xâm nhập.

Đa số các tế bào lympho khu trú ở lách, các mô bạch huyết. Các lympho lưu động trong máu chỉ chiếm dưới 5% tổng số các tế bào này của toàn cơ thể.

Sự tăng giảm của lympho thường thay đổi trong một số bệnh nhiễm virus và nhiễm khuẩn (viêm khớp, phản ứng quá mẫn với thuốc (phenytoin, acid p-amino salicylic...). Khi số lượng lympho giảm nhiều, bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Suy giảm miễn dịch có thể do bẩm sinh hoặc do mắc phải (như do hoá chất dùng trong ung thư, do các chất ức chế miễn dịch dùng trong ghép mô, nhiễm xạ, nhiễm HIV).

3.3. Tiểu cầu

Mức bình thường $(150 - 300) \times 10^3/\text{mm}^3$; SI = $(0,15 - 0,3) \times 10^{12}/\text{L}$

Là những tế bào không nhân, tham gia vào quá trình cầm máu. Khi thành mạch bị tổn thương, tiểu cầu sẽ kết tập tại đó cho đến khi hình thành nút tiểu cầu bịt kín chỗ bị tổn thương.

Giảm tiểu cầu xuống dưới $100.000/\text{mm}^3$ dễ sinh chảy máu.

Giảm tiểu cầu có thể do suy tuỷ, do ung thư, do nhiễm độc asen, benzen, nhiễm khuẩn và virus. Nhiều thuốc có thể gây giảm tiểu cầu (chloramphenicol, quinidin, heparin, nhiều thuốc ung thư).

Nhiều thuốc có khả năng ức chế kết tập tiểu cầu như nhóm thuốc chống viêm không steroid (NSAID), trong đó có aspirin là ức chế không hồi phục.

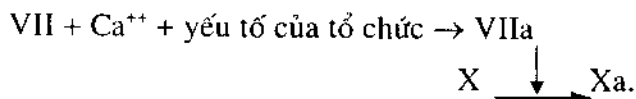
3.4. Một số xét nghiệm đông máu

Sự hình thành cục máu đông được thực hiện qua ba giai đoạn: hình thành phức hợp prothrombinase, hình thành thrombin, hình thành lưới fibrin.

Sự hình thành phức hợp prothrombinase là phức tạp nhất của quá trình đông máu, xảy ra theo 2 con đường liên quan mật thiết với nhau: Con đường ngoại sinh nếu có chấn thương của thành mạch hoặc các tổ chức xung quanh; con đường nội sinh bắt đầu từ trong máu tổn thương.

– Con đường ngoại sinh

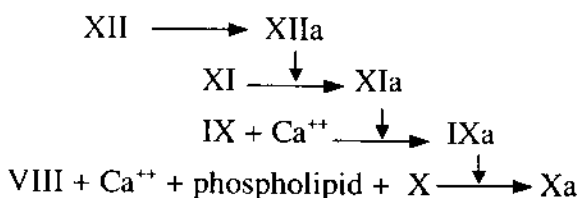
Những phospholipid của màng các tế bào bị vỡ của tổ chức (gọi là yếu tố ngoại) đi vào máu và hoạt hoá các yếu tố đông máu. Yếu tố VII sẽ gắn với các phospholipid thành yếu tố VIIa, sau đó VIIa sẽ hoạt hoá yếu tố X với sự có mặt của ion Ca^{++} :



Thời gian prothrombin (PT) là test của con đường ngoại sinh

– Con đường nội sinh

Con đường nội sinh phụ thuộc vào các yếu tố đông máu có trong huyết tương. Cơ chế nội sinh khởi đầu bởi sự hoạt hoá của yếu tố XII thành XIIa rồi XIIa lại hoạt hoá yếu tố XI... theo trình tự:



Như vậy, từ con đường ngoại sinh và con đường nội sinh, yếu tố X được hình thành (Xa) sẽ là một trong những yếu tố tham gia hình thành prothrombinase, từ đó prothrombin được chuyển thành thrombin, sau đó thrombin hoạt hoá fibrinogen thành fibrin để tạo thành cục máu đông. Sự hoạt động của 2 con đường này có thể được đánh giá qua các xét nghiệm:

- Thời gian prothrombin (Prothrombin Time, PT)
- Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)

Dưới đây là các xét nghiệm thường dùng để giám sát khi sử dụng thuốc chống đông máu.

3.4.1. Thời gian prothrombin (PT)

Bình thường là 10 - 14 giây.

Thời gian prothrombin (PT) hay còn gọi là thời gian Quick là thời gian đông huyết tương đã được chống đông bằng natri oxalat hoặc citrat, nay được phục hồi calci và thêm yếu tố của tổ chức (thromboplastin).

PT cho biết hoạt tính của con đường ngoại sinh.

Chỉ số này dùng để giám sát hiệu quả khi sử dụng warfarin (warfarin ức chế sự hình thành các yếu tố II, VII và X).

Chỉ số bình thường hoá Quốc tế (INR - International Normalized Ratio)

Thromboplastin là một phospholipid lấy từ não động vật có vú (thường dùng là não chó). Vì các mẫu thromboplastin mỗi đợt xét nghiệm là không đồng nhất nên để cho kết quả thống nhất, người ta dùng chỉ số INR.

INR là lũy thừa ISI (International Sensitivity Index) của tỷ lệ giữa thời gian Prothrombin (PT) của bệnh nhân trên thời gian Prothrombin (PT) của người bình thường đối chứng.

Vậy:

$$INR = \left(\frac{PT \text{ bệnh nhân}}{PT \text{ chứng}} \right)^{ISI}$$

ISI bằng 1, đối với mẫu thromboplastin chuẩn hoá theo quy ước quốc tế, mỗi phòng thí nghiệm có giá trị riêng ISI sau khi so sánh với mẫu.

Chỉ số INR kéo dài khi:

- Giảm prothrombin, proconvertin, proacceirin hay yếu tố Stuart (có thể giảm tất cả các yếu tố hay từng yếu tố).
- Giảm fibrinogen nhiều.

Chỉ số PT và INR là những chỉ số để giám sát khi điều trị các thuốc chống đông máu (nhóm kháng vitamin K); người ta cũng sử dụng chỉ số này để đánh giá chức năng gan.

INR mong muốn, phụ thuộc vào việc chỉ định thuốc chống đông máu và giới hạn lựa chọn của từng trung tâm. Thí dụ: bệnh nhân rung nhĩ có sử dụng thuốc chống đông máu có thể có INR 2,0 đến 3,0 trong khi những bệnh nhân mới bị nghẽn tắc tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn tắc tĩnh mạch phổi lại cần INR khoảng 3,0 đến 4,5.

3.4.2. Thời gian thromboplastin hoạt hoá từng phần (APTT)

Bình thường: 25 đến 30 giây.

APTT được sử dụng để đánh giá hoạt tính của con đường nội sinh và là chỉ số phổ biến nhất khi điều trị bằng heparin.

Thromboplastin (một chế phẩm phospholipid chiết từ não thỏ) hoạt động như một chất thay thế cho phospholipid của tiểu cầu, được thêm vào một chất hoạt hoá như silicon hoặc koalin hoạt hoá. Hỗn hợp thromboplastin và chất hoạt hoá được trộn lẫn với huyết tương đã chống đông bằng citrat và đã thêm calci trở lại. Thời gian để huyết tương đông là APTT.

APTT thích hợp khi sử dụng heparin là khoảng 1,5 đến 2,5 lần giá trị bình thường.

4. KẾT LUẬN

Các xét nghiệm về hoá sinh và huyết học ứng dụng trong điều trị rất phong phú. Lý thuyết về cơ chế phản ứng và kỹ thuật tiến hành đã được học ở các môn hoá sinh và huyết học, chương này chủ yếu đề cập đến phần nhận định kết quả. Các nhận định này giúp cho người được sĩ lâm sàng không những hiểu về chẩn đoán và đánh giá tiến triển bệnh mà quan trọng hơn còn giúp theo dõi hiệu quả điều trị và phản ứng bất lợi của thuốc. Trong chương này cũng mới chỉ đề cập đến một số xét nghiệm cơ bản mang tính thường quy, trong thực tế tùy theo từng tình huống lâm sàng cụ thể mà người được sĩ sẽ phải quan tâm thêm đến các xét nghiệm chuyên biệt. Lý thuyết và kỹ năng biện giải xét nghiệm lâm sàng sẽ còn tiếp tục được mở rộng và nâng cao trong chương trình đào tạo sau đại học cho được sĩ chuyên ngành được lâm sàng và trong hoạt động chuyên môn của được sĩ sau này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được tương tác dược lực học và dược động học
2. Trình bày được cơ chế tương tác Thuốc - Thuốc ở bốn giai đoạn ADME và nêu ý nghĩa trong điều trị.
3. Nêu được ảnh hưởng của thức ăn và nước uống thuốc đến số phận của thuốc trong cơ thể.
4. Phân tích được các yếu tố quyết định thời gian uống thuốc hợp lý.

NỘI DUNG

1. TƯƠNG TÁC THUỐC - THUỐC

1.1. Khái niệm chung

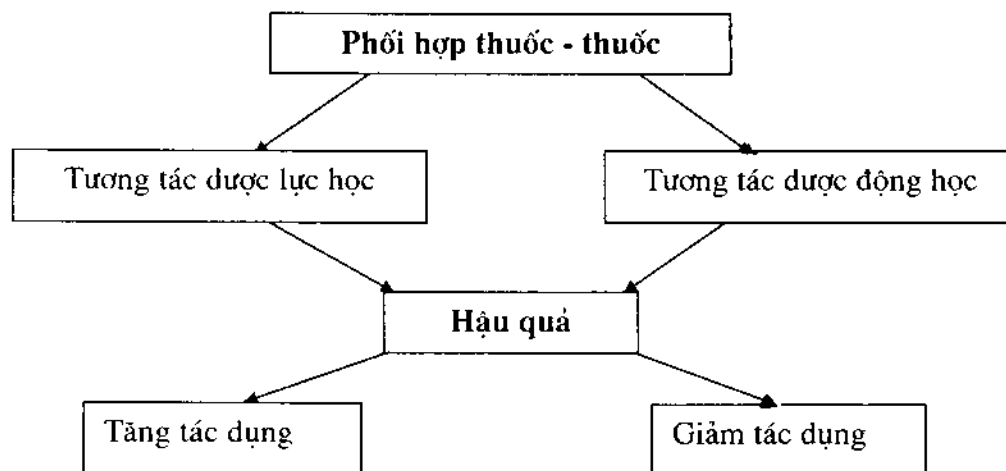
Vấn đề phối hợp thuốc trong điều trị là một thực tế không thể tránh khỏi và trong nhiều trường hợp lại rất cần thiết. Tương tác thuốc là hiện tượng xảy ra khi nhiều thuốc được sử dụng đồng thời. Sự phối hợp này làm thay đổi tác dụng hoặc độc tính của một trong những thứ thuốc đó.

Trong đa số trường hợp, người thầy thuốc chủ động phối hợp thuốc nhằm lợi dụng tương tác thuốc theo hướng có lợi để tăng hiệu quả điều trị, giảm tác dụng phụ hoặc để giải độc thuốc. Thế nhưng, trong thực tế điều trị có những tình huống hoàn toàn bất ngờ: cùng một thuốc ở mức liều điều trị mà khi phối hợp với thuốc này lại giảm hoặc mất tác dụng; ngược lại, dùng với thuốc kia thì lại xảy ra ngộ độc.

Tỷ lệ tương tác thuốc tăng theo cấp số nhân với số lượng thuốc phối hợp, có nghĩa là nguy cơ rủi ro, thất bại cũng tăng theo.

Chính vì vậy, người dược sĩ lâm sàng phải có những kiến thức nhất định về tương tác thuốc để có thể cố vấn cho bác sĩ khi kê đơn và hướng dẫn người bệnh dùng thuốc.

1.2. Phân loại tương tác thuốc



1.2.1. Tương tác dược lực học

Tương tác loại này gặp khi phối hợp các thuốc có tác dụng dược lý hoặc tác dụng phụ tương tự nhau hoặc đối kháng lẫn nhau. Đây là loại tương tác đặc hiệu, có thể biết trước nhờ kiến thức của thầy thuốc về tác dụng dược lý và tác dụng phụ của thuốc. Các thuốc có cùng cơ chế tác dụng sẽ có cùng một kiểu tương tác dược lực học.

Tương tác dược lực học có thể do:

- Cạnh tranh tại vị trí tác dụng trên receptor.
- Tác dụng trên cùng một hệ thống sinh lý.

Tương tác dược lực học chiếm phần lớn các tương tác gặp phải trong điều trị.

Các tương tác xảy ra trên cùng receptor

Những tương tác xảy ra tại cùng một receptor giữa 2 thuốc thường dẫn đến hậu quả làm giảm hoặc mất tác dụng, người ta gọi là tương tác đối kháng.

Ví dụ:

- Atropin và Pilocarpin.
- Morphin và Nalorphin.

Loại tương tác này thường được sử dụng để giải độc thuốc.

Nói chung trong điều trị, các phối hợp thuốc trong cùng một nhóm đều là những phối hợp chống chỉ định hoặc nên tránh vì dẫn đến mất tác dụng do đẩy nhau ra khỏi receptor.

Ví dụ:

- Propranolol và Isoprenalin.
- Erythromycin và Lincomycin hoặc cloramphenicol.

Các tương tác xảy ra trên cùng một hệ thống sinh lý

• *Những tương tác xảy ra tại các receptor khác nhau nhưng có cùng đích tác dụng:*

Các tương tác này thường dẫn đến tăng tác dụng và được gọi là tương tác hiệp đồng, tuy sự phối hợp có thể tạo nên tác dụng *hiệp đồng cộng* hoặc *hiệp đồng tăng mức*.

Ví dụ:

- Phối hợp thuốc lợi tiểu với các thuốc chống tăng huyết áp để điều trị bệnh tăng huyết áp.
- Phối hợp các kháng sinh có cơ chế tác dụng khác nhau trong điều trị lao.
- Phối hợp kháng sinh với các thuốc giảm tiết HCl để điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng.

Các dạng phối hợp này được lợi dụng rất nhiều trong điều trị. Tuy nhiên, đây là loại tương tác loại rất khó phát hiện và phòng ngừa vì cơ chế tác dụng của các thuốc phối hợp có thể rất khác nhau, do đó người thầy thuốc khó đoán trước hậu quả. Thí dụ khi phối hợp một thuốc chống trầm cảm thuộc nhóm ức chế tái nhập serotonin (selective serotonin reuptake inhibitor - SSRI) với một thuốc chống trầm cảm thuộc nhóm IMAO, cả 2 thuốc đều dẫn đến tăng nồng độ serotonin; hậu quả dẫn đến hội chứng serotonin do quá thừa chất này ở hệ TKTU.

Dấu hiệu của hội chứng serotonin thường bao gồm các biến đổi về trạng thái tâm thần và hành vi (lo lắng, kích động, hoảng loạn, lú lẫn, ảo giác...), biến đổi về hệ thống vận động (rung cơ, run rẩy, co cứng bàn chân, tay, mất phối hợp, loạn trương lực cơ kéo dài), sốt cao, toát mồ hôi, ỉa chảy...

Hội chứng serotonin cũng gặp khi phối hợp một chất SSRI với tramadol (thuốc giảm đau trung ương) vì tramadol không chỉ tác động lên thụ thể m-opioid mà còn ức chế tái nhập adrenalin và serotonin.

• *Các tương tác do phối hợp thuốc có cùng kiểu độc tính:*

Đây là kiểu tương tác bất lợi thường gặp do vô tình sử dụng các thuốc có tác dụng điều trị khác nhau nhưng lại có độc tính trên cùng một cơ quan.

Ví dụ:

- Phối hợp furosemid với gentamicin làm tăng độc tính trên thận và tai, dẫn đến tăng nguy cơ suy thận và điếc.
- Các thuốc nhóm corticoid phối hợp với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hoá.
- Các thuốc gây hạ kali-máu (lợi tiểu quai hoặc thiazid, thuốc corticoid...) làm tăng độc tính trên tim của các digitalis.

Tăng độc tính cũng gặp khi phối hợp các thuốc cùng nhóm với nhau do có cùng một kiểu độc tính:

Ví dụ:

- Phối hợp 2 thuốc chống viêm không steroid (aspirin và piroxicam) với nhau dẫn đến tăng tỷ lệ chảy máu và loét dạ dày.

- Phối hợp 2 kháng sinh nhóm aminosid (gentamicin và amikacin) dẫn đến tăng khả năng giảm thính lực và suy thận.

1.2.2. Các tương tác dược động học

Những tương tác loại này tác động lên các quá trình: Hấp thu (Absorption = A), Phân bố (Distribution = D), Chuyển hoá (Metabolism = M), Thải trừ (Elimination = E) của thuốc trong cơ thể. Hậu quả của tương tác dược động học là sự thay đổi nồng độ của thuốc trong huyết tương, dẫn đến thay đổi tác dụng dược lý hoặc độc tính. Đây là loại tương tác xảy ra trong suốt quá trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể, khó đoán trước, không liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc.

Tương tác dược động học có thể do:

- Thay đổi hấp thu tại vị trí đưa thuốc.
- Thay đổi phân bố của thuốc trong cơ thể.
- Thay đổi chuyển hoá của thuốc tại gan.
- Thay đổi bài xuất thuốc qua thận.

a. Thay đổi hấp thu tại vị trí đưa thuốc (A)

Tương tác hấp thu hay xảy ra với các thuốc dùng theo đường uống; với các đường đưa thuốc khác tỷ lệ gặp không nhiều:

- Do thay đổi pH tại dạ dày

Bình thường dịch vị có pH từ 1 đến 2. Nếu sử dụng những thuốc gây giảm tiết HCl (thuốc kháng thụ thể H_2 , thuốc chẹn bơm proton) hoặc trung hoà HCl (các antacid), khả năng hấp thu của một số thuốc sẽ giảm; thí dụ: griseofulvin, Fe^{++} .

Trái lại, nếu dùng những thuốc có bản chất acid (thí dụ vitamin C) thì một số thuốc kém bền trong môi trường acid sẽ bị phá huỷ nhiều hơn tại dạ dày. các thuốc loại này là các kháng sinh nhóm betalactamin (ampicilin, cephalixin...) hoặc các macrolid (erythromycin).

- Do thay đổi nhu động đường tiêu hoá

Các thuốc tác động lên hệ thần kinh thực vật có thể làm tăng hoặc giảm nhu động ống tiêu hoá. Về mặt nguyên tắc, nếu một thuốc được tổng nhanh ra khỏi dạ dày sẽ có lợi cho việc hấp thu vì ruột là vị trí hấp thu tối ưu đối với mọi loại thuốc, ngược lại nếu một thuốc bị tổng nhanh ra khỏi ruột sẽ bị giảm hấp thu. Những thuốc làm tăng nhu động dạ dày-ruột thường gặp là các thuốc nhuận tràng, các thuốc kích thích hoặc phong bế hệ thần kinh thực vật (propranolol, physostigmin...); khi sử dụng các thuốc loại này, thuốc phối hợp bị tổng nhanh ra khỏi đường tiêu hoá và dẫn đến mất tác dụng. Nên lưu ý khi thuốc phối hợp là các thuốc giải phóng kéo dài (12 hoặc 24h).

- Do tạo phức khó hấp thu giữa hai thuốc khi dùng đồng thời

Điều này hay xảy ra khi ta sử dụng các thuốc có chứa các ion kim loại hoá trị cao như Al^{+++} , Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{++} , Fe^{+++} ... ; phức chất tạo ra giữa ion kim loại với thuốc sẽ không qua được niêm mạc ruột và do đó sự hấp thu bị cản trở. Thuốc hay bị tạo chelat nhất là các kháng sinh nhóm tetracyclin, fluoroquinolon. Tương tác này cũng gặp khi dùng các kháng sinh nêu trên với sữa.

Cholestyramin (một chất làm tủa muối mật dùng để ngăn cản quá trình hấp thu các chất béo, dùng trong điều trị chứng tăng lipid huyết) cũng có thể tạo phức với một số thuốc và cản trở hấp thu; thí dụ với digoxin.

- Do cản trở cơ học, tạo lớp ngăn sự tiếp xúc của thuốc với niêm mạc ống tiêu hoá

Tương tác loại này thường do các thuốc bao che niêm mạc tiêu hoá như kaolin, smecta, sucralfat... tạo ra hoặc do uống đồng thời với bữa ăn.

Nếu gặp những trường hợp này, biện pháp giải quyết là uống 2 loại thuốc này cách xa nhau tối thiểu 2 giờ.

b. Thay đổi phân bố của thuốc trong cơ thể (D)

- Các tương tác do đẩy nhau ra khỏi protein liên kết trong huyết tương

Các thuốc được vận chuyển trong máu dưới dạng liên kết với protein của huyết tương (albumin và globulin). Trong thực tế, luôn luôn tồn tại một cân bằng động giữa dạng thuốc tự do và dạng thuốc liên kết. Chỉ có dạng thuốc tự do mới có tác dụng dược lý, còn dạng liên kết giống một kho dự trữ và nhả dần thuốc ra dạng tự do khi nồng độ thuốc tự do bị giảm.

Khi điều trị cần lưu ý khả năng hai thuốc đẩy nhau ra khỏi protein liên kết, có thể gặp khi phối hợp hai thuốc có cùng điểm gắn với một protein huyết tương: thuốc có ái lực với protein mạnh hơn sẽ đẩy thuốc kia ra khỏi vị trí liên kết, làm cho nồng độ thuốc bị đẩy ra dạng tự do tăng, có nghĩa là tác dụng dược lý của thuốc bị đẩy tăng.

Tương tác loại này chỉ xảy ra với các thuốc có tỷ lệ liên kết với protein cao (trên 80%). Hậu quả của tương tác sẽ nguy hiểm nếu thuốc bị đẩy là thuốc có phạm vi điều trị hẹp.

Ví dụ:

- Thuốc chống đông máu dạng uống (AVK) như warfarin, dicoumarol...
- Thuốc chống đái tháo đường dạng uống như tolbutamid, carbutamid...
- Thuốc chống ung thư, đặc biệt là methotrexat.

Các thuốc đẩy được 3 loại thuốc trên mạnh nhất là miconazol, các NSAID (aspirin, phenylbutazon).

- Các tương tác do thay đổi tỷ lệ nước của dịch ngoại bào của cơ thể

Những thuốc phân bố nhiều trong nước như digoxin, theophyllin, kháng sinh nhóm aminosid (gentamicin, amikacin...) rất nhạy cảm với sự mất dịch ngoại bào. Thuốc lợi tiểu là thuốc gây mất dịch ngoại bào mạnh, đặc biệt là furosemid; điều này có thể dẫn đến tăng nồng độ các thuốc nêu trên.

c. Thay đổi chuyển hoá của thuốc tại gan (M)

Tương tác loại này gặp phải khi phối hợp các thuốc chuyển hoá qua gan. Các thuốc có hệ số chiết xuất qua gan nhỏ ($E_H < 0,3$), rất nhạy cảm với hiện tượng ức chế hoặc cảm ứng enzym gan. Nếu các thuốc dùng đồng thời với chúng có ảnh hưởng lên hoạt tính của enzym gan (cảm ứng hoặc ức chế, bảng 4.1) thì cũng có nghĩa là làm thay đổi lượng thuốc bị chuyển hoá khi qua gan; như vậy, sinh khả dụng (bioavailability) bị thay đổi. Tuy nhiên, hậu quả chỉ nghiêm trọng với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp, khi mà sự thay đổi nồng độ dẫn đến thay đổi tác dụng hoặc độc tính.

Bảng 4.1. Một số thuốc có ảnh hưởng đến hoạt tính của enzym gan

Chất cảm ứng (Inducer)	Chất ức chế (Inhibitor)
Phenobarbital	Allopurinol
Phenytoin	IMAO
Glutethimid	Disulfiram
Meprobamat	T.A.O
Carbamazepin	Erythromycin
Primidon	Josamicin
Spironolacton	Cimetidin
Griseofulvin	Miconazol
Rifampicin	Isoniazid
Chất khác: Rượu	Enoxacin
Thuốc lá	
D.D.T	

- Các tương tác do tăng cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc ở gan

Những thuốc nằm trong cột 1 của bảng 4.1 làm tăng khả năng chuyển hoá thuốc phối hợp và của chính nó; hậu quả dẫn đến giảm nồng độ của thuốc trong huyết tương.

Ví dụ:

- Dùng đồng thời thuốc tránh thai dạng uống với rifampicin, dẫn đến giảm nồng độ thuốc tránh thai.
- Sự giảm hiệu quả điều trị của theophylin ở người nghiện thuốc lá.

- Các tương tác do ức chế enzym chuyển hoá thuốc ở gan

Những thuốc nằm trong cột 2 của bảng 4.1 gây ức chế enzym chuyển hoá thuốc ở gan, dẫn tới tăng nồng độ của thuốc phối hợp.

Ví dụ:

- Cimetidin làm tăng nồng độ của nifedipin.
- Erythromycin làm tăng nồng độ của theophylin.

Do vậy cần lưu ý khi phối hợp với các chất trong bảng trên với các thuốc chuyển hoá qua gan như các hormon (hormon tuyến giáp, corticoid, estrogen...), theophylin, thuốc chống động kinh (phenytoin, carbamazepin), thuốc chống đông máu dạng uống (warfarin), thuốc hạ đường huyết (tolbutamid), thuốc tim mạch (nifedipin, propranolol)...

d. Thay đổi bài xuất thuốc qua thận

Các thuốc bị ảnh hưởng nhiều là những thuốc bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính. Sự phối hợp thuốc có thể làm thay đổi quá trình bài xuất thuốc qua thận theo cơ chế:

- Thay đổi pH của nước tiểu

- Các antacid (NaHCO_3 , Maalox, Phosphalugel...), các thuốc giảm tiết HCl ở dạ dày (omeprazol, famotidin)... gây kiềm hoá nước tiểu, hậu quả:

- + Làm tăng thải trừ các thuốc có bản chất acid yếu như barbiturat, salicylat... dẫn tới giảm tác dụng.
- + Làm giảm thải trừ các thuốc có bản chất base như các thuốc bản chất là alcaloid (quinidin, theophyllin...) dẫn đến nguy cơ tích lũy, ngộ độc.
- Vitamin C liều cao ($> 2g$) gây acid hoá nước tiểu, làm tăng thải trừ các thuốc có bản chất alcaloid dẫn đến giảm tác dụng, nhưng lại kéo dài thời gian tồn tại của các salicylat gây tăng nguy cơ chảy máu.
- Cảnh tranh chất mang với các thuốc thải trừ qua ống thận theo cơ chế vận chuyển tích cực

Hậu quả của tương tác là sự tăng nồng độ thuốc trong máu do làm chậm quá trình bài xuất các thuốc này. Tương tác giữa probenecid với ampicilin hoặc penicilin G được lợi dụng để kéo dài thời gian bán thải của 2 thuốc này trong điều trị. Trái lại, việc kéo dài thời gian bán thải của các cephalosporin lại nên tránh vì tăng nguy cơ suy thận.

Các tương tác nghiêm trọng thuộc loại này gặp với tỷ lệ thấp hơn tương tác dược lực học. Các tương tác có thể xảy ra theo cùng một cơ chế tác động nhưng cường độ mạnh yếu không giống nhau ở các cá thể. Tương tác dược động học chỉ nguy hiểm với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp (như thuốc chống động kinh, thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống đông máu, thuốc chống đái đường dạng uống...). Những bệnh nhân có nguy cơ cao gặp tương tác loại này là những đối tượng có chức năng thải trừ thuốc suy giảm như người cao tuổi, bệnh nhân suy gan, suy thận.

2. TƯƠNG TÁC THUỐC - THỨC ĂN - ĐỒ UỐNG

2.1. Khái niệm chung

Thức ăn và đồ uống có thể ảnh hưởng đến dược động học của thuốc do thay đổi mức độ hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ của thuốc. Trong một số trường hợp, thức ăn và đồ uống thậm chí có thể làm thay đổi tác dụng dược lý và độc tính của thuốc.

Ngược lại, một số thuốc khi sử dụng kéo dài cũng ảnh hưởng đến sinh lý của bộ máy tiêu hoá, làm giảm hoặc tổn hại đến quá trình hấp thu các chất dinh dưỡng từ thức ăn và hậu quả là làm giảm sức khoẻ của người bệnh.

Hiểu được những mối tương tác này, người dược sĩ lâm sàng có thể hướng dẫn cho bệnh nhân cách chọn nước để uống thuốc, chỉ dẫn thời gian uống thuốc hợp lý và dặn dò bệnh nhân tránh những thức ăn, đồ uống có ảnh hưởng nhiều đến tác dụng hoặc độc tính của thuốc. Mặt khác, trong quá trình điều trị thuốc kéo dài, một chỉ dẫn cụ thể cho người bệnh về cách ăn, uống, bổ sung vitamin... thích hợp để tránh tác dụng phụ của thuốc cũng là những nhiệm vụ cần làm.

2.2. Ảnh hưởng của thức ăn đến thuốc

2.2.1. Thức ăn làm thay đổi dược động học của thuốc

a. Thức ăn làm thay đổi mức độ hấp thu thuốc.

- Thức ăn làm thay đổi thời gian rỗng của dạ dày. Nếu uống thuốc lúc đói, thuốc chỉ lưu lại dạ dày chừng 10 - 30 phút rồi được tống ngay xuống ruột.

Trái lại, nếu uống thuốc sau bữa ăn, thời gian lưu lại dạ dày của thuốc có thể từ 1 - 4 giờ. Điều này ảnh hưởng tới sinh khả dụng của nhiều thuốc. Ví dụ:

- + Các thuốc có độ tan kém (như propoxyphen) sẽ có lợi khi lưu lại dạ dày lâu vì thời gian này giúp thuốc chuyển thành dạng tan tốt hơn trước khi chuyển xuống ruột để hấp thu.
- + Trái lại, các thuốc kém bền trong môi trường acid như ampicilin, erythromycin, lincomycin... nếu bị lưu lại dạ dày lâu sẽ tăng khả năng bị phá huỷ và do đó giảm sinh khả dụng.
- + Với các thuốc được bào chế dưới dạng viên bao tan trong ruột, viên giải phóng chậm thì việc giữ lại dạ dày lâu là hoàn toàn bất lợi vì màng bao viên có thể bị vỡ, gây ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Các thuốc loại này nên uống trước bữa ăn chừng 30 phút đến 1 giờ hoặc 1 - 2 giờ sau khi ăn.
- Thức ăn làm cản trở sự di chuyển của thuốc trong lòng ruột, do đó nếu uống thuốc sau bữa ăn, thuốc sẽ bị khối thức ăn cản trở và di chuyển chậm trong ống tiêu hoá. Lợi dụng: các thuốc giải phóng chậm, thuốc cần tác dụng tại chỗ trong lòng ruột, nếu uống vào thời điểm sau khi ăn chừng 1 - 2 giờ là thích hợp.
- Thức ăn kích thích sự tiết mật, đặc biệt là thức ăn giàu chất béo. Điều này sẽ có lợi cho việc hấp thu các thuốc tan nhiều trong mỡ như griseofulvin; vitamin A, D, E, K...
- Thức ăn hoạt hoá hệ thống enzym vận chuyển các chất qua thành ruột: Nhờ vậy mà sự hấp thu các thuốc có bản chất là các hợp phần dinh dưỡng như các vitamin, glucose, acid amin, các muối khoáng... sẽ dễ dàng hơn.
- Ảnh hưởng của các hợp phần thức ăn đến sự hấp thu thuốc: bữa ăn giàu chất béo, quá nhiều đường, quá mặn hoặc quá chua đều cản trở sự di chuyển của khối thức ăn từ dạ dày xuống ruột. Điều này sẽ ảnh hưởng không tốt đến các thuốc kém bền trong môi trường acid của dạ dày và làm chậm sự di chuyển của thuốc đến vị trí hấp thu tối ưu là ruột non.
- Ảnh hưởng của thức ăn đến sự hấp thu thuốc còn phụ thuộc nhiều vào dạng bào chế của thuốc: Các dạng thuốc rắn, thuốc có độ tan thấp bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhiều hơn các dạng thuốc lỏng, thuốc ở dạng dung dịch, cồn thuốc...

Ví dụ:

Aspirin dạng viên nén uống sau khi ăn sẽ bị giảm sinh khả dụng 50%, trong khi đó aspirin sủi bọt lại không bị thức ăn cản trở hấp thu.

- Ở đây cần phải phân biệt khái niệm: Giảm hấp thu và chậm hấp thu.
 - + Một thuốc bị thức ăn làm giảm hấp thu tức là tổng lượng thuốc vào máu nếu uống cùng với bữa ăn sẽ giảm so với uống cách xa bữa ăn. Trường hợp này nên uống cách xa bữa ăn (trước 30 phút - 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ) (bảng 4.2)
 - + Một thuốc bị thức ăn làm chậm hấp thu có nghĩa là thời gian để thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu nếu uống sau khi ăn sẽ chậm hơn nếu uống xa bữa

ăn (lúc đói), nhưng tổng lượng thuốc vào máu có thể không bị ảnh hưởng. Ví dụ: Các sulfamid kháng khuẩn, amoxicilin, digoxin... (bảng 4.3). Trường hợp này có thể uống thuốc sau khi ăn để tránh tác dụng phụ do kích ứng đường tiêu hoá (nếu có).

- + Những thuốc không bị thức ăn làm ảnh hưởng đến hấp thu (bảng 4.4) có thể uống lúc nào tùy ý nhưng uống vào bữa ăn vẫn tốt hơn vì sẽ giảm được tác dụng phụ do kích ứng đường tiêu hoá. Trường hợp này thường xảy ra với thuốc có độ tan kém; lúc này lượng chất lỏng dùng kèm có ảnh hưởng nhiều đến sự hấp thu thuốc: *lượng nước càng nhiều, thuốc hấp thu càng tốt.*
- + Những thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu (bảng 4.5) nên uống trong hoặc ngay sau khi ăn để tăng sinh khả dụng.

b. Thức ăn ảnh hưởng tới chuyển hoá thuốc

Bữa ăn làm tăng lưu lượng dòng máu qua gan. Với những thuốc có clearance gan lớn như một số thuốc chẹn beta giao cảm, morphin, các hormon... thì hậu quả của tăng tuần hoàn qua gan dẫn đến tăng lượng thuốc qua gan và có thể gây bão hoà thuốc trong vòng tuần hoàn đầu (first-pass), dẫn tới tăng lượng thuốc hoạt tính trong máu.

Ví dụ:

Một số loại thức ăn kích thích enzym chuyển hoá ở gan như: thịt ninh, bắp cải, củ cải... Nếu ăn một lượng lớn các loại thức ăn này có thể dẫn tới giảm hoạt tính của một số thuốc mà bình thường hệ số chiết xuất qua gan không lớn ($E < 0,3$) như thuốc chống đông máu AVK, phenytoin, theophyllin

c. Thức ăn làm thay đổi bài xuất thuốc

Một số thức ăn khi ăn với một lượng lớn có thể ảnh hưởng đến pH nước tiểu và do đó thay đổi sự bài xuất thuốc. Tuy nhiên, ảnh hưởng này chủ yếu do đồ uống như các loại nước ngọt đóng hộp, nước khoáng có gas, dịch quả gây ra.

Ví dụ:

- Các thuốc có bản chất kiềm yếu như: quinidin, amphetamin... sẽ thải nhanh khi nước tiểu acid.
- Các thuốc có bản chất acid yếu như: sulfamid, aspirin... sẽ thải nhanh khi nước tiểu kiềm.

2.2.2. Thức ăn làm thay đổi tác dụng và độc tính của thuốc

a. Do sự cản trở cơ học của thức ăn đối với thuốc

- Thức ăn ngăn cản sự tiếp xúc của thuốc với bề mặt ống tiêu hoá, hậu quả:
 - + Giảm lượng thuốc vào máu dẫn đến giảm tác dụng của những thuốc tác dụng toàn thân nhưng lại tăng tác dụng và giảm độc tính của những thuốc tác dụng tại lòng ruột.
 - + Tránh được tác dụng kích ứng của một số thuốc trên niêm mạc dạ dày, ruột. Do đó, giảm được tác dụng phụ gây buồn nôn, nôn hoặc loét đường tiêu hoá (aspirin, quinin, erythromycin base...)

b. Do tương tác của các hợp phần trong thức ăn với thuốc.

- Nếu thức ăn mặn nghĩa là có nhiều muối ăn, lượng natri cao sẽ ảnh hưởng đến tác dụng giữ nước, gây phù khi điều trị corticoid. Trái lại, khi đang sử dụng thuốc có chứa lithi để điều trị các bệnh tinh thần kinh (psychose) thì cần cố định mức độ natri trong chế độ ăn vì nếu đang ăn mặn mà chuyển sang ăn nhạt sẽ dẫn đến hiện tượng tăng nồng độ lithi/máu, gây độc.
- Một số thức ăn chứa nhiều tyramin như phomat, rượu vang đỏ, chuối, bia, gan gà, gan ngỗng... Nếu ăn nhiều thức ăn loại này khi đang điều trị bằng các thuốc loại IMAO (nialamid, iproniazid...) thì có thể gây tác dụng phụ như nhanh nhịp tim, tăng huyết áp...
- Thức ăn chứa nhiều vitamin K như các loại bắp cải, súp lơ, rau có lá màu xanh, cà chua, đậu quả... sẽ cản trở tác dụng của các loại thuốc chống đông máu dạng uống AVK (warfarin, dicoumarol).

Sau đây là một số ví dụ về ảnh hưởng của thức ăn đến hấp thu thuốc (bảng 4.2, 4.3, 4.4, 4.5).

Bảng 4.2. Các thuốc bị giảm hấp thu do thức ăn

Thuốc	Dạng bào chế	Thuốc	Dạng bào chế
Acetazolamid	Viên nén	Levodopa	Viên nén
Aminophyllin	Viên nén	Ampicilin	Viên nang
Phenobarbital	Viên nén	Aspirin	Viên nén
Cefradin	Viên nén	Oxytetracyclin	Viên nang
Erythromycin stearat	Viên nén	Erythromycin base	Viên nang
Sắt sulfat	Viên nén	Rifampicin	Viên nang
Isoniazid	Viên nén	Metacyclin	Viên nang

Bảng 4.3. Các thuốc bị chậm hấp thu do thức ăn

Thuốc	Dạng bào chế	Thuốc	Dạng bào chế
Acetaminophen	Viên nén	Amoxicilin	Viên nang
Digoxin	Viên nén	Cephalexin	Viên nang
Furosemid	Viên nén	Cefradin	Viên nang
Muối kali	Viên nén	Sulfanilamid	Hỗn dịch
Aspirin	Viên sủi	Sulfadiazin	Hỗn dịch

Bảng 4.4. Các thuốc không bị thức ăn ảnh hưởng đến hấp thu

Thuốc	Dạng bào chế	Thuốc	Dạng bào chế
Labetalol	Viên nén	Ery. ethylsuccinat	Viên nén
Theophyllin	Viên nén	Spiramycin	Viên nén
Prednisolon	Viên nén	Digoxin	Elixir
Cloramphenicol	Viên nén	Augmentin	Viên nang
Ranitidin	Viên nén	Doxycyclin	Viên nang

Bảng 4.5. Các thuốc tăng hấp thu nhờ thức ăn

Thuốc	Dạng bào chế	Thuốc	Dạng bào chế
Carbamazepin	Viên nén	Propoxyphen	Viên nén
Griseofulvin	Viên nén	Spironolacton	Viên nén
Hydrochlorothiazid	Viên nén	Riboflavin	Viên nén
Lithium	Viên nén	Nitrofurantoin	Viên nang

2.3. Ảnh hưởng của đồ uống đến thuốc

Trong mọi trường hợp, nước là đồ uống thích hợp cho mọi loại thuốc vì không xảy ra tương kỵ khi hoà tan thuốc.

Ưu điểm của việc dùng nước để uống thuốc là:

- Nước làm thuốc dễ dàng trôi từ thực quản xuống dạ dày, tránh sự đọng viên thuốc hoặc hoạt chất lại thành thực quản và nhờ đó giảm tác dụng gây kích ứng và gây loét của một số thuốc như quinin, erythromycin, doxycyclin, sắt, aspirin... Điều này đặc biệt quan trọng với người cao tuổi vì ở đối tượng này, lượng dịch tiết ít và thành thực quản khô nên khó dẫn thuốc.
- Nước làm tăng độ tan của thuốc, giúp cho thuốc khuếch tán đến khắp bề mặt ống tiêu hoá và do đó tạo điều kiện cho sự hấp thu tốt hơn. Như vậy, nước có ảnh hưởng lớn tới những thuốc có độ tan thấp như amoxycilin, theophyllin, penicilin V dạng acid...
- Lượng nước nhiều sẽ giúp thuốc bài xuất nhanh qua thận và do đó giảm được độc tính của nhiều loại thuốc như cyclophosphamid; hoặc giảm tác dụng phụ do tạo sỏi của các sulfamid. Nói chung, lượng nước cần để uống thuốc phải từ 50-100ml. Không nên nuốt chửng thuốc không có nước.

Ngoại lệ có một số loại thuốc chỉ cần dùng một lượng nước nhỏ chừng 30-50ml để chiêu thuốc.

Ví dụ:

- + Thuốc tẩy sán Niclosamid → cần tạo nồng độ thuốc đậm đặc quanh thân sán.
- + Kavet hoặc các thuốc dạng gói bột chữa viêm loét dạ dày theo cơ chế giảm toan (antacid) → cần tạo một lượng bột sánh giữ lâu trong dạ dày để tăng tác dụng trung hoà acid.

- + Các loại thuốc ở dạng viên bao tan trong ruột hoặc viên giải phóng chậm chỉ cần uống khoảng 50ml nước, đủ để đưa viên thuốc xuống ruột. Nếu uống quá nhiều nước, thuốc có thể bị chuyển quá nhanh trong lòng ruột và ra ngoài trước khi hấp thu hoàn toàn tại vị trí đã định.
- Nên tránh sử dụng các loại nước hoa quả, nước khoáng kiềm hoặc các loại nước ngọt đóng hộp có gas vì các loại nước này có thể làm hỏng thuốc hoặc gây hấp thu thuốc quá nhanh. Cần lưu ý điều này với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp vì có thể dẫn đến tăng tác dụng phụ hoặc ngộ độc.

Bên cạnh nước, nhiều đồ uống khác cũng có thể được bệnh nhân sử dụng để uống thuốc như sữa, nước chè, cà phê, rượu bia... Tuy nhiên, khi sử dụng các đồ uống này có thể gây ra các tương tác theo cả cơ chế dược lực học và dược động học, làm ảnh hưởng đến sinh khả dụng cũng như tác dụng của thuốc. Vì vậy, nói chung cần lưu ý bệnh nhân tránh sử dụng các đồ uống này. Tương tác của từng loại đồ uống cụ thể được trình bày trong phụ lục 3.

3. HƯỚNG DẪN THỜI GIAN UỐNG THUỐC HỢP LÝ

3.1. Các yếu tố quyết định thời điểm uống thuốc trong ngày

3.1.1. Mục đích dùng thuốc

Thí dụ:

- Thuốc ngủ uống vào buổi tối trước khi đi ngủ.
- Thuốc hạ sốt giảm đau uống khi có sốt có đau.

3.1.2. Dược lý thời khắc: Tức là ảnh hưởng của nhịp thời gian đối với tác dụng sinh học của thuốc.

Thí dụ:

- Các thuốc loại corticoid nên uống vào buổi sáng khoảng 6-8 giờ, vì đây là thời điểm nồng độ hydrocortison trong máu đạt cao nhất trong ngày. Uống lúc này sẽ không phá vỡ nhịp sinh lý hoạt động của tuyến thượng thận và ít gây hiện tượng ức chế trục dưới đồi - yên - thượng thận.
- Thuốc chống tăng huyết áp nên uống vào buổi sáng vì sự tăng huyết áp hay xảy ra vào buổi trưa và chiều.
- Thuốc giảm tiết HCl dịch vị nên uống vào buổi tối trước khi đi ngủ vì HCl tiết nhiều vào ban đêm.

3.1.3. Tương tác của thuốc với thức ăn

- Đa phần những trường hợp thức ăn làm tăng hấp thu thuốc đều được tận dụng để tăng nồng độ thuốc trong máu; Tuy nhiên, với những thuốc mà nồng độ máu quá cao có thể gây độc thì lại phải tránh uống vào bữa ăn.
- Những thuốc bị thức ăn làm giảm hấp thu thì phải uống xa bữa ăn. Các trường hợp còn lại nên uống vào bữa ăn để giảm tác dụng phụ trên ống tiêu hoá.

3.1.4. Tương tác giữa thuốc với thuốc

Chỉ có tương tác thuốc ở giai đoạn hấp thu là có thể giải quyết bằng thời điểm đưa thuốc (uống cách nhau > 2h). Các tương tác ở giai đoạn phân bố, chuyển hoá, thải trừ đều không áp dụng cách làm này được vì vị trí tương tác xảy ra trong máu.

Như vậy, việc uống thuốc tùy tiện không đúng nguyên tắc sẽ dẫn đến những hậu quả khó lường trước, ảnh hưởng nhiều tới hiệu quả điều trị.

3.2. Các thời điểm để uống thuốc

3.2.1. Uống vào bữa ăn

- Các loại thuốc kích thích sự bài tiết dịch tiêu hoá như các loại rượu bổ khai vị, thuốc điều trị thay thế enzym tiêu hoá như pepsin, acid hydrochloric hoặc các enzym tuyến tụy như pancreatin... nên uống trước khi ăn chừng 10-15 phút.
- Những thuốc kích ứng mạnh đường tiêu hoá như doxycyclin, kháng sinh nhóm quinolon, muối kali... Những thuốc này uống vào lúc ăn vì thức ăn không làm giảm hấp thu thuốc. Nếu thuốc kích ứng đường tiêu hoá mạnh nhưng lại bị thức ăn làm giảm hấp thu thì có thể uống vào bữa ăn với điều kiện chuyển thuốc thành dạng lỏng (nhai và uống nhiều nước) hoặc chọn dạng bào chế thích hợp, thí dụ trường hợp aspirin.
- Những thuốc hấp thu quá nhanh lúc đói, dẫn đến việc tăng tác dụng phụ do sự tăng nồng độ đột ngột trong máu như levodopa, levamisol, diazepam...
- Những thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu như các loại vitamin, muối khoáng và các thuốc nằm trong bảng 4.5...

3.2.2. Uống cách xa bữa ăn (tức là khoảng 1 giờ trước khi ăn hoặc 1-2 giờ sau bữa ăn)

Thuộc nhóm này gồm có:

- Các thuốc nằm trong bảng 4.2. (bị giảm hấp thu do thức ăn).
- Các dạng thuốc cần giảm thời gian lưu lại trong dạ dày như thuốc giải phóng kéo dài, các loại viên bao tan trong ruột, các thuốc kém bền trong môi trường acid dịch vị.
- Theo cơ chế tác dụng như:
 - + Sucralfat nên uống 1 giờ trước khi ăn để kịp tạo màng che chở dạ dày trước khi thức ăn có mặt.
 - + Antacid phải uống 1 giờ sau khi ăn để trung hoà lượng acid thừa sau khi đã tiêu hoá, nếu uống trước khi ăn sẽ gây hiện tượng giảm toan trong bữa ăn, cản trở đến sự tiêu hoá thức ăn và gây phản ứng "đội toan".

3.2.3. Thuốc có thể uống vào thời điểm tùy ý

Thuộc nhóm này là các thuốc không bị giảm hấp thu do thức ăn (bảng 4.4.) hoặc có thể bị thức ăn làm chậm hấp thu (bảng 4.3.). Với những thuốc nằm trong bảng 4.3,

ta có thể cho uống vào bữa ăn nếu thuốc kích ứng mạnh đường tiêu hoá hoặc khi muốn sử dụng thức ăn để giữ cho nồng độ thuốc trong máu ổn định.

4. KẾT LUẬN

Tương tác thuốc có ý nghĩa rất lớn trong điều trị. Người kê đơn có thể lợi dụng những kiểu phối hợp này nhằm:

- Cải thiện tác dụng dược lý
- Cải thiện dược động học của thuốc
- Giải độc

Hoặc nhờ biết trước hậu quả khi phối hợp thuốc để tránh những trường hợp:

- Phối hợp làm tăng độc tính và tác dụng phụ
- Phối hợp làm giảm tác dụng dược lý và hiệu quả điều trị.

Tương tác thuốc với thức ăn còn giúp chọn được thời điểm uống thuốc thích hợp so với bữa ăn.

Như vậy nếu nắm vững các kiến thức liên quan đến tương tác thuốc sẽ góp phần quan trọng vào việc nâng cao hiệu quả điều trị.

Phụ lục 4.1

HƯỚNG DẪN THỜI GIAN UỐNG THUỐC

(Với một số thuốc thông dụng)

Tên quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
	Xa bữa ăn	Lúc ăn	Tùy ý			
Amoxicilin	o				+	
Ampicilin	●				+	
Oxacilin	●					
Penicilin V (muối K)	●				+	
Pivmecilinam			o	Sữa, alcol		
Amoxicilin + A.Clavulanic			o	Sữa		
Cefaclor	o					
Cefalexin	o			Sữa, alcol		
Cefadroxil		o				
Cefradin	o			Alcol		
Tất cả tetracylin thế hệ 1	●			Sữa		Khoảng cách 2-3 giờ giữa thuốc và sữa
Doxycylin Mynocyclin		● ●		Sữa Sữa		Không uống thuốc ở tư thế nằm
Erythromycin ethylsuccinat			o	Nước quả	+	Kích ứng đường tiêu hoá
Erythromycin propionat	o			Nước quả	+	nt
Josamycin	o					nt
Spiramycin			o			nt
Clindamycin			o	Nước soda		Không uống ở tư thế nằm

Phụ lục 4.1 (tiếp)

Tên Quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
	Xa bữa ăn	Lúc ăn	Tùy ý			
Lincomycin	●			Nước soda		Không uống ở tư thế nằm
Cloramphenicol			o	Alcol		
Co-trimoxazol		o				
Nalidixic acid		o				Không uống về đêm vì gây mất ngủ
Oxolinic acid		o				nt
Pipemidic acid		o				nt
Peflacin		o				nt
Rosoxacin	o					Uống trước khi đi ngủ để giảm tác dụng phụ
Etham butol	o					
Isoniazid	●			Alcol	Tránh thức ăn có tyramin	Tất cả thuốc chống lao uống cùng một lúc vào buổi sáng lúc đói
Rifampicin	●					
AmphotericinB	●					
Griseofulvin		●		Alcol		Thức ăn mỡ làm dễ hấp thu
Ketoconazol		o		Alcol	Nhiều nước quả	nt
Metronidazol		o		Alcol		
Cloroquin						
Chống đông máu AVK	Vào một giờ cố định			Alcol		Tránh thức ăn giàu vit.K
Hydralazin		●		Alcol		
Prazosin			o	Alcol		
Captopril	o			Alcol		
Enalapril			o	Alcol		
Ramipril			o	Alcol		

Phụ lục 4.1 (tiếp)

Tên Quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
	Xa bữa ăn	Lúc ăn	Tùy ý			
Atenolol	o			Alcol		
Bisoprolol			o	Alcol		Buổi sáng
Celiprolol	o			Alcol		Trước bữa sáng
Labetalol		o		Alcol		Sau khi ăn
Nadolol				Alcol		
Propranolol		o		Alcol		Dạng LP uống vào buổi sáng
Sotalol	o			Alcol		
Oxprenolol	o			Alcol		
Acebutol			o	Alcol		
Hydrocloro thiazid	o					Tác dụng tốt vào buổi sáng
Furosemid			o			nt
Amilorid	●					nt
Carbamazepin		●		Alcol	Không được uống nhiều nước	Luôn uống vào một giờ nhất định so với bữa ăn
Phenytoin		●		Alcol		
Valproat Na	●			Soda		
Lithi			o	Alcol	Giữ chế độ muối Na hằng định	nt
L-dopa		o		Alcol		
Dẫn chất sulfonylure	o			Alcol, nước ngọt		
Dẫn chất Biguanid		●		Alcol, nước ngọt		
Corticoid			o	Nước ngọt		Uống vào buổi sáng (phần lớn)

Phụ lục 4.1 (tiếp)

Tên Quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
	Xa bữa ăn	Lúc ăn	Tùy ý			
L-thyroxin	o					
Antacid	●			Alcol		Uống 1h30' sau khi ăn hoặc lúc đau
Kháng H ₂	o			Cafe		Có thể uống một liều duy nhất trước khi ngủ
Sucralfat	●					Uống 1h trước bữa ăn
Aspirin		●		Alcol		Tác dụng giao động theo thời điểm uống
Paracetamol	o			Alcol, nước quả		
Propoxyphen		o		Alcol		
Theophylin	o	o		Sữa		Tác dụng tốt vào buổi sáng
Theophylin LP	o					nt, nhưng thường uống đêm để bảo vệ giấc ngủ
Thuốc chống ung thư	o					Không nhai hoặc phá vỡ viên
Vitamin và muối khoáng		●				

Ghi chú: ● bắt buộc tuân thủ o có thể thay đổi thời điểm uống

Phụ lục 4.2

MỘT SỐ PHỐI HỢP CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Thuốc 1	Thuốc 2	Hậu quả
Các kháng sinh nhóm aminosid	Cùng nhóm	Tăng độc tính trên thận và tai : suy thận, điếc
Các kháng sinh nhóm macrolid (trừ spiramycin)	Dẫn chất cựa loã mạch (ergotamin, dihydroergotamin)	Tăng tác dụng co mạch: thiếu máu chi → hoại tử
Các thuốc chống đông máu dạng uống AVK (warfarin, dicoumarol...)	Dẫn chất salicylat liều cao (aspirin).	Thuốc 2 đẩy thuốc 1 khỏi liên kết protein huyết tương → tăng nồng độ thuốc 1 → chảy máu quá mức
Các sulfonylure chống đái tháo đường (tolbutamid, clopropamid)	Miconazol	Tăng nồng độ thuốc 1 → nguy cơ hôn mê do hạ đường huyết quá mức
Thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolacton)	Muối kali	Nguy cơ tăng kali/ máu
Các retinoid (isotretinoin)	Các tetracyclín	Nguy cơ tăng áp lực sọ não
Glycozid tim (digoxin)	Calci tiêm tĩnh mạch	Rối loạn nhịp tim nặng → nguy cơ tử vong
Thuốc chống loạn nhịp (quinidin, cordaron)	Erythromycin tiêm tĩnh mạch	Tăng nguy cơ xoắn đỉnh
Erythromycin, Ciprofloxacin	Theophylin	Nguy cơ quá liều theophylin, đặc biệt ở trẻ em

TƯƠNG TÁC THUỐC - ĐỒ UỐNG

1. SỮA

Bản chất của sữa là caseinat calci. Ion calci có thể tạo phức với nhiều loại thuốc; ví dụ: tetracyclin nếu uống cùng với sữa sẽ bị cản trở hấp thu.

Các lipid trong sữa có thể hoà tan một số thuốc vào trong đó và giữ thuốc lại. Các hợp phần protein trong sữa có thể liên kết với một số thuốc có ái lực cao với protein. Tất cả các quá trình này đều cản trở hấp thu thuốc. Đa phần các kháng sinh thông dụng đều bị sữa làm giảm hấp thu như: erythromycin, penicilin V, các tetracyclin...

2. CÀ PHÊ, CHÈ

Hoạt chất cafein trong các loại nước uống này có thể làm tăng tác dụng giảm đau của aspirin, paracetamol nhưng cũng làm tăng tác dụng phụ như nhức đầu, nhanh nhịp tim, tăng huyết áp ở những bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc loại IMAO.

Tanin trong chè có thể gây tủa nhiều loại thuốc có chứa sắt hoặc alcaloid.

Cà phê có thể làm tăng độ hoà tan của một số thuốc như ergotamin nhưng lại cản trở hấp thu các loại thuốc liệt thần (neuroleptic).

3. ALCOL

3.1. Alcol và các thuốc tác dụng lên thần kinh trung ương

Nhiều bệnh nhân bị bệnh tâm thần do nghiện rượu, do đó khả năng gặp phải trường hợp bệnh nhân vừa uống thuốc, vừa uống rượu không phải là hiếm.

Cần lưu ý để tránh những tương tác sau:

- Các benzodiazepin như diazepam khi uống cùng với rượu sẽ gây thay đổi tâm tính rất mạnh ngay ở liều thường dùng. Sự thay đổi này chỉ có thể gặp ở liều rất cao nếu dùng đơn độc không có rượu.
- Tác dụng kích thích ở liều nhỏ, ức chế ở liều cao của rượu làm ảnh hưởng nhiều đến tác dụng điều trị của các nhóm thuốc chống trầm cảm, thuốc ngủ, thuốc chống động kinh.

3.2. Alcol và thuốc giảm đau không steroid

- Rượu làm tăng tác dụng phụ trên đường tiêu hoá như viêm, loét, chảy máu của các thuốc chống viêm không steroid (aspirin...).

- Uống rượu cùng với paracetamol làm tăng nguy cơ viêm gan.

3.3. Alcol và thuốc kháng histamin

- Các loại kháng H₁ có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, do đó khi uống cùng với rượu sẽ xuất hiện tác dụng ức chế quá mức ngay ở liều thấp.
- Các loại kháng H₂ do tác dụng kìm hãm enzym ở tiểu thể gan, làm chậm quá trình chuyển hoá rượu và tăng mức alcol trong máu, gây nhức đầu, buồn nôn...

3.4. Alcol và thuốc chống tăng huyết áp

Do tác dụng giãn mạch ngoại vi của rượu, nếu uống đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp có thể có nguy cơ gây tụt huyết áp đột ngột quá mức cần thiết.

3.5. Alcol còn là dung môi tốt cho những thuốc có hệ số mỡ/nước cao (như một số thuốc chẹn beta giao cảm). làm cho thuốc hấp thu quá nhanh, gây tác dụng đột ngột do tăng nồng độ thuốc trong máu trên mức điều trị.

3.6. Alcol và thuốc hạ đường huyết

- Do tác dụng tăng cảm ứng enzym gan của rượu khi uống kéo dài, một số sulfamid hạ đường huyết có thể bị phá huỷ nhanh hơn bình thường, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị.
- Tác dụng hiệp đồng lên chuyển hoá carbohydrat dẫn đến nguy cơ hạ đường huyết đột ngột, gây hôn mê.
- Một số sulfamid như tolbutamid khi uống cùng với rượu gây phản ứng antabuse (sợ rượu).
- Các thuốc hạ đường huyết nhóm biguanid có thể gây acidose lactic nếu uống nhiều rượu trong thời gian điều trị.

3.7. Alcol và thuốc kháng khuẩn

- Một số chất khi dùng với rượu sẽ gây phản ứng antabuse (sợ rượu) như các cephalosporin, isoniazid, metronidazol...

PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC (Adverse Drug Reaction - ADR)

MỤC TIÊU

- 1. Nêu được định nghĩa và 3 cách phân loại ADR.*
- 2. Nêu được 3 nhóm nguyên nhân gây ra ADR. Cho ví dụ minh họa.*
- 3. Nêu được 2 nhóm yếu tố liên quan đến sự phát sinh ADR và 4 biện pháp nhằm hạn chế ADR.*
- 4. Nêu được cách xử trí khi nghi ngờ xuất hiện ADR.*
- 5. Nêu được 8 loại ADR cần báo cáo và cách báo cáo ADR.*

NỘI DUNG

Thuốc là con dao hai lưỡi. Bên cạnh những lợi ích to lớn trong phòng ngừa và điều trị bệnh, bản thân thuốc cũng có thể gây ra những phản ứng bất lợi, những bệnh lý nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong cho người dùng thuốc. Với sự ra đời nhanh chóng của các sản phẩm mới, ADR ngày càng trở thành một vấn đề quan trọng, ảnh hưởng đến việc sử dụng thuốc của các thầy thuốc trên lâm sàng.

Tại Mỹ, tử vong do thuốc đứng hàng thứ 4, sau các bệnh lý tim mạch, ung thư và đột quỵ. Tỷ lệ phải nhập viện do ADR ở Mỹ là khoảng 5% và ở một số nước là vào khoảng hơn 10%: Na Uy 11,5 %, Pháp 13,0%, Anh 16,0%...

Các nhóm thuốc thường gây ra ADR là các kháng sinh, thuốc chống đông máu, chống co giật, các thuốc tim mạch, hô hấp và thuốc giảm đau...

Ngoài ra, chi phí để điều trị các ADR và những bệnh lý do thuốc cũng rất lớn. Một số nước phải chi tới 15-20% ngân sách bệnh viện để giải quyết những tai biến do thuốc. Do vậy, sử dụng thuốc hợp lý, phòng ngừa và xử trí và báo cáo sớm các ADR sẽ góp phần nâng cao chất lượng chăm sóc bệnh nhân, giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do thuốc.

1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

1.1. Định nghĩa

"Thuốc dùng trong ngành y tế là những chất có tác dụng dược lý nhằm chữa bệnh, phòng bệnh, phục hồi hoặc điều chỉnh chức năng của cơ thể, làm giảm triệu chứng bệnh, chẩn đoán bệnh, phục hồi hoặc nâng cao sức khỏe cho con người...". Tuy nhiên, thuốc cũng được coi là "con dao 2 lưỡi" vì có thể gây ra các phản ứng có hại ở nhiều mức độ, thậm chí tử vong kể cả dùng đúng liều, đúng quy định; các phản ứng như vậy được gọi là tác dụng bất lợi.

Tổ chức Y tế thế giới (2002) đã đưa ra định nghĩa về phản ứng bất lợi của thuốc (ADR) như sau:

Phản ứng bất lợi của thuốc là một phản ứng độc hại, không được định trước và xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc chữa bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý.

Định nghĩa này không bao gồm những phản ứng do dùng sai thuốc, dùng sai liều, dùng liều cao có chủ định hoặc vô tình. Trong định nghĩa này, yếu tố đáp ứng cá thể là rất quan trọng.

Có nhiều trường hợp tai biến phát sinh trong quá trình điều trị mà nguyên nhân chưa được xác định. Nguyên nhân trong những trường hợp này không chỉ do thuốc gây ra mà có thể do các yếu tố khác như sự tiến triển nặng thêm của bệnh hoặc do một bệnh khác phát sinh. Những trường hợp như vậy gọi là biến cố bất lợi của thuốc (adverse drug experience / adverse drug event - ADE).

1.2. Phân loại phản ứng bất lợi của thuốc

1.2.1. Phân loại theo tần suất gặp

- Thường gặp $ADR > 1/100$
- Ít gặp $1/1000 < ADR < 1/100$
- Hiếm gặp $ADR < 1/1000$

1.2.2. Phân loại theo mức độ nặng của bệnh do phản ứng bất lợi của thuốc gây ra

- *Nhẹ*: Không cần điều trị, không cần giải độc và thời gian nằm viện không kéo dài.
- *Trung bình*: Cần có thay đổi trong điều trị, cần điều trị đặc hiệu hoặc kéo dài thời gian nằm viện ít nhất 1 ngày.
- *Nặng*: Có thể đe dọa tính mạng, gây bệnh tật lâu dài hoặc cần chăm sóc tích cực.
- *Tử vong*: Trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến tử vong của bệnh nhân.

1.2.3. Phân loại theo typ

* Typ A

Các ADR typ A có các đặc điểm sau:

- Tiên lượng được.
- Thường phụ thuộc liều dùng (do đó các ADR typ A thường gặp đối với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp).
- Là tác dụng dược lý quá mức hoặc là một biểu hiện của tác dụng dược lý ở một vị trí khác.

Sau đây là một số ví dụ cho các ADR typ A

- Là tác dụng điều trị nhưng cường độ vượt quá mức cần thiết như: chảy máu khi dùng thuốc chống đông máu, hạ đường huyết khi dùng thuốc điều trị đái tháo đường, tụt huyết áp khi dùng thuốc điều trị tăng huyết áp...
- Là tác dụng điều trị nhưng ở vị trí hoặc cơ quan khác hoặc do tính chất không chọn lọc trên các kháng thụ thể, ví dụ: phản ứng ngoại tháp với các thuốc kháng thụ thể dopamin, tác dụng gây ung thư chậm của các thuốc gây độc tế bào và oestrogen hoặc tác dụng trên hệ tiêu hóa của các chất ức chế cyclooxygenase không chọn lọc (các NSAID).
- Là tác dụng dược lý khác của thuốc nhưng không phải là tác dụng điều trị, ví dụ: các thuốc chống trầm cảm 3 vòng thể hiện cả tác dụng kháng thụ thể muscarinic, không có vai trò trong điều trị chống trầm cảm nhưng thường gây khô miệng, giảm thị lực... hoặc tác dụng kháng androgen của cimetidin.

* Typ B

Các ADR typ B có các đặc điểm sau:

- Thường không tiên lượng được.
- Không liên quan đến các đặc tính dược lý đã biết của thuốc.
- Thường có liên quan tới các yếu tố di truyền hoặc miễn dịch, u bướu hoặc các yếu tố gây quái thai.

Dị ứng thuốc là một ví dụ điển hình cho ADR typ B vì không tiên lượng được và không phụ thuộc liều dùng. Dị ứng thuốc được giải thích hoàn toàn thông qua cơ chế miễn dịch dị ứng, không liên quan đến các tác dụng dược lý của thuốc. Biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất đa dạng, các cơ quan bị tổn thương có thể là da, gan, thận, đường tiêu hóa hoặc toàn thân; mức độ nghiêm trọng từ nhẹ (phát ban ở da, ngứa...) đến rất nặng, thậm chí gây tử vong cho bệnh nhân như sốc phản vệ, hội chứng Lyell, Stevens - Johnson... Tuy không tiên lượng được nhưng có thể hạn chế sự xuất hiện của dị ứng thuốc nếu các nhân viên y tế có biện pháp theo dõi chặt chẽ và phát hiện sớm (Xem chương 9: "Dị ứng thuốc").

Trong phần trình bày nguyên nhân gây ADR sau đây, chúng tôi sử dụng cách phân loại theo typ.

2. NGUYÊN NHÂN GÂY PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

Các ADR dù ở typ nào cũng liên quan đến 3 nhóm nguyên nhân:

- Liên quan đến bào chế (gặp cả 2 typ).
- Liên quan đến sự thay đổi dược động học (gặp nhiều ở typ A).
- Liên quan đến sự thay đổi dược lực học do các yếu tố về di truyền và bệnh lý ở bệnh nhân dẫn đến thay đổi sự nhạy cảm của cơ quan đích đối với thuốc (gặp nhiều ở typ B).

2.1. Các nguyên nhân về bào chế

2.1.1. Các nguyên nhân về bào chế gây phản ứng bất lợi của thuốc typ A

- Hàm lượng thuốc:

Trong quá trình sản xuất và kiểm soát chất lượng dược phẩm có thể có những sai sót làm cho hàm lượng hoạt chất trong chế phẩm cao hơn hàm lượng quy định ghi trên nhãn và việc sử dụng các chế phẩm này có thể gây ra ADR typ A.

- Tốc độ giải phóng hoạt chất:

Tốc độ giải phóng dược chất của một chế phẩm phụ thuộc vào kỹ thuật bào chế như kích thước tiểu phân, bản chất và lượng tá dược trong chế phẩm đó:

- + Tốc độ giải phóng dược chất cao có thể gây ADR tại chỗ, ví dụ: viên nén kali clorid gây xuất huyết và loét đường tiêu hóa với tỷ lệ cao và hiện nay đã thay thế bằng dạng viên giải phóng chậm để tránh tạo nồng độ cao tại chỗ.
- + Tốc độ giải phóng dược chất cao có thể gây ADR toàn thân, loại ADR này thường gặp ở dạng viên giải phóng kéo dài do ở dạng bào chế này, hàm lượng hoạt chất thường cao hơn viên thường và một khi viên bị vỡ sẽ tạo ra một nồng độ rất cao gây ADR toàn thân.

2.1.2. Các nguyên nhân về bào chế gây ra các phản ứng bất lợi của thuốc typ B

- Sự phân hủy các thành phần dược chất:

Sản phẩm phân hủy của thuốc có thể có độc tính cao, thậm chí có khả năng gây tử vong cho bệnh nhân. **Ví dụ:** nếu sử dụng các chế phẩm đã bị phân hủy khi bảo quản trong điều kiện nhiệt độ cao của tetracyclin có thể bị mắc hội chứng Fanconi với các biểu hiện: tăng bài tiết acid amin, glucose, aceton... qua đường tiết niệu, tăng nitơ α -amino trong huyết tương và tăng nhạy cảm với ánh sáng.

- Tác dụng của các tá dược có trong thành phần dược phẩm:

Các thành phần tá dược của thuốc cũng có thể gây ra các ADR. Các dung môi như propylen glycol hoặc dầu thầu dầu được sử dụng để hòa tan một số hoạt chất cũng có gây ra ADR như hạ huyết áp hoặc phản ứng phản vệ. Các chất màu (như tartrazin), các chất bảo quản (như benzoat) có thể gây ra các phản ứng miễn dịch.

- Tác dụng của các sản phẩm phụ trong quá trình tổng hợp hóa học dược chất:

Ví dụ: Hội chứng đau cơ, tăng bạch cầu ưa eosin đã xảy ra khi nhiều bệnh nhân dùng chế phẩm L-tryptophan được sản xuất theo một quy trình trong đó tạo ra một lượng đáng kể các sản phẩm ngưng tụ. Hiện nay hiện tượng này ít gặp do sự quản lý chặt chẽ của các cơ quan quản lý về chất lượng thuốc.

2.2. Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược động học

2.2.1. Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược động học gây ra phản ứng bất lợi của thuốc typ A

Có rất nhiều nguyên nhân dẫn đến những thay đổi về khả năng hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ thuốc. Sau đây là các nguyên nhân gây ra các ADR typ A do sự tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và mô đích.

- **Hấp thu:**

Những khác biệt về lượng thuốc được hấp thu vào máu làm thay đổi sinh khả dụng và có thể gây ra ADR. Những yếu tố ảnh hưởng sinh khả dụng của thuốc gây ra các ADR bao gồm:

- *Ảnh hưởng của thức ăn:* Một số loại thức ăn có thể làm tăng hấp thu hoặc làm giảm thải trừ ở vòng tuần hoàn đầu qua gan của một số thuốc và do vậy làm tăng sinh khả dụng; những thuốc bị ảnh hưởng là hydrochlorothiazid, nitrofurantoin, phenytoin, một số thuốc tẩy giun như albendazol, mebendazol, thiabendazol...
- *Nhu động dạ dày - ruột:* Giảm nhu động ruột có thể làm tăng hấp thu thuốc do làm tăng thời gian thuốc lưu ở vị trí hấp thu tốt nhất, ví dụ: sau khi dùng propanthelin, sinh khả dụng của digoxin tăng lên.
- *Chuyển hoá ở vòng tuần hoàn đầu qua gan:* Sự giảm chuyển hóa thuốc tại gan ảnh hưởng nhiều đến các nhóm thuốc bị chuyển hoá mạnh khi qua gan trước khi vào hệ tuần hoàn chung như: chlorpromazin, cyclosporin, glycerin trinitrat, lidocain, ethinylestradiol, morphin, propranolol... Sự thay đổi khả năng chuyển hoá của các enzym gan có thể là:
 - + Do yếu tố chủng tộc. Ví dụ: người châu Á thuộc loại acetyl hoá chậm với isoniazid nên dễ dẫn đến quá liều isoniazid;
 - + Do tương tác thuốc. Ví dụ: erythromycin, clarithromycin, số thuốc kháng nấm (ketoconazol) gây ức chế chuyển hóa enzym gan cytochrome P₄₅₀ làm tăng lên đáng kể hàm lượng terfenadin trong hệ tuần hoàn và chính chất này làm chậm quá trình tái khử cực ở cơ tim và kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ và gây ra hiện tượng xoắn đỉnh.

- **Phân bố:**

Khả năng phân bố của thuốc phụ thuộc vào tỷ lệ liên kết của thuốc với protein huyết tương hoặc với protein của tổ chức (mô):

- *Tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương:* Giảm dẫn tới tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu và tổ chức; đó chính là nguyên nhân gây ADR typ A. Một số nguyên nhân thường gặp gây thay đổi liên kết với protein huyết tương của thuốc có thể do:
 - + Bệnh nhân giảm protein máu do hội chứng thận hư, suy dinh dưỡng, người có bệnh gan, người già...
 - + Gặp tương tác thuốc đẩy nhau ra khỏi liên kết do bị cạnh tranh ở vị trí liên kết, ví dụ các NSAID đẩy methotrexat làm tăng tác dụng không mong muốn với hệ tạo máu do methotrexat gây nên.
- *Khả năng gắn thuốc với mô:* Thể tích phân bố lớn của các thuốc như nortriptylin (20-50 L/kg) chỉ có thể giải thích là do liên kết của thuốc với mô và là cơ chế chính gây ra một số ADR của thuốc. Tetracyclin tạo chelat với các mô xương mới (phức tetracyclin - calcium orthophosphat); thời gian bán

thải của thuốc ở mô xương là vài tháng trong khi ở huyết tương chỉ có vài giờ. Hiện tượng này ít ảnh hưởng ở người lớn nhưng gây ức chế sự phát triển xương ở trẻ nhỏ cũng như gây mất màu và phá hủy men răng. Sự tích lũy ở mô cũng gây độc tính trên gan và phổi của amiodaron và methotrexat.

- **Chuyển hoá thuốc:**

Tốc độ chuyển hoá giảm có thể dẫn đến tích lũy thuốc và tăng nguy cơ ADR typ A. Tốc độ chuyển hóa thuốc khác biệt lớn giữa các cá thể do ảnh hưởng của môi trường hoặc di truyền, tuổi tác hoặc bệnh lý; các quá trình bị ảnh hưởng là oxy hoá, thủy phân và acetyl hoá:

- *Oxy hoá ở tiểu thể:* Sự oxy hóa thuốc xảy ra chủ yếu ở gan bởi hệ enzym cyt. P₄₅₀. Có nhiều typ isoenzym cyt. P₄₅₀ ở người. Những typ này khác nhau trong tính đặc hiệu của các phản ứng mà chúng xúc tác. Các thuốc được chuyển hóa bằng cách oxy hóa ở microsom gan thường dùng là các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống động kinh, các thuốc chống đông máu đường uống, benzodiazepin, phenothiazin và một số thuốc chống loạn nhịp...

Tốc độ oxy hóa thuốc khác nhau rất nhiều ngay ở những người bình thường, do vậy, ở một số người nồng độ gây độc đã đạt sau khi dùng liều thông thường của một số thuốc như phenytoin và nortryptilin.

Ở người cao tuổi, tốc độ oxy hóa thuốc giảm và do vậy độ nhạy cảm với các ADR typ A tăng lên. Nguyên nhân chủ yếu là do khối lượng gan và lưu lượng máu qua gan giảm ảnh hưởng đến sự chuyển hóa ở gan nói chung và do hoạt tính của các enzym thay đổi.

- *Các phản ứng thủy phân:* Khác biệt về gen có thể là nguyên nhân gây khác biệt về tốc độ thủy phân suxamethonium, một chất ức chế thần kinh - cơ ở các nhóm chủng tộc khác nhau.
- *Acetyl hóa:* Một số thuốc chuyển hóa bằng cách acetyl hóa như: dapson, isoniazid, hydralazin, procainamid và nhiều sulfonamid (sulfamethoxazol, sulfapyridin). Những khác biệt về tốc độ acetyl hóa do những khác biệt về gen giữa các cá thể, thể hiện dưới dạng những người acetyl hóa nhanh và những người acetyl hóa chậm, điều này có thể ảnh hưởng đến ADR của những loại thuốc kể trên. Tỷ lệ những người acetyl hóa nhanh chiếm khoảng 50% ở Anh và cao nhất ở nhóm người Nhật Bản, người Eskimo và thấp nhất ở một số dân tộc ở châu Phi. Những người "acetyl hóa chậm" có nguy cơ bị các ADR typ A cao hơn những người acetyl hóa nhanh, ví dụ: bệnh lý thần kinh ngoại vi do isoniazid, lupus ban đỏ hệ thống khi dùng hydralazin và procainamid...

- **Thải trừ:**

Những thay đổi trong thải trừ thuốc có thể là nguyên nhân quan trọng gây nên ADR typ A. Giảm thải trừ làm tăng tích lũy thuốc và tăng nguy cơ gây độc tính do tăng nồng độ thuốc tại mô và huyết tương:

Giảm khả năng lọc của cầu thận: làm giảm thải trừ những thuốc thải trừ qua thận. Giảm khả năng lọc cầu thận có thể gặp ở những bệnh nhân bị bệnh thận, người

già, trẻ sơ sinh; do vậy khả năng xuất hiện ADR typ A ở những đối tượng này có thể gặp ngay ở liều điều trị bình thường với những thuốc thải trừ phần lớn ở dạng còn hoạt tính qua thận. Một số nhóm thuốc hay gặp ADR do nguyên nhân này là digoxin, các chất ức chế men chuyển (ACEI), các kháng sinh aminoglycosid, một số thuốc chống loạn nhịp nhóm 1 (disopyramid, flecainid) và nhiều thuốc gây độc tế bào. Có thể hạn chế sự xuất hiện các ADR này bằng cách điều chỉnh liều dùng theo chức năng thận của bệnh nhân.

2.2.2. Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược động học gây nên phản ứng bất lợi của thuốc typ B

Sự liên kết của các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc có thể gây độc trực tiếp hoặc gây độc qua trung gian miễn dịch. Cơ chế gây ADR có thể do sự liên kết của chất chuyển hóa với một protein của cơ thể, phức hợp tạo thành có thể dẫn tới hoại tử tế bào (tác dụng gây độc trực tiếp) hoặc các chất chuyển hóa tác dụng như một hapten và tham gia vào một phản ứng miễn dịch.

2.3. Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược lực học

2.3.1. Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược lực học gây phản ứng bất lợi của thuốc typ A

Một số ADR typ A là do tăng độ nhạy cảm của các mô hoặc cơ quan đích, nguyên nhân còn chưa được rõ nhưng nhiều bằng chứng cho thấy mức độ nhạy cảm của các thụ thể của thuốc tại cơ quan đích bị thay đổi hoặc thay đổi cơ chế điều hòa liên quan đến sinh lý hoặc bệnh lý.

• Liên quan đến thụ thể của thuốc:

Sự đáp ứng với thuốc thông qua tác động của thuốc vào thụ thể đặc hiệu. Sự khác biệt giữa các cá thể về các thụ thể là do 2 nguyên nhân: khác biệt về tính nhạy cảm và khác biệt về số lượng của các thụ thể.

- *Về tính nhạy cảm với thụ thể:* Tính kháng warfarin do di truyền được quan sát thấy ở một số gia đình, biểu hiện ở chỗ cần một liều lớn warfarin và với nồng độ rất cao trong huyết tương để có được tác dụng chống đông máu trong điều trị. Những người này cũng đặc biệt nhạy cảm với tác dụng kháng warfarin của vitamin K. Hiện tượng này được giải thích là do những người này có các thụ thể warfarin - vitamin K bất thường.
- *Về số lượng thụ thể:* Các bằng chứng trên thực nghiệm và lâm sàng cho thấy số lượng thụ thể đặc hiệu ở mô có thể khác biệt giữa các cá thể. Glucocorticoid có tác dụng ức chế tăng trưởng tế bào bằng cách gắn với thụ thể đặc hiệu ở bào tương; phức hợp "thụ thể-corticoid" sau đó được chuyển vào nhân tế bào và tại đó glucocorticoid được gắn với thụ thể thứ hai. Phức hợp "thụ thể-corticoid" ở nhân làm thay đổi kiểm soát quá trình tổng hợp protein và ARN và ức chế sự tăng trưởng tế bào. Những người có số lượng các thụ thể glucocorticoid trong bào tương ít cũng ít bị tác dụng ức chế của steroid.

- **Cơ chế điều hòa sinh lý:**

Các tác dụng của thuốc xảy ra trong môi trường có các hệ thống kiểm soát sinh lý phức tạp và cường độ của tác dụng thuốc có thể phụ thuộc vào các yếu tố sinh lý này, ví dụ: tiêm tĩnh mạch atropin gây ra hiện tượng tăng nhịp tim nhưng mức độ tăng khác biệt lớn giữa các cá thể. Ở một số người, nhịp tim có thể tăng lên đến 160 lần/phút trong khi ở cùng mức liều đó lại không có tác dụng với đa số những người khác. Cường độ của tác dụng này phụ thuộc vào cân bằng giữa hệ giao cảm và phó giao cảm, một yếu tố được kiểm soát bởi tính di truyền.

2.3.2. Các nguyên nhân về dược lực học gây nên các phản ứng bất lợi của thuốc typ B

Các nguyên nhân về dược lực học gây nên các ADR typ B được xếp vào hai nhóm: các bất thường về gen và các phản ứng miễn dịch tạo ra các đáp ứng bất thường của cơ thể đối với thuốc.

- **Các nguyên nhân về gen:**

Các khác biệt về gen giữa các cá thể là nguyên nhân gây ra các đáp ứng bất thường, khác biệt với tác dụng dược lý của thuốc. Sau đây sẽ giới thiệu một số phản ứng ADR typ B thường gặp thuộc nhóm này:

- *Thiếu máu tan máu ở những người thiếu men Glucose-6 phosphat dehydrogenase (G6PD) của hồng cầu:*

Có khoảng 100 - 400 triệu người trên thế giới bị thiếu men G6PD trong hồng cầu do khác biệt về gen, về chủng tộc; những đối tượng này có nguy cơ gặp ADR. Thiếu G6PD sẽ làm thiếu hụt glutathion khử và trong điều kiện không được bảo vệ này thì các tác nhân oxy hóa có thể làm biến tính protein nội bào, bao gồm cả phần globin trong phân tử hemoglobin, điều này dẫn đến thiếu máu tan máu đi kèm với giảm nhanh nồng độ hemoglobin, sốt, kiệt sức, nước tiểu sẫm màu. Một số thuốc liên quan bao gồm: nhóm 8-aminoquinolein (primaquin), các sulfonamid và sulfon, nitrofurantoin, các thuốc chống viêm (aspirin và phenacetin), chloramphenicol, PAS, probenecid, quinin và quinidin... có đặc tính oxy hóa và có thể gây tan máu khi thiếu G6PD trong hồng cầu.

- *Methemoglobin máu do di truyền:*

Hiện tượng này xảy ra do đột biến, ảnh hưởng đến phân tử hemoglobin hoặc một enzym methemoglobin reductase là NADH diaphorase hoặc NADPH diaphorase.

Thiếu NADH diaphorase có thể chỉ giới hạn trong hồng cầu (typ I) hoặc cả ở các tế bào khác (typ II, III). Những người này rất nhạy cảm với các tác nhân oxy hóa và bị methemoglobin máu nặng nếu sử dụng các thuốc có đặc tính này. May mắn là thiếu NADPH diaphorase rất hiếm gặp. Trẻ sơ sinh có nồng độ NADH diaphorase thấp hơn nên nhạy cảm với các thuốc oxy hóa hơn trẻ lớn và người trưởng thành.

- *Rối loạn chuyển hóa porphyrin:*

Là một nhóm các rối loạn sinh tổng hợp hem do di truyền, đặc trưng bởi sự giảm hoạt tính của một loại enzym trong quá trình sinh tổng hợp hem. Các rối loạn này được truyền qua các nhiễm sắc thể trội (gen trội) trừ một số rất hiếm là rối loạn chuyển hóa

porphyrin bẩm sinh, thường có đặc tính lặn. Trong cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính, tất cả bệnh nhân đều có biểu hiện đau bụng (thường là nặng) và các rối loạn thần kinh... tâm thần như: bệnh lý thần kinh vận động, lú lẫn, ảo giác và trong nước tiểu có lượng lớn 5-aminolevulinic acid (ALA) và porphobilinogen (PBG). Cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính có thể khởi phát do rượu và các hormon steroid nội sinh cũng như ngoại sinh. Các yếu tố khởi phát khác bao gồm: nhiễm trùng, chế độ ăn giảm năng lượng, các thay đổi hormon ở phụ nữ có thai và do một số thuốc.

Một số thuốc gây cảm ứng enzym cyt. P_{450} ở gan, làm tăng tạo tiền chất của hem có thể làm khởi phát cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin ở các bệnh nhân nhạy cảm. Các thuốc này gồm: barbiturat, sulfonamid, griseofulvin, oestrogen (bao gồm cả các thuốc tránh thai đường uống), một số thuốc chống co giật và an thần, các thuốc gây mê, cloroquin, clorpropamid, và tolbutamid. Tuy nhiên, cơn cấp tính cũng có thể khởi phát do sử dụng các thuốc không thông qua cơ chế kìm hãm enzym cyt. P_{450} như erythromycin, flucloxacilin, cloramphenicol và nifedipin; cơ chế đối với các thuốc này vẫn còn chưa rõ.

Rất khó có thể dự đoán trước là thuốc có thể gây ra các biểu hiện bệnh lý trên các bệnh nhân nhạy cảm hay không vì một số bệnh nhân có thể khởi phát cơn cấp tính đe dọa tính mạng sau một liều duy nhất của thuốc trong khi các bệnh nhân khác lại cần liều rất lớn mới thấy biểu hiện trên lâm sàng.

- **Tăng nhiệt độ cơ thể (thân nhiệt) ác tính:**

Tăng thân nhiệt ác tính là bệnh lý rất hiếm nhưng có khả năng gây tử vong cao. Trong bệnh lý này thân nhiệt tăng nhanh chóng (ít nhất $2^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$) mà không có nguyên nhân rõ ràng sau khi dùng các thuốc gây mê hoặc giãn cơ; tai biến này gặp với tần suất khoảng 1/50.000 người lớn và 1/15.000 trẻ em, trong đó hơn một nửa số trường hợp xảy ra ở trẻ em dưới 15 tuổi. Tình trạng này thường xuất hiện sau khi dùng các thuốc gây mê toàn thân qua đường hô hấp như halothan phối hợp với suxamethonium. Cùng với tăng thân nhiệt, hội chứng này có đặc trưng là cứng hệ cơ - xương, thở gấp, nhiễm acid, tăng kali máu và các dấu hiệu của tăng hoạt tính hệ thần kinh giao cảm (nhịp tim nhanh, co mạch, tăng huyết áp, tăng nồng độ glucose máu). Tình trạng này được cho là do hiện tượng giải phóng bất thường ion calci nội bào do những khiếm khuyết di truyền của màng tế bào. Tử vong có thể lên đến 60 - 70%.

- **Vàng da ứ mật do dùng thuốc tránh thai đường uống:**

Các thuốc tránh thai đường uống (đặc biệt là các thuốc có thay thế alkyl ở vị trí C17) có thể gây ra vàng da ứ mật. Các bằng chứng về tỷ lệ mắc ở các nhóm dân tộc và gia đình cho thấy hiện tượng này có cơ sở di truyền. Cơ chế của hiện tượng này chưa rõ ràng nhưng một trong những cơ chế có thể là do estrogen gây ra những thay đổi về thành phần của lipid màng - nguyên nhân quan trọng gây ứ mật.

- **Thiếu máu bất sản do cloramphenicol:**

Cloramphenicol có thể gây ra giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt hoặc thiếu máu bất sản. Có hai dạng ADR:

- Dạng thiếu máu do giảm hồng cầu lưới: phụ thuộc liều lượng, thường hồi phục khi ngừng thuốc. Cơ chế là do thuốc ức chế tổng hợp protein ở ty thể hồng cầu lưới của người bệnh.

- Dạng thiếu máu bất sản: có tính chất đặc ứng, có thể có nguyên nhân là một bất thường về gen trong quá trình tổng hợp ADN; dạng do đặc ứng có thể gặp ngay ở liều rất thấp và ngay khi dùng thuốc lần đầu tiên nhưng cũng có thể xuất hiện sau khi ngừng thuốc nhiều tháng và không hồi phục.

Cần được ngừng thuốc ngay lập tức khi gặp thiếu máu, bất kể là dạng nào khi dùng cloramphenicol.

- Các nguyên nhân về miễn dịch gây ra các đáp ứng bất thường: Xem chương 6 "Dị ứng thuốc".

3. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN SỰ PHÁT SINH PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

3.1. Các yếu tố thuộc về bệnh nhân

3.1.1. Tuổi

Trẻ sơ sinh và người cao tuổi là những đối tượng có nguy cơ cao:

Người cao tuổi: Một số nghiên cứu cho thấy người cao tuổi gặp nhiều ADR hơn những bệnh nhân khác do:

- Lạm dụng thuốc.
- Thay đổi về dược động học, dược lực học do giảm chức năng các cơ quan.
- Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh, sử dụng nhiều thuốc nên dễ gặp tương tác thuốc.

Trẻ sơ sinh: Nguy cơ gặp ADR ở trẻ sơ sinh tăng lên, đặc biệt là ở trẻ đẻ non bởi vì một số enzym liên quan đến chuyển hóa và thải trừ thuốc chưa đầy đủ. Các thuốc hay gây độc là: morphin, các barbiturat, các sulfonamid, các dẫn xuất của vitamin K và cloramphenicol.

3.1.2. Giới tính

Nói chung không có sự khác biệt lớn về nguy cơ gặp ADR giữa hai giới. Tuy nhiên, một số ADR hay gặp ở phụ nữ hơn so với nam giới.

Ví dụ:

- Phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với độc tính của digoxin, heparin và captopril.
- Thiếu máu bất sản do cloramphenicol gặp ở phụ nữ nhiều gấp 2 lần so với ở nam giới.
- Chứng mất bạch cầu hạt do phenylbutazon gặp ở nữ nhiều gấp 3 lần so với nam giới.

3.1.3. Bệnh mắc kèm

Những bệnh mắc kèm có thể làm thay đổi đáp ứng của bệnh nhân đối với thuốc hoặc làm thay đổi dược động học của thuốc, dẫn tới phát sinh ADR.

Ví dụ:

- Diéc khi dùng kháng sinh aminoglycosid ở người có bất thường về thính giác; hoặc chảy máu trầm trọng do dùng warfarin, heparin ở người có sẵn thiếu hụt về yếu tố đông máu.
- Các bệnh nhân mắc các bệnh về gan và thận có nguy cơ cao bị các ADR của những thuốc thải trừ ở dạng còn nguyên hoạt tính qua các cơ quan này.
- Bệnh nhân nhiễm HIV: Ở các bệnh nhân này, hệ miễn dịch bị suy giảm trầm trọng, khả năng thải trừ thuốc giảm... là những nguyên nhân làm tăng độ nhạy cảm với độc tính của thuốc.

3.1.4. Tiền sử dị ứng hoặc phản ứng với thuốc

Những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với một thuốc cũng có thể gặp dị ứng với một thuốc khác có cấu trúc tương tự; ví dụ các trường hợp dị ứng với kháng sinh penicilin cũng có thể có dị ứng chéo với kháng sinh nhóm cephalosporin.

3.2. Các yếu tố thuộc về thuốc

3.2.1. Điều trị nhiều thuốc

- Tần suất ADR tăng lên theo cấp số nhân với số lượng thuốc có trong một lần điều trị.
- Tương tác thuốc cũng là một yếu tố làm tăng ADR: tương tác bất lợi của các thuốc có thể làm thay đổi sinh khả dụng hoặc thay đổi dược lực học của thuốc và do vậy gây ra các ADR trên bệnh nhân.

3.2.2. Liệu trình điều trị kéo dài

Nhiều ADR ít xuất hiện khi dùng thuốc trong thời gian ngắn nhưng tỷ lệ tăng lên khi dùng dài ngày

Ví dụ: Xuất huyết tiêu hóa do dùng các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hoặc corticoid kéo dài....

4. CÁC BIỆN PHÁP HẠN CHẾ PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

4.1. Hạn chế số thuốc dùng

- Chỉ kê đơn các thuốc thật sự cần thiết.
- Nếu bệnh nhân đang sử dụng đồng thời quá nhiều thuốc thì cần cân nhắc để tạm ngừng những loại thuốc chưa thật sự cần thiết. Cần đánh giá có tương tác bất lợi không trước khi kê đơn hoặc phát thuốc.
- Kiểm tra và hỏi bệnh nhân về những thuốc bệnh nhân đang dùng.

4.2. Nắm vững thông tin về loại thuốc đang dùng cho bệnh nhân

- Hiểu rõ tính chất dược lý, tương tác, cơ chế chuyển hoá và ADR của thuốc. Chỉ nên kê đơn những thuốc đã biết đầy đủ thông tin.

- Thường xuyên tham khảo, cập nhật các thông tin về thuốc và tương tác thuốc.
- Thận trọng khi kê đơn những thuốc dễ xảy ra tương tác, đặc biệt là các tương tác do vô tình như tương tác của thuốc với thức ăn, với rượu...

4.3. Năm vững thông tin về các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao

Trẻ em, người cao tuổi, có cơ địa dị ứng, có bệnh lý về gan, thận và các bệnh nhân có bất thường về gen.

4.4. Theo dõi sát bệnh nhân, phát hiện sớm các biểu hiện của phản ứng bất lợi do thuốc và có những xử trí kịp thời.

5. CÁCH XỬ TRÍ KHI NGHI NGỜ XUẤT HIỆN PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

Khi có một sự cố bất lợi do thuốc (ADE) xảy ra, ngoài việc can thiệp y tế tích cực nếu cần thiết (cấp cứu, phục hồi các chức năng sống...) thầy thuốc cũng cần đánh giá xem biến cố đó có phải là phản ứng bất lợi của thuốc hay không.

5.1. Sự cố bất lợi có phải do thuốc ?

Nếu bệnh nhân dùng đồng thời nhiều loại thuốc thì cần phân tích các thông tin về thuốc (lịch sử dùng thuốc, các thuốc đang dùng theo kê đơn hoặc do tự mua...) và về tai biến trên bệnh nhân (các triệu chứng, xét nghiệm lâm sàng...). Căn cứ vào các ADR đã biết của các thuốc bệnh nhân đang dùng xem sự cố đó có thể là phản ứng bất lợi của thuốc nào để có hướng xử trí tiếp.

5.2. Khi nghi ngờ là phản ứng bất lợi của thuốc

Cần ngừng tất cả các thuốc đang điều trị cho bệnh nhân. Nếu không thể ngừng tất cả các thuốc, cần ngừng loại thuốc nào có nhiều khả năng gây ra tai biến đó nhất.

Có 4 vấn đề để đánh giá một tai biến do thuốc:

1. Có tác dụng dược lý đã biết nào của thuốc có thể gây ra tai biến đó không?
2. Mối liên quan giữa thời gian bắt đầu sử dụng thuốc và các biểu hiện của tai biến có phù hợp với các báo cáo ADR hoặc với cơ chế của ADR hay không?
3. Tai biến có hết hoặc có cải thiện khi ngừng loại thuốc bị nghi ngờ không?
4. Tai biến có xuất hiện trở lại khi dùng lại thuốc hay không ?

Trên thực tế lâm sàng, có những trường hợp không thể giải quyết cả 4 vấn đề trên :

- Trong trường hợp phản ứng bất lợi là loại phản ứng typ B: Nếu trước đó đã có những báo cáo về loại tai biến này đối với các thuốc thì có thể kết luận rằng thuốc có thể là nguyên nhân gây ra tai biến cho dù tai biến đó không liên quan đến cơ chế dược lý của thuốc.
- Trong trường hợp một tai biến rất nặng, không thể cho bệnh nhân dùng lại thuốc do việc dùng lại thuốc có nguy cơ đe dọa tính mạng bệnh nhân.

Sau khi giải quyết 4 vấn đề nêu trên, thầy thuốc sẽ đánh giá được khả năng một biến cố bất lợi là một ADR của một thuốc dựa trên các điều kiện sau:

- Chắc chắn là một ADR (Certain): Thời gian xảy ra tai biến liên quan chặt chẽ với việc dùng thuốc, tai biến này không thể giải thích được bằng một bệnh lý khác hoặc các thuốc khác dùng đồng thời. Nếu ngừng thuốc thì bệnh nhân phải có tiến triển hợp lý và khi dùng lặp lại thuốc thì bệnh nhân có triệu chứng tương tự.
- Có khả năng là một ADR (Probable/Likely): Điều kiện như trên nhưng các thông tin về việc dùng lại thuốc chưa đầy đủ hoặc không có.
- Có thể là ADR (Possible): Thời gian xảy ra tai biến có liên quan đến việc dùng thuốc nhưng cũng có thể được giải thích bằng một bệnh khác mắc đồng thời hoặc dùng một thuốc hay hoá chất khác. Các thông tin về việc ngừng thuốc có thể thiếu hoặc không rõ ràng.
- Không chắc chắn (Unlikely): Mối liên quan về thời gian xảy ra tai biến với việc sử dụng thuốc không rõ ràng, nguyên nhân do thuốc là không chắc chắn và có thể giải thích được bằng việc sử dụng một thuốc hay hoá chất khác dùng đồng thời hay một bệnh khác mắc kèm.

Sau khi đánh giá về khả năng gây ra tai biến, tùy thuộc độ nặng của tai biến và cơ chế của phản ứng mà có thể loại bỏ thuốc đó ra khỏi chế độ điều trị của bệnh nhân hoặc giảm liều hoặc có các biện pháp điều trị thích hợp, thường được ghi trong các chuyên luận tham khảo về thuốc (ví dụ: dược thư quốc gia). Ngoài ra các thầy thuốc cần báo cáo các ADR cho các cơ quan có thẩm quyền.

6. BÁO CÁO PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

6.1. Sự cần thiết phải giám sát và báo cáo phản ứng bất lợi của thuốc

Các thông tin về tính an toàn trong quá trình nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể ghi nhận tất cả các ADR có thể xảy ra do các nguyên nhân sau:

- Các thử nghiệm trên động vật không đủ để tiên lượng sự an toàn trên người.
- Những bệnh nhân tham gia thử nghiệm là những đối tượng đã qua lựa chọn và có số lượng hạn chế, điều kiện thử nghiệm thuốc có khác biệt so với thực tế sử dụng trên lâm sàng và thời gian thử nghiệm thường là ngắn. Do vậy những dữ liệu về tính an toàn trên những đối tượng này chưa phản ánh đầy đủ các ADR của thuốc.
- Tại thời điểm cấp phép lưu hành, nếu số lượng người đã sử dụng thuốc dưới 5000 người thì chỉ phát hiện được những ADR có tần suất thường gặp và ít gặp.
- Số lượng bệnh nhân điều trị một thuốc phải lớn hơn 30.000 người thì mới có khả năng phát hiện các ADR xảy ra ở tần suất 1/10.000 của thuốc đó.
- Tại thời điểm lưu hành thuốc, thông tin về các ADR hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, độc tính trường diễn, việc sử dụng thuốc trên các đối tượng đặc biệt (phụ nữ có thai, trẻ em, người cao tuổi), các tương tác thuốc... thường không đầy đủ.

Do vậy, việc giám sát sau khi lưu hành thuốc rất quan trọng, cho phép phát hiện các ADR không phổ biến nhưng đôi khi rất nghiêm trọng và để thực hiện tốt công việc giám sát này, việc báo các ADR cho các cơ quan có trách nhiệm là một trong những nhiệm vụ của các cán bộ y tế.

6.2. Vai trò của các báo cáo về phản ứng bất lợi của thuốc

6.2.1. Các báo cáo ADR có thể giúp thu hồi các thuốc có độc tính cao và ngăn ngừa các nguy cơ của ADR

Phải mất nhiều thập kỷ người ta mới xác định rõ ràng ADR của aspirin trên đường tiêu hóa và hoại tử nhú thận gây ra bởi phenacetin. Sau 35 năm thì việc amidopyrin gây mất bạch cầu hạt mới được làm sáng tỏ và phải mất vài năm mới liên quan giữa dị tật bẩm sinh mất chi và thalidomid mới trở nên rõ ràng.

Sau thảm họa thalidomid, nhiều quốc gia đã thiết lập hệ thống theo dõi thuốc để sớm phát hiện và ngăn ngừa ADR và tử vong do thuốc. Sự thành công của các hệ thống này phụ thuộc vào mức độ hợp tác của các nhân viên y tế trong việc báo cáo ADR, đặc biệt là với các thuốc mới. Một số ví dụ sau đây cho thấy sự nhạy bén, cảnh giác và sự quan sát cẩn thận của các bác sĩ đã giúp ngăn chặn nguy cơ mắc bệnh và tử vong do thuốc thông qua việc báo cáo các ADR đáng ngờ, giúp thu hồi các thuốc gây nguy hiểm trên thị trường hoặc hạn chế việc sử dụng chúng.

Bảng 5.1. Một số ví dụ về các thuốc bị thu hồi do phản ứng bất lợi của thuốc

Tên quốc tế (Tên biệt dược)	Lý do thu hồi	Năm được lưu hành	Năm thu hồi
Bromfenac (Duract)	ADR nghiêm trọng trên gan	1997	1998
Encainide (Enkaid)	Tỷ lệ tử vong quá cao	1987	1991
Flosequinan (Manoplax)	Tỷ lệ tử vong quá cao	1992	1993
Temafloxacin (Omniflox)	Gây thiếu máu tan máu	1992	1992
Benoxaprofen (Oralflex)	Gây hoại tử gan	1982	1982
Mibefradil (Posicor)	Nhiều tương tác thuốc	1997	1998
Terfenadin (Seldane)	Tương tác với các kháng sinh macrolid và kháng nấm gây xoắn đỉnh	1985	1998
Rofecoxib (Vioxx)	Tai biến trên tim mạch	1999	9/2004

6.2.2. Các báo cáo về phản ứng bất lợi của thuốc có thể thay đổi thông tin trên nhãn của sản phẩm

Rất nhiều thuốc đã phải thay đổi hoặc bổ sung thêm thông tin ghi nhãn của sản phẩm sau khi ghi nhận những thông tin mới từ các báo cáo ADR.

Ví dụ :

- Losartan được đưa ra thị trường Mỹ năm 1995. Một số ADR mới đã được phát hiện sau khi thuốc được lưu hành và được bổ sung vào Physician Desk Reference - một sách tham khảo về thuốc có uy tín tại Mỹ: viêm mạch, ban xuất huyết dị ứng, sốc phản vệ, phản ứng kiểu phản vệ.

- Levofloxacin được lưu hành tại Mỹ năm 1997, đến tháng 2/2000, thông tin ghi nhận của thuốc đã bổ sung thêm ADR mới là gây xoắn đỉnh.

6.3. Vai trò của các nhân viên y tế trong việc báo cáo các phản ứng bất lợi của thuốc

Các cán bộ y tế là những người trực tiếp chăm sóc bệnh nhân hàng ngày và có điều kiện tốt nhất để báo cáo các nghi ngờ về một ADR xảy ra ở bệnh nhân. Tất cả những người tham gia vào hệ thống chăm sóc sức khỏe nhân dân như bác sĩ, nha sĩ, dược sĩ, y sĩ, y tá, điều dưỡng viên... đều cần phải báo cáo các ADR và việc làm này trở thành một phần trong trách nhiệm chuyên môn của họ, ngay cả khi ADR bị nghi ngờ chưa có mối quan hệ rõ ràng với việc điều trị.

6.4. Những phản ứng bất lợi của thuốc (hoặc nghi ngờ phản ứng bất lợi của thuốc) cần báo cáo

- Đối với các thuốc mới được đưa ra thị trường, phải báo cáo mọi phản ứng đáng ngờ, kể cả các phản ứng nhẹ (nhiều nước coi một thuốc là mới khi thời gian đưa ra thị trường chưa quá 5 năm).
- Đối với những thuốc đã được biết rõ hoặc nghiên cứu đầy đủ: Báo cáo tất cả các nghi ngờ về một ADR nghiêm trọng hoặc chưa được ghi nhận trước đó (bất thường).
- Báo cáo khi thấy một phản ứng nào đó xuất hiện ngày càng nhiều.
- Báo cáo tất cả các ADR nghi ngờ liên quan đến tương tác thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn, hoặc thuốc - thực phẩm bổ sung (kể cả các sản phẩm làm từ dược liệu và thuốc bổ).
- Báo cáo các ADR trong những lĩnh vực được quan tâm đặc biệt: Lạm dụng thuốc, dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú.
- Báo cáo những nghi ngờ về ADR khi liên quan đến một thuốc bị thu hồi.
- Báo cáo các phản ứng xảy ra do dùng quá liều hay do sai sót trong điều trị.
- Báo cáo khi thuốc không có hiệu quả hoặc do nghi ngờ có sai sót về sản phẩm.

Như vậy, cần báo cáo càng sớm càng tốt tất cả các nghi ngờ về ADR được coi là quan trọng trên lâm sàng.

6.5. Cách báo cáo về phản ứng bất lợi của thuốc

Mẫu báo cáo do trung tâm ADR quốc gia (hoặc trung tâm cảnh giác thuốc) phát hành (xem phụ lục). Mỗi quốc gia có một mẫu báo cáo ADR riêng, nhưng bao giờ cũng có 4 phần như sau:

6.5.1. Thông tin về bệnh nhân:

- Thông tin xác định bệnh nhân (họ và tên, địa chỉ...).
- Tuổi bệnh nhân tại thời điểm có ADE hoặc ngày sinh.
- Giới tính.
- Trọng lượng cơ thể.

6.5.2. Thông tin về phản ứng bất lợi hoặc sự cố bất lợi do thuốc hay các vấn đề về dược phẩm

- Mô tả sự cố hoặc vấn đề về sản phẩm.
- Thời gian xảy ra sự cố.
- Thời gian làm báo cáo.
- Các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng có liên quan đến sự cố (nếu có).
- Thông tin khác của bệnh nhân (lịch sử dùng thuốc, tiền sử bệnh,...) có liên quan.
- Hậu quả của ADE trên bệnh nhân.

6.5.3. Thông tin về dược phẩm bị nghi ngờ

- Tên thuốc (tên quốc tế và biệt dược).
- Liều dùng, số lần dùng và đường dùng.
- Ngày bắt đầu điều trị.
- Lý do dùng thuốc.
- Kết quả sau khi ngừng dùng thuốc hoặc sau khi giảm liều.
- Số lô.
- Hạn dùng.
- Sự cố xuất hiện sau khi tái sử dụng thuốc đó.
- Các thuốc khác dùng kèm và thời gian điều trị các thuốc này.

6.5.4. Thông tin về người báo cáo

- Họ và tên, địa chỉ và số điện thoại.
- Chuyên môn và nghề nghiệp.

Các báo cáo sau khi hoàn thành, cần gửi đến trung tâm ADR quốc gia hoặc đến nhà sản xuất của dược phẩm bị nghi ngờ.

7. KẾT LUẬN

Hầu hết các thuốc, cho dù được kê đơn bởi các thầy thuốc lâm sàng giỏi cũng có thể gây ra phản ứng bất lợi (ADR) trên bệnh nhân, thậm chí là những ADR nghiêm trọng. Thầy thuốc và bệnh nhân có thể chấp nhận nguy cơ của một ADR nghiêm trọng nếu như bản thân căn bệnh đang được điều trị rất nặng, nhưng không thể chấp nhận thuốc có nguy cơ ADR cao để điều trị những bệnh thông thường; do vậy, khả năng gây ADR của một thuốc (kể cả tần suất, mức độ nghiêm trọng và loại ADR chúng gây ra) quyết định việc lựa chọn thuốc đó. Nhiều ADR có thể tránh được, nếu như người kê đơn có hiểu biết rõ về đặc tính dược lý, cơ chế của ADR và các yếu tố ảnh hưởng, đặc biệt là những yếu tố tạo nên tính nhạy cảm đặc trưng của người bệnh và cán bộ y tế (bao gồm DSLS) biết theo dõi, phát hiện ADR, hướng dẫn, cảnh báo bệnh nhân về khả năng xảy ra ADR và báo cáo các ADR cho cơ quan có trách nhiệm.

Phụ lục 5

MẪU BÁO CÁO VỀ TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Số thứ tự của BV

BÁO CÁO VỀ TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR)

Số thứ tự của ADR

Ngày báo cáo:...../...../200...

Tên đơn vị gửi báo cáo

1. Họ và tên bệnh nhân:.....Tuổi.....nam, nữ

Địa chỉ:.....Dân tộc:.....

Cân nặng:.....Tiền sử dị ứng:

Chiều cao:.....

2. Chẩn đoán: - Bệnh chính (do dùng thuốc).....

- Biểu hiện của phản ứng có hại(ADR)

Nơi gửi báo cáo: Bệnh viện, phòng khám tư, cửa hàng dược, bác sĩ, cá nhân (ghi rõ).....

3. Mô tả chi tiết diễn biến lâm sàng, cận lâm sàng (nếu có) (sau dùng thuốc bao nhiêu lâu thì xảy ra phản ứng thuốc? Mô tả thứ tự diễn biến các triệu chứng theo thời gian).

4. Thuốc đã sử dụng: (Ghi đầy đủ các thuốc đã sử dụng, không chỉ ghi thuốc nghi ngờ gây ADR)

Tên thuốc đã sử dụng (Ghi cả tên gốc và tên thương mại)	Thuốc gây phản ứng	Liều dùng			Đường dùng	Thời gian sử dụng thuốc		- Nơi cung ứng sản xuất - Lô số - Hạn dùng	Lý do chỉ định thuốc
		Hàm lượng hoặc nồng độ	Liều dùng 1 lần	Số lần dùng trong ngày, tuần, tháng		Ngày giờ bắt đầu	Ngày giờ kết thúc		

5. Lần phản ứng thứ: Xảy ra phản ứng lúc giờ ngày tháng năm

6. Đã điều trị phản ứng bằng:.....

A- Khi ngừng thuốc: 1- Có tiến bộ 2- Không tiến bộ 3- Phải điều trị tích cực B - Nếu tái sử dụng thuốc: 1- Các triệu chứng cũ nhắc lại 2- Triệu chứng mới xảy ra C - Hậu quả: 1- Khởi không di chứng: 2- Khởi có di chứng: 3- Chưa khởi: 4- Chết vì phản ứng: Ngày giờ chết: 5- Chết có thể do thuốc: 6- Chết không liên quan đến thuốc: 7- Không biết:	Mối liên quan đến các phản ứng thuốc: 1- Chắc chắn (Certain): 2- Có khả năng (Probable): 3- Có thể (Possible): 4- Không chắc chắn (Unlikely):	Ý kiến Đvị	Kiến C.gia
	Ý kiến của chuyên gia thẩm định: (Phần dành riêng cho các chuyên gia thẩm định của Trung tâm ADR)		

7. Bình luận

Người báo cáo

Tên:.....

Chức vụ nghề nghiệp:.....

Nơi làm việc:.....

Số điện thoại:.....

Chữ ký

*"Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) - Cục Quản lý Dược Việt Nam,
 138A Giảng Võ Hà Nội
 Điện thoại: (04) 7.365.077"*

DỊ ỨNG THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại dị ứng thuốc.
2. Liệt kê được ba nhóm thuốc thường dùng trong điều trị dị ứng thuốc và nêu cơ chế điều trị dị ứng thuốc của mỗi nhóm.
3. Liệt kê được 5 nguyên tắc xử trí khi gặp dị ứng thuốc
4. Nêu được 3 việc cần làm để xử trí sốc phản vệ.
5. Nêu được các biện pháp cần làm để phòng tránh dị ứng thuốc.

NỘI DUNG

Dị ứng thuốc (DƯT) là một kiểu dị ứng mà tác nhân gây ra là thuốc với hậu quả là các phản ứng, các hội chứng xuất hiện trong hoặc sau quá trình sử dụng thuốc, ảnh hưởng tới sức khỏe hoặc đe dọa tính mạng người bệnh.

Những năm gần đây do nền kinh tế thị trường tác động, thuốc chữa bệnh nhập vào nước ta ngày càng nhiều, việc quản lý thuốc không chặt chẽ, việc sử dụng thuốc không đúng chỉ định đã đưa đến hậu quả nghiêm trọng, thậm chí tử vong, trong đó có nguyên nhân do dị ứng thuốc.

Chuyên đề này sẽ trình bày những kiến thức cơ bản về định nghĩa, phân loại dị ứng thuốc, các nguyên tắc xử trí và các biện pháp dự phòng nhằm hạn chế các trường hợp dị ứng thuốc.

1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI DỊ ỨNG THUỐC

1.1. Định nghĩa

Theo Từ điển bách khoa Dược học:

"Dị ứng thuốc là một loại phản ứng phụ của thuốc xảy ra thông qua hệ miễn dịch của cơ thể"

Dị ứng thuốc có những biểu hiện đặc trưng của phản ứng dị ứng với tính đa dạng và không phụ thuộc vào liều lượng thuốc. Do bản chất là phản ứng dị ứng nên bao giờ cũng cần có thời gian "cảm ứng" trước, gọi là thời gian "ủ".

DƯT thường do các phân tử thuốc có cấu trúc phân tử lớn và có tính kháng nguyên như các thuốc có bản chất là polypeptid, polysaccharid...

Cũng có thể phân tử thuốc chỉ đóng vai trò một "hapten" và chỉ hình thành kháng nguyên khi gắn với protein trong cơ thể.

Cũng có trường hợp DƯT không phải do chính phân tử thuốc gây ra mà do tác động của phân tử thuốc gây biến dạng cấu trúc protein nội sinh, tạo thành chất lạ của cơ thể hoặc DƯT do các chất lẫn vào thuốc khi thuốc không tinh khiết, thường gặp với các thuốc có nguồn gốc từ phủ tạng động vật (hormon tăng trưởng, hormon tuyến giáp trạng...) hoặc là chế phẩm chiết xuất từ môi trường nuôi cấy (các kháng sinh).

1.2. Phân loại

Có nhiều cách phân loại về dị ứng thuốc, dưới đây chúng tôi giới thiệu 2 cách phân loại:

1.2.1. Căn cứ vào tốc độ xuất hiện các phản ứng dị ứng:

– *Phản ứng dị ứng cấp tính:*

Xuất hiện trong vòng một giờ sau khi dùng thuốc, bao gồm: sốc phản vệ, mày đay cấp, phù Quincke, cơn hen phế quản, thiếu máu dung huyết cấp, giảm bạch cầu hạt.

– *Phản ứng dị ứng bán cấp:*

Xuất hiện trong ngày đầu sau khi dùng thuốc, gồm có: chứng mất bạch cầu và giảm tiểu cầu, ngoại ban sẩn hạt...

– *Phản ứng dị ứng muộn:*

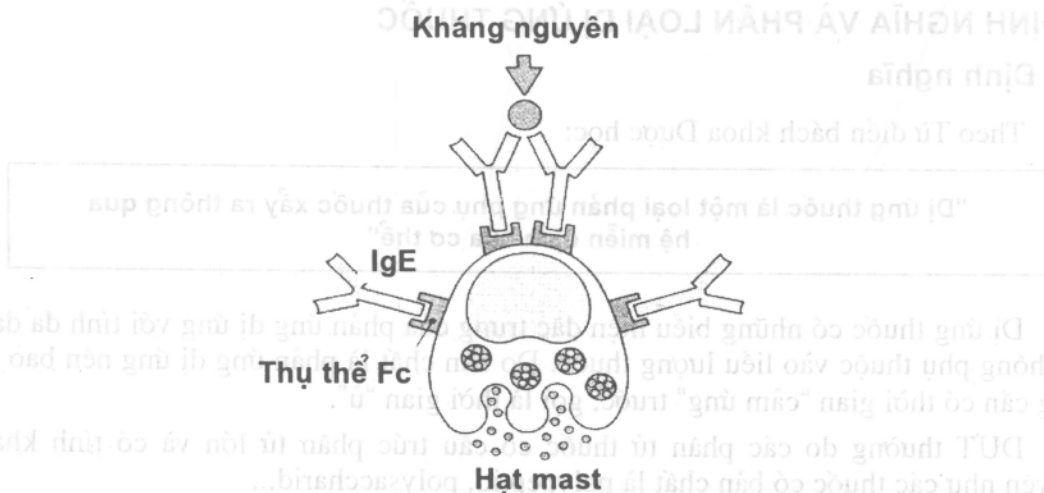
Xuất hiện trong vòng vài ngày hoặc vài tuần sau khi dùng thuốc, là những phản ứng kiểu bệnh huyết thanh, viêm mạch dị ứng và ban xuất huyết, các quá trình viêm trong các khớp và hạch bạch huyết, ở nội tạng khác (viêm gan dị ứng, viêm thận...).

1.2.2. Dựa trên cơ chế của quá trình miễn dịch

(theo phân loại của Gell và Coombs)

Theo cách phân loại này, các phản ứng dị ứng thuốc được chia thành 4 typ:

– *Typ I: Phản ứng kiểu phản vệ (anaphylactic):*



Hình 6.1: Cơ chế phản ứng kiểu phản vệ (Typ I)

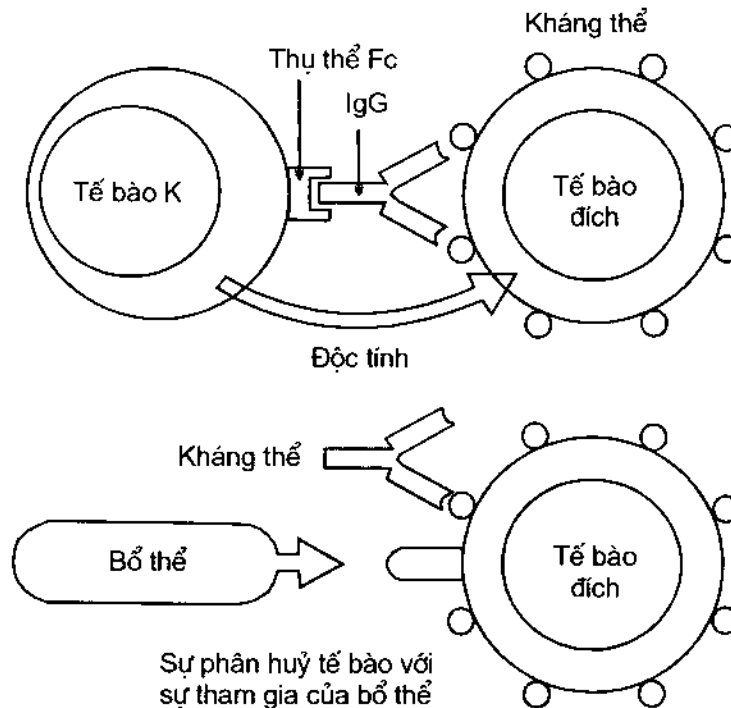
Phản ứng kiểu phản vệ là những phản ứng thông qua kháng thể IgE. Đây là loại phản ứng nhanh, thời gian ủ khoảng 24h nên còn gọi là phản ứng quá mẫn tức thì. Phản ứng có thể xuất hiện ở đường tiêu hoá (viêm miệng, lưỡi, ỉa chảy, xuất huyết tiêu hoá), trên đường hô hấp (viêm mũi, hen), da (mày đay, viêm da tróc vảy, ngứa sẩn), trên mạch máu (choáng phản vệ, truy mạch).

– *Typ II: Phản ứng độc tế bào (cytotoxic reactions):*

Là những phản ứng qua trung gian kháng thể IgG và IgM, phức hợp kháng nguyên (KN) - kháng thể (KT) gây hoạt hoá hệ thống bổ thể và làm vỡ tế bào. Mô đích là các tế bào máu.

Ví dụ:

Thiếu máu do tan máu khi dùng primaquin, thiếu máu tự miễn do alpha-methyldopa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu do quinidin, giảm bạch cầu hạt hoặc giảm toàn thể huyết cầu khi dùng co-trimoxazol...



Hình 6.2. Cơ chế phản ứng độc tế bào (Typ II)

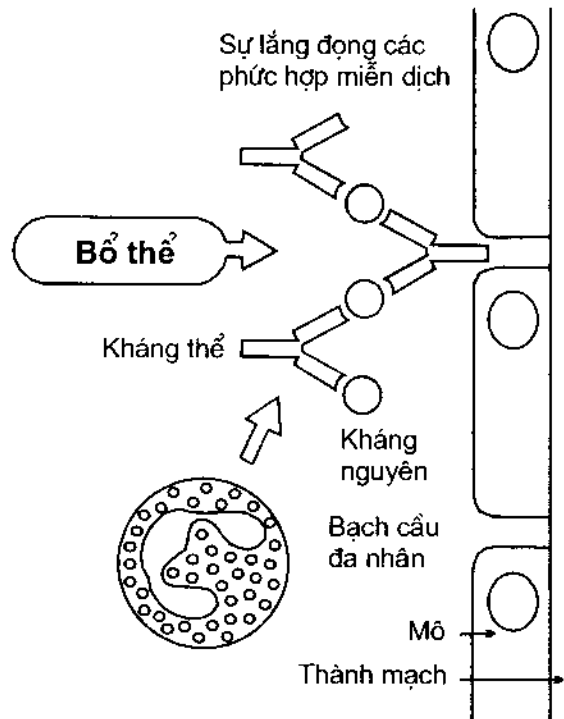
– *Typ III: Phản ứng phức hợp miễn dịch (immune complex reactions)*

Là những phản ứng qua trung gian kháng thể IgG. Phức hợp miễn dịch được tạo thành do sự kết hợp của KN-KT, lắng đọng ở nội mô mạch máu và gây các biểu hiện lâm sàng tùy theo vị trí tổn thương:

- Màng tim: viêm màng tim
- Màng phổi: viêm màng phổi

- Da: luput ban đỏ, viêm da, xơ cứng bì
- Khớp: viêm da khớp dạng thấp
- Mao mạch: viêm mạch miễn dịch (ví dụ hội chứng Stevens-Johnson)

Ví dụ: về thuốc gây phản ứng typ III là các kháng sinh nhóm beta-lactam, các dẫn chất sulfonamid, streptomycin, một số thuốc chống động kinh...



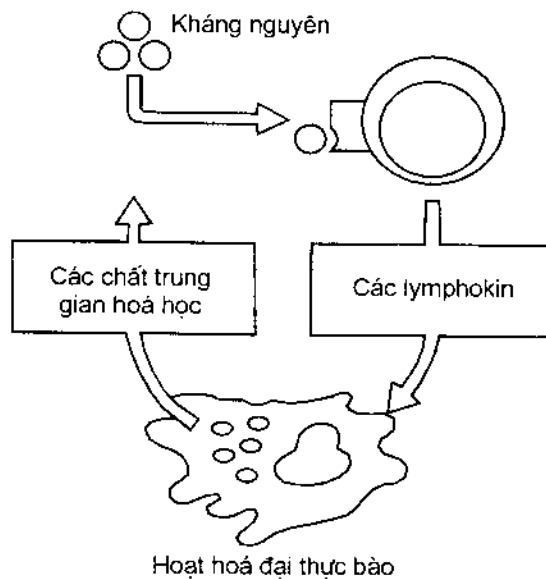
Hình 6.3. Cơ chế phản ứng phức hợp miễn dịch (Typ III)

- *Typ IV: Phản ứng muộn qua trung gian tế bào (cell-mediated, delayed reactions):*

Loại này xảy ra thông qua trung gian tế bào lympho T. Lympho bào T đã được cảm ứng tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu, tạo ra tổn thương miễn dịch do tác dụng độc trực tiếp hoặc thông qua sự giải phóng lymphokin/cytokin khi tiếp xúc với kháng nguyên, tạo ra phản ứng viêm tại chỗ, gây tổn thương tổ chức.

Biểu hiện lâm sàng: viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, chàm hoá, sẩn ngứa, u hạt.

Thuốc gây dị ứng thường gặp là: các dẫn chất sulfonamid, dẫn chất phenothiazin, streptomycin, các tetracyclin, các penicillin...



Hình 6.4: Cơ chế phản ứng muộn qua trung gian tế bào (Typ IV)

Các biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất đa dạng, một thuốc có thể gây nhiều triệu chứng lâm sàng và ngược lại, các thuốc khác nhau có thể gây cùng một triệu chứng lâm sàng; mặt khác biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc với các trạng thái dị ứng không phải do thuốc (do thực phẩm, do hoá chất, do bụi nhà, phấn hoa...) cũng rất khó phân biệt. Những biểu hiện của dị ứng được trình bày ở phần phụ lục cuối bài.

2. CÁC NHÓM THUỐC SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ DỊ ỨNG THUỐC

Thuốc dùng trong điều trị khi gặp dị ứng thuốc chỉ là một biện pháp bởi vì trong nhiều trường hợp, tính mạng bệnh nhân có thể bị đe dọa nghiêm trọng đòi hỏi phải tiến hành ngay các biện pháp hỗ trợ khác cần thiết theo tính chất riêng biệt của từng loại triệu chứng. Hơn nữa chính bản thân thuốc sử dụng để điều trị dị ứng thuốc cũng có thể gây ra dị ứng, do đó việc sử dụng thuốc lúc này gặp rất nhiều khó khăn đòi hỏi người thầy thuốc phải rất thận trọng; chính vì vậy vai trò tư vấn của dược sĩ lâm sàng trong trường hợp này là rất quan trọng.

Trong phần này chúng tôi chỉ giới thiệu 3 nhóm thuốc thường dùng nhất trong mọi loại dị ứng thuốc.

2.1. Corticoid

Corticoid là nhóm thuốc sử dụng nhiều trong dị ứng thuốc nhờ tác dụng ức chế các phản ứng miễn dịch (vốn là bản chất của dị ứng thuốc). Ngoài ra, khả năng chống viêm mạnh của corticoid cũng rất cần cho các trường hợp viêm cấp đe dọa tính mạng như phù Quinck thanh quản dẫn đến nghẽn tắc đường hô hấp.

Trong điều trị sốc phản vệ, corticoid có giá trị ngăn ngừa phản ứng quá mẫn muộn (tác dụng chậm) nhưng bao giờ cũng phải tiêm, càng sớm càng tốt ngay sau khi tiêm adrenalin để ngăn chặn tình trạng bệnh tiến triển xấu hơn.

Thuốc thường được sử dụng là hydrocortison natri succinat, tiêm tĩnh mạch. Các dạng corticoid khác được sử dụng trong điều trị DƯT được trình bày trong bảng 6.1.

Bảng 6.1. Các dạng corticoid thường sử dụng trong điều trị dị ứng thuốc

Đường dùng thuốc	Tên thuốc (Biệt dược)	
Tiêm	Methylprednisolon	<i>Solumedrol</i>
	Mazipredon*	<i>Depersolon</i>
	Hydrocortison	
	Prednisolon	
Uống	Prednisolon	
	Methylprednisolon	<i>Medrol</i>
Khí dung	Beclomethasone	<i>Becotid</i>
	Budesonid	<i>Pulmicort</i>

2.2. Kháng histamin H1

Trong quá trình xảy ra dị ứng, histamin là một trong nhiều chất trung gian hoá học được sản sinh và gây ra các triệu chứng tại nhiều cơ quan, tổ chức trong cơ thể; chính vì vậy vai trò bảo vệ của các kháng histamin là rất quan trọng. Hiệu quả của kháng histamin tùy thuộc trạng thái dị ứng mà nó gây ra: một số biểu hiện như phù nề và ngứa thường dễ được kiểm soát, tuy nhiên, một số triệu chứng khác như hạ huyết áp, co thắt phế quản thì hiệu quả rất hạn chế.

Các kháng histamin H1 là những thuốc có tác dụng tốt nhất trong các phản ứng dị ứng cấp tính biểu hiện bởi các triệu chứng như sổ mũi, nổi ban đỏ, viêm mô liên kết. Tuy nhiên, tác dụng của chúng chỉ dừng lại ở mức kìm hãm sự tác động của histamin gây ra bởi phản ứng kết hợp giữa kháng nguyên và kháng thể.

Sốc phản vệ, viêm mao mạch xảy ra tại khí quản với hiện tượng phù Quinck có thể dẫn đến tử vong, nguyên nhân do các chất trung gian hoá học khác histamin đóng vai trò quan trọng thì phác đồ điều trị chủ yếu là epinephrin còn các kháng histamin chỉ có tác dụng hỗ trợ.

Viêm mao mạch dị ứng cũng đáp ứng tốt đối với phác đồ dùng các thuốc kháng histamin H1, tuy nhiên trong trường hợp này vai trò quan trọng lại thuộc về epinephrin, đặc biệt là trong các trường hợp nguy hiểm đến tính mạng liên quan đến phế quản, ở đây có thể là hợp lý nếu dùng thêm một thuốc kháng H1 bằng đường tiêm tĩnh mạch.

Kháng H1 còn cho kết quả điều trị tốt ở nhiều bệnh nhân viêm da biểu bì, viêm da tiếp xúc do thuốc mặc dù trong các trường hợp này các corticosteroid dùng ngoài có tác dụng tốt hơn.

Các thuốc kháng H1 có tác dụng với các biểu hiện mày đay và phù nề do bệnh huyết thanh nhưng không giải quyết được các triệu chứng sốt và đau khớp, lúc này phải dùng các NSAID.

Bảng 6.2. Các thuốc kháng histamin H1 dùng trong điều trị dị ứng thuốc

Tên thuốc	Biệt dược	Liều người lớn (mg)	Độ dài tác dụng (giờ)
Thế hệ 1			
<i>Ethanolamin</i>			
Carbinoxamin	<i>Clistin</i>	4-8	3-6
Clemastin	<i>Tavist</i>	1,34-2,68	12-24
Dimenhydrinat	<i>Dramamine</i>	50	4-6
Diphenhydramin	<i>Benadryl</i>	25-50	4-6
<i>Ethylenediamin</i>			
Pyrilamin	<i>Neoantergan</i>	25-50	4-6
Tripelennamin	<i>PBZ</i>	25-50	4-6
<i>Piperazin</i>			
Cyclizin	<i>Marezine</i>	50	4-6
Meclozin	<i>Antivert</i>	25-50	12-24
Hydroxyzin	<i>Atarax</i>	25-100	12-24
<i>Alkylamin</i>			
Brompheniramin	<i>Dimetane</i>	8-12	4-6
Clorpheniramin	<i>Chlotrimeton</i>	8-10	4-6
<i>Phenothiazin</i>			
Promethazin	<i>Phenergan</i>	10-25	4-6
Thế hệ 2			
<i>Alkylamin</i>			
Acrivastin	<i>Semprex-D</i>	8	6-8
<i>Piperazin</i>			
Cetirizin		5-10	12-24
<i>Piperidin</i>			
Astemizol	<i>Hismanal</i>	10	>24
Levocabastin	<i>Levophta</i>	1 giọt	16-24
Loratadin	<i>Clarityn</i>	10	24

Bởi vì các thuốc này ức chế các rối loạn da do dị ứng, chúng phải được ngừng trước khi xét nghiệm da để kiểm tra dị ứng.

Cần lưu ý là các dạng thuốc kháng H1 dùng ngoài cũng có khả năng gây viêm da dị ứng.

Các thuốc kháng H1 có thể sử dụng để điều trị dự phòng khi sử dụng một thuốc mà biết trước là sẽ giải phóng histamin vì thuốc có thể làm giảm nhẹ được các triệu chứng.

Tất cả các kháng histamin thế hệ 1 đều có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, an thần nhẹ và còn được dùng để chống say tàu xe.

Những chất kháng histamin thế hệ 2 ít qua hàng rào máu não nên ít có tác dụng an thần.

Ngoài 2 nhóm thuốc trên, rất nhiều thuốc được sử dụng trong điều trị dị ứng thuốc tùy theo triệu chứng bệnh lý mà thuốc đó gây ra.

Việc điều trị các triệu chứng cũng rất quan trọng trong điều trị dị ứng thuốc, đặc biệt đối với những trường hợp dị ứng nặng như sốc phản vệ; những trường hợp như vậy thì các biện pháp hồi sức cấp cứu, các thuốc trợ tim, dịch truyền... là vô cùng cần thiết; còn với các trường hợp Stevens - Johnson và Lyell thì ngoài việc truyền dịch, các chăm sóc hộ lý đối với da giống như đối với những trường hợp bỏng nặng lại rất quan trọng. Vitamin, đặc biệt là vitamin C cũng là thuốc hay được dùng.

2.3. Adrenalin và nor-adrenalin

Đây là những thuốc có tác dụng kích thích hậu hạch giao cảm. Adrenalin tác dụng cả lên thụ thể alpha và beta nên vừa kích thích hoạt động của tim lại vừa gây co mạch còn nor-adrenalin chỉ tác dụng lên thụ thể alpha nên tác dụng chủ yếu trên mạch máu gây co mạch.

2.3.1. Adrenalin (epinephrin)

Chỉ định: Sốc phản vệ, phù mạch, hồi sức tim mạch.

Thận trọng: Tăng năng tuyến giáp, đái tháo đường, thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp, người cao tuổi.

Tương tác thuốc:

Người bị phản vệ nặng đang dùng thuốc chẹn beta không chọn lọc (thí dụ propranolol) có thể không đáp ứng với adrenalin, lúc này thuốc thay thế có thể là thuốc kích thích chọn lọc thụ thể beta 1, thí dụ: salbutamol.

Người đang dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng dễ bị tác dụng không mong muốn loạn nhịp tim, do đó phải dùng adrenalin liều thấp hơn nhiều liều thông thường.

Liều lượng và cách dùng

Adrenalin tiêm bắp hấp thu nhanh hơn tiêm dưới da trong sốc phản vệ. Tiêm tĩnh mạch chỉ dành cho trường hợp tối cấp.

Bảng 6.3. Liều dùng adrenalin dung dịch 1/1000

Tuổi	Thể tích adrenalin (1mg/ml)
Dưới 1 tuổi	0,05 ml
1 tuổi	0,1 ml
2 tuổi	0,2 ml
3 - 4 tuổi	0,3 ml
5 tuổi	0,4 ml
6-12 tuổi	0,5 ml
Người lớn	0,5 - 1 ml

Liều adrenalin tiêm bắp lặp lại cách nhau 10 phút, tùy theo mức huyết áp và mạch cho tới khi đỡ. Chỉ tiêm tĩnh mạch khi bệnh rất nặng, hoặc nghi ngờ hấp thu chậm khi tiêm bắp. Tiêm tĩnh mạch chậm với liều 500 microgam (5 ml dung dịch 1/10.000) với tốc độ 100 microgam/kg (1 mg dung dịch 1/10.000) mỗi phút, ngừng khi đã đạt kết quả mong muốn. Trẻ em có thể cho liều 10 microgam/kg (0,1 ml dung dịch 1/10.000) tiêm tĩnh mạch trong vài phút. Cần chú ý dùng đúng nồng độ. Trong bộ cấp cứu, 2 loại dung dịch 1:1000 và 1:10.000 phải để riêng rẽ, ghi rõ để tránh nhầm lẫn.

2.3.2. *Nor-adrenalin (nor-epinephrin)*

Chất này rất ít ảnh hưởng trên tim, chủ yếu gây co mạch nên làm tăng huyết áp; tác dụng tăng huyết áp mạnh hơn adrenalin khoảng 1,5 lần. Không có tác dụng trên phế quản vì không tác dụng trên thụ thể beta-2.

Đường đưa thuốc là truyền tĩnh mạch. Không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì gây co mạch kéo dài làm hoại tử chỗ tiêm.

2.4. Thuốc khác

- Các thuốc kháng thụ thể histamin H₂ cũng được dùng nếu huyết áp hạ trở lại: cimetidin 300 mg hoặc ranitidin 50 mg tiêm tĩnh mạch trong 3-5 phút.
- Nếu bệnh nhân là người lớn bị sốc phản vệ do dùng thuốc chẹn thụ thể *beta*: Tiêm tĩnh mạch atropin (0,5 mg) mỗi 5 phút hoặc isopreterenol (isoprenalin) 2-20 µg/phút cho đến khi mạch trên 60 lần/phút hoặc glucagon 0,5 mg/kg tiêm ngay, sau đó tiếp tục truyền 0,07 mg/kg/giờ.

3. NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ VÀ CÁC BIỆN PHÁP PHÒNG TRÁNH DỊ ỨNG THUỐC

3.1. Nguyên tắc xử trí

- (1). Loại bỏ ngay thuốc gây dị ứng nếu đang dùng.
- (2). Xử trí các triệu chứng tùy trường hợp: thuốc trợ tim- mạch, hô hấp, chống dị ứng, giảm miễn dịch... như đã nêu trên tùy trường hợp.
- (3). Tăng cường chức năng gan thận bằng cách truyền dịch hoặc các thuốc phù hợp.

- (4). Chống bội nhiễm nếu có (phải lưu ý chọn nhóm kháng sinh an toàn, ít gây dị ứng).
- (5). Nâng đỡ sức khỏe cho bệnh nhân (cung cấp dinh dưỡng, bảo đảm thân nhiệt, vệ sinh cá nhân...).

3.2. Những việc cần làm để xử trí sốc phản vệ

3.2.1. Phục hồi ngay các chức năng sống

Giám sát chức năng sống (nếu có thể phải làm liên tục trong suốt quá trình điều trị). Bệnh nhân được để ở tư thế nằm, đầu thấp và kê cao chân.

Hô hấp: Bảo đảm thông khí đường hô hấp bằng cách mở thông khí quản hoặc hô hấp nhân tạo, cho thở oxy tùy tình trạng bệnh. Nếu bị co thắt khí quản, dùng aminophyllin.

Hồi sức tim mạch: adrenalin là thuốc chủ lực. Thường dùng tiêm dưới da hoặc tiêm bắp dung dịch 1:1000 0,3-0,5 ml cho người lớn và 0,01 ml/kg cho trẻ em. Nếu dùng đường tĩnh mạch thì dùng dung dịch 1/10.000. Nếu người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta, thì thay adrenalin bằng salbutamol hoặc isoprenalin (kích thích cả thụ thể beta-1 và beta-2). Nếu tụt huyết áp, noradrenalin được truyền tĩnh mạch để duy trì huyết áp; sau đó có thể truyền tĩnh mạch dopamin để tăng cường hoạt động của tim. Truyền dịch NaCl 0,9%, Ringer lactat hoặc dung dịch keo như albumin 5%, hetastarch 4%... cũng rất quan trọng.

3.2.2. Ngăn cản sự thâm nhập tiếp tục của kháng nguyên vào cơ thể

Kháng nguyên ở đây là thuốc gây phản ứng. Phản ứng phản vệ có thể gặp với mọi đường đưa thuốc nhưng đường tiêm thường nguy hiểm hơn. Nếu thuốc dùng đường tiêm thì phải làm chậm sự thâm nhập của thuốc vào máu bằng cách đặt garo gần chỗ tiêm (nới lỏng sau từng khoảng 10-15 phút) và sau đó có thể tiêm adrenalin vào ngay vết tiêm của thuốc đã gây phản ứng nếu đường dùng trước đó là tiêm bắp hoặc dưới da (adrenalin dung dịch nước 1:1000, tiêm 0,15-0,25 ml cho người lớn và 0,005 ml/kg cho trẻ em, tiêm dưới da). Nếu là đường uống thì có thể rửa dạ dày hoặc dùng các chất hấp phụ (than hoạt).

3.2.3. Ngăn chặn phản ứng quá mẫn muộn bằng corticoid

Hydrocortison sodium succinat 100 mg tiêm tĩnh mạch trực tiếp, sau đó cứ 2 - 4 giờ một lần tiếp tục tiêm tĩnh mạch 100 mg pha trong NaCl 0,9%.

Sốc phản vệ là phản ứng dị ứng thuốc nghiêm trọng nhất, dễ dẫn đến tử vong, do đó xử trí sốc phản vệ cần phải được coi là một quy trình bắt buộc thành thực ở mọi cơ sở điều trị. Xử trí sốc phản vệ ngoài adrenalin còn cần rất nhiều thuốc khác.

Phản thiếu sót hay gặp khi xử trí sốc phản vệ là bỏ qua quá trình ngăn cản sự xâm nhập của thuốc vào máu, do đó sau khi xử trí thành công thì thuốc lại tiếp tục vào máu gây phản ứng. Do đó việc nắm vững các bước tiến hành sẽ giúp cho việc điều trị thành công hơn.

3.3. Các biện pháp phòng tránh dị ứng thuốc

3.3.1. Tuyên truyền sử dụng thuốc hợp lý an toàn cho người dân

- Không tự ý dùng thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Khi có dấu hiệu bất thường trong khi dùng thuốc, phải hỏi ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Dùng thuốc đúng chỉ định, đúng liều.

3.3.2. Phía người kê đơn

- Nắm vững tiền sử dị ứng, đặc biệt là dị ứng thuốc ở người bệnh.
- Hạn chế kết hợp nhiều thuốc.
- Nắm vững quy trình xử trí khi gặp dị ứng thuốc và sốc phản vệ.

3.3.3. Với dược sĩ lâm sàng

- Thông báo đầy đủ về thông tin liên quan đến ADR của thuốc.
- Cung cấp thuốc bảo đảm chất lượng.
- Hướng dẫn người bệnh cách dùng và các dấu hiệu nhận biết dị ứng thuốc.

Dị ứng thuốc là một loại phản ứng bất lợi của thuốc, do đó các nguyên nhân gây dị ứng thuốc, các yếu tố ảnh hưởng đến sự phát sinh dị ứng thuốc và các biện pháp hạn chế dị ứng thuốc có thể tham khảo bài "Các phản ứng bất lợi của thuốc".

4. KẾT LUẬN

Dị ứng thuốc là một phản ứng xảy ra bất ngờ, khó dự đoán trước, kể cả khi dùng thuốc đúng. Tuy nhiên, việc nắm vững các kiến thức về thuốc (ADR, liều lượng, cách dùng, tương tác thuốc...) và về người bệnh (cơ địa dị ứng, tiền sử dùng thuốc, khả năng chấp hành y lệnh...) sẽ góp phần quan trọng vào việc hạn chế tai biến này.

Theo dõi sát việc dùng thuốc trong bệnh viện để nắm vững các trường hợp gặp dị ứng thuốc sẽ giúp cho dược sĩ lâm sàng loại bỏ kịp thời các lô thuốc có nhiều nguy cơ và thông báo cho toàn bệnh viện để các bác sĩ điều trị rút kinh nghiệm.

Báo cáo về trung tâm ADR các trường hợp dị ứng thuốc cũng là việc phải làm không chỉ của bác sĩ mà cả dược sĩ lâm sàng.

Nếu phối hợp tốt giữa 3 phía: bác sĩ, dược sĩ lâm sàng và người bệnh thì sẽ giảm được tỷ lệ cũng như mức độ nghiêm trọng của các phản ứng do dị ứng thuốc gây ra.

CÁC TEST DA

1. TEST LẤY DA (PRICK - TEST)

1.1. Đại cương

Test lấy da là một trong những phương pháp chẩn đoán dị ứng đặc hiệu nhằm phát hiện sự mẫn cảm của cơ thể bằng cách đưa dị nguyên qua da và sau đó đánh giá kích thước, đặc điểm của sẩn phù và phản ứng viêm tại chỗ. Test lấy da chỉ được tiến hành trong thời kỳ lui bệnh.

Kết quả test lấy da phải xác định được dị nguyên thử nghiệm có gây mẫn cảm hay không? Tuy nhiên test lấy da dương tính cũng chưa thể chứng minh được đây là nguyên nhân gây bệnh. Sự mẫn cảm dị nguyên không phải bao giờ cũng xảy ra phản ứng dị ứng. Dị nguyên cho kết quả dương tính trong test lấy da có thể coi là nguyên nhân gây bệnh khi kết hợp với khai thác tiền sử dị ứng có kết quả phù hợp. Nếu không có sự kết hợp này và kết quả test lấy da còn nghi ngờ thì phải tiến hành test kích thích.

Test lấy da là một dạng của phản ứng dị ứng typ nhanh (typ I) xảy ra khi dị nguyên (thuốc) kết hợp với kháng thể dị ứng IgE bám trên bề mặt tế bào mast ở da. Sự kết hợp này làm tế bào bị phân huỷ, giải phóng các chất trung gian hoá học (mediators): histamin, serotonin... chất tác dụng chậm của phản vệ SRSA (Slow Reacting Substance of anaphylaxis)... gây phù nề, sẩn ngứa nơi thử test, khi trong cơ thể có kháng thể dị ứng kháng lại các dị nguyên (thuốc) thử.

Cơ sở của hiện tượng này là tình trạng phù cấp tính lớp thượng bì và sự tăng tính thấm thấu thành mạch. Phản ứng này gọi là phản ứng dị ứng typ sẩn phù, typ mào đay hoặc typ phản vệ.

Trước khi tiêm kháng sinh cho người bệnh, ngoài việc khai thác kỹ tiền sử dị ứng về những thuốc đã sử dụng, việc thử test lấy da là cần thiết cho việc quyết định có dùng loại kháng sinh đó hay không? Đây là test đơn giản, có độ tin cậy nếu tiến hành đúng kỹ thuật.

Các loại dị nguyên thường dùng để thử test lấy da là các loại thuốc kháng sinh dạng tiêm.

1.2. Cách tiến hành và đánh giá kết quả

1.2.1. Dụng cụ

- Kim lấy da
- Thước đo đường kính ban sẩn
- Bông, cồn sát trùng

- Panh Kocher
- Bơm kim tiêm vô trùng và thuốc cấp cứu sốc phản vệ:
 - + Adrenalin 1 mg x 4 ống
 - + Depersolon 30 mg x 4 ống.

1.2.2. Hoá chất

- Thuốc kháng sinh:
 - + Penicilin: pha nồng độ 100 UI
 - + Các loại kháng sinh khác: pha loãng 1/10.
- Chứng âm tính: dung dịch NaCl 9%
- Chứng dương tính: dung dịch histamin 0,1 %.

1.2.3. Cách tiến hành

- Sát trùng mặt trước trong cẳng tay bằng cồn 90°, để khô.
- Nhỏ lần lượt các dung dịch: Mỗi giọt nhỏ cách nhau 3 cm.
 - + Dung dịch chứng dương tính histamin 0,1%
 - + Dung dịch chứng âm tính NaCl 9%
 - + Dung dịch thuốc cần thử.
- Dùng kim lấy da, đặt mũi kim xuyên qua lớp thượng bì rồi lấy nhẹ kim lên.

Chú ý: Không được đâm kim sâu gây chảy máu. Lau khô giọt dị nguyên.

Mỗi giọt dị nguyên dùng một kim riêng.

- Đọc kết quả sau 15-20 phút.

1.2.4. Đánh giá kết quả

Mức độ phản ứng	Ký hiệu	Biểu hiện
Âm tính	(-)	Giống chứng âm tính
Dương tính nhẹ	+	Đường kính ban sẵn 3-5mm
Dương tính vừa	++	Đường kính ban sẵn 5-8mm
Dương tính mạnh	+++	Đường kính ban sẵn 8-12mm, có chân giả
Dương tính rất mạnh	++++	Đường kính ban sẵn trên 12 mm, có nhiều chân giả

Nếu dương tính 1+ trở lên là không có chỉ định dùng thuốc kháng sinh đó.

1.3. Chỉ định và chống chỉ định của test lấy da

1.3.1. Chỉ định

- Trước khi tiêm thuốc kháng sinh.
- Ngoài ra còn dùng để xác định dị nguyên gây bệnh dị ứng: hen phế quản, mày đay, phù Quincke, viêm mũi...

1.3.2. Chống chỉ định

- Đang có cơn dị ứng cấp tính: hen phế quản, dị ứng thuốc, mày đay, hội chứng Stevens - Johnson, Lyell...
- Trong tiền sử dị ứng với thuốc cần thử.
- Phụ nữ có thai
- Đang mắc các bệnh suy tim, gan, thận v.v.
- Đang dùng thuốc corticoid, các kháng histamin tổng hợp.

2. TEST ÁP (PATCH TEST)

Áp dụng trong các bệnh dị ứng da không có tổn thương. Dị nguyên là các chất hoá học khác nhau, kể cả thuốc. Test này tiến hành đơn giản bằng cách tẩm dị nguyên vào miếng gạc có diện tích 1cm^2 và áp vào da vùng bả vai, bụng hoặc lưng, cố định bằng băng dính. Kết quả được đọc sau 20 phút, 5-6 giờ hoặc 1-2 ngày.

3. TEST RẠCH BÌ

Nhỏ những giọt dị nguyên khác nhau lên mặt trước trong cẳng tay, mỗi giọt cách nhau 2-3 cm, sau đó dùng kim lấy da hoặc dao rạch nhẹ sao cho chỉ gây tổn thương lớp biểu bì và không làm tổn thương mao mạch (Đây cũng là cơ sở tiến hành test lấy da). Test này được áp dụng trong các trường hợp nghi có phản ứng dị ứng typ phản vệ như hen phế quản, viêm mũi xoang dị ứng, phù Quincke, mày đay. Kết quả này được đánh giá sau 15-20 phút.

4. TEST NỘI BÌ

Dị nguyên được tiêm vào trong da ở mặt trước trong cẳng tay bằng bơm tiêm tuberculin mỗi lần tiêm 0,1- 0,2 ml dung dịch dị nguyên. Dị nguyên dùng thử test nội bì có nồng độ thấp hơn test lấy da. Test nội bì dùng để phát hiện sự mẫn cảm với các dị nguyên vi khuẩn, nấm mốc.

DANH MỤC THUỐC DỄ GÂY DỊ ỨNG CẦN THEO DÕI KHI TIÊM THUỐC

1. Kháng sinh

Penicillin G	Kanamycin
Ampicillin	Gentamicin
Amoxicillin	Tetracyclin
Các Cephalosporin	Oxytetracyclin
Streptomycin	Trimetoprim/sulfamethoxazol

2. Vitamin

Vitamin B₁, Vitamin C, Vitamin B₁₂

3. Thuốc kháng viêm không steroid

Aspirin và các salicylat

4. Thuốc gây tê, gây ngủ, dẫn cơ

Novocain, thiopental, vecuronium, atracurium

4. Một số nội tiết tố

Insulin, ACTH

5. Dung dịch truyền

Dextran, đạm.

6. Một số vaccin và huyết thanh

Kháng độc tố bạch hầu, uốn ván.

7. Các chất cản quang có iod

Iopamidol, Lipiodol, Metrizamid

THÔNG TIN THUỐC

MỤC TIÊU

1. Liệt kê được một số cách phân loại thông tin thuốc.
2. Liệt kê được những nội dung thông tin thuốc cho bệnh nhân và cho cán bộ y tế.
3. Phân tích được các bước cần làm nhằm thiết lập một quy trình thông tin thuốc có hiệu quả.

NỘI DUNG

Trên thế giới, thuật ngữ *"Thông tin thuốc"* (TTT) bắt đầu được đề cập nhiều vào những năm đầu của thập kỷ 60. *"Thông tin thuốc"* có thể hiểu một cách đơn giản là các thông tin gắn liền với thuốc, các thông tin này thường được in trong các tài liệu tham khảo hay còn gọi là các nguồn thông tin. Tuy nhiên, để hiểu rõ khái niệm về *"Thông tin thuốc"*, thường phải đặt thuật ngữ này vào trong các ngữ cảnh cụ thể, đi kèm với các thuật ngữ khác như:

- Chuyên gia/ dược sĩ/ người cung cấp
- Trung tâm/ dịch vụ/ thực hành
- Chức năng/ kỹ năng

Nhóm các khái niệm đầu tiên đề cập đến vai trò của các cá nhân làm công tác thông tin thuốc, nhóm khái niệm thứ hai chú trọng vào các địa điểm diễn ra hoạt động thông tin thuốc, còn nhóm khái niệm thứ ba liên quan đến năng lực thông tin thuốc.

Hiện nay, với thực tế vô cùng đa dạng và phức tạp của các thuốc điều trị cũng như các tài liệu liên quan đến thuốc, thuật ngữ *"Thông tin thuốc"* thường được gắn liền với các khái niệm *"Trung tâm thông tin thuốc"* và *"Chuyên gia thông tin thuốc"*, có nghĩa là nói đến thông tin thuốc là nói đến vai trò chuyên môn hoá của người dược sĩ cũng như nói đến một hệ thống thông tin hoạt động với các chức trách chuyên biệt.

Sự phát triển của các trung tâm thông tin thuốc và các chuyên gia thông tin thuốc là điểm khởi đầu của khái niệm Dược lâm sàng, đặt nền tảng để các dược sĩ chia sẻ trách nhiệm với các bác sĩ trong việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân.

1. PHÂN LOẠI THÔNG TIN THUỐC

Có nhiều cách phân loại thông tin khác nhau, sau đây là một số cách phân loại hay được áp dụng:

1.1. Phân loại thông tin theo đối tượng được thông tin

1.1.1. Thông tin cho cán bộ y tế

- Cho cá nhân:
 - + Thấy thuốc kê đơn.
 - + Y tá điều dưỡng.
 - + Dược sĩ bệnh viện, cửa hàng.
 - + Người bán thuốc.
- Cho một tổ chức:
 - + Hội đồng thuốc và điều trị
 - + Bảo hiểm y tế
- ...

1.1.2. Thông tin cho người sử dụng

- Bệnh nhân, người dùng thuốc.
- Nhân dân, người tiêu dùng thuốc.

1. 2. Phân loại thông tin theo nội dung chuyên biệt của thông tin

1.2.1. Các thông tin liên quan đến đặc tính và cách sử dụng của thuốc

- Thông tin liên quan đến dạng bào chế và sinh khả dụng của thuốc
- Thông tin về dược lực học
- Thông tin về dược động học
- Thông tin về đánh giá sử dụng, lựa chọn thuốc
- Thông tin về hướng dẫn sử dụng thuốc (chế độ liều, phác đồ điều trị, lưu ý khi dùng...)
- Thông tin về ADR, về độc tính của thuốc
- Thông tin về tác dụng gây quái thai, đột biến...
- Thông tin về sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt
- Thông tin về độ ổn định, tính tương kỵ của thuốc
- Thông tin về tương tác thuốc

1.2.2. Các thông tin về luật, chính sách y tế, số đăng ký...

1.2.3. Thông tin về giá cả

1.3. Phân loại thông tin theo nguồn thông tin

Nguồn thông tin thường được chia thành ba loại: nguồn thông tin thứ nhất, nguồn thông tin thứ hai và nguồn thông tin thứ ba. Việc phân loại này dựa vào nguồn gốc, thành phần và chức năng của thông tin.

1.3.1. Nguồn thông tin thứ nhất

Là các bài báo, công trình gốc đăng tải đầy đủ trên các tạp chí hoặc đưa lên mạng Internet, các báo cáo chuyên môn, khoá luận tốt nghiệp của sinh viên, sổ tay phòng thí nghiệm... Các thông tin này thường do tác giả công bố các kết quả nghiên cứu của mình mà không có sự can thiệp, đánh giá của bên thứ hai. Khi sử dụng nguồn thông tin thứ nhất, người sử dụng thông tin có thể xác định được phương pháp nghiên cứu, kết quả nghiên cứu và các kết luận cụ thể mà tác giả đạt được. Hiện nay, nguồn thông tin thứ nhất đang phát triển rất mạnh mẽ; trên thế giới có trên 20.000 tạp chí y sinh học có tên tuổi được xuất bản hàng năm, chưa kể các thông tin được công bố dưới dạng báo cáo khoa học hay đưa lên mạng...

1.3.2. Nguồn thông tin thứ hai

Bao gồm hệ thống mục lục các thông tin hoặc các bài tóm tắt của các thông tin thuộc nguồn thông tin thứ nhất, được sắp xếp theo các chủ đề nhất định. Khi muốn tìm hiểu một vấn đề cụ thể, người sử dụng có thể tham khảo nguồn thông tin thứ hai để có được một danh mục các thông tin có liên quan hoặc có thể đọc tóm tắt các thông tin cùng chủ đề với vấn đề mình quan tâm. Như vậy nguồn thông tin thứ hai giúp người sử dụng tiếp cận vấn đề một cách toàn diện hơn, nhưng khi muốn hiểu đầy đủ một thông tin cụ thể nào đó, người sử dụng sẽ phải quay lại nguồn thông tin ban đầu. Hiện nay, đã có các nguồn thông tin thứ hai lưu trữ trong CD-ROM hoặc đưa lên mạng Internet, giúp người sử dụng tìm thông tin dễ dàng và nhanh chóng hơn.

1.3.3. Nguồn thông tin thứ ba

Là các thông tin được xây dựng bằng cách tổng hợp các thông tin từ hai nguồn thông tin trên. Tác giả của nguồn thông tin thứ ba thường là các chuyên gia về thuốc trong một lĩnh vực nào đó; từ các kiến thức chuyên sâu trong lĩnh vực đó họ sẽ phân tích tổng hợp các thông tin liên quan để đưa ra thông tin mang tính khái quát về một vấn đề. Các thông tin thuộc nguồn thông tin thứ ba thường được công bố dưới dạng sách giáo khoa, các bản hướng dẫn điều trị chuẩn... Người sử dụng phần lớn khai thác nguồn thông tin này vì các thông tin thường ngắn gọn, súc tích và độ khái quát hoá cao (do đã được xử lý bởi các chuyên gia). Tuy nhiên, nhược điểm của nguồn thông tin thứ ba là tính cập nhật kém, độ tin cậy phụ thuộc vào năng lực của tác giả (vì có thể có sai sót do thành kiến của riêng tác giả, sai sót trong quá trình chuyển tải thông tin hoặc do tác giả không tập hợp được đầy đủ các thông tin ban đầu có liên quan hay đánh giá sai lệch các thông tin này...) và cũng như khi sử dụng nguồn thông tin thứ hai, khi cần tìm hiểu chính xác một thông tin cụ thể nào đó, người sử dụng có thể phải quay lại nguồn thông tin ban đầu.

2. YÊU CẦU CỦA THÔNG TIN THUỐC

2.1. Yêu cầu chung

Một thông tin thuốc phải có đầy đủ những yêu cầu sau:

- Khách quan
- Chính xác

- Trung thực
- Mang tính khoa học
- Rõ ràng và dứt khoát

2.2. Yêu cầu về nội dung

Nội dung thông tin thuốc phải phù hợp với đối tượng được thông tin. Sau đây là yêu cầu và nội dung cụ thể của thông tin thuốc với một số đối tượng:

2.2.1. Thông tin thuốc cho cán bộ y tế

Thông tin thuốc cung cấp cho cán bộ y tế phải là các thông tin có nội dung mang tính chuyên sâu về thuốc. Các thông tin này có thể được cung cấp dưới nhiều hình thức như cung cấp theo yêu cầu bởi các trung tâm thông tin thuốc, thông tin qua hội thảo, báo cáo khoa học hoặc các thông tin được in ấn sẵn trong các tài liệu tham khảo hay đưa lên mạng để cán bộ y tế tự khai thác theo nhu cầu...

Về cơ bản, thông tin thuốc cho cán bộ y tế sẽ bao gồm các nội dung sau:

Các thông tin chung về thuốc: Các cách phân loại thuốc (danh mục thuốc thiết yếu, thuốc không cần đơn (OTC), thuốc phải có đơn, mã phân loại giải phẫu - điều trị - hoá học (ATC), danh mục các tên thuốc gốc, tên thương mại, thuốc được phép lưu hành, số đăng ký...).

Cơ chế tác dụng của thuốc:

- Đặc tính dược động học: hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ.
- Các chỉ định, chống chỉ định.
- Cách dùng, liều lượng.
- Các phản ứng bất lợi (ADR) có thể xảy ra.
- Độc tính, biểu hiện ngộ độc, xử trí.
- Tương tác và tương kỵ của thuốc (thuốc với thuốc, thuốc với thức ăn, với nước uống).
- Thang bậc giá cả...

Trên đây mới chỉ là những thông tin tương đối "tĩnh" về thuốc. Hiện nay để đảm bảo yêu cầu sử dụng thuốc hợp lý, các nhân viên y tế còn có nhu cầu được cung cấp các thông tin mang tính "động" - đó là những thông tin biến đổi theo thời gian như thông tin đánh giá hiệu quả và độ an toàn của các thuốc mới (dựa vào các kết quả nghiên cứu về thuốc được tiến hành bởi rất nhiều các nhóm nghiên cứu tại khắp nơi trên thế giới), thông tin so sánh giữa các thuốc hoặc nhóm thuốc khác nhau trong điều trị về mọi phương diện hiệu quả, độ an toàn, tính kinh tế... thông tin cập nhật về các phác đồ điều trị và các hướng dẫn điều trị chuẩn...

2.2.2. Thông tin thuốc cho bệnh nhân

Khác với thông tin thuốc cho cán bộ y tế, thông tin thuốc cho bệnh nhân lại cần có nội dung ngắn gọn, dễ hiểu với các hình thức thông tin đơn giản, cố gắng tận dụng

các phương tiện truyền thông sẵn có. Mục đích thông tin thuốc nhằm giúp cho bệnh nhân hiểu rõ lợi ích và tác hại của thuốc, tuân thủ các hướng dẫn điều trị, đảm bảo thực hiện sử dụng thuốc hợp lý và an toàn.

Nội dung thông tin thuốc cho bệnh nhân thường bao gồm các nội dung sau:

- Tên thuốc (tên gốc, tên biệt dược).
- Tác dụng.
- Dạng dùng, liều dùng, cách dùng.
- Hướng dẫn sử dụng các dạng bào chế đặc biệt.
- Hướng dẫn quan sát, theo dõi các triệu chứng khác lạ trong khi dùng thuốc (nhớ kỹ để theo dõi tiếp cho những lần dùng thuốc sau.)
- Những triệu chứng của phản ứng không mong muốn, cách xử trí.
- Kỹ năng tự theo dõi tác dụng thuốc trong quá trình điều trị.
- Tương tác thuốc (thuốc-thuốc, thuốc-thực phẩm, thuốc-nước uống)
- Cách bảo quản lượng thuốc đã mua, được cấp.

3. KỸ NĂNG THÔNG TIN THUỐC

Như đã trình bày trong phần mở đầu, hiện nay thông tin thuốc không chỉ dừng lại là các hoạt động tự phát của dược sĩ mà đã trở thành một hoạt động mang tính chất chuyên môn hoá. Chính vì vậy, đã có nhiều nghiên cứu về kỹ năng thông tin được tiến hành nhằm thiết lập một quy trình thông tin thuốc có hiệu quả. Trong phần này chúng tôi sẽ trình bày một quy trình thông tin thuốc dựa trên quy trình do Host và Kirkwood đưa ra năm 1987 và đến nay vẫn được áp dụng rộng rãi. Tùy theo từng điều kiện cụ thể, quy trình này có thể thay đổi để vận dụng cho phù hợp và nó có thể được sử dụng trong rất nhiều tình huống khác nhau: từ thông tin thuốc của dược sĩ tại nhà thuốc cho khách hàng, thông tin thuốc trong bệnh viện hay thông tin thuốc của các chuyên gia tư vấn tại các trung tâm thông tin thuốc.

Về cơ bản, quy trình này sẽ gồm các bước sau:

Bước 1: Xác định đặc điểm của người yêu cầu thông tin

Rõ ràng nếu đối tượng yêu cầu thông tin khác nhau thì nội dung của thông tin trả lời sẽ khác nhau.

Ví dụ: Một bác sĩ chuyên khoa và một bệnh nhân có thể cùng quan tâm đến một thuốc và cùng đưa ra một câu hỏi ban đầu như nhau nhưng nội dung thông tin trả lời lại phải hoàn toàn khác nhau phù hợp với trình độ chuyên môn của mỗi người. Chính vì vậy, công việc đầu tiên của quy trình là phải xác định được đặc điểm của người yêu cầu thông tin. Tùy theo từng hoàn cảnh mà có thể khai thác các thông tin cá nhân khác nhau, nhưng bao giờ cũng phải xác định các thông tin thiết yếu sau từ người yêu cầu thông tin:

- Nghề nghiệp, trình độ chuyên môn, các kiến thức sẵn có về vấn đề yêu cầu được thông tin.
- Tên, tuổi, địa chỉ, số điện thoại, số fax, địa chỉ e-mail... để có thể liên hệ một cách thuận tiện nhất.

Bước 2: Thu thập các thông tin cơ bản có liên quan từ người yêu cầu thông tin

Thực chất, các thông tin cơ bản có liên quan chính là các thông tin để trả lời chính xác câu hỏi: *"Tại sao khách hàng lại yêu cầu tìm kiếm thông tin thuốc này?"*. Như vậy, các thông tin đó dù trực tiếp hay gián tiếp sẽ quyết định nội dung thông tin thuốc cần tìm kiếm. Tuy nhiên nếu đặt trực tiếp câu hỏi như trên thì đa số khách hàng sẽ không trả lời được theo mong muốn của người tìm tin. Vì vậy, khi tiếp xúc với người yêu cầu thông tin, nhiệm vụ của người làm công tác thông tin thuốc không chỉ đơn thuần ghi nhận câu hỏi ban đầu của họ mà còn phải khai thác một số thông tin liên quan.

Để có thể khai thác các thông tin liên quan có hiệu quả, có thể tham khảo bảng câu hỏi chuẩn dưới đây của trung tâm dịch vụ thông tin thuốc thuộc Đại học Y và Bệnh viện Virginia đưa ra từ năm 1990.

Bảng 7.1. Bảng câu hỏi chuẩn trước khi cung cấp thông tin cho khách hàng

TT	Nội dung câu hỏi
1	Tên của người yêu cầu thông tin
2	Địa chỉ và/hoặc điện thoại liên lạc
3	Cơ quan hoặc địa chỉ nơi hành nghề (nếu người yêu cầu thông tin là nhân viên y tế)
4	Một số thông tin tham khảo như: vị trí xã hội, nghề nghiệp, học vị...
5	Các nguồn thông tin thuốc mà họ đã tham khảo
6	Thông tin thuốc yêu cầu sẽ dùng cho bệnh nhân hay cho nhân viên y tế
7	Chẩn đoán bệnh, kết quả các xét nghiệm có liên quan, các thuốc đang điều trị đồng thời
8	Tính cấp thiết của câu hỏi (nói cách khác là thời hạn phải trả lời thông tin)

Đây chỉ là các câu hỏi cơ bản chung cho mọi đối tượng. Tùy theo yêu cầu trong từng hoàn cảnh cụ thể, người làm công tác tư vấn thông tin thuốc phải đưa ra các câu hỏi chuyên biệt để nhận được các thông tin cần thiết.

Bước 3: Xác định và phân loại yêu cầu cơ bản của khách hàng

Từ khi hình thành hệ thống trung tâm thông tin thuốc, đã có nhiều nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả của hoạt động thông tin. Hiện nay thông tin thuốc là một hình thức dịch vụ, nên một trong những tiêu chí đánh giá cơ bản là *thông tin trả lời có đáp ứng được yêu cầu của khách hàng hay không?*.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, đa số khách hàng không hài lòng nếu thông tin thuốc chỉ nhằm trả lời cho câu hỏi ban đầu mà họ đặt ra hay nói cách khác vấn đề mà họ quan tâm không dừng lại ở câu hỏi ban đầu của họ.

Ví dụ: Một nghiên cứu được tiến hành tại trung tâm thông tin thuốc của trường đại học Y thuộc Bệnh viện Virginia cho thấy đến 85% yêu cầu cơ bản của người đề nghị tìm thông tin thuốc khác với câu hỏi ban đầu của họ. Vì vậy, một kỹ năng cơ bản trong quy trình thông tin thuốc là phải kết hợp giữa câu hỏi ban đầu khách hàng đưa ra với các thông tin khai thác được trong 2 bước trên để xác định yêu cầu cơ bản của khách hàng.

Một ví dụ đơn giản như câu hỏi ban đầu đưa ra là *"Tôi có thể dùng co-trimoxazol được không?"* - đây là câu hỏi của một phụ nữ có thai 5 tháng, hiện là thư ký văn phòng, đang bị viêm đường tiết niệu dưới và một năm trước đã từng bị tình trạng tương tự như vậy. Đơn của lần khám trước được kê dùng co-trimoxazol. Như vậy yêu cầu của khách hàng không chỉ dừng lại ở câu trả lời có hay không mà vấn đề quan tâm là *thuốc nào có thể sử dụng được cho phụ nữ có thai bị viêm đường tiết niệu?*

Sau khi đã xác định được yêu cầu cơ bản của khách hàng, nhiệm vụ tiếp theo là phân loại yêu cầu này theo từng nhóm nội dung nhất định. Cách phân nhóm nội dung thông tin thuốc đã được trình bày ở phần 1.2.

Bước 4: Tìm kiếm thông tin

Căn cứ vào nội dung chuyên biệt của thông tin cần tìm kiếm, người làm công tác thông tin thuốc sẽ lựa chọn nguồn thông tin thích hợp để tìm ra các thông tin đáp ứng yêu cầu.

Có thể bắt đầu từ nguồn thông tin thứ hai để tìm ra các tài liệu có liên quan và tùy theo yêu cầu cụ thể để tiếp tục lựa chọn thông tin từ các nguồn tài liệu này. Tuy nhiên, việc tìm tin sẽ được rút ngắn rất nhiều nhờ vào kinh nghiệm của người làm công tác thông tin; lúc này nguồn thông tin thứ ba - đặc biệt là hệ thống sách giáo khoa (textbook) thường được sử dụng.

Ví dụ: Như trong bước 3, khách hàng yêu cầu thông tin về cơ chế tác dụng của thuốc, thuộc nhóm nội dung thông tin về dược lực học, người tìm tin có thể khai thác từ các nguồn sau:

- Trong các sách dược lý của các trường đại học y - dược trong nước
- Một cuốn sách cơ bản nhất về dược lý hiện có tại các thư viện Y-Dược: "Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics".

Hiện nay, với sự phát triển của công nghệ thông tin, người tìm tin có thể khai thác được các nguồn tài liệu có chứa nội dung mình tìm kiếm một cách rất nhanh chóng và hiệu quả.

Một nguồn tài liệu tìm tin rất phong phú hiện có tại thư viện Đại học Dược Hà Nội là *"Drug Information: A Guide for Pharmacists"*, McGraw-Hill Companies, 2001. Trong tài liệu này, người tìm tin có thể tra được các tài liệu theo từng nội dung chuyên biệt (xem Appendix 4-1) hoặc tìm các thông tin điện tử thích hợp (xem Appendix 5)

Bước 5: Đánh giá, phân tích, tổng hợp thông tin

Trước khi cung cấp thông tin cho khách hàng, người làm công tác thông tin thuốc phải đánh giá được chất lượng thông tin vừa tìm được trong bước 4.

Kỹ năng đánh giá thông tin là một kỹ năng rất khó, đòi hỏi phải có kiến thức chuyên sâu về nhiều lĩnh vực trong y dược học. Với sự bùng nổ thông tin như hiện nay, cùng một vấn đề có thể có rất nhiều thông tin có liên quan, các thông tin này có thể giống nhưng cũng có thể khác, thậm chí trái ngược nhau. Chính vì vậy các thông tin tìm kiếm được bắt buộc phải qua phân tích đánh giá, sau đó mới tổng hợp thành ý kiến trả lời đưa đến khách hàng.

Bước 6: Trả lời thông tin

Tuỳ theo yêu cầu của khách hàng mà thông tin sẽ được trả lời dưới nhiều hình thức: trả lời miệng, trả lời qua điện thoại, qua thư/thư điện tử, trả lời bằng phiếu trả lời tin... và còn tuỳ theo yêu cầu của khách hàng để chọn hình thức thích hợp.

Cần lưu ý nếu gặp trường hợp có nhiều tài liệu mâu thuẫn nhau thì chỉ nên đưa cho khách hàng các tài liệu phù hợp với thông tin đã được phân tích tổng hợp ở bước 5.

4. TRUNG TÂM THÔNG TIN THUỐC (TRUNG TÂM TTT)

4.1. Vài nét về sự ra đời và phát triển của Trung tâm thông tin thuốc

4.1.1. Trên thế giới

Năm 1962, Trung tâm thông tin thuốc (TTT) đầu tiên được thành lập tại trung tâm Y tế Kentucky-Mỹ, do một bộ phận được tách ra khỏi khoa dược để chuyên làm nhiệm vụ cung cấp thông tin thuốc. Sau đó, mô hình này được lan rộng và hoàn thiện dần không chỉ ở Mỹ mà còn ở các nước có nền Y tế phát triển khác. Sang thập kỷ 70, tại nhiều nước đã hình thành hệ thống các Trung tâm TTT từ trung ương đến địa phương. Tại Anh, Trung tâm TTT đầu tiên được thành lập năm 1969 tại bệnh viện London và bệnh viện đa khoa Leeds, đến cuối thập kỷ 70, các Trung tâm TTT đã được hình thành ở hầu hết các bệnh viện đa khoa địa phương.

Đa phần các Trung tâm TTT được đặt tại các bệnh viện và các trung tâm y tế, chỉ một phần nhỏ đặt tại các trường đại học dược. Tuy nhiên phần lớn các trung tâm đều có liên hệ với các trường dược với mục đích đào tạo. Ví dụ theo một khảo sát tại Mỹ năm 1992, 80% các Trung tâm TTT đặt tại các bệnh viện và trung tâm y tế, trong đó 75% có liên kết với trường dược và khoảng 50% các trung tâm là cơ sở thực hành cho sinh viên dược.

Cùng với thời gian, quy mô của Trung tâm TTT ngày càng phát triển, đối tượng phục vụ ngày càng đa dạng và chất lượng thông tin ngày càng được nâng cao. Đồng thời, chương trình đào tạo trong và sau đại học cho các dược sĩ làm công tác thông tin thuốc cũng được hoàn thiện dần, đảm bảo cho các dược sĩ công tác tại các Trung tâm TTT đảm nhận được vai trò là các "*chuyên gia thông tin thuốc*".

4.1.2. Tại Việt Nam

Những năm trước đây, Việt Nam rất thiếu thông tin thuốc, thiếu từ nguồn thông tin đến một hệ thống tổ chức về thông tin, thiếu một cơ chế thu thập và cung ứng thông tin... Ngày nay, cùng với sự phát triển của tin học, sự mở cửa thị trường nói chung và thị trường thuốc nói riêng đã làm cho tình hình thông tin thuốc tiến bộ nhanh chóng.

Hiện nay, có các trung tâm cung cấp thông tin thuốc tại Việt Nam :

- Thư viện - Trung tâm TTT Trường Đại học Dược Hà Nội
- Thư viện Y học Trung ương - Trung tâm ADR - thông tin thuốc phía Nam.
- Hệ thống các đơn vị thông tin thuốc tại các bệnh viện
- ...

Tuy nhiên, các trung tâm này hoạt động còn mang tính riêng lẻ, tính chuyên môn hoá chưa cao, nhiều khi mới chỉ dừng lại ở mức độ thu thập các tài liệu có liên quan, chưa thực hiện được kỹ năng đánh giá - phân tích - tổng hợp thông tin. Đồng thời, trong chương trình đào tạo và đào tạo lại cho dược sĩ, thông tin thuốc mới chỉ chiếm một thời lượng nhỏ. Chính vì vậy, các dược sĩ làm việc tại các đơn vị này cũng chưa hoàn toàn đảm đương được trách nhiệm là các chuyên gia về thông tin thuốc.

4.2. Chức năng của Trung tâm thông tin thuốc

- Thu thập, tổng hợp, xử lý các thông tin liên quan đến thuốc và sức khoẻ.
- Lưu trữ thông tin có hệ thống để dễ khai thác.
- Biên tập thông tin phục vụ các nhu cầu.
- Cung cấp những dịch vụ thông tin hiệu quả
- Thu thập thông tin phản hồi từ người dùng tin.

Trên đây là một số chức năng cơ bản của trung tâm TTT. Ngoài ra, tuỳ theo quy mô mà các trung tâm TTT còn có thêm các chức năng khác như xuất bản, đào tạo... Để hiểu rõ hơn, có thể tham khảo chức năng của hệ thống trung tâm TTT ở Anh:

- Ứng dụng công nghệ thông tin vào công tác thông tin thuốc: lựa chọn phần cứng và phần mềm thích hợp, phát triển một trang chủ thông tin thuốc (www.ukdipg.org.uk)
- Đảm bảo tiêu chuẩn và chất lượng cho các câu trả lời từ trung tâm TTT
- Thông tin sản phẩm mới
- Cung cấp và tư vấn thông tin chuyên ngành: mỗi chuyên ngành lại được phân công cho các trung tâm chuyên biệt
- Đào tạo: bao gồm các khoá đào tạo Quốc gia được tổ chức hàng năm cho những người cần kỹ năng thông tin thuốc, tổ chức các khoá đào tạo nâng cao cho những người đã có kinh nghiệm.

- Xây dựng và phát triển hệ thống cơ sở dữ liệu "Pharmline"- đây là hệ thống dữ liệu thông tin thuốc dưới dạng các bản tóm tắt, được hình thành từ năm 1978. Đến nay đã có khoảng 100.000 bản tóm tắt, được luân chuyển hàng tháng trên các đĩa CD-ROM tới hầu hết các trung tâm thông tin thuốc trên nước Anh và tới những người sử dụng khác có quan tâm đến các dữ liệu này. Thông tin này cũng có thể tìm được trên mạng từ các trang chủ Dialog và Datastar hay trên mạng của Ban Y tế quốc gia (National Health Service - NHS).

Bảng 7.2. Một số trung tâm thông tin thuốc chuyên biệt ở Anh

Chuyên ngành	Trung tâm TTT
Thuốc cho phụ nữ cho con bú	Trung tâm TTT "Trent and West"
Thuốc cho phụ nữ có thai và các vấn đề liên quan đến quái thai	Trung tâm TTT "Northern and Yorkshire"
Thuốc cho bệnh nhân suy thận	Trung tâm TTT "South and West (Bristol)"
Thuốc cho bệnh nhân suy gan	Trung tâm TTT của bệnh viện St James's, Leeds
Thuốc cho trẻ em	Trung tâm TTT của bệnh viện Alder Hey, Liverpool
Thuốc trong nha khoa	Trung tâm TTT "North West (Manchester)"
Thuốc ung thư	Trung tâm TTT bệnh viện Hoàng gia Marsden
Độc chất học	Trung tâm TTT "Northern and Yorkshire" và "Northern Ireland"
AIDS	Trung tâm TTT bệnh viện St Mary và bệnh viện Chelsea, London
Thuốc tâm thần	Trung tâm TTT bệnh viện Maudsley, London

- Xây dựng quy trình thông tin thuốc: các quy trình này được khuyến cáo sử dụng tại tất cả các trung tâm thông tin thuốc, bao gồm các tiêu chuẩn về khía cạnh pháp lý và đạo đức của thông tin thuốc, các khuyến cáo về nguồn thông tin tối thiểu, các tài liệu thích hợp để đáp ứng các yêu cầu và các lĩnh vực thông tin...
- Xuất bản: các tạp chí thông tin thuốc, sổ tay thông tin thuốc, từ điển tra cứu cho dược sĩ thông tin thuốc ở Anh, sách mới và danh mục...

5. KẾT LUẬN

Nhu cầu về thông tin thuốc ngày một cấp thiết và đa dạng. Trong lĩnh vực này người dược sĩ đóng vai trò rất quan trọng, là người cung cấp thông tin thuốc cho bác sĩ, nhân viên y tế và cả người bệnh.

Bằng việc sử dụng hiệu quả các nguồn thông tin thuốc, dược sĩ sẽ phải chọn cho được nguồn thông tin phù hợp và đưa ra câu trả lời sau khi đã phân tích đánh giá.

Để đạt được mục tiêu này, việc trau dồi cả về chuyên môn và kỹ năng thông tin cần được hình thành ngay từ khi còn đang ngồi trên ghế nhà trường và cần liên tục được đổi mới và phát triển trong suốt quá trình hoạt động chuyên môn sau này, có như vậy dược sĩ mới đảm nhận được vai trò mà xã hội đã phân công, đó là "*chuyên gia về thuốc*".

CÁC ĐƯỜNG ĐƯA THUỐC VÀ CÁCH SỬ DỤNG

MỤC TIÊU

1. Phân tích được ưu, nhược điểm của một số đường đưa thuốc thông dụng:
 - Qua đường tiêu hoá: đặt dưới lưỡi, uống, đặt trực tràng
 - Ngoài đường tiêu hoá: tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, qua đường hô hấp.
2. Hướng dẫn được cách sử dụng thuốc theo những đường dùng nêu trên.

NỘI DUNG

Trong điều trị, một khâu quan trọng là phải làm cho thuốc đến được vị trí tác dụng. Từ những thập kỷ 60 trở lại đây, dưới sự tác động của sinh dược học, ngành bào chế đã đạt được những tiến bộ về chất, biến bào chế quy ước (conventional pharmaceuticals) thành bào chế hiện đại (modern pharmaceuticals). Bên cạnh các dạng thuốc quy ước là các hệ điều trị (therapeutic systems) giải phóng dược chất một cách có kiểm soát (controlled release), thậm chí giải phóng tại đích (targetting medication)... Những tiến bộ này đã góp phần đáng kể vào việc nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc. Tuy nhiên, dù là dạng bào chế nào thì mục tiêu cuối cùng cũng phải đạt được nồng độ tối ưu trong máu nếu muốn sử dụng tác dụng toàn thân.

Chuyên luận này nhằm cung cấp những thông tin liên quan đến đặc điểm của mỗi đường đưa thuốc và các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc theo các đường đưa thuốc chính sau:

1. Qua đường tiêu hóa: phổ biến nhất là đường uống (qua miệng), ngoài ra còn đường đặt dưới lưỡi, đường trực tràng (qua hậu môn)...
2. Ngoài đường tiêu hóa: phổ biến nhất là đường tiêm (tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da...), ngoài ra còn đường qua mũi (thuốc xông, hít)...

Mỗi đường đưa thuốc đều có những ưu nhược điểm riêng. Việc đưa thuốc đúng đường, đúng cách sẽ góp phần quan trọng vào hiệu quả và độ an toàn trong điều trị.

1. ĐƯA THUỐC QUA ĐƯỜNG TIÊU HÓA

Đường tiêu hóa hay còn gọi là ống tiêu hóa bao gồm miệng, thực quản, dạ dày, ruột non, ruột già, trực tràng.

1.1. Đặt dưới lưỡi

Miệng không phải là nơi hấp thu thức ăn nhưng tại đây có một màng lưới mao mạch khá phong phú, đặc biệt là 2 bên má và dưới lưỡi, rất thuận tiện cho việc hấp thu

thuốc. Thuốc đặt dưới lưỡi với tác dụng toàn thân phải "mòn dần" và giải phóng dược chất từ từ (1- 4 giờ). Dược chất sau khi hoà tan trong nước bọt (có pH khoảng 6,5) được hấp thu qua màng niêm mạc mỏng ở dưới lưỡi và đi về tĩnh mạch cảnh nghĩa là được đưa thẳng vào vòng tuần hoàn (vào tĩnh mạch cảnh rồi về tim), tác dụng do đó xuất hiện nhanh, lại không qua gan nên tránh được sự phá hủy của men chuyển hóa thuốc ở gan. pH của nước bọt là 6,5 là một lợi thế vì ít ảnh hưởng đến độ bền vững của các thuốc nhạy cảm với môi trường kiềm hoặc acid. Đây là một đường đưa thuốc thuận tiện, dễ thực hiện, lại an toàn vì nếu có hiện tượng quá liều thì lập tức có thể loại trừ thuốc ngay.

Viên đặt dưới lưỡi (sublingual tablet) được dùng với mục đích gây tác dụng toàn thân, trong đó dược chất được hấp thu nhanh và chuyển thẳng về tim không qua đại tuần hoàn do đó thuốc phát huy tác dụng nhanh và tránh được tác động phía dưới đường tiêu hoá.

Để đặt dưới lưỡi, viên phải mỏng (tránh gây cộm), giải phóng dược chất nhanh (rã trong vòng 1 - 2 phút). Dạng đặt dưới lưỡi thường áp dụng cho nhóm thuốc tim mạch và hormon.

Nhược điểm của đường đưa thuốc này là khi đặt thuốc thường gây phản xạ tiết nước bọt kèm theo phản xạ nuốt, làm cho một lượng thuốc bị mất đi do trôi xuống dạ dày và ruột; vì vậy khi dùng viên ngâm phải hạn chế phản xạ nuốt.

Đường đưa thuốc này chỉ dùng với những thuốc không gây loét niêm mạc miệng, dễ dàng hấp thu tại đây và dùng với liều nhỏ. Các dạng bào chế theo đường này thường ít.

Một số thuốc đưa dưới lưỡi

- Các thuốc giãn mạch vành dùng trong chứng đau thắt ngực như nitroglycerin (glyceryl trinitrat, viên nén 0,5 mg), isosorbid dinitrat (viên nén 5 mg, 10 mg, 20 mg), nifedipin (adalat dạng nang 10 mg).
- Một số thuốc bổ (như sữa ong chúa), một số hormon sinh dục (estrogen, progesteron).

1.2. Đặt trực tràng

Trực tràng (còn gọi là ruột thẳng) là đoạn cuối cùng của ống tiêu hóa, thông ra ngoài. Hệ thống tĩnh mạch trực tràng khá phong phú là điều kiện thuận lợi cho việc hấp thu thuốc.

Thuốc đưa vào trực tràng có ở dạng viên đạn. Tá dược béo giải phóng dược chất theo cơ chế tan chảy ở thân nhiệt, còn tá dược thân nước giải phóng theo cơ chế hoà tan trong dịch cơ thể. Thuốc đạn giải phóng dược chất nhanh, sau khi hoà tan được hấp thu vào tĩnh mạch trực tràng đi về tĩnh mạch chủ, phần lớn (50 - 70%) thuốc không qua tĩnh mạch cửa gan sau khi hấp thu nên tránh được sự phân hủy tại gan (hình 8.1), ngoài ra còn tránh được tác động của dịch vị và hệ men của đường tiêu hóa so với dùng dưới dạng uống.

Thuốc đạn rất thích hợp cho người khó uống thuốc (sốt cao, trẻ nhỏ..), hoặc không uống được (tắc ruột, nôn nhiều, hôn mê); thuận tiện với những thuốc có mùi vị khó chịu dễ gây buồn nôn, nôn, những chất kích ứng đường tiêu hóa mạnh (cloral hydrat).

Tuy nhiên, nhược điểm của thuốc đạn là sinh khả dụng thất thường vì quá trình hấp thu phụ thuộc nhiều yếu tố như bản chất của dược chất và tá dược, kỹ thuật bào chế, sinh lý trực tràng trong thời gian bị bệnh.

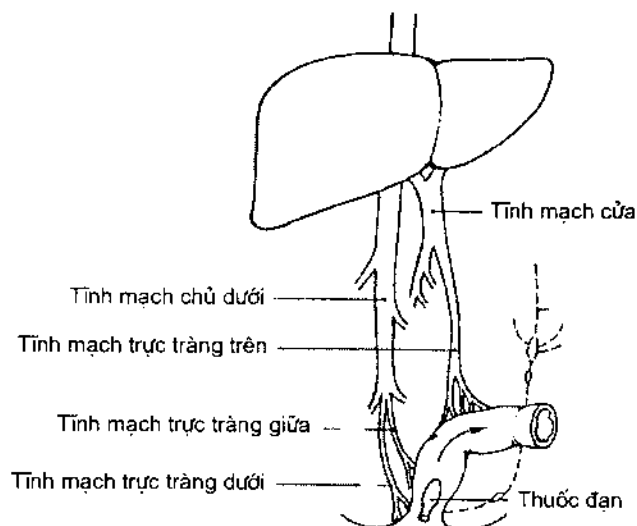
Dạng bào chế thường là viên đạn dễ chảy ở nhiệt độ cao nên khó bảo quản, đặc biệt ở khí hậu nóng như ở nước ta trong điều kiện không có tủ lạnh. Giá thành đắt.

1.2.1. Một số thuốc thường được đặt trực tràng

- Thuốc hạ sốt: paracetamol.
- Thuốc chống co giật, an thần: diazepam, cloralhydrat.

1.2.2. Những dạng thuốc đặt khác

- Thuốc trứng được tạo khuôn có hình trứng, dùng để đặt âm đạo. Thuốc trứng cũng được điều chế từ các tá dược thân nước (tá dược gelatin) hoặc tá dược béo (bơ ca cao), cơ chế giải phóng dược chất gần giống thuốc đạn. Thuốc trứng chủ yếu để điều trị các chứng viêm nhiễm tại chỗ, điều trị nấm hoặc cầm máu.
- Ngoài thuốc trứng ra, để đặt vào âm đạo còn có dạng viên nén và nang mềm.
- Trong phụ khoa, người ta còn chế ra dạng thuốc chống thụ thai giải phóng dược chất liên tục trong 1 năm (Progestasert chứa progesteron) dưới dạng dụng cụ đặt tử cung.



Hình 8.1. Sự tưới máu ở trực tràng

1.3. Đường uống

Đường uống là đường đưa thuốc phổ biến nhất, chính vì vậy trong điều trị có tới 80% thuốc được đưa qua đường này. Hầu hết các thuốc đều có thể đưa qua đường này trừ những trường hợp hoạt chất không hấp thu ở ruột, bị phân hủy bởi men tiêu hóa hoặc bị phá hủy quá nhiều khi qua gan ở vòng tuần hoàn đầu.

Thuốc uống là dạng thuốc dùng qua đường tiêu hoá. Về mặt dùng thuốc, đường uống có một số đặc điểm chung sau đây:

- Là con đường dùng thuốc đơn giản, thuận tiện nhất, người bệnh có thể tự dùng thuốc, do đó đây là đường dùng phổ biến nhất. Theo một số tài liệu, trên thực tế có khoảng 70-80% thuốc được dùng qua đường uống.
- Thuốc dùng qua đường uống chịu một số tác động bất lợi tới sinh khả dụng như:
 - + Phải trải qua một bậc thang pH thay đổi quá nhiều (từ khoảng pH là 1 ở dạ dày cho đến pH là 8 ở đại tràng), trong đó nhiều dược chất chỉ bền hay chỉ được hấp thu ở một khoảng pH nhất định.
 - + Bị tác động của hệ men, hệ vi khuẩn trong đường tiêu hoá.
 - + Bị chuyển hoá qua gan lần đầu.
 - + Bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Khó kiểm soát được thời gian vận chuyển của dạng thuốc trong đường tiêu hoá.

Do vậy, khi lựa chọn dạng thuốc dùng để uống, cần phải chú ý hạn chế đến mức tối đa tác động của các điều kiện bất lợi nói trên.

Trong số các dạng thuốc dùng theo đường uống, viên nén được dùng phổ biến nhất nhưng lại là dạng uống có sinh khả dụng giao động nhất.

Nhìn chung, nếu thuốc dùng ở dạng viên thì sinh khả dụng đều phụ thuộc rất nhiều vào thời gian lưu lại của thuốc trong dạ dày. Thuốc ra khỏi dạ dày để đến vùng hấp thu nhanh hay chậm lại phụ thuộc vào nhiều yếu tố: thời điểm dùng thuốc, chế độ ăn uống, trạng thái của người bệnh, vị trí của viên thuốc trong dạ dày... Thời gian viên thuốc lưu lại ở dạ dày biến động như vậy làm cho quá trình hấp thu dược chất về sau cũng thay đổi rất nhiều; đặc biệt là với viên bao tan ở ruột: nếu nằm lại dạ dày lâu quá thì vỏ bao có thể bị rã ngay trong dạ dày, làm hỏng hoạt chất, còn nếu viên đi ra khỏi dạ dày nhanh quá thì chưa chắc đã kịp tan rã để giải phóng dược chất ở vùng hấp thu tối ưu ở ruột.

Nếu thuốc được uống lúc đói, lại uống với nhiều nước, người bệnh vận động thì viên ra khỏi dạ dày nhanh (khoảng 10-30 phút). Ngược lại, nếu uống khi no, thức ăn có nhiều chất béo, nhiều đường, viên rơi vào hang vị và bị thức ăn che lấp ở trên, lại chỉ uống với một ngụm nhỏ nước, người bệnh nằm yên không vận động thì viên nằm lại ở dạ dày rất lâu (khoảng 4-8 giờ).

Vì vậy, để đảm bảo phát huy được đầy đủ tác dụng của các thuốc dạng uống, cần hướng dẫn người dùng tuân thủ đúng chế độ dùng thuốc sau:

- Nếu dùng dạng viên, cả dạng viên nén lẫn viên nang, lượng nước đưa thuốc đều phải nhiều (một cốc nước to khoảng 150 -200ml).
- Với trẻ em và người cao tuổi, nên dùng viên pha thành dung dịch, hỗn dịch, viên sủi bọt... để tránh nghẹn, sặc hoặc dính thực quản.

1.3.1. Ưu điểm đưa thuốc theo đường uống

Dễ sử dụng, an toàn hơn so với đường tiêm; dạng bào chế sẵn có và thường là rẻ hơn các dạng thuốc khác (trừ một số dạng bào chế đặc biệt).

1.3.2. Nhược điểm đưa thuốc theo đường uống

- Sinh khả dụng rất dao động vì sự hấp thu thuốc phụ thuộc nhiều yếu tố:
 - + *Yếu tố sinh lý*: pH dịch vị, thời gian rỗng của dạ dày, men tiêu hóa tại ruột, tác động của vòng tuần hoàn đầu (1st pass) trong quá trình thuốc vận chuyển vào vòng tuần hoàn chung qua đường tĩnh mạch cửa gan.
 - + *Yếu tố do con người tạo ra*: nước dùng để uống thuốc, thức ăn, thuốc phối hợp.
- Thời gian xuất hiện tác dụng của thuốc uống chậm hơn so với các đường đưa thuốc khác (vì vị trí hấp thu chính của thuốc là tại ruột non).

1.3.3. Một số dạng thuốc uống

Phổ biến nhất là dạng viên: viên nén hoặc viên nang. Thuốc dạng lỏng (siro, potio) hoặc các loại cốm pha thành dạng lỏng khi sử dụng; đây là dạng thích hợp nhất cho trẻ nhỏ và người già vì dễ uống, sinh khả dụng tương đối ổn định, ít phụ thuộc vào bữa ăn hoặc nước uống; tuy nhiên dạng này thường đắt.

2. ĐƯA THUỐC THEO ĐƯỜNG TIÊM

2.1. Tóm tắt một số đặc điểm của thuốc tiêm

Đây là đường đưa thuốc có sinh khả dụng bảo đảm nhất và có thời gian xuất hiện tác dụng ngắn. Đường tiêm được dùng nhiều trong bệnh viện, nhất là những trường hợp bệnh nặng hoặc cấp cứu.

Về mặt bào chế, thuốc tiêm có thể là dạng dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương. Vì được đưa thẳng vào cơ thể, vượt qua các hàng rào bảo vệ như da, niêm mạc để đi vào máu nên thuốc tiêm cần phải vô khuẩn và đạt độ tinh khiết cao so với các dạng thuốc khác, đặc biệt là thuốc tiêm - truyền tĩnh mạch.

Yêu cầu chung của thuốc tiêm là phải vô khuẩn; một số thuốc tiêm đặc biệt hoặc với thuốc tiêm dùng một lần từ 15 ml trở lên phải không được có chất gây sốt.

Thuốc tiêm dung dịch phải đạt độ trong quy định, thuốc tiêm hỗn dịch hay nhũ tương khi lắc kỹ phải tạo được hệ phân tán đồng nhất.

Thuốc tiêm phải có pH thích hợp để đảm bảo độ bền của dược chất và khi tiêm ít gây đau.

Thuốc tiêm truyền với khối lượng lớn, thường phải đẳng trương với máu.

Dung môi để hoà tan thuốc tiêm phải đạt yêu cầu "dung pha tiêm" theo quy định.

2.1.1. Các dung môi thường dùng trong thuốc tiêm

- *Nước cất*: Phải đạt tiêu chuẩn "Nước cất pha tiêm" được qui định trong dược điển. Đây là dung môi phổ biến nhất cho thuốc tiêm.
- *Dầu*: Dùng dầu thảo mộc để cơ thể dễ hấp thu, không dùng dầu khoáng. Các loại dầu hay được sử dụng là dầu lạc, dầu vừng, dầu hướng dương, dầu hạt bông...
- *Ethanol*: Dùng phối hợp với các dung môi khác (như nước cất, glycerin...) để dễ hoà tan dược chất.

- *Propylen glycol và PEG 300-600*: Do có khả năng hòa tan rộng nên được dùng để hoà tan một số dược chất khó tan trong nước và để hạn sự chế thủy phân của một số dược chất dễ bị thủy phân (như thuốc tiêm barbituric, thuốc tiêm oxytetracyclin...).

Ngoài dược chất và dung môi, thuốc tiêm còn chứa các chất phụ (để làm tăng độ tan, sát khuẩn, chống oxy hoá...) trong đó có những chất phụ đáng lưu ý khi sử dụng:

- *Natri sulfit, natri metabisulfit*: Là những chất phụ chống oxy hoá nhưng dễ gây sốc khi tiêm.
- *Lidocain*: Là chất phụ để giảm đau khi tiêm bắp, rất nguy hiểm nếu đưa vào tĩnh mạch.
- *Thuốc tiêm bắp có chất phụ sát khuẩn* (phenol, cloresol, clobutol, thủy ngân phenyl borat, thiomersal, benzalkonium clorid...) không được đưa vào tĩnh mạch hoặc tuỷ sống.

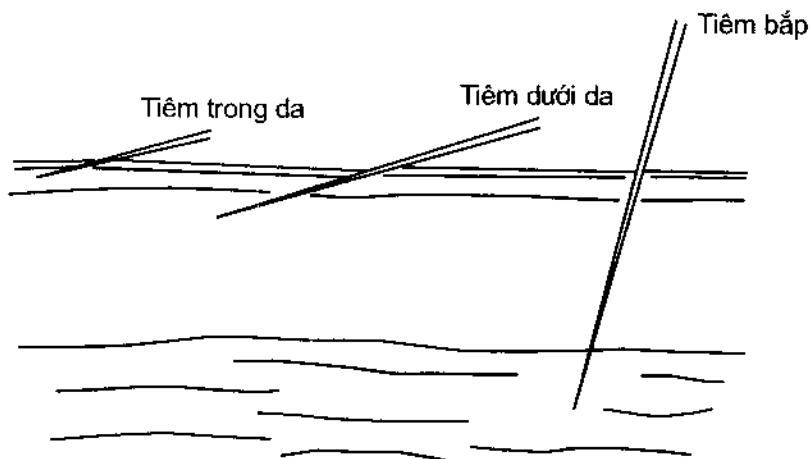
2.1.2. Ưu điểm của thuốc tiêm

- Tránh được sự phá hủy thuốc do các yếu tố ở đường tiêu hóa: dịch vị, men tiêu hóa.
- Tránh được tác động của vòng tuần hoàn đầu (với những thuốc bị phân hủy mạnh bởi men gan).
- Tránh được sự hao hụt khi phải vận chuyển trong ống tiêu hóa.
- Tránh độc tính lên niêm mạc tiêu hóa (một số thuốc chống ung thư ức chế sự phát triển của niêm mạc ống tiêu hóa)

Chính vì vậy, đây là đường đưa thuốc tối ưu với những thuốc không hấp thu khi uống (aminosid, heparin), bị phân hủy bởi men tiêu hóa (insulin) hoặc bị phá hủy gần 100% bởi vòng tuần hoàn đầu (estrogen).

2.1.3. Nhược điểm của thuốc tiêm

- Đòi hỏi điều kiện vô trùng nghiêm ngặt và sự giúp đỡ của cán bộ chuyên môn nên bệnh nhân khó có thể tự sử dụng.
- Chi phí cao vì thêm tiền bơm, kim tiêm; hơn nữa thuốc tiêm thường đắt hơn thuốc uống.
- Độ an toàn thấp hơn so với các đường đưa thuốc khác vì dễ gây sốc (tiêm tĩnh mạch), gây đau, thậm chí áp-xe (tiêm bắp), dễ bị nhiễm trùng.



Hình 8.2. Các vị trí tiêm thuốc

2.1.4. Những lưu ý khi sử dụng thuốc tiêm

- *Dạng bào chế:* Thuốc tiêm dung dịch được hấp thu nhanh hơn thuốc tiêm hỗn dịch hay nhũ tương. Tốc độ hấp thu của thuốc tiêm hỗn dịch phụ thuộc vào kích thước tiểu phân, độ nhớt môi trường phân tán. Dựa vào kích thước tiểu phân phân tán, người ta đã chế các thuốc tiêm hỗn dịch có tác dụng kéo dài (như thuốc tiêm insulin), nhất là khi dùng dầu làm chất dẫn.
- *Nơi tiêm thuốc:* Tiêm dưới da thuốc hấp thu chậm hơn tiêm bắp sâu, vì dưới da hệ mạch và lưu lượng máu ít hơn ở mô bắp. Thuốc tiêm dầu hay thuốc tiêm nước có độ nhớt cao, thường được tiêm bắp sâu để đỡ đau cho người bệnh.
- *Nếu có nhầm lẫn* thì gây tác hại mạnh hơn thuốc uống, do đó phải được dùng thận trọng.

2.2. Một số cách đưa thuốc theo đường tiêm

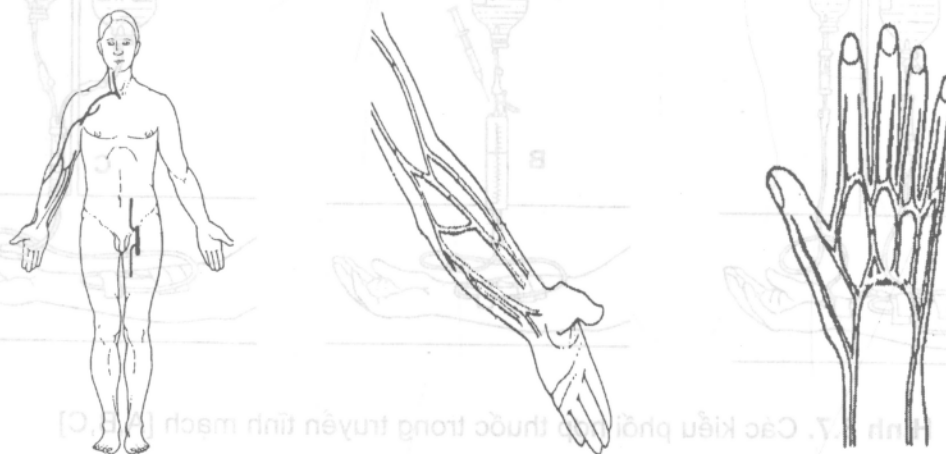
2.2.1. Đường tĩnh mạch (IV)

Thuốc tiêm hoặc truyền tĩnh mạch có ưu điểm nổi bật là sinh khả dụng bảo đảm (100%), tác dụng nhanh (gần như tức thì) rất cần cho các trường hợp cấp cứu. Đường tĩnh mạch là đường được lựa chọn nếu thuốc tiêm cần đưa liều lớn vì lúc này có thể truyền thuốc vào mạch (có thể đưa vào tĩnh mạch người lớn tới 3 lít dung dịch mỗi ngày). Nhược điểm của đường đưa thuốc này là phức tạp, dễ gây tai biến như viêm tắc tĩnh mạch (với các dung dịch ưu trương). Tai biến thường gặp là tụt huyết áp (thường do tiêm quá nhanh), tràn dịch ra ngoài mạch (nguy hiểm với các thuốc có thể gây hoại tử mô), nhiễm khuẩn huyết, tụ máu chỗ tiêm.

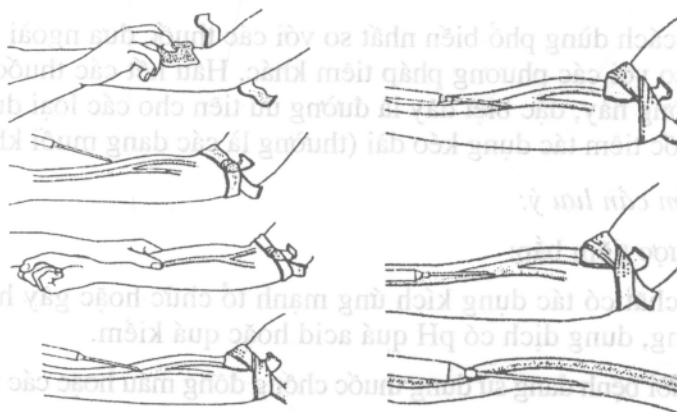
- *Những thuốc hay dùng qua đường tĩnh mạch:*

Các hoạt chất có độ kích ứng cao, gây đau hoặc hoại tử cơ khi tiêm bắp như penicilin G, dung dịch calci clorid, các dung dịch ưu trương (như glucose 30%, trường hợp này tốt nhất là đưa qua tĩnh mạch trung tâm), các chất để bù thể tích dịch lưu hành (các loại dịch truyền tinh thể, dung dịch gelatin, amidon, dextran, albumin), nhũ dịch lipid.

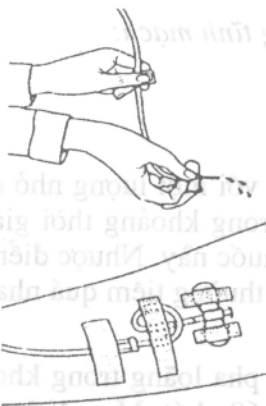
- Những trường hợp không được đưa qua đường tĩnh mạch:
Các dung dịch dầu, hỗn dịch.
- Các cách đưa thuốc vào tĩnh mạch:
 - *Tiêm tĩnh mạch trực tiếp*: Thuốc được dùng với một lượng nhỏ dung môi (5 - 10 ml) và được bơm thẳng vào tĩnh mạch trong khoảng thời gian 3 - 7 phút. Đây là cách dùng phổ biến của đường đưa thuốc này. Nhược điểm thường mắc phải là người tiêm ít chú ý đến tốc độ tiêm, thường tiêm quá nhanh (< 1 phút) nên dễ dẫn đến sốc.
 - *Truyền tĩnh mạch quãng ngắn*: Thuốc được pha loãng trong khoảng 50 - 200 ml dịch truyền rồi truyền trong khoảng 30 - 60 phút. Mục đích của cách dùng này nhằm tránh tác dụng quá kích ứng lên thành mạch của một số thuốc (licomycin, gentamicin) dẫn đến tụt huyết áp.
 - *Truyền tĩnh mạch kéo dài*: Mục đích là để duy trì nồng độ thuốc trong máu trong thời gian dài. Lượng dịch truyền dùng để pha thuốc có thể nhiều lít, tùy thuộc quãng truyền và nồng độ thuốc cần duy trì. Các thuốc kháng sinh hay truyền theo kiểu này là ampicilin, penicilin G.



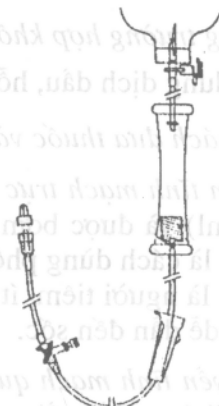
Hình 8.3. Các đường tĩnh mạch có thể đưa thuốc



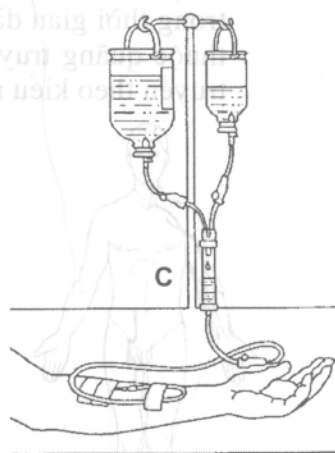
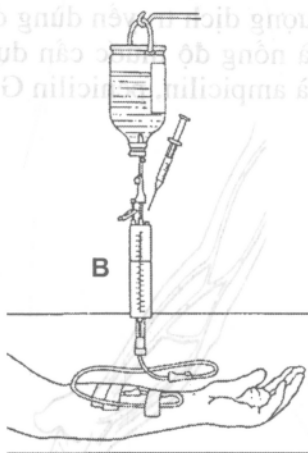
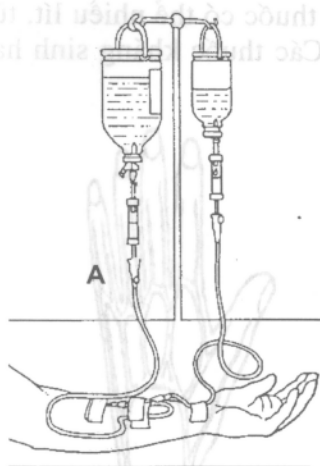
Hình 8.4. Cách đặt kim tiêm vào tĩnh mạch



Hình 8.5. Cổ định kim bướm



Hình 8.6. Sơ đồ bộ dây truyền dịch



Hình 8.7. Các kiểu phối hợp thuốc trong truyền tĩnh mạch [A,B,C]

2.2.2. Tiêm bắp

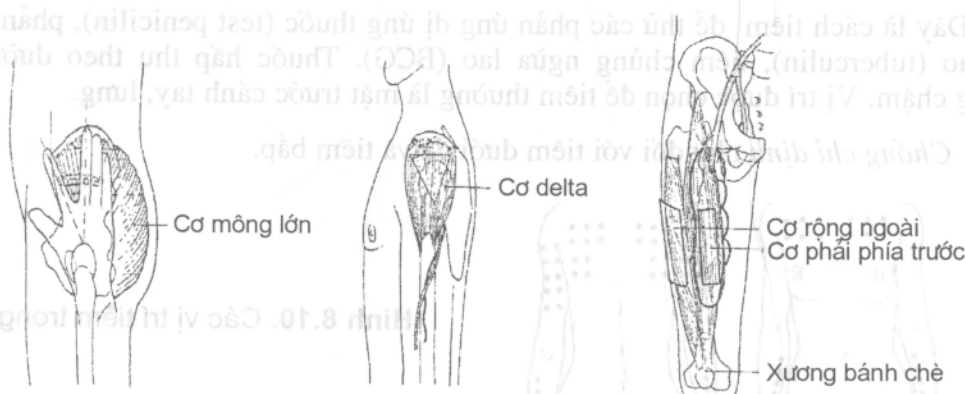
Tiêm bắp là cách dùng phổ biến nhất so với các thuốc đưa ngoài đường tiêu hóa vì dễ thực hiện hơn so với các phương pháp tiêm khác. Hầu hết các thuốc ở dạng tiêm đều có thể đưa qua đường này, đặc biệt đây là đường ưu tiên cho các loại dung dịch dầu, hỗn dịch, các dạng thuốc tiêm tác dụng kéo dài (thường là các dạng muối không tan).

- Những điểm cần lưu ý:

- Không được tiêm bắp:

- + Những chất có tác dụng kích ứng mạnh tổ chức hoặc gây hoại tử, dung dịch ưu trương, dung dịch có pH quá acid hoặc quá kiềm.
- + Nếu người bệnh đang sử dụng thuốc chống đông máu hoặc các thuốc tiêu fibrin.
- + Những bệnh nhân đang ở trạng thái sốc, có hiện tượng giảm tưới máu ngoại vi.

- Trong dung môi tiêm bắp: người ta thường cho thêm lidocain (0,5 - 0,8%) hoặc alcol benzylic (3%) trong trường hợp tiêm các thuốc có độ kích ứng mạnh, gây đau (thí dụ: kháng sinh nhóm cephalosporin, amoxicilin), những trường hợp này tuyệt đối không được đưa vào tĩnh mạch vì có thể dẫn đến ngừng tim.
- Không nên tiêm > 10 ml (với người lớn) vào một chỗ vì dễ gây áp-xe.
- Không nên sử dụng đường đưa thuốc này cho trẻ sơ sinh vì cơ bắp của trẻ nhỏ chưa phát triển đầy đủ nên sự hấp thu thuốc sẽ thất thường, lại hay gây tổn thương cơ. Với đối tượng này, đường đưa thuốc ưu tiên là tiêm tĩnh mạch.
- Nếu thuốc tiêm có dung môi không phải là nước thì không được để lâu trong bơm tiêm nhựa (plastic), trường hợp này tốt nhất nên dùng bơm tiêm thủy tinh.



Hình 8.8. Các vị trí tiêm bắp

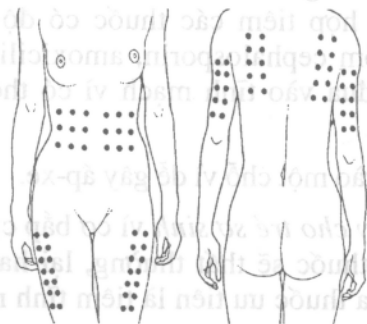
2.2.3. Tiêm dưới da

Khả năng hấp thu thuốc của đường tiêm dưới da chậm hơn so với tiêm bắp và nồng độ thuốc trong máu cũng giữ được lâu hơn, do đó người ta thường lợi dụng với những trường hợp cần kéo dài tác dụng của thuốc, thí dụ tiêm morphin để giảm đau trong đau do ung thư, tiêm insulin, glucagon.

Kỹ thuật tiêm dưới da khó hơn so với tiêm bắp, vì vậy với một số thuốc phải tiêm dưới da thường xuyên như insulin, người ta thường chế ra các loại bơm tiêm đặc biệt (dạng ngòi bút) để dễ thực hiện.

• Những điểm cần lưu ý:

- Không nên tiêm > 1 ml vào dưới da.
- Không dùng cho bệnh nhân đang ở trạng thái sốc, có tổn thương mô dưới da, có hiện tượng kém tưới máu vào tổ chức da.
- Nên thường xuyên thay đổi vị trí tiêm: thí dụ tiêm insulin để tránh tiêu tổ chức mỡ dưới da.

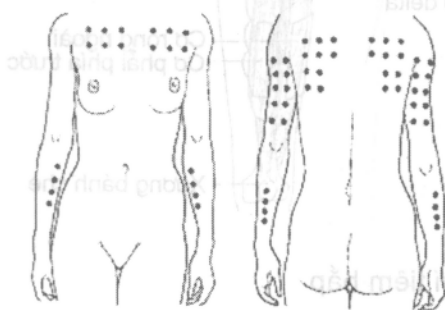


Hình 8.9. Các vị trí tiêm dưới da

2.2.4. Tiêm trong da

Đây là cách tiêm để thử các phản ứng dị ứng thuốc (test penicilin), phản ứng dị ứng lao (tuberculin), tiêm chủng ngừa lao (BCG). Thuốc hấp thu theo đường này thường chậm. Vị trí được chọn để tiêm thường là mặt trước cánh tay, lưng.

- Chống chỉ định như đối với tiêm dưới da và tiêm bắp.



Hình 8.10. Các vị trí tiêm trong da

2.2.5. Các đường tiêm khác

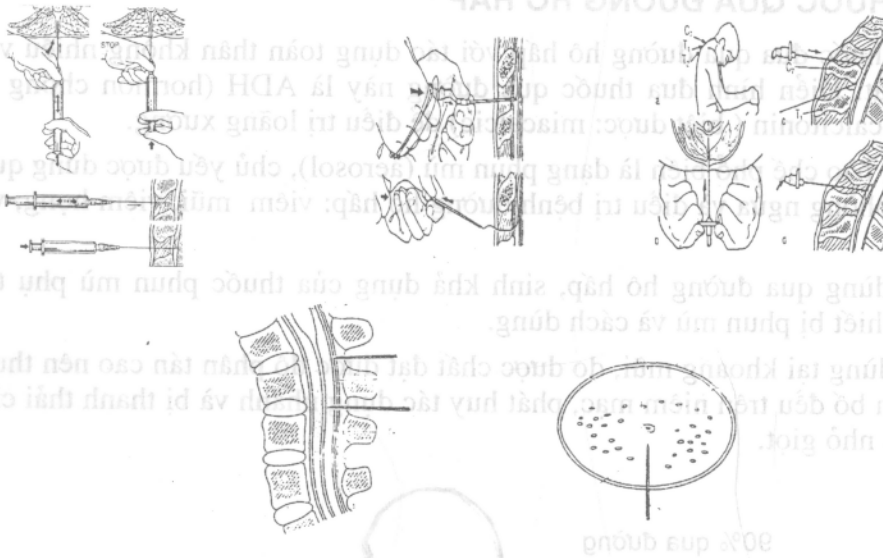
Các cách tiêm khác ít phổ biến hơn và chỉ dùng chuyên biệt cho một số loại thuốc.

a. Tiêm ngoài màng cứng (epidural):

- Thường dùng trong gây tê vùng, giảm đau sau phẫu thuật hoặc điều trị đau kéo dài.
- Thuốc thường dùng là lidocain 0,5 - 2%, bupivacain 0,25 - 0,5%, adrenalin 1p. 100.000, 1p. 200.000.

Chống chỉ định: Nhiễm khuẩn toàn thân hoặc tại vùng tiêm, rối loạn thể dịch, giảm thể tích máu, có rối loạn dẫn truyền thất hoặc nhĩ-thất.

Tai biến có thể gặp: Tụt huyết áp, nhiễm khuẩn, bí tiểu tiện.



Hình 8.11. Đưa thuốc vào khoang quanh màng cứng và Cách định vị để đưa thuốc vào khoang quanh màng cứng

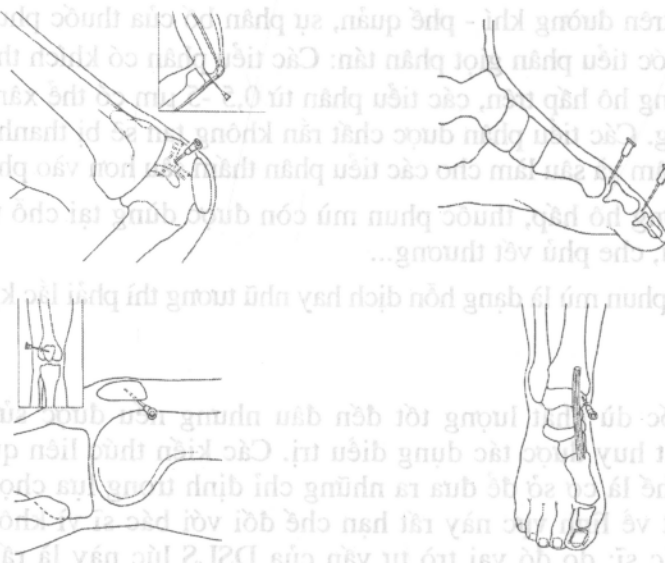
b. Tiêm vào khớp (intra-articulaire):

- Thường dùng để giảm đau, chống viêm khớp.
- Thuốc thường dùng là các corticoid như triamcinolon acetonid (Kenacort retard 80), betamethason phosphat (Betnesol), hydrocortison acetat (Hydrocortisone Roussel).

c. Chống chỉ định:

Có nhiễm khuẩn ở vùng tiêm hoặc gần chỗ tiêm, viêm khớp do nhiễm khuẩn.

d. Lưu ý: Phải tiêm trong điều kiện tuyệt đối vô khuẩn.



Hình 8.12. Tiêm vào ổ khớp gối và các khớp bàn chân

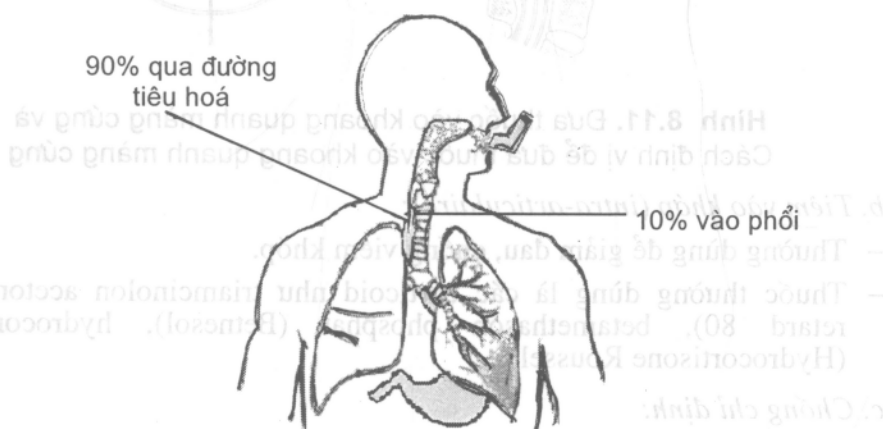
3. ĐƯA THUỐC QUA ĐƯỜNG HÔ HẤP

Các thuốc đưa qua đường hô hấp với tác dụng toàn thân không nhiều và nếu có cũng rất đắt. Điển hình đưa thuốc qua đường này là ADH (hormon chống đái tháo nhạt) hoặc calcitonin (biệt dược: miacalcic) để điều trị loãng xương.

Dạng bào chế phổ biến là dạng phun mù (aerosol), chủ yếu được dùng qua đường hô hấp để phòng ngừa và điều trị bệnh đường hô hấp: viêm mũi, viêm họng, viêm phế quản, hen...

Khi dùng qua đường hô hấp, sinh khả dụng của thuốc phun mù phụ thuộc rất nhiều vào thiết bị phun mù và cách dùng.

Khi dùng tại khoang mũi, do được chất đặt được độ phân tán cao nên thuốc phun mù dễ phân bố đều trên niêm mạc, phát huy tác dụng nhanh và bị thanh thải chậm hơn dạng thuốc nhỏ giọt.



Hình 8.13. Sự phân bố thuốc khi dùng dạng khí dung

Khi dùng trên đường khí - phế quản, sự phân bố của thuốc phun mù phụ thuộc chủ yếu vào kích thước tiểu phân giọt phân tán: Các tiểu phân có kích thước $> 10 \mu\text{m}$ thường lắng đọng ở đường hô hấp trên, các tiểu phân từ $0,5 - 5 \mu\text{m}$ có thể xâm nhập được vào phế quản và phế nang. Các tiểu phân được chất rắn không tan sẽ bị thanh thải do cơ chế "lọc" của phổi. Thở chậm và sâu làm cho các tiểu phân thấm sâu hơn vào phổi.

Ngoài đường hô hấp, thuốc phun mù còn được dùng tại chỗ trên da với tác dụng gây tê, giảm đau, che phủ vết thương...

Nếu thuốc phun mù là dạng hỗn dịch hay nhũ tương thì phải lắc kỹ trước khi dùng.

4. KẾT LUẬN

Dạng thuốc dù chất lượng tốt đến đâu nhưng nếu được sử dụng không đúng, cũng không phát huy được tác dụng điều trị. Các kiến thức liên quan đến cấu tạo của mỗi dạng bào chế là cơ sở để đưa ra những chỉ định trong lựa chọn và sử dụng thuốc. Những hiểu biết về lĩnh vực này rất hạn chế đối với bác sĩ vì không có trong chương trình đào tạo bác sĩ; do đó vai trò tư vấn của DSLS lúc này là rất quan trọng và đây chính là một trong những thế mạnh của dược sĩ với vai trò là chuyên gia về thuốc.

SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ CHO TRẺ EM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được những khác biệt về dược động học ở trẻ em so với người lớn
2. Nêu được những thay đổi về tính nhạy cảm trong đáp ứng và phản ứng bất thường của cơ thể trẻ em đối với thuốc
3. Phân tích được 3 nguyên tắc trong sử dụng thuốc cho trẻ em.

NỘI DUNG

Trong nhi khoa việc lựa chọn và sử dụng thuốc có nhiều điểm khác biệt vì ở giai đoạn này trong cơ thể trẻ em có nhiều cơ quan chưa hoàn thiện đầy đủ về chức năng (đặc biệt là giai đoạn sơ sinh) và có nhiều biến động cả về thể chất lẫn tâm lý (giai đoạn dậy thì).

Tuổi của trẻ em được chia theo các lớp tuổi khác nhau (bảng 9.1).

Bảng 9.1. Các lớp tuổi trong nhi khoa

Phân loại trẻ em		Lớp tuổi
Sơ sinh thiếu tháng	(Premature)	Sinh khi chưa đầy 38 tuần thai
Sơ sinh đủ tháng	(Newborn, Neonate)	Dưới 1 tháng tuổi
Trẻ 1 năm	(Infant, Baby)	Từ 1 tháng đến 12 tháng tuổi
Trẻ nhỏ	(Young child)	> 1 tuổi đến 6 tuổi
Trẻ lớn	(Older child)	> 6 tuổi đến 12 tuổi
Thanh thiếu niên	(Adolescent)	> 12 tuổi đến 18 tuổi

Cách phân loại này phản ánh sự thay đổi về mặt sinh học qua từng giai đoạn và liên quan nhiều đến việc lựa chọn và sử dụng thuốc trong nhi khoa.

Với mục tiêu đảm bảo sử dụng thuốc an toàn hợp lý trong điều trị cho trẻ em, chuyên đề này cung cấp những kiến thức liên quan đến dược động học, dược lực học trong đáp ứng với thuốc ở trẻ em. Để từ đó có được những quyết định trong lựa chọn thuốc, liều dùng, dạng dùng phù hợp.

1. NHỮNG KHÁC BIỆT VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA THUỐC Ở TRẺ EM SO VỚI NGƯỜI LỚN

Những biến đổi dược động học xảy ra chủ yếu với trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi. Ở lứa tuổi này, nhiều cơ quan trong cơ thể chưa hoàn chỉnh về mặt chức năng, do đó quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và bài xuất thuốc có rất nhiều điểm khác biệt với lứa tuổi trưởng thành.

Từ 1 tuổi trở lên, các khác biệt về dược động học so với người lớn không nhiều nên ảnh hưởng ít có ý nghĩa lâm sàng.

1.1. Hấp thu thuốc

Khả năng hấp thu thuốc của cơ thể được đánh giá qua sự biến đổi sinh khả dụng của thuốc, trị số này rất dao động ở trẻ nhỏ.

1.1.1. Đường uống

Sự khác biệt về sinh khả dụng thường chỉ gặp ở trẻ dưới 1 tuổi. Nguyên nhân có thể là:

- *Độ pH dạ dày cao hơn trẻ lớn* vì lượng acid hydrocloric chưa được tiết đầy đủ, hơn nữa ở lứa tuổi này, sự co bóp tổng chất chứa ra khỏi dạ dày yếu, cả hai yếu tố này đều ảnh hưởng đến khả năng hấp thu những thuốc có bản chất acid yếu như phenobarbital, aspirin... hoặc base yếu như theophyllin, cloroquin...
- *Nhu động ruột của trẻ nhỏ mạnh hơn trẻ lớn* nên tốc độ di chuyển thuốc trong ống tiêu hóa nhanh, làm giảm thời gian lưu của thuốc tại ruột, chính vì vậy, khả năng hấp thu triệt để các thuốc có tác dụng kéo dài bị ảnh hưởng.

Ví dụ: Theodur (một dạng theophyllin giải phóng kéo dài) có sinh khả dụng chỉ khoảng 50% ở trẻ dưới 1 tuổi trong khi trị số này khoảng 80% ở trẻ lớn và người lớn.

- *Hệ enzym phân hủy thuốc ở trẻ dưới 6 tháng chưa hoàn chỉnh*, do đó một số thuốc ở dạng ester hóa như cloramphenicol palmitat không tách được gốc ester để giải phóng thuốc ở dạng tự do, làm cản trở hấp thu hoạt chất.

1.1.2. Đường tiêm

Hệ cơ bắp trẻ em còn nhỏ, lại chưa được tưới máu đầy đủ, do đó nên hạn chế tiêm bắp vì khó biết được chính xác sinh khả dụng để có được một liều thuốc chính xác. Vì vậy, đường đưa thuốc được khuyến khích cho lứa tuổi này là tiêm tĩnh mạch.

1.1.3. Đường qua da

Ngoài các đường đưa thuốc thông dụng vừa nêu ở phần trên, đường đưa thuốc qua da cũng cần đặc biệt được lưu ý vì da trẻ em mỏng nên khả năng thẩm thấu mạnh hơn so với người lớn.

Các loại thuốc hấp thu nhiều qua da như corticoid phải thận trọng khi bôi vì tác dụng có thể tương đương như khi dùng qua đường toàn thân.

Không được xoa các loại tinh dầu như mentol, long não... vào mũi hoặc lên da vì có thể gây tác dụng kích thích mạnh lên ngọn sợi thần kinh cảm thụ dẫn đến ngạt do liệt hô hấp.

Tóm lại, việc tính liều, chọn dạng bào chế, đường đưa thuốc... nên thận trọng cho đối tượng này. Liều lượng cho trẻ dưới 1 năm, đặc biệt là trẻ sơ sinh không nên tính theo những công thức suy từ cân nặng của người lớn mà nên dùng các bảng liều lượng dành riêng cho nhi khoa (xem phần sau).

1.2. Phân bố thuốc

Mức độ phân bố thuốc trong cơ thể biểu thị qua chỉ số thể tích phân bố (Vd). Chỉ số Vd phụ thuộc nhiều vào khả năng liên kết của thuốc với protein - huyết tương; thế nhưng lượng albumin và globulin ở lứa tuổi này kém cả về chất và về lượng so với trẻ lớn, do đó tỷ lệ thuốc liên kết thấp. Hậu quả là nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu tăng lên dẫn đến tăng tác dụng và độc tính.

Ví dụ: Phenytoin có tỷ lệ liên kết protein là 95% ở người lớn trong khi ở trẻ sơ sinh chỉ là 70- 85%.

Dạng thuốc không liên kết dễ đi qua hàng rào sinh học, phân tán đến các mô và do đó Vd ở trẻ nhỏ lớn hơn ở người lớn.

Tuy nhiên, không phải Vd tăng trong mọi trường hợp (bảng 9.2). Những thuốc có hệ số lipid/ nước lớn có Vd ít khác biệt so với người lớn trong khi loại thuốc tan nhiều trong nước có sự khác biệt rõ rệt.

Bảng 9.2. So sánh thể tích phân bố của một số thuốc ở trẻ em và người lớn

Thuốc	Thể tích phân bố (l/kg)	
	Trẻ sơ sinh đủ tháng	Người lớn
Phenobarbital	0,6 - 1,5	0,6 - 1,5
Diazepam	1,8 - 2,1	1,6 - 3,2
Digoxin	6,0 - 10,2	5,7 - 7,3
Gentamicin	0,8 - 0,16	0,3 - 0,7
Ampicilin	0,5	0,2

1.3. Chuyển hóa thuốc tại gan

Các thuốc vào cơ thể bị chuyển hóa qua gan thường trải qua 2 pha:

- **Pha I:** Bao gồm các phản ứng oxy hóa - khử, thủy phân... các phản ứng này ở trẻ sơ sinh (nhất là trẻ đẻ non) và trẻ dưới 1 tuổi xảy ra rất yếu vì hệ enzym chuyển hóa thuốc chưa đầy đủ cả về chức năng và số lượng. Các hệ enzym được hoàn thiện với những tốc độ khác nhau nhưng phải đến ngày thứ 5 sau khi sinh (với trẻ đủ tháng) đứa trẻ mới có một hệ enzym đầy đủ để chuyển hóa các chất nội sinh (thí dụ: bilirubin). Đối với các chất lạ như thuốc, khả năng chuyển hóa ở những giai đoạn đầu tiên của cuộc đời (giai đoạn sơ sinh) còn rất hạn chế.

Ví dụ:

Hoạt tính của các enzym mono-oxygenase dao động tùy theo cơ chất và ở trẻ nhỏ hoạt tính của enzym này chỉ bằng 2 đến 40% so với của người lớn.

- **Pha II:** Bao gồm các phản ứng liên hợp với acid acetic, sulfuric, glucuronic hoặc glycol để tạo thành các chất có tính phân cực mạnh, dễ thải qua mật hoặc nước tiểu.

Sự hoàn thiện của từng hệ enzym cũng tùy thuộc vào lứa tuổi.

Ví dụ:

Các enzym glucoronosyltransferase chịu trách nhiệm liên hợp với morphin, cloramphenicol hoặc bilirubin chỉ đạt đến mức độ hoàn thiện như ở người lớn khi trẻ từ 3 tuổi trở lên.

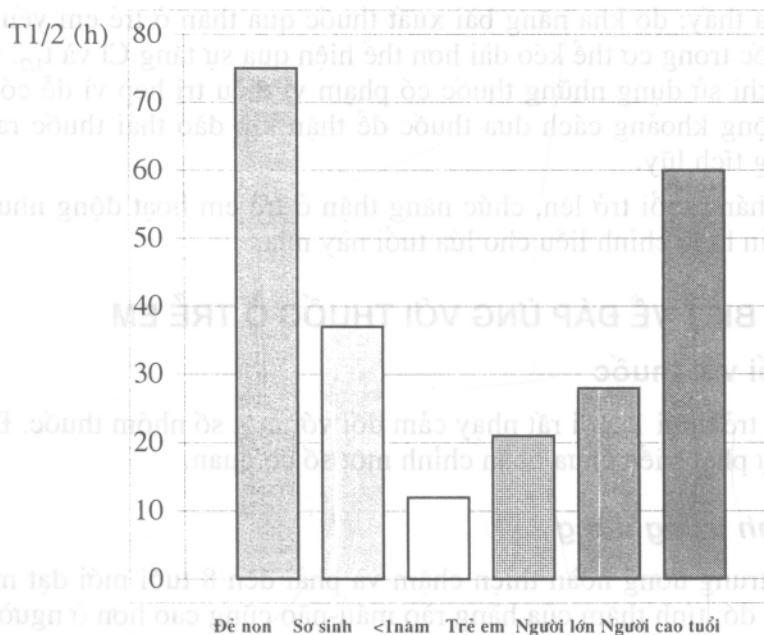
Vì những lý do trên, tốc độ chuyển hóa thuốc ở trẻ dưới 1 năm, đặc biệt là trẻ sơ sinh yếu hơn hẳn so với người lớn dẫn tới thời gian bán thải ($t_{1/2}$) kéo dài hơn. (bảng 9.3).

Tuy nhiên, sự hoàn thiện các hệ enzym theo lứa tuổi dao động rất mạnh và chưa có những nghiên cứu đầy đủ về các quy luật này.

Với trẻ trên 1 tháng tuổi, hệ enzym chuyển hóa thuốc ở pha I hoàn thiện khá nhanh. Nói chung, tốc độ khử hoạt thuốc ở trẻ em từ 1 đến 8 tuổi mạnh hơn ở người lớn và do đó liều tính theo cân nặng ở lứa tuổi này cao hơn liều tính cho người lớn theo cân nặng. *Ví dụ* về thời gian bán thải của diazepam trong hình 9.1 đã minh họa điều này.

Bảng 9.3. So sánh thời gian bán thải của một số thuốc ở trẻ sơ sinh và người lớn

Thuốc	$t_{1/2}$ (h)	
	Trẻ sơ sinh đủ tháng	Người lớn
Amoxicillin	~ 4	~ 1
Amikacin	~ 6	~ 2
Digoxin	~ 80	~ 35
Acid nalidixic	~ 6	~ 2
Phenobarbital	~ 200	60 - 120
Phenytoin	30 - 60	20 - 40
Các salicylat	~10	~ 5



Hình 9.1. Sự giao động của thời gian bán thải theo lứa tuổi của diazepam

1.4. Bài xuất thuốc qua thận

Con đường chính bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể là thận. Chức năng thận ở trẻ sơ sinh yếu hơn người lớn rõ rệt.

Ví dụ: Lúc mới sinh, tốc độ lọc của cầu thận và bài tiết qua ống thận chỉ bằng 33% so với người lớn; do đó, liều lượng của những thuốc bài xuất qua thận dưới dạng còn hoạt tính phải hiệu chỉnh lại. Tuy nhiên, chức năng thận hoàn chỉnh khá nhanh và tới 1 tháng tuổi thì đạt tới 50% so với người lớn.

Khả năng bài xuất thuốc qua thận được đánh giá qua độ thanh thải creatinin (clearance- CI). Sự thay đổi độ thanh thải liên quan mật thiết đến thời gian bán thải ($t_{1/2}$) (bảng 9.4).

Bảng 9.4. Sự liên quan giữa độ thanh thải và thời gian bán thải ở một số nhóm tuổi khi sử dụng Azlocilin (tính mạch)

Nhóm tuổi	Liều (mg/kg)	CI (ml/ph)	$t_{1/2}$ (h)
Sơ sinh thiếu tháng	50	1,7	4,2
Sơ sinh đủ tháng	100	4,7	2,7
Trẻ dưới 3 tháng	100	8,1	1,9
Trẻ trên 3 tháng	100	22,5	1,0
Trẻ trên 5 tuổi	75	88,9	0,9

Từ bảng 9.4 ta thấy: do khả năng bài xuất thuốc qua thận ở trẻ em yếu nên thời gian tồn tại của thuốc trong cơ thể kéo dài hơn thể hiện qua sự tăng Cl và $t_{1/2}$. Điều này cần đặc biệt lưu ý khi sử dụng những thuốc có phạm vi điều trị hẹp vì dễ có nguy cơ quá liều. Cần nói rộng khoảng cách đưa thuốc để thận kịp đào thải thuốc ra khỏi cơ thể, tránh hiện tượng tích lũy.

Từ 9 đến 12 tháng tuổi trở lên, chức năng thận ở trẻ em hoạt động như ở người lớn, vì vậy không cần hiệu chỉnh liều cho lứa tuổi này nữa.

2. NHỮNG KHÁC BIỆT VỀ ĐÁP ỨNG VỚI THUỐC Ở TRẺ EM

2.1. Nhạy cảm đối với thuốc

Trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi rất nhạy cảm đối với một số nhóm thuốc. Đặc điểm này liên quan đến sự phát triển chưa hoàn chỉnh một số cơ quan.

2.1.1. Hệ thần kinh trung ương

Hệ thần kinh trung ương hoàn thiện chậm và phải đến 8 tuổi mới đạt mức bằng người lớn. Bên cạnh đó, tính thấm của hàng rào máu-não cũng cao hơn ở người lớn. Vì vậy trẻ em ở lứa tuổi này nhạy cảm đối với một số thuốc ức chế thần kinh trung ương như morphin, meprobamat, cloralhydrat, phenobarbital...

2.1.2. Hệ tim mạch

Hệ tim mạch hoàn thiện sớm hơn hệ thần kinh và chỉ một thời gian ngắn sau khi ra đời, hoạt động của tim đã ngang bằng người lớn. Tuy nhiên, hoạt động của hệ tim mạch chỉ bảo đảm được nhu cầu bình thường, còn khi gặp stress hoặc khi bị ức chế bởi thuốc mê thì dễ gặp hiện tượng “quá tải” và dẫn đến trụy tim mạch. Hiện tượng hạ huyết áp quá mức dễ gặp khi dùng thuốc lợi tiểu và thuốc hạ huyết áp ngay ở liều điều trị.

2.1.3. Hệ thống điều hoà thân nhiệt

Khả năng điều hoà thân nhiệt chưa hoàn chỉnh cho đến 1 năm tuổi. Nhiều thuốc hạ sốt có thể gây biến đổi thân nhiệt một cách đột ngột và gây tụt nhiệt độ quá mức hoặc ngược lại gây sốt.

Bảng 9.5. Thay đổi nhiệt độ cơ thể do thuốc

Thuốc	Hiện tượng
Aspirin và các NSAID khác	Liều cao gây tăng nhiệt độ
Atropin, belladon, scopolamin...	Liều cao hoặc lặp lại gây toát mồ hôi, lạnh chân tay
Amphetamin, ephedrin, cocain...	Liều cao - gây toát mồ hôi, ớn lạnh, sốt
Paracetamol	Liều cao gây toát mồ hôi, ớn lạnh, sốt
Kháng histamin H1	Liều cao gây sốt
Hormon tuyến giáp (L-Thyroxin)	Liều cao gây sốt
Các loại tinh dầu: menthol, long não...	Bôi trên diện rộng gây hạ nhiệt độ do giãn mạch ở bề mặt rộng

2.1.4. Dị ứng da

Da trẻ em bên cạnh chức năng điều hoà nhiệt độ chưa hoàn chỉnh còn có bề mặt rộng và tính thấm cao nên rất nhạy cảm với thuốc. Thuốc có thể gây dị ứng, gây độc khi bôi lên da.

Phản ứng dị ứng là phổ biến nhất và thường ở dạng mề đay hoặc hồng ban.

Các dạng dị ứng da rất khó phân biệt với các dạng dị ứng không phải do thuốc. Các thuốc thường gây dị ứng da là: các sulfamid, tetracyclin, penicilin, isoniazid, cephalosporin, barbiturat, phenytoin, aspirin, indomethacin, iốt, griseofulvin, phenothiazin, các kháng histamin bôi tại chỗ...

2.2. Các tác dụng không mong muốn bất thường ở trẻ em

Do đặc điểm về sinh lý của trẻ em, tác dụng không mong muốn của thuốc ở lứa tuổi này cũng có những khác biệt so với người lớn.

Sau đây là một số thí dụ về những tác dụng không mong muốn của thuốc đối với trẻ em:

- Chậm lớn khi dùng corticoid, tetracyclin.
- Dậy thì sớm với androgen.
- Tăng áp lực sọ não khi dùng corticoid, vitamin A, D, acid nalidixic, nitrofurantoin.
- Vàng da với novobiocin, sulfonamid, vitamin K₃.
- Lòi thóp và vàng răng với tetracyclin.
- Biến dạng sụn tiếp hợp khi dùng kháng sinh fluoroquinolon.
- Dễ bị ngạt và liệt hô hấp khi dùng thuốc giảm đau nhóm opiat.

3. MỘT SỐ ĐIỂM CẦN LƯU Ý KHI DÙNG THUỐC CHO TRẺ EM

3.1. Liều lượng thuốc dùng cho trẻ em

Trẻ em không chỉ đơn giản là người lớn thu nhỏ. Liều lượng thuốc dùng cho trẻ cần phải tính tới tuổi, cân nặng và diện tích bề mặt cơ thể, căn cứ vào khả năng hoàn thiện của chức năng gan, thận. Thuốc thường tính liều cho trẻ theo mg/kg. Những thuốc rất độc như hoá trị liệu chống ung thư tốt nhất là nên tính theo mg/m² diện tích cơ thể. Cách tốt nhất là tra cứu trong tài liệu có ghi liều của trẻ em đã được kiểm định bằng thực tế lâm sàng.

- Sau đây là một số công thức tính liều cho trẻ dựa trên liều người lớn:

- Công thức của Fried (áp dụng cho trẻ dưới 1 tuổi)

$$\text{Liều trẻ em} \approx \frac{\text{Tuổi TE (tính theo tháng)}}{150} \times \text{Liều người lớn}$$

- Công thức của Young (áp dụng cho trẻ từ 1 tuổi trở lên)

$$\text{Liều trẻ em} \approx \frac{\text{Tuổi TE (tính bằng năm)}}{\text{Tuổi TE (tính bằng năm)} + 12} \times \text{Liều người lớn}$$

- Công thức của Clark (áp dụng cho trẻ từ 2 tuổi trở lên)

$$\text{Liều trẻ em} \approx \frac{\text{Cân nặng TE (kg)}}{70} \times \text{Liều người lớn}$$

- Với trẻ béo phì, liều phải tính theo cân nặng lý tưởng (CNLT)

Công thức tính cân nặng lý tưởng như sau:

$$\text{CNLT} = \frac{[\text{Chiều cao (cm)}]^2 \times 1,65}{1000}$$

- Với một số thuốc có phạm vi điều trị hẹp, liều thường được tính theo *diện tích bề mặt cơ thể (surface area, viết tắt là S.A.)*:

Để tính diện tích bề mặt cơ thể có thể dùng toán đồ West (Hình 9.1 phần phụ lục). Toán đồ West gồm có 3 yếu tố: chiều cao, cân nặng và diện tích bề mặt của cơ thể. Giá trị là S.A là điểm cắt của đường thẳng nối chiều cao và cân nặng của cơ thể.

Nếu cơ thể trẻ phát triển cân đối, không có bất thường về thể trạng (chiều cao và cân nặng), có thể suy S.A. từ chỉ số cân nặng theo cột trong phần đóng khung ở toán đồ.

Cần lưu ý là không có một công thức nào cho biết khoảng cách dùng thuốc thích hợp ở trẻ em vì khả năng thải trừ thuốc ở trẻ em rất khác nhau ở các lớp tuổi. Liều dùng với từng thuốc cụ thể thường do nhà sản xuất đề ra và được ghi trong tờ hướng dẫn sử dụng. Tuy nhiên, liều khuyến cáo chỉ nên sử dụng trong điều trị khởi đầu, sau đó căn cứ vào đáp ứng lâm sàng và đặc biệt là mức nồng độ thuốc trong máu để điều chỉnh lại cho phù hợp; đáng tiếc là ở nước ta hiện nay, chưa có bệnh viện nào định lượng nồng độ thuốc trong máu khi điều trị, do đó theo dõi lâm sàng là biện pháp cần thiết.

3.2. Chọn chế phẩm và đường đưa thuốc

Việc lựa chọn một dạng bào chế với một đường dùng phù hợp là một việc làm rất cần thiết khi điều trị cho trẻ em.

3.2.1. Các yếu tố quyết định trong lựa chọn chế phẩm thuốc

- *Trạng thái bệnh*: Bệnh cấp tính, bệnh mạn tính, mức độ nặng nhẹ...
- *Tuổi*: Trẻ càng nhỏ, việc cho uống thuốc càng khó khăn...

- *Liệu pháp điều trị phối hợp đang tiến hành*: Đang phải truyền dịch, đang phải kiêng ăn mặn...
- *Thời điểm dùng thuốc thuận lợi*: Tránh các thời điểm uống thuốc khi ở trường học hoặc bắt buộc uống trước ăn sáng 1 giờ... vì khó tuân thủ. Những trường hợp này nên chọn dạng thuốc tác dụng kéo dài hoặc có $t_{1/2}$ dài, thuốc không bị thức ăn làm giảm hấp thu.
- *Khả năng có sẵn của dạng thuốc dự kiến*

3.2.2. Một số đường đưa thuốc thường dùng cho trẻ em

- *Đường uống*

Đây là đường dùng phổ biến nhất, dễ thực hiện nhất với hầu hết các đối tượng. Tuy nhiên với trẻ nhỏ (dưới 5 tuổi), việc dùng các dạng thuốc viên thường khó khăn. Nên chọn các dạng thuốc lỏng (siro, dung dịch, hỗn dịch uống...). Nhược điểm của thuốc dạng uống cho trẻ em, đặc biệt ở nước ta rất khó phân liều chính xác theo lứa tuổi. Hầu hết các chế phẩm đều là dạng phân liều cho người lớn và phải bẻ hoặc cắt nhỏ khi dùng cho trẻ em. Các dạng uống dễ phân liều như dạng dung dịch, siro... lại đắt. Trong trường hợp này, sự tham gia của dược sĩ trong việc chọn chế phẩm và cách chia liều là rất quan trọng.

- *Đặt trực tràng*

Đây là đường dùng thuận lợi cho trẻ em, đặc biệt là trẻ nhỏ (dưới 3 tuổi), nhất là trong những trường hợp sốt cao, ốm nặng (trẻ bỏ ăn, quấy khóc). Nhược điểm của dạng thuốc đặt trực tràng là không phải thuốc nào cũng có dạng bào chế này. Hơn nữa, điều kiện bảo quản khó khăn, đặc biệt là ở nước ta (do khí hậu nóng và trang bị bảo quản lạnh chưa có ở mọi hiệu thuốc). Giá thành đắt, sinh khả dụng không ổn định cũng là một vấn đề cản trở cho điều trị.

- *Đường tiêm*

Đường tiêm được ưu tiên cho trường hợp bệnh nặng, cấp tính và những trường hợp không dùng đường uống được (hôn mê, tắc ruột, nôn, trẻ không chịu uống thuốc...). Ưu điểm của đường dùng này là dễ phân liều chính xác, sinh khả dụng bảo đảm. Nhược điểm là giá thành điều trị đắt, không tự thực hiện được, đau do tiêm làm trẻ sợ.

Trong các cách tiêm, *tiêm tĩnh mạch là đường dùng ưu tiên cho trẻ em*. Tiêm bắp không khuyến khích vì cơ bắp trẻ chưa phát triển đầy đủ nên sinh khả dụng có thể không ổn định và có thể gây tổn hại cơ bắp trẻ em. Tiêm dưới da không nên thực hiện vì khó chính xác. Khi sử dụng truyền tĩnh mạch, thể tích truyền mỗi lần phải phù hợp với lứa tuổi và cân nặng để tránh quá tải tuần hoàn.

- *Đường hô hấp qua dạng khí dung*

Khó khăn khi dùng cho trẻ em là chọn dụng cụ phù hợp. Việc phối hợp động tác thở khi xịt thuốc không thể làm được ở trẻ nhỏ (dưới 8 tuổi); những trường hợp này nên dùng buồng phun. Sử dụng dạng phun mù luôn cần có người giúp đỡ cho trẻ, không nên để trẻ tự làm.

3.3. Sự tuân thủ điều trị

Với trẻ em ở lứa tuổi dưới 8 tuổi, việc dùng thuốc phải thông qua cha mẹ hoặc người bảo mẫu, vì vậy khi kê đơn thuốc, phải ghi rõ ràng cách dùng và yêu cầu người bảo mẫu (cha, mẹ, anh, chị, người trông trẻ...) nhắc lại để kiểm tra độ chính xác của thông tin. Với trẻ trên 8 tuổi, việc uống thuốc có thể tự làm được nhưng tốt nhất vẫn nên thông qua cha mẹ hoặc bảo mẫu để đôn đốc và kiểm tra. Các thông tin về sử dụng thuốc vì vậy phải rõ ràng, dễ hiểu, chữ viết phải dễ đọc; cách dùng thuốc nên chọn cách đơn giản nhất, dễ thực hiện nhất.

Làm cho trẻ em hiểu được lý do phải dùng thuốc, phải dùng đủ liều, đúng cách... để trẻ tự giác thực hiện góp phần rất quan trọng cho điều trị thành công.

Việc chọn các dạng thuốc có mùi vị thơm ngon, không đắng, dễ nuốt... làm cho trẻ em không có cảm giác sợ dùng thuốc cũng là yếu tố tăng khả năng tuân thủ điều trị.

4. KẾT LUẬN

Sử dụng thuốc cho trẻ em là một lĩnh vực khó khăn đòi hỏi không chỉ tính chính xác mà cả kiên trì, tỉ mỉ. Việc lạm dụng hoặc sử dụng không đúng có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng với các di chứng có khi theo suốt cuộc đời của trẻ.

Vì vậy, cần phải tuân thủ các nguyên tắc sau đây:

1. Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết
2. Lựa chọn thuốc và liều dùng phải căn cứ vào những biến đổi dược động học và khác biệt về đáp ứng với thuốc ở từng giai đoạn phát triển của trẻ em.
3. Phác đồ điều trị phải thiết lập hợp lý để tăng khả năng tuân thủ điều trị:
 - Đơn giản (về số lần đưa thuốc trong ngày, về cách dùng, đường đưa thuốc...)
 - Thời điểm đưa thuốc phù hợp (nên tránh giờ ngủ, giờ đi học)

Như vậy, để điều trị bệnh thành công, sự cố gắng của thầy thuốc thôi chưa đủ nếu không có sự phối hợp của gia đình và bản thân người bệnh. Đây là một lĩnh vực mà vai trò của người dược sĩ lâm sàng rất quan trọng, từ khâu giúp thầy thuốc chọn thuốc, chọn chế phẩm khi kê đơn, đến khâu hướng dẫn và theo dõi dùng thuốc. Dược sĩ lâm sàng là cầu nối giữa thầy thuốc và người bệnh. Có lẽ đây là lĩnh vực mà nếu thiếu sự tham gia của dược sĩ lâm sàng thì khả năng điều trị thành công sẽ bị hạn chế.

SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI CAO TUỔI

MỤC TIÊU

1. Trình bày được những khác biệt về dược động học ở người cao tuổi so với người lớn.
2. Phân tích được các nguyên nhân dẫn đến thay đổi về đáp ứng với thuốc ở người cao tuổi.
3. Trình bày được những biện pháp hạn chế ADR khi dùng thuốc cho người cao tuổi.
4. Nêu được 5 nguyên tắc khi kê đơn cho người cao tuổi.

NỘI DUNG

Xã hội ngày càng phát triển thì đời sống càng được cải thiện và nhiều bệnh tật bị đẩy lùi... Đó cũng là những yếu tố làm tăng tỷ lệ người sống thọ và nâng cao hơn mức tuổi trung bình của xã hội. Nếu trước kia người ta gọi lớp tuổi trên 60 là người già (lớp tuổi thứ 3) thì ngày nay, danh từ này chỉ dùng cho những người trên 75 (lớp tuổi thứ 4). Tại Việt Nam, theo số liệu điều tra dân số năm 1999, tỷ lệ người trên 60 tuổi chiếm 8,2%.

Việc kéo dài tuổi thọ đặt ra trách nhiệm chăm sóc y tế với lớp người cao tuổi với những đặc điểm khác biệt về nhiều mặt so với lớp tuổi thanh niên và trung niên (20 đến 40 tuổi).

Do đặc điểm khác biệt về sinh lý và bệnh lý ở người cao tuổi nên việc sử dụng thuốc cũng có những quy tắc riêng biệt dành cho lớp tuổi này. Chuyên đề này đề cập đến những kiến thức trong sử dụng thuốc cho người cao tuổi nhằm bảo đảm được nguyên tắc sử dụng thuốc hợp lý-an toàn.

1. NHỮNG THAY ĐỔI SINH LÝ VÀ BIẾN ĐỔI DO BỆNH LÝ Ở NGƯỜI CAO TUỔI LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG THUỐC.

1.1. Những thay đổi sinh lý ở người cao tuổi

Tuổi tác ảnh hưởng nhiều đến sinh lý của cơ thể kéo theo sự thay đổi về hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ của thuốc (bảng 10.1).

Bảng 10.1. Các biến đổi sinh lý ở người cao tuổi

Thông số	Thanh niên (20 - 30 tuổi)	Người cao tuổi (60 - 80 tuổi)
Tỷ lệ nước của cơ thể	61%	53 %
Tỷ lệ khối cơ	19 %	12 %
Tỷ lệ mỡ	26-33 % (nữ) 18-20 % (nam)	38-45 % (nữ) 36-38 % (nam)
Albumin/ huyết tương	4,7 g/dL	3,8 g/dL
Trọng lượng thận	100 %	80 %
Dòng máu qua gan	100%	55 - 60 %

Những biến đổi dược động học liên quan đến tuổi tác là do sự lão hoá của các cơ quan trong cơ thể. Quy luật lão hoá của tuổi già diễn ra không đồng bộ, đồng tuổi là khó khăn cho việc sử dụng thuốc ở đối tượng này. Sự thay đổi dược động học của thuốc ở người cao tuổi liên quan chủ yếu đến sự giảm dòng máu tuần hoàn đến các cơ quan dẫn đến sự nuôi dưỡng các cơ quan trong cơ thể bị giảm dần và đó chính là khởi nguồn của bệnh tật do tuổi tác.

1.2. Những biến đổi do bệnh lý ở người cao tuổi

1.2.1. Tình trạng đa bệnh lý làm tăng phản ứng bất lợi của thuốc

Người cao tuổi mắc nhiều bệnh một lúc, do đó phải dùng nhiều thuốc đồng thời. Điều này dẫn đến nguy cơ gặp tương tác thuốc- thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc: tỷ lệ gặp ADR ở lứa tuổi 60- 70 gấp đôi so với lứa tuổi 30- 40.

1.2.2. Tình trạng bệnh lý gây thay đổi đáp ứng của thuốc

Các tổn thương mạn tính của những quá trình bệnh lý kéo dài suốt cả cuộc đời là nguyên nhân làm thay đổi đáp ứng với thuốc liên quan đến tuổi tác. Người cao tuổi nhạy cảm hơn với một số tác dụng bất lợi, ví dụ: dễ bị tụt huyết áp hơn, dễ bị trầm cảm hơn...

1.2.3. Bệnh lý ảnh hưởng đến dược động học

Có rất nhiều biến đổi bệnh lý dẫn đến thay đổi số phận của thuốc trong cơ thể như: các tổn thương mắc phải ở ống tiêu hoá (loét dạ dày, viêm ruột mạn tính...), viêm tụy, suy tim, suy thận, suy gan... làm thay đổi hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ thuốc.

2. NHỮNG KHÁC BIỆT VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Hậu quả của những biến đổi sinh lý do tuổi già hoặc do bệnh tật trong suốt cuộc đời đến dược động học được trình bày ở phần sau đây.

2.1. Hấp thu thuốc

2.1.1. Đường uống

Ở người cao tuổi, các chức năng sinh lý của ống tiêu hoá đều giảm:

- Giảm tốc độ tháo rỗng dạ dày
- Giảm hoạt động tiết HCl của tế bào viền ở thành dạ dày (làm tăng pH)
- Giảm diện tích bề mặt hấp thu
- Giảm dòng máu qua tạng

Những yếu tố trên có thể dẫn đến thay đổi sinh khả dụng của một số thuốc dùng theo đường uống.

Sự chậm rỗng của dạ dày làm tăng thời gian lưu của thuốc tại dạ dày. Điều này có thể dẫn tới tăng khả năng phá huỷ của các thuốc kém bền trong môi trường acid như ampicilin, erythromycin... hoặc làm chậm thời gian xuất hiện tác dụng của các thuốc ở dạng bao tan trong ruột, tăng khả năng kích ứng và gây loét dạ dày của các thuốc chống viêm không steroid.

Theo tuổi tác, khả năng tiết HCl của dạ dày bị giảm làm pH dạ dày tăng so với lúc còn trẻ. Hậu quả là sinh khả dụng của một số nhóm thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu có thể bị thay đổi.

Tại ruột non, lưu lượng máu giảm và diện tích bề mặt hấp thu giảm nhưng nhìn chung không ảnh hưởng nhiều đến sinh khả dụng của hầu hết các thuốc vì thời gian lưu lại ruột non tương đối lâu. Sự “lão hoá” của niêm mạc ruột làm cho sự hấp thu của những thuốc được hấp thu theo cơ chế vận chuyển tích cực như sắt, calci, acid amin, vitamin... bị giảm còn các thuốc được hấp thu theo cơ chế khuếch tán thụ động thì ít thay đổi.

2.1.2. Đường tiêu hấp

Khối cơ ở người cao tuổi giảm, đồng thời sự tưới máu cũng giảm nên hấp thu thuốc theo đường này giảm và không ổn định.

2.1.3. Đường qua da

Da người cao tuổi khô, thành phần lipid giảm, khó thấm các thuốc nên hấp thu thuốc qua da giảm.

Như vậy, sinh khả dụng của thuốc dùng theo mọi đường đưa thuốc (trừ đường tĩnh mạch) đều có xu hướng giảm nhưng hậu quả của sự thay đổi nồng độ thuốc trong máu do giảm hấp thu dẫn đến thay đổi đáp ứng lâm sàng thì không đáng kể.

2.2. Phân bố thuốc

Những thay đổi trong cấu tạo cơ thể của người cao tuổi ảnh hưởng đến phân bố thuốc bao gồm:

- Giảm hiệu suất tim
- Giảm lượng albumin huyết tương
- Giảm khối cơ
- Giảm tổng lượng nước của cơ thể
- Tăng lượng mỡ trong cơ thể
- α_1 - acid glycoprotein không đổi hoặc tăng nhẹ

Những biến đổi này dẫn đến sự thay đổi khả năng phân bố thuốc trong cơ thể người cao tuổi.

Do có sự giảm lượng nước toàn bộ cơ thể, những thuốc tan trong nước như digoxin, morphin, lithi bị giảm thể tích phân bố (Vd), tăng nồng độ trong máu và trong mô. Các thuốc gắn mạnh vào mô như digoxin sẽ kéo dài thời gian tác dụng và thời gian tồn lưu trong cơ thể.

Tỉ lệ mỡ trong cơ thể tăng làm tăng thể tích phân bố của các thuốc tan trong mỡ như barbiturat, thiopentan, diazepam... dẫn đến kéo dài thời gian tác dụng, tích lũy nhiều ở mô mỡ.

Sự giảm lượng protein huyết tương, chủ yếu là albumin do hậu quả của sự suy giảm chức năng gan dẫn đến tăng lượng thuốc ở dạng tự do có nghĩa là tăng tác dụng dược lý và độc tính; điều này thường xảy ra với các thuốc có bản chất acid (là những thuốc gắn với albumin huyết tương như cimetidin, furosemid, warfarin).

Suy tim, mất nước do ỉa chảy hoặc nôn nhiều, phù do suy thận hoặc cổ trướng, suy dinh dưỡng, suy gan... cũng là những nguyên nhân gây thay đổi phân bố thuốc trong cơ thể.

2.3. Chuyển hoá thuốc tại gan

Ba yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc tại gan bao gồm:

- Giảm khối lượng gan
- Giảm hoạt tính các enzym chuyển hoá thuốc.
- Giảm dòng máu qua gan.

Các yếu tố trên có thể do tình trạng suy thoái ở người cao tuổi hoặc do tình trạng bệnh lý như suy tim, suy gan, suy dinh dưỡng, ung thư...

Khối lượng gan và lưu lượng máu qua gan ở người cao tuổi giảm nên một số thuốc chuyển hoá qua gan sẽ bị kéo dài thời gian tác dụng, dễ tích lũy và ngộ độc.

Sự giảm chuyển hoá ở gan còn do sự giảm hoạt tính của enzym phá huỷ thuốc ở gan, chủ yếu là giảm quá trình phá huỷ thuốc ở pha I. Do đó những thuốc chuyển hoá chủ yếu theo con đường này như các thuốc chống co giật, thuốc chống viêm không steroid, thuốc chống đông máu dạng uống, thuốc hạ đường huyết dạng uống... bị kéo dài thời gian tồn tại trong cơ thể với sự tăng $t_{1/2}$. Trái lại quá trình liên hợp ở pha II lại không bị ảnh hưởng bởi tuổi già, do đó những thuốc bị chuyển hoá chủ yếu ở pha này như oxazepam, lorazepam (liên hợp glucuronic), acetaminophen (liên hợp sulfuric)... không bị tích lũy.

Các thuốc bị chuyển hoá mạnh ở vòng tuần hoàn đầu khi qua gan có thể tăng sinh khả dụng do sự giảm hoạt tính enzym gan, giảm kích thước gan, giảm lưu lượng máu qua gan ở người cao tuổi. Các thuốc đã được chứng minh có giảm chuyển hoá qua gan lần đầu là chlormethiazol, labetalol, nifedipin, nitrat, propranolol, verapamil. Tác dụng lâm sàng của vài thuốc trong số này, ví dụ như tác dụng hạ huyết áp của nifedipin tăng lên đáng kể ở người cao tuổi.

Trong thực tế, thuốc chuyển hoá nhiều qua gan khi dùng cho người cao tuổi nên giảm 1/2 - 1/3 liều và phải theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

2.4. Thải trừ thuốc qua thận

Những biến đổi do sự lão hoá cơ quan bài xuất thuốc bao gồm:

- Giảm dòng máu qua thận.
- Giảm sức lọc cầu thận.
- Giảm sự tiết qua ống thận.
- Giảm khối lượng thận.

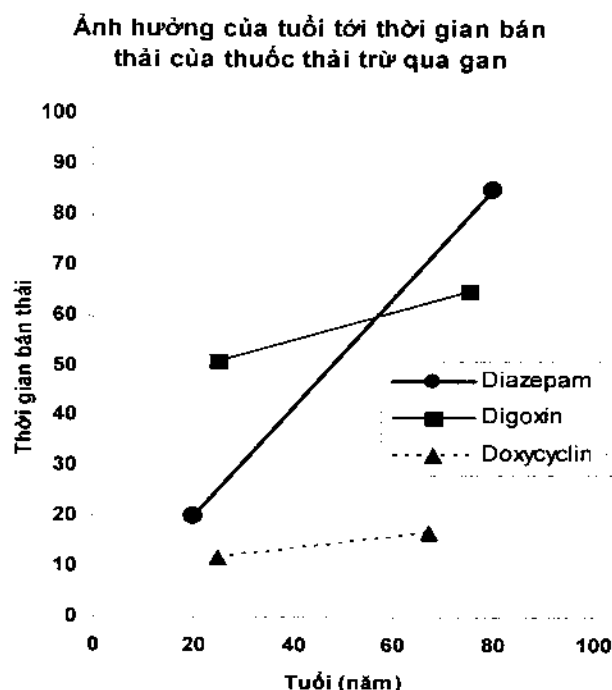
Sự giảm sút dòng máu qua thận phối hợp với sự suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi là nguyên nhân làm giảm độ thanh thải của nhiều thuốc. Mức độ lọc của cầu thận giảm trung bình khoảng 35% so với tuổi trẻ. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những thuốc bài xuất trên 60% ở dạng nguyên vẹn qua thận và có độc tính cao như các kháng sinh nhóm aminosid, các cephalosporin, digoxin, methotrexat... Sự giảm độ thanh thải của thận cũng là một nguyên nhân góp phần vào sự tích lũy của thuốc trong cơ thể do kéo dài $t_{1/2}$. Bảng 10.2. và hình 10.1. minh họa sự thay đổi $t_{1/2}$ của một số thuốc ở người cao tuổi.

Nếu chức năng thận vẫn còn trên 67% thì không cần hiệu chỉnh lại liều vì lúc này các thông số dược động học thay đổi không đáng kể. Ngược lại, nếu tổn thương chức năng thận ở mức độ nặng thì liều thuốc phải được hiệu chỉnh lại giống như trường hợp bệnh nhân suy thận.

Thay đổi chức năng thận rất khác nhau giữa các cá thể người cao tuổi nên cần có sự điều chỉnh liều thích hợp cho từng bệnh nhân cụ thể, dựa vào độ thanh thải creatinin.

Bảng 10.2. Sự biến đổi thời gian bán thải của một số thuốc ở người cao tuổi

Thuốc	$t_{1/2}$ (h)	
	Thanh niên	Người cao tuổi
Clodiazepoxid	15	40
Diazepam	30	60
Digoxin	30	75
Indomethacin	1,5	3,0
Kanamycin	2,0	5,0
Nordiazepam	70	150
Oxazepam	10	40
Paracetamol	2,0	4,0
Phenobarbital	60	120
Warfarin	35	60



Hình 10.1. Thay đổi thời gian bán thải của thuốc theo tuổi

3. NHỮNG THAY ĐỔI VỀ ĐÁP ỨNG VỚI THUỐC Ở NGƯỜI CAO TUỔI

3.1. Những nguyên nhân làm thay đổi đáp ứng với thuốc ở người cao tuổi

Tuổi càng cao, sự dung nạp thuốc càng kém. Sau đây là những nguyên nhân ảnh hưởng đến đáp ứng thuốc ở người cao tuổi.

– *Do sự biến đổi đáp ứng của cơ quan đích:*

Đây là một nguyên nhân quan trọng thường gặp ở người cao tuổi. Nguyên nhân có thể là do sự cạn kiệt chất trung gian hoá học ở các sinap thần kinh do bệnh tật hoặc tuổi tác. Một số nghiên cứu đã cho thấy đáp ứng với một số thuốc như benzodiazepin, warfarin, digoxin.... thay đổi ở người cao tuổi.

– *Do sự thay đổi đáp ứng với thuốc tại receptor:*

Đối với một số loại receptor như receptor α_2 -adrenergic, β -adrenergic nhiều nghiên cứu cho thấy đáp ứng giảm.

– *Do sự trợ của một số cơ chế kiểm soát thể dịch ở người cao tuổi:*

Vì đáp ứng thể dịch là một hợp phần rất quan trọng của toàn thể các đáp ứng của thuốc nên những thay đổi này dẫn tới thay đổi về kiểu và cường độ đáp ứng của thuốc.

Nhìn chung, những thay đổi về dược lực học ở người cao tuổi không có quy luật rõ rệt với mọi thuốc: có những trường hợp người cao tuổi rất nhạy cảm với thuốc nhưng cũng có trường hợp ngược lại, rất "trơ" hoặc thất thường: lúc tăng lúc giảm.

3.2. Ảnh hưởng của tuổi tác đến đáp ứng với một số nhóm thuốc

– Dễ bị tụt huyết áp thể đứng:

Một số thuốc nhóm thuốc như thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chẹn α giao cảm, thuốc ức chế giao cảm của thần kinh trung ương, thuốc chống Parkinson, thuốc liệt thân... dễ gây tụt huyết áp thể đứng ở người cao tuổi.

– Dễ bị ngã do mất thăng bằng tư thế:

Cơ thể có thể thăng bằng được là nhờ khả năng điều chỉnh thăng bằng. Cùng với tuổi tác, khả năng giữ thăng bằng của cơ thể bị giảm. Chính vì thế một số nhóm thuốc như thuốc ngủ, thuốc an thần... làm tăng tỉ lệ ngã ở người cao tuổi.

– Giảm điều hòa thân nhiệt:

Khả năng điều hòa thân nhiệt của cơ thể bị giảm ở người cao tuổi. Hạ nhiệt bất thường có thể gặp khi dùng các thuốc an thần gây ngủ, chống trầm cảm 3 vòng, chế phẩm thuốc phiện và rượu.

– Giảm chức năng nhận thức:

Hệ thống thần kinh trung ương có sự thay đổi lớn về cấu trúc và chất trung gian hoá học ở người cao tuổi. Sự suy giảm trí nhớ mà hậu quả cuối cùng là sự sa sút trí tuệ là bệnh lý thường gặp ở người cao tuổi. Bệnh lý này dễ trầm trọng thêm khi dùng một số nhóm thuốc như thuốc kháng tiết cholin (atropin), thuốc ngủ, thuốc an thần (đặc biệt là dẫn chất benzodiazepin), thuốc chẹn thụ thể beta.

– Giảm chức năng các cơ nội tạng:

Do sự giảm nhu động dạ dày- ruột, người cao tuổi dễ bị táo bón. Các thuốc kháng tiết cholin, các opiat, thuốc chống trầm cảm ba vòng và kháng histamin dễ gây táo bón hoặc tắc ruột ở người cao tuổi.

Thuốc kháng tiết cholin có thể gây bí tiểu ở nam giới cao tuổi, đặc biệt là những người bị phì đại tuyến tiền liệt. Rối loạn chức năng đường niệu hay gặp ở nữ giới cao tuổi, và thuốc lợi tiểu quai có thể gây ra tiểu tiện không kiểm soát ở những đối tượng này.

4. MỘT SỐ ĐIỀU CẦN LƯU Ý KHI DÙNG THUỐC CHO NGƯỜI CAO TUỔI

4.1. Những rối loạn do thuốc gây ra ở người cao tuổi

Tình trạng đa bệnh lý buộc người cao tuổi phải dùng nhiều thuốc; tình trạng suy kiệt và giảm sức đề kháng đòi hỏi quá trình dùng thuốc phải kéo dài. Hậu quả của việc dùng nhiều thuốc, kéo dài lại dẫn đến những rối loạn bệnh lý nghiêm trọng và vòng luẩn quẩn này chính là khó khăn lớn nhất cho thầy thuốc khi điều trị.

Bảng 10.3. trình bày về các ADR thường gặp với một số nhóm thuốc hay dùng ở người cao tuổi và bảng 10.4. trình bày về những thuốc nhóm kháng cholinergic gây lú lẫn ở người cao tuổi sẽ minh họa cho các đặc điểm vừa nêu:

Bảng 10.3. Các phản ứng bất lợi của thuốc đặc trưng ở người cao tuổi với một số nhóm thuốc

Nhóm thuốc	ADR
Dẫn chất benzodiazepin	Lú lẫn, uể oải
Thuốc chống trầm cảm 3 vòng	Hạ huyết áp tư thế, run rẩy, loạn nhịp tim, giảm tỉnh táo
Thuốc an thần gây ngủ	Lú lẫn, uể oải
Thuốc liệt thần (antidepressants)	Hạ huyết áp tư thế, lú lẫn, rối loạn ngoại tháp
Thuốc chống tăng huyết áp	Hạ huyết áp tư thế
Thuốc phong bế thụ thể beta	Giảm khả năng làm việc nặng

Bảng 10.4. Những thuốc kháng tiết cholin có thể gây lú lẫn cho người cao tuổi

Nhóm thuốc	Thuốc cụ thể (trong ngoặc là tên biệt dược)
Chống co thắt	Belladon, dicyclomin (<i>Bentyl</i>), propanthelin (<i>Probanline</i>)
Chống parkinson	Benzotropin (<i>Cogentin</i>), trihexyphenidyl (<i>Artane</i>)
Kháng histamin	Diphenhydramin, clopheniramin
Chống trầm cảm	Amitriptylin, imipramin
Chống loạn nhịp tim	Quinidin, disopyramid
Liệt thần	Thioridazin, clopromazin

4.2. Những tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến sử dụng thuốc

Người cao tuổi là nhóm bệnh nhân có đặc điểm bệnh lý khác biệt với thanh niên. Ngay trong cùng một quần thể cao tuổi, sự lão hoá cũng không giống nhau ở từng lớp tuổi. Do đó cần xem xét nhiều khía cạnh trước khi kê đơn.

Tình trạng đa bệnh lý dẫn đến rối loạn hoạt động của nhiều cơ quan trong cơ thể và chính điều này làm ảnh hưởng đến sử dụng thuốc cho người cao tuổi. Những rối loạn hay gặp là:

- *Rối loạn tiêu hoá* (táo bón), do đó người cao tuổi hay dùng thuốc nhuận tràng, điều này làm giảm hấp thu các thuốc dùng đồng thời.
- *Giảm trí nhớ*: hay quên dùng thuốc, nhầm lẫn liều.
- *Mắt kém*: đọc đơn thuốc kém, đọc lẫn, nhất là khi gặp những đơn ghi chữ nhỏ, khó đọc.
- *Run tay*: làm cho việc đếm giọt với những thuốc uống theo giọt khó khăn hoặc lúng túng khi gặp các chai thuốc khó mở.
- *Thích lạm dụng thuốc*, dùng kéo dài quá quy định do tâm lý sợ bệnh tật.
- *Loãng xương*: nên ngại vận động do đau, hay nằm kể cả khi uống thuốc nên dễ bị loét thực quản với các thuốc kích ứng mạnh.
- *Ít khát* do phản xạ khát giảm ở tuổi già: do đó ít uống nước, gây tăng khả năng lắng đọng thuốc ở thận, gây sỏi thận (co-trimoxazol, các sulfamid, vitamin C liều cao...).

5. CÁC BIỆN PHÁP NHẪM HẠN CHẾ PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC KHI SỬ DỤNG CHO NGƯỜI CAO TUỔI

5.1. Về phía bác sĩ kê đơn và dược sĩ lâm sàng

- Phải nắm vững tiền sử dùng thuốc ở bệnh nhân và các bệnh mà bệnh nhân đang điều trị.
- Phải lưu ý hiệu chỉnh nồng độ thuốc trong những trường hợp có nguy cơ như bệnh nhân già yếu, có bệnh gan-thận, dùng nhiều thuốc đồng thời...
- Nên tránh các thuốc có nguy cơ gây tương tác thuốc cao (thí dụ cimetidin, erythromycin, các antacid...) khi phải sử dụng nhiều thuốc hoặc trên bệnh nhân có bệnh mạn tính (hen, tăng huyết áp, tiểu đường...).
- Nên chọn các phác đồ đơn giản, dùng thuốc ít lần trong ngày để bệnh nhân dễ thực hiện.
- Phải giải thích rõ tình hình bệnh tật và mục đích điều trị, phương hướng điều trị để bệnh nhân tự giác thực hiện đúng.
- Phải lưu ý đến giá tiền trong điều trị vì đây là đối tượng mà khả năng kinh tế hạn chế.

5.2. Về phía người sử dụng

- Không tự ý mua thuốc khi không có chỉ dẫn của thầy thuốc.
- Phải tuân thủ mệnh lệnh điều trị, không tự ý thay đổi cách điều trị khi không có ý kiến của thầy thuốc.
- Phải báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các hiện tượng bất thường xảy ra có liên quan đến dùng thuốc.

6. KẾT LUẬN

Điều trị cho người cao tuổi là việc làm phức tạp do sự lão hoá không đồng đều giữa các cá thể và sự đáp ứng bất thường với thuốc ở đối tượng này. Khó khăn lớn nhất khi điều trị cho lớp tuổi này là khả năng tự sử dụng thuốc có nhiều hạn chế trong khi sự trợ giúp của người thân hoặc điều dưỡng viên không phải lúc nào cũng có. Hơn nữa bệnh tật ở lớp người này thường kéo dài và khả năng tài chính của họ lại có hạn. Do đó để nâng cao hiệu quả điều trị và hạn chế tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi, vai trò của dược sĩ lâm sàng trong các chỉ dẫn về dùng thuốc, chọn thuốc, tuân thủ y lệnh... với đối tượng này rất quan trọng.

Để bảo đảm hiệu quả và an toàn trong điều trị cho người cao tuổi, cần tôn trọng những nguyên tắc sau đây:

- Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết.
- Hạn chế số thuốc trong mỗi đợt điều trị.
- Nên khởi đầu bằng những liều thấp và tăng dần theo đáp ứng của cá thể.
- Phải lưu ý thời hạn một đợt điều trị để tránh kéo dài không cần thiết.
- Đơn kê phải rõ ràng, dễ đọc.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ THỜI KỲ CHO CON BÚ

MỤC TIÊU

1. Phân tích được ảnh hưởng của thuốc dùng cho phụ nữ có thai đối với thai nhi và trẻ sơ sinh.
2. Nêu được những đặc điểm về dược động học của thuốc ở phụ nữ có thai.
3. Trình bày được 4 nhóm yếu tố quyết định lượng thuốc vào trẻ bú mẹ khi sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú.
4. Nêu được nguyên tắc chung trong sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

NỘI DUNG

1. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI

Vào năm 1961, thalidomid đã bị rút khỏi thị trường sau khi có hàng loạt báo cáo là thuốc gây ra những dị tật bẩm sinh nghiêm trọng cho trẻ sơ sinh của các bà mẹ dùng thuốc ngủ này trong thời kỳ mới có thai. Về sau, tỉ lệ quái thai gây ra do thaladomid được thống kê là 20-30%. Sau thảm họa thalidomid, người ta nhận ra rằng khi người mẹ dùng thuốc, các thuốc có thể vận chuyển được qua rau thai và gây hại cho thai nhi. Vì vậy cần hạn chế tối đa sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Ước tính có khoảng 90% phụ nữ có sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai để điều trị các bệnh mạn tính như viêm khớp dạng thấp, động kinh... hay các triệu chứng, các bệnh thường gặp khi mang thai như nôn, buồn nôn, nhiễm khuẩn tiết niệu...

Khoảng 2 - 3% số trẻ ra đời bị dị tật bẩm sinh, trong số đó khoảng 5% (tương đương khoảng 0,1% tổng số trẻ) có nguyên nhân là do thuốc. Trong số hơn 1000 thuốc từng được coi là có nguy cơ gây quái thai, chỉ có khoảng 30 thuốc được chứng minh là thực sự có hại với thai nhi.

Một số ví dụ về các thuốc gây quái thai được liệt kê trong bảng 11.1.

Bảng 11.1. Một số thuốc gây quái thai khi dùng cho phụ nữ mang thai

Valproic acid	Lithi
Androgen	Misoprostol
Cyclophosphamid	Penicillamin
Diethylstilbestrol	Phenytoin
Etreinat	Tetracyclin
Isotretinoin	Thalidomid
Coumarin và dẫn chất	Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

Ngoài việc chịu ảnh hưởng của thuốc khi còn nằm trong bụng mẹ, một số trẻ sơ sinh có thể chịu tác dụng bất lợi của những thuốc dùng cho người mẹ ở giai đoạn cuối thai kỳ hoặc khi chuyển dạ.

1.1. Ảnh hưởng của thuốc đối với thai nhi

Thuốc dùng cho mẹ có thể gây tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp trên thai nhi. Khi người mẹ mang thai dùng thuốc, các thuốc có thể vận chuyển được qua rau thai vào vòng tuần hoàn của thai. Lợi dụng điều này đôi khi thuốc có thể được dùng cho người mẹ để điều trị những rối loạn của thai nhi. Ví dụ: flecainid dùng cho mẹ để xử trí nhịp tim nhanh của thai; corticoid dùng cho mẹ để kích thích phổi thai nhi hoàn thiện nhanh trong trường hợp có nguy cơ đẻ non.

Tuy nhiên vấn đề đáng lưu tâm khi dùng thuốc cho phụ nữ có thai là thuốc vào được vòng tuần hoàn của thai và gây hại cho thai nhi. Ví dụ: người mẹ dùng liều cao corticoid (prednisolon trên 10mg/ngày) có thể gây ức chế tuyến thượng thận của thai. Thai nhi cũng có thể chịu ảnh hưởng của thuốc một cách gián tiếp như khi dùng thuốc chống tăng huyết áp cho người mẹ, huyết áp của mẹ bị giảm quá mạnh sẽ gây thiếu oxy cho thai nhi. Các tác dụng loại này thường phụ thuộc liều và có thể dự đoán trước.

Trong nhiều trường hợp, ảnh hưởng của thuốc lên thai nhi không phụ thuộc vào liều, không thể dự đoán trước và thường liên quan đến đặc điểm di truyền của thai nhi.

Tác dụng có hại của thuốc đối với thai nhi khi dùng cho người mẹ phụ thuộc vào các yếu tố như: bản chất và cơ chế gây tác dụng có hại của thuốc; liều lượng và thời gian dùng thuốc của người mẹ; khả năng vận chuyển thuốc từ mẹ vào thai nhi; khả năng thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể mẹ và thai nhi; đặc điểm di truyền của thai nhi và giai đoạn phát triển của thai khi người mẹ dùng thuốc.

Ở đây chúng tôi sẽ phân tích kỹ 2 yếu tố là khả năng vận chuyển thuốc từ mẹ vào thai nhi và thời điểm dùng thuốc trong thai kỳ.

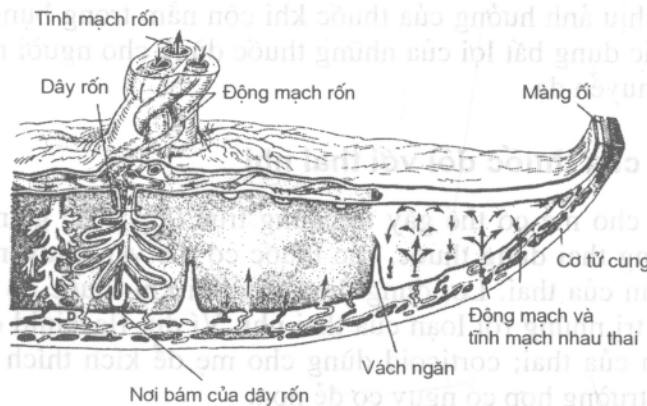
1.1.1. Vận chuyển thuốc qua rau thai

Hầu hết các chất hoá học (thuốc, chất độc) đều qua được rau thai ở mức độ khác nhau và xâm nhập vào vòng tuần hoàn của thai nhi. Các chất được vận chuyển theo 2 chiều, nhưng chủ yếu là từ mẹ sang thai nhi. Đa số các chất qua rau thai theo kiểu khuếch tán thông thường, chỉ có một vài chất theo con đường vận chuyển tích cực.

Các yếu tố ảnh hưởng tới việc vận chuyển thuốc qua rau thai gồm có:

– *Tính chất hoá, lý của thuốc:*

Cũng giống như sự khuếch tán qua các màng sinh học khác, khả năng khuếch tán của thuốc qua rau thai phụ thuộc *tính tan trong lipid* và *mức độ ion hoá* của thuốc. Những thuốc tan nhiều trong lipid qua rau thai rất tốt, ví dụ: thiopental dùng gây mê cho mẹ trong lúc mổ lấy thai thấm qua rau thai rất nhanh và có thể gây buồn ngủ hay ngừng thở ở trẻ sơ sinh. Các thuốc ion hoá nhiều ở pH sinh lý sẽ khó qua rau thai, ví dụ: d- tubocurarin (cũng hay dùng trong mổ lấy thai) thấm rất chậm qua rau thai và đạt nồng độ rất thấp trong thai nhi.



Hình 11.1. Hình ảnh tuần hoàn nhau thai

– *Phân tử lượng:*

Cũng quyết định mức độ và tốc độ qua rau thai của thuốc. Các thuốc có phân tử lượng 250- 500 dễ qua rau thai, khả năng khuếch tán chỉ phụ thuộc tính tan trong lipid và mức độ ion hoá của thuốc. Các thuốc có phân tử lượng 500 - 1000 khó qua rau thai hơn, còn nếu có phân tử lượng trên 1000, thuốc qua rau thai rất ít.

– *Tỷ lệ liên kết với protein của thuốc:*

Yếu tố này ít ảnh hưởng tới sự vận chuyển qua rau thai của những thuốc tan rất nhiều trong lipid, nhưng lại ảnh hưởng đáng kể tới những thuốc kém tan trong lipid và bị ion hoá ở pH sinh lý. Chỉ phần thuốc ở dạng tự do mới qua rau thai nên các thuốc có tỉ lệ liên kết với protein cao sẽ khó qua. Một số thuốc như: sulfonamid, barbituric, phenytoin... có xu hướng gắn với protein huyết tương của mẹ mạnh hơn của thai nhi do protein thai nhi có ái lực gắn kết cũng ít qua rau thai.

– *Chênh lệch nồng độ thuốc giữa máu mẹ và thai:*

Mức độ, tốc độ qua rau thai của thuốc tỉ lệ thuận với chênh lệch nồng độ giữa máu mẹ và thai. Nồng độ thuốc đạt được trong huyết thanh thai nhi và nước ối khi tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch người mẹ cao hơn khi tiêm truyền liên tục, khi tiêm nhắc lại nhiều lần cao hơn khi chỉ tiêm một liều duy nhất.

1.1.2. Thời điểm dùng thuốc trong thai kỳ

Các chất có khả năng gây quái thai ít khi gây ra một dị tật duy nhất. Thông thường, một loạt các dị tật sẽ xảy ra tương ứng với những bộ phận cơ thể thai nhi đang phát triển mạnh vào thời điểm người mẹ dùng thuốc.

Kể từ lúc trứng được thụ tinh, thai kỳ sẽ kéo dài trong 38 tuần và được chia ra làm 3 giai đoạn: tiền phôi, phôi và thai.

1.1.2.1. Thời kỳ tiền phôi (hay pha phân đoạn)

Kéo dài 17 ngày sau khi trứng được thụ tinh, thường không nhạy cảm với các yếu tố có hại vì các tế bào chưa bắt đầu biệt hoá. Độc tính của thuốc đối với thai nhi

tuân theo quy luật "tất cả hoặc không có gì", tức là phôi bào chết hoặc tiếp tục phát triển hoàn toàn bình thường. Chính vì vậy, các bất thường về hình thái của thai hiếm khi xảy ra, trừ trường hợp thời gian bán thải của thuốc kéo dài và thuốc còn tiếp tục ảnh hưởng tới thời kỳ phôi.

1.1.2.2. Thời kỳ phôi

Từ ngày thứ 18 đến ngày thứ 56: hầu hết các cơ quan của cơ thể thai nhi được hình thành trong thời kỳ này. Sự tạo hình xảy ra rất nhanh vì các tế bào đang nhân lên rất mạnh. Ở giai đoạn này độ nhạy cảm của thai nhi với độc tính của thuốc là lớn nhất. Dùng thuốc trong giai đoạn này có thể gây ra những bất thường nặng nề về hình thái cho đứa trẻ.

Mỗi cơ quan có một giai đoạn nhất định nhạy cảm nhất với độc tính của thuốc (bảng 11.2).

Bảng 11.2. Các thời kỳ nhạy cảm trong quá trình phát triển của thai nhi

Cơ quan	Thời kỳ nhạy cảm cao (tuần tuổi của thai)	Thời kỳ nhạy cảm ít hơn (tuần tuổi của thai)
Thần kinh trung ương	3 - 5	6 - lúc sinh
Tim	3 - 6	6 - 8
Tay	4 - 7	8
Chân	4 - 7	8
Mắt	4 - 8	8 - lúc sinh
Răng	6 - 8	9 - 16
Vòm miệng	6 - 9	9 - 12
Tai	4 - 10	10 - 17
Bộ phận sinh dục ngoài	7 - 12	12 - lúc sinh

1.1.2.3. Thời kỳ thai

Từ tuần 8-9 trở đi kéo dài tới lúc sinh. Trong thời kỳ này, các bộ phận trong cơ thể tiếp tục phát triển và hoàn thiện. Thai ít nhạy cảm hơn với các chất độc. Các chất có hại cho thai nhi thường chỉ làm giảm tính hoàn thiện về cấu trúc và chức năng của các cơ quan. Các bộ phận của cơ thể thai nhi còn nguy cơ cao là hệ thần kinh trung ương, mắt, răng, tai và bộ phận sinh dục ngoài. Ví dụ: Cơ quan sinh dục ngoài hình thành từ tuần thứ 7 và hoàn thiện cho tới lúc sinh, nếu người mẹ dùng danazol, một thuốc có hoạt tính androgen yếu vào bất cứ lúc nào trong khi mang thai cũng có thể gây nam hoá thai nhi nữ.

1.2. Ảnh hưởng của thuốc dùng cho phụ nữ có thai đối với trẻ sau khi sinh

Trẻ sơ sinh có thể phải chịu tác dụng bất lợi của thuốc dùng cho người mẹ khi mang thai. Do khả năng thải trừ thuốc của trẻ sơ sinh rất kém, một số thuốc có thể bị tích lũy đáng kể và gây độc cho trẻ. Vì vậy cần đặc biệt chú ý tới một số thuốc khi

dùng cho phụ nữ có thai gần ngày sinh. Ví dụ: Thuốc chống trầm cảm và thuốc an thần dùng cho mẹ phải được giảm liều từ từ cho tới lúc gần sinh để hạn chế rối loạn thần kinh do độc tính trực tiếp của thuốc trên trẻ sơ sinh đồng thời hạn chế tác dụng "cai thuốc". Một số thuốc không thể giảm liều từ từ ở mẹ như: methadon, lithi... sẽ gây ra tác dụng cai thuốc rất nặng nề ở trẻ và cần được điều trị thích hợp bằng thuốc ngủ hoặc thuốc thay thế.

1.3. Đặc điểm dược động học của thuốc ở phụ nữ có thai

1.3.1. Hấp thu thuốc

Nhu động dạ dày - ruột giảm; dạ dày mẹ giảm tiết 40% acid, đặc biệt là ở thai kỳ 1 và 2 là những lý do làm ảnh hưởng đến hấp thu của một số thuốc khi dùng theo đường uống.

Do mang thai thông khí phế nang và lưu thông máu ở phổi tăng 30%; niêm mạc mũi dễ bị sung huyết; lưu lượng máu ở da tăng làm cho hấp thu ở da và niêm mạc mạnh hơn, vì vậy cần thận trọng khi dùng thuốc đường hô hấp, bôi ngoài da hay đặt âm đạo cho phụ nữ có thai vì hấp thu thuốc có thể tăng.

Do giãn mạch tại chỗ, lượng máu vào cơ vân và sự tưới máu vào mô ngoại biên tăng, hấp thu thuốc khi tiêm bắp tăng. Cuối thai kỳ, lưu lượng chậm hẳn ở chi dưới do tăng áp lực thủy tĩnh ở hệ tĩnh mạch, lúc này nếu tiêm vào vùng mông, đùi, thuốc sẽ hấp thu không đều; tiêm bắp ở tay, vai, thuốc sẽ hấp thu tốt hơn.

1.3.2. Phân bố thuốc

Thể tích máu của mẹ tăng khoảng 20% ở giữa thai kỳ, khoảng 50% ở cuối thai kỳ và trở về thể tích bình thường sau khi sinh.

Sự mở rộng vùng dịch khi có thai làm tăng thể tích phân bố của nhiều thuốc, đặc biệt là những thuốc tan nhiều trong nước và phân bố nhiều ở dịch ngoại bào; hậu quả dẫn đến thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương của người mẹ. Do đó có thể cần tăng liều với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp và theo dõi cẩn thận khi điều trị; phải hiệu chỉnh lại liều dùng cho người mẹ sau khi sinh.

Mặc dù có sự tăng tạo albumin huyết thanh nhưng do thể tích nội bào và nội mạch tăng nên nồng độ albumin vẫn giảm so với bình thường. Nồng độ protein huyết thanh giảm khoảng 10g/L trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên thường không phải hiệu chỉnh liều do nguyên nhân này.

Lượng mỡ tăng khoảng 3 - 4 kg trong thời kỳ mang thai. Lượng mỡ đóng vai trò như một kho chứa dự trữ với các thuốc tan nhiều trong lipid nên dẫn đến sự tăng thể tích phân bố của một số nhóm thuốc như thuốc ngủ, thuốc gây mê... gây ra tình trạng ngủ li bì sau gây mê hoặc sau khi dùng thuốc an thần gây ngủ ở người mẹ.

1.3.3. Bài xuất thuốc

Trong khoảng vài tuần đầu thai kỳ, tốc độ lọc của cầu thận tăng khoảng 50% và tiếp tục tăng cho tới sau khi sinh, vì vậy độ thanh thải của các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận ở dạng không biến đổi tăng, ví dụ: Lithi, kháng sinh nhóm betalactam.

Chuyển hoá qua gan của một số thuốc tăng đáng kể do tác dụng cảm ứng enzym gan của progesteron nội sinh, nhưng ảnh hưởng lên từng thuốc khó dự đoán trước.

Tóm lại: Khi có thai, dược động học của thuốc ở người phụ nữ có nhiều thay đổi phức tạp. Về nguyên tắc, liều lượng thuốc dùng cho phụ nữ có thai vào bất cứ thời điểm nào cũng phải ở liều thấp nhất có hiệu quả để giảm thiểu nguy cơ gây độc cho thai nhi. Tuy nhiên, có trường hợp phải tăng liều do đặc điểm dược động học ở phụ nữ có thai có những khác biệt hoặc do ảnh hưởng của tình trạng mang thai làm cho một số bệnh nặng thêm. Vì vậy việc điều chỉnh liều lượng thuốc khi dùng cho phụ nữ có thai phải được lưu ý, cần dựa vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân, tốt nhất là dựa vào nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu.

1.4. Phân loại mức độ an toàn thuốc dùng cho phụ nữ có thai

Có nhiều cách phân loại thuốc dùng cho phụ nữ có thai. Nguyên tắc chung của mọi cách phân loại đều dựa trên nguy cơ của thuốc đối với thai nhi khi sử dụng cho người mẹ.

Sau đây là hai cách phân loại thường gặp.

1.4.1. Cách phân loại của Mỹ

Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (FDA) đã xếp thuốc thành 5 loại:

Loại A:

Các nghiên cứu có kiểm soát cho thấy không có nguy cơ. Các nghiên cứu có kiểm soát với số lượng đủ lớn trên phụ nữ có thai chứng minh là không làm tăng nguy cơ thai bất thường khi dùng cho người mẹ mang thai tại bất cứ thời điểm nào của thai kỳ.

Loại B:

Không có bằng chứng về nguy cơ trên người. Thuốc có nguy cơ gây tác hại cho bào thai trên động vật nhưng các nghiên cứu có kiểm soát và đủ lớn không chứng minh được nguy cơ khi dùng trên người; hoặc thuốc không có nguy cơ trên động vật nhưng chưa đủ nghiên cứu tin cậy để chứng minh an toàn cho người.

Loại C:

Có nguy cơ cho bào thai. Nghiên cứu trên người chưa đủ nhưng nghiên cứu trên động vật chứng minh có nguy cơ gây tổn hại hoặc khuyết tật cho bào thai; hoặc chưa có nghiên cứu trên động vật và nghiên cứu trên người cũng chưa đầy đủ.

Loại D:

Chắc chắn có nguy cơ cho bào thai. Các dữ liệu nghiên cứu hoặc dữ liệu sau khi thuốc đã được lưu hành trên thị trường cho thấy thuốc có nguy cơ gây tác hại cho bào thai, tuy nhiên lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ rủi ro. Thuốc được chấp nhận để điều trị trong những trường hợp bệnh nặng đe dọa tính mạng người mẹ và không thể tìm được thuốc thay thế an toàn hơn.

Loại X:

Chống chỉ định cho phụ nữ có thai. Tất cả mọi nghiên cứu trên động vật, trên người, các dữ liệu thu thập sau khi thuốc lưu hành trên thị trường đều khẳng định tác hại cho bào thai của thuốc và lợi ích điều trị không vượt trội nguy cơ rủi ro.

Ví dụ: Cùng một nhóm thuốc trị loét dạ dày - tá tràng nhưng các antacid được xếp loại A; cimetidin, famotidin được xếp loại B; pantoprazol được xếp loại C còn misoprostol được xếp loại X.

1.4.2. Cách phân loại của Australia

Hội đồng đánh giá thuốc của Australia phân loại các thuốc như sau:

Loại A:

Thuốc đã dùng rộng rãi cho phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, được chứng minh là không làm tăng tỷ lệ dị tật hay gây ra những tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp cho thai nhi.

Ví dụ: Amoxicilin, erythromycin, nystatin...

Loại B1:

Thuốc mới được dùng cho một số lượng có hạn phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, thấy là không làm tăng tỷ lệ dị tật hay gây ra những tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp cho thai nhi. Các nghiên cứu trên súc vật không thấy bằng chứng làm tăng tác dụng huỷ hoại với thai.

Ví dụ: Cephalazolin, các cephalosporin thế hệ 2, 3, azithromycin, roxithromycin...

Loại B2 :

Thuốc mới được dùng cho một số lượng có hạn phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, thấy là không làm tăng tỷ lệ dị tật hay gây ra những tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp cho thai nhi. Nghiên cứu trên súc vật chưa đầy đủ hoặc những dữ liệu đã có cho thấy thuốc không làm tăng tác dụng huỷ hoại với thai.

Ví dụ: Cephalosporin thế hệ 4, dicloxacilin, metronidazol, vancomycin, pyrazinamid...

Loại B3 :

Thuốc mới được dùng cho một số lượng có hạn phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, thấy là không làm tăng tỷ lệ dị tật hay gây ra những tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp cho thai nhi. Nghiên cứu trên súc vật thấy có bằng chứng làm tăng tác dụng huỷ hoại với thai, nhưng những tác dụng này được coi là không rõ rệt đối với người.

Ví dụ: Amphotericin, itraconazol, quinolon, clarithromycin, imipenem...

Loại C:

Các thuốc do tác dụng được lý có thể gây ra tác dụng có hại cho thai nhi và trẻ sơ sinh, nhưng không gây dị tật. Các tác dụng này có thể phục hồi được.

Ví dụ: Acid fusidic, các sulfamid (trừ sulfasalazin) có thể gây vàng da nhân não ở trẻ sơ sinh trong tháng đầu tiên do đẩy bilirubin khỏi liên kết với albumin, vì vậy cần tránh dùng các thuốc này trong tháng cuối của thai kỳ. Rifampicin gây chảy máu do giảm prothrombin ở trẻ sơ sinh và bà mẹ khi dùng thuốc gần ngày sinh đặc biệt trong những tuần cuối thai kỳ, cần tiêm vitamin K cho cả mẹ và con.

Loại D:

Các thuốc bị nghi ngờ hoặc bị cho rằng làm tăng tỷ lệ dị tật hay huỷ hoại không phục hồi cho thai người. Các thuốc này cũng có thể có những tác dụng dược lý có hại. Cần tham khảo thêm thông tin trước khi quyết định dùng.

Ví dụ: Tetracyclin, doxycyclin, aminosid, fluconazol...

Loại X:

Thuốc có nguy cơ cao gây huỷ hoại vĩnh viễn cho thai nhi. Không được dùng cho phụ nữ có thai hoặc có thể có thai.

Ví dụ: Dienoestrol, isotretinoin, misoprostol, ribavirin...

Sử dụng cách phân loại nào tùy quyết định của nhà sản xuất. Tuy nhiên theo cả 2 cách phân loại trên chúng ta đều nhận thấy: *nhóm A là nhóm an toàn nhất và nhóm X là nhóm thuốc nguy hiểm nhất được chống chỉ định tuyệt đối trong mọi trường hợp mang thai.*

Các chế phẩm chứa từ 2 hoạt chất trở lên được xếp loại theo hoạt chất có nguy cơ cao hơn.

1.5. Các nguyên tắc sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

- (1). Hạn chế tối đa dùng thuốc, nên lựa chọn các phương pháp điều trị không dùng thuốc.
- (2). Tránh không dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ.
- (3). Dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả với thời gian ngắn nhất.
- (4). Lựa chọn thuốc đã được chứng minh là an toàn, tránh dùng những thuốc chưa được sử dụng rộng rãi cho phụ nữ có thai

2. SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ THỜI KỲ CHO CON BÚ

Càng ngày người ta càng nhận thức rõ lợi ích của việc cho trẻ bú sữa mẹ. Cho trẻ bú sữa mẹ, trẻ sẽ khoẻ mạnh, tăng sức đề kháng, thông minh hơn, đồng thời người mẹ chóng trở lại vóc dáng cũ, giảm nguy cơ ung thư vú, cổ tử cung... Tuy nhiên khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú, thuốc có thể được bài tiết vào sữa và gây hại cho đứa trẻ bú mẹ. Chính vì vậy, việc dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú cũng cần được quan tâm đúng mức để làm sao đạt được mục tiêu điều trị bệnh cho mẹ, đồng thời tránh cho đứa trẻ bị "dùng" và chịu tác dụng bất lợi của thuốc mà vẫn đảm bảo duy trì cho trẻ bú mẹ.

Một số ví dụ về các thuốc chống chỉ định dùng cho phụ nữ cho con bú được liệt kê trong bảng 11.3.

Bảng 11.3. Các thuốc chống chỉ định dùng cho phụ nữ thời kỳ cho con bú

Amphetamin	Isoniazid
Amiodaron	Lithium
Bromocriptin	Methotrexat
Carbimazol	Metronidazol
Cyclophosphamid	Phenobarbital
Cyclosporin	Theophylin
Ergotamin	Propylthiouracil
Ethosuximid	

2.1. Các yếu tố quyết định lượng thuốc vào trẻ khi sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú

Khi dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú, có một số yếu tố cần cân nhắc để đảm bảo việc điều trị là hợp lý và an toàn cho cả người mẹ và đứa trẻ. Cần phải lưu tâm tới lượng thuốc tiết vào sữa mẹ và lượng thuốc thực tế đứa trẻ nuốt vào bụng. Điều này liên quan đến 4 nhóm yếu tố:

2.1.1. Việc dùng thuốc của người mẹ

Loại thuốc được dùng, liều, đường đưa thuốc và đặc điểm dược động học của mẹ là các yếu tố quyết định lượng thuốc tiềm tàng có thể được thải trừ vào sữa.

2.1.2. Việc bài tiết sữa của người mẹ

Tuỳ thuộc vào lượng sữa người mẹ tiết ra, lượng thuốc có trong sữa để trẻ nuốt vào bụng rất khác nhau.

Thành phần và pH của sữa mẹ sẽ ảnh hưởng đến lượng thuốc có trong sữa. Thành phần sữa mẹ có nước, lipid, protein, lactose... Thành phần sữa thay đổi giữa các cá thể và ngay trong từng cá thể ở những thời điểm khác nhau. Sữa non ít lipid, giàu protein hơn sữa chính thức. Trong một ngày, sữa tiết vào buổi sáng giàu lipid hơn buổi chiều.

2.1.3. Tính chất hoá lý của thuốc

Thuốc vào sữa chủ yếu theo cơ chế khuếch tán thụ động qua những lỗ trên màng biểu mô tuyến vú. Ngoài ra có một phần theo cơ chế vận chuyển tích cực nhờ chất mang. Sữa có thành phần lipid nhiều hơn, protein ít hơn và pH thấp hơn so với huyết tương (pH của sữa khoảng 7,0).

Các đặc tính của thuốc có ảnh hưởng đến lượng thuốc bài tiết vào sữa là: pK_a , tính tan trong lipid, phân tử lượng và khả năng liên kết với protein huyết tương của thuốc:

- pK_a :

pK_a của mỗi thuốc là trị số phản ánh tỷ lệ thuốc bị ion hoá ở pH sinh lý. Do pH của sữa thấp hơn pH huyết tương, nên sữa giống như một bẫy ion với các thuốc có bản

chất base. Ở trạng thái cân bằng, nồng độ các thuốc có bản chất base trong sữa có thể cao hơn trong huyết tương. Ngược lại các thuốc có bản chất acid sẽ rất khó vào sữa.

Ví dụ: Erythromycin base ($pK_a = 8,8$) có tỷ số nồng độ thuốc trong sữa/huyết tương là 7,0; penicilin có bản chất acid ($pK_a = 2,7$) thì tỷ số này là 0,2.

- *Tính tan trong lipid:*

Các thuốc tan trong lipid dễ hoà tan vào thành phần lipid trong sữa, nhờ vậy tăng mức độ và tốc độ bài tiết vào sữa.

- *Phân tử lượng:*

Thuốc có phân tử lượng nhỏ dễ khuếch tán vào sữa hơn. Các thuốc có phân tử lượng lớn ví dụ như heparin vào sữa không đáng kể.

- *Khả năng liên kết với protein huyết tương:*

Vì trong sữa có ít protein hơn trong huyết tương, các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương sẽ bị giữ lại trong máu mẹ (ví dụ như warfarin). Nồng độ các thuốc này trong sữa vì thế thường thấp.

2.1.4. Việc bú mẹ của trẻ

Lượng thuốc vào trẻ bú mẹ khi dùng cho người mẹ không chỉ phụ thuộc vào các yếu tố ở trên mà còn được quyết định bởi lượng sữa trẻ thực bú. Vì vậy thời điểm cho trẻ bú mẹ cũng cần được tính đến. Nếu trẻ bú mẹ vào thời điểm thuốc đang đạt nồng độ tối đa trong máu mẹ thì lượng thuốc vào trẻ sẽ cao. Nếu cho trẻ bú ngay trước khi người mẹ dùng liều thuốc tiếp theo, lượng thuốc vào trẻ sẽ ít hơn.

2.2. Các thuốc ảnh hưởng đến khả năng bài tiết sữa

Việc tiết sữa được điều hoà bằng prolactin. Bài tiết sữa sẽ giảm nếu lượng prolactin trong máu giảm hoặc số lượng thụ thể prolactin giảm. Hai loại thuốc ảnh hưởng tới sản xuất sữa là các hormon sinh dục nữ và thuốc có hoạt tính dopamin.

Estrogen là hormon hay được sử dụng ở phụ nữ và có ảnh hưởng tới bài tiết sữa. Khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú, thuốc vào sữa rất ít nhưng có tác dụng ức chế thụ thể prolactin ở giai đoạn sớm làm giảm bài tiết sữa. Vì vậy phụ nữ cho con bú không nên dùng thuốc tránh thai có chứa estrogen.

Các thuốc có tính đồng vận ở thụ thể dopamin (thí dụ bromocriptin) có tác dụng làm giảm sản xuất sữa.

Thuốc lợi tiểu thiazid và các chất đối kháng serotonin (thí dụ cyproheptadin) cũng kìm hãm bài tiết sữa.

Bảng 11.4 là ví dụ về một số thuốc làm giảm sự tiết sữa.

Bảng 11.4. Các thuốc kìm hãm bài tiết sữa

Androgen	Bromocriptin
Clomiphen citrat	Lợi tiểu thiazid
MAO	Levodopa
Dẫn chất nấm cựa loa mạch	Vitamin B ₆ liều cao

Một số thuốc lại có tác dụng kích thích bài tiết sữa đó là thuốc đối kháng thụ thể dopamin. Metoclopramid và domperidon là những thuốc đã được sử dụng trong lâm sàng với tác dụng này được chỉ định cho những bà mẹ của trẻ đẻ thiếu tháng, trẻ ốm yếu...

2.3. Nguyên tắc trong sử dụng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú

Trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ, việc dùng thuốc ở người mẹ phải hết sức thận trọng để tránh gây hậu quả cho con. Trong thực tế, số thuốc cấm dùng hẳn trong khi cho con bú không nhiều, nhưng khi kê đơn và phát thuốc cho mẹ, thầy thuốc và dược sĩ cần có phản xạ nghĩ đến sự thải thuốc qua sữa.

Nói chung những thuốc an toàn cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ thì dùng cho phụ nữ cho con bú cũng an toàn. Những thuốc không hấp thu khi dùng đường uống ở người lớn cũng sẽ không hấp thu ở trẻ bú mẹ. Vì vậy những thuốc như aminoglycosid, vancomycin, heparin, insulin... được coi là an toàn khi dùng cho phụ nữ cho con bú.

Khi sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú, cần tuân thủ sáu nguyên tắc sau:

- (1). Hạn chế tối đa dùng thuốc.
- (2). Chọn thuốc an toàn cho trẻ bú mẹ, thuốc có tỷ lệ nồng độ sữa/huyết tương thấp, thải trừ nhanh.
- (3). Tránh dùng thuốc liều cao, nên dùng trong thời gian ngắn nhất và ngừng ngay khi đạt hiệu quả.
- (4). Thời điểm dùng thuốc nên chọn ngay sau khi cho trẻ bú xong.
- (5). Nếu không được phép cho trẻ bú mẹ trong khi dùng thuốc, cần vắt sữa bỏ đi và dùng sữa ngoài thay thế. Sau khi ngừng thuốc cần chờ thêm một thời gian thích hợp (4 lần $t_{1/2}$) rồi mới cho trẻ bú lại.
- (6). Cần nhắc lợi ích/nguy cơ cho cả mẹ và con trước khi quyết định dùng thuốc.

3. KẾT LUẬN

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai hoặc phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ đều phải rất thận trọng vì hậu quả để lại sẽ có thể ảnh hưởng trầm trọng đến cả cuộc đời của trẻ trong tương lai. Chính vì vậy, mỗi chuyên luận về thuốc đều có mục: "Với phụ nữ có thai và đang cho con bú". Các bác sĩ và dược sĩ đều phải tuân thủ nguyên tắc "đọc kỹ các chỉ dẫn trước khi dùng" trước khi kê đơn hoặc phát thuốc.

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG SINH VÀ KHÁNG KHUẨN

MỤC TIÊU

1. Phân tích được 4 nguyên tắc sử dụng kháng sinh trong điều trị, cho ví dụ minh họa.
2. Phân tích được 3 nguyên tắc sử dụng kháng sinh trong dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật, cho ví dụ minh họa.

NỘI DUNG

Các thuốc kháng sinh và kháng khuẩn là một nhóm thuốc để điều trị khi nhiễm vi khuẩn, đạt được tác dụng ở nồng độ rất thấp, ít ảnh hưởng đến cơ thể người bệnh. Chúng ta đã biết kháng sinh là những chất kìm hoặc diệt vi khuẩn có nguồn gốc vi sinh vật (xạ khuẩn, nấm, mốc...), ngày nay nhiều chất tổng hợp toàn phần cũng được dùng với mục đích này và hiệu quả diệt khuẩn cũng đạt được ở nồng độ thấp hơn nhiều so với các chất hoá trị liệu trước kia.

Bên cạnh đó có những nhóm chất trước kia không được dùng để diệt vi khuẩn nhưng ngày nay được phát hiện ra tác dụng diệt vi khuẩn như các dẫn chất 5 nitro imidazol. Như vậy danh mục của các thuốc điều trị nhiễm khuẩn ngày được mở rộng. Do đó, việc trang bị cho sinh viên Dược những nguyên tắc cơ bản khi sử dụng kháng sinh và các thuốc kháng khuẩn là việc làm không thể thiếu được để tạo cho các dược sĩ tương lai những thói quen tốt trong nghề nghiệp sau này.

Những kiến thức này cũng sẽ giúp các dược sĩ có đủ trình độ cố vấn cho các bác sĩ điều trị trong việc lựa chọn và phối hợp thuốc khi kê đơn.

Trong thực hành tại bệnh viện, số lượng kháng sinh dùng để dự phòng cho phẫu thuật cũng chiếm một tỷ lệ cao và việc chấn chỉnh lại những phần làm chưa đúng hiện nay tại bệnh viện sẽ góp phần không nhỏ vào việc nâng cao hiệu quả sử dụng và tiết kiệm thuốc.

Do thói quen, chúng ta thường gọi nhóm này chỉ với một danh từ: kháng sinh. Trong bài này để dễ gọi, chúng tôi cũng dùng từ kháng sinh để chỉ nhóm thuốc này.

Căn cứ vào mục tiêu trên, trong chương này chúng tôi đề cập đến 2 vấn đề:

- Những nguyên tắc cơ bản sử dụng kháng sinh trong điều trị.
- Những nguyên tắc cơ bản sử dụng kháng sinh trong dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật.

1. NHỮNG NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ

Có 4 nguyên tắc sử dụng kháng sinh trong điều trị:

- (1). Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn
- (2). Phải biết lựa chọn kháng sinh hợp lý
- (3). Phải biết nguyên tắc phối hợp kháng sinh
- (4). Phải sử dụng kháng sinh đúng thời gian qui định

1.1. Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn

Các tác nhân gây bệnh cho người có thể là virus, vi khuẩn, nấm, sinh vật đơn bào hoặc ký sinh vật (giun, sán...). Các kháng sinh thông dụng chỉ có tác dụng với vi khuẩn, rất ít kháng sinh có tác dụng với virus, nấm gây bệnh, sinh vật đơn bào. Mỗi nhóm kháng sinh lại chỉ có tác dụng với một số loại vi khuẩn nhất định; do đó, trước khi quyết định sử dụng một loại kháng sinh nào đó cần phải làm qua các bước sau đây:

1.1.1. Thăm khám lâm sàng

Bao gồm việc đo nhiệt độ bệnh nhân, phỏng vấn và khám bệnh. Đây là bước quan trọng nhất và phải làm trong mọi trường hợp.

Vì sốt là dấu hiệu điển hình khi có nhiễm khuẩn nên việc đo nhiệt độ góp phần quan trọng để khẳng định nhiễm khuẩn. Sốt do vi khuẩn thường gây tăng thân nhiệt trên 39°C trong khi sốt do virus chỉ có nhiệt độ khoảng 38 - 38,5°C.

Những trường hợp ngoại lệ:

- Nhiễm khuẩn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bệnh nhân quá già yếu... có thể chỉ sốt nhẹ.
- Trái lại, nhiễm virus như bệnh quai bị, thủy đậu, sốt xuất huyết, bại liệt... có thể tăng thân nhiệt tới trên 39°C.

Thăm khám lâm sàng và phỏng vấn bệnh nhân giúp thầy thuốc dự đoán tác nhân gây bệnh qua đường thâm nhập của vi khuẩn, qua các dấu hiệu đặc trưng...

1.1.2. Các xét nghiệm lâm sàng thường quy

Bao gồm công thức máu, X quang và các chỉ số sinh hóa sẽ góp phần khẳng định chẩn đoán của thầy thuốc.

1.1.3. Tìm vi khuẩn gây bệnh

Đây là biện pháp chính xác nhất để tìm ra tác nhân gây bệnh nhưng không phải mọi trường hợp đều cần. Chỉ trong trường hợp nhiễm khuẩn rất nặng như nhiễm khuẩn máu, viêm màng não, thương hàn... khi mà thăm khám lâm sàng không tìm thấy dấu hiệu đặc trưng hoặc nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện, ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch không có sốt hay chỉ sốt nhẹ.

Việc phân lập vi khuẩn gây bệnh không phải ở đâu cũng làm được, lại phải mất thời gian và tốn kém nên mặc dầu chính xác nhưng chỉ xếp hàng thứ 2, sau thăm khám

lâm sàng. Nếu bệnh nhân từ tuyến dưới chuyển lên, đa phần đã sử dụng kháng sinh thì thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm thường qui là cơ bản. Trong trường hợp này, việc sử dụng kháng sinh phổ rộng và phối hợp kháng sinh để điều trị là hợp lý và cần thiết.

1.2. Phải biết lựa chọn kháng sinh hợp lý

Lựa chọn kháng sinh phụ thuộc 3 yếu tố:

- Vi khuẩn gây bệnh
- Vị trí nhiễm khuẩn
- Cơ địa bệnh nhân

1.2.1. Lựa chọn kháng sinh phải phù hợp với vi khuẩn gây bệnh

Bảng 12.1. Một số ví dụ về định hướng mầm bệnh theo vị trí nhiễm khuẩn

Vị trí nhiễm khuẩn	Loại vi khuẩn gây bệnh thường gặp
Viêm họng đỏ	<i>Streptococcus pyogenes</i> (nhóm A)
Viêm amydal	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , Kỵ khí
Viêm tai giữa cấp có chảy mủ ở trẻ em	<i>H.influenza</i> (+++), <i>S.pneumonie</i> (++) , <i>S.aureus</i> , <i>Enterobacteries</i>
Nhiễm khuẩn răng miệng	<i>Streptococcus</i> , <i>Actinomyces</i> , Kỵ khí
Nhiễm khuẩn hô hấp dưới mắc phải ở cộng đồng	<i>S.pneumonie</i> (50%), <i>H.influenzae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Klebsiella pneumonie</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella pneumophyla</i> , <i>Clamidia pneumonie</i> , <i>Moxarella catarralis</i>
Nhiễm khuẩn hô hấp dưới mắc phải ở bệnh viện	Vi khuẩn G(-): 60%-80%, chủ yếu: <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> ... - Nếu có đặt nội khí quản: <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Staphylococcus</i> .
Viêm bàng quang chưa có biến chứng	<i>E. coli</i> (80%), <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> .
Nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng mắc phải ở bệnh viện.	<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus indol</i> (+), <i>Citrobacter</i> , <i>Providencia</i>
Trúng cá, chốc lở, mụn mủ..	<i>Staphylococcus</i> (++) <i>Streptococcus pyogenes</i>

Từ bảng 12.1. chúng ta thấy, tùy theo vị trí nhiễm khuẩn, người thầy thuốc có thể dự đoán khả năng nhiễm loại vi khuẩn nào và căn cứ vào phổ kháng sinh mà lựa chọn cho thích hợp. Cần nhớ rằng phổ kháng sinh trong các tài liệu chỉ để tham khảo vì độ nhạy cảm của vi khuẩn tùy thuộc từng vùng; để sử dụng kháng sinh hợp lý phải biết độ nhạy cảm của kháng sinh tại địa phương cư trú.

Đánh giá độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh tốt nhất là dựa vào kháng sinh đồ; tuy nhiên, việc này không phải cơ sở điều trị nào cũng có thể làm được, hơn nữa nếu làm được thì kết quả phân lập vi khuẩn và làm kháng sinh đồ thường phải chờ nhiều ngày. Như vậy thăm khám lâm sàng để định hướng mầm bệnh và căn cứ vào độ nhạy cảm của vi khuẩn do các chương trình giám sát tính kháng thuốc Quốc gia (ở

Việt Nam là ASTS) hoặc do chính phòng xét nghiệm vi sinh của bệnh viện công bố là việc làm khả thi hơn cả trong điều trị khởi đầu, sau đó nếu có kết quả thì sẽ điều chỉnh lại nếu quá trình điều trị không đạt như mong muốn.

1.2.2. Lựa chọn kháng sinh theo vị trí nhiễm khuẩn

Muốn điều trị thành công, kháng sinh phải thấm được vào ổ nhiễm khuẩn, như vậy người thầy thuốc phải nắm vững các đặc tính dược động học của thuốc mới có thể chọn được kháng sinh thích hợp.

Bảng 12.2 trình bày khả năng thấm vào một số cơ quan và tổ chức của kháng sinh:

Bảng 12.2. Khả năng thấm ưu tiên của một số kháng sinh vào các cơ quan và tổ chức

Cơ quan, tổ chức	Kháng sinh
Mật	Ampicilin, tetracyclin, rifampicin, cefoperazon, ceftriaxon, nafcilin, erythromycin...
Tuyến tiền liệt	Erythromycin, cloramphenicol, co-trimoxazol, fluoroquinolon, C3G...
Xương - khớp	Lincomycin, clindamycin, rifampicin, fluoroquinolon, C1G, C2G, C3G...
Tiết niệu	Thiamphenicol, spectinomycin, tobramycin, fluoroquinolon...
Dịch não tủy	Penicilin G, cloramphenicol, rifampicin, co-trimoxazol, C3G...

Ghi chú: C1G, C2G, C3G là cephalosporin thế hệ 1,2 và 3.

Trong các tổ chức khó thấm, đáng lưu ý nhất là dịch não tủy do sự cản trở của hàng rào máu-não. Hàng rào này bình thường rất khó thấm thuốc; khả năng thấm sẽ được cải thiện hơn khi bị viêm. Bảng 12.3 cho biết cụ thể hơn về khả năng thấm của kháng sinh vào dịch não tủy.

Bảng 12.3. Khả năng thấm của kháng sinh vào dịch não tủy

* Đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy cả khi màng não không viêm: Co-trimoxazol, cloramphenicol, rifampicin, metronidazol
* Đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy chỉ khi màng não bị viêm: Penicilin G, nafcilin, piperacilin, ampicilin ± sulbactam, ticarcilin ± acid clavulanic, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, imipenem, meropenem, vancomycin, mezlocilin, aztreonam, ofloxacin, ciprofloxacin.
* Không đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy kể cả khi màng não bị viêm: Aminoglycozid, cefoperazon, clindamycin, C1G, C2G

Ghi chú: ± nghĩa là cả khi dùng đơn độc (-) hoặc khi dùng dạng phối hợp (+) với các chất kháng beta-lactamase.

Muốn đạt được hiệu quả điều trị thì kháng sinh phải có 2 đặc tính:

- Có hoạt lực cao với vi khuẩn gây bệnh.
- Thẩm thấu vào tổ chức nhiễm bệnh.

Tuy nhiên, không phải trường hợp nào cũng chọn được kháng sinh đạt được cả 2 đặc tính trên.

Ví dụ:

Trong điều trị viêm màng não do *P.aeruginosa*, các kháng sinh có tác dụng tốt lên vi khuẩn này như gentamicin, amikacin, colistin... lại không có khả năng thẩm thấu qua hàng rào máu- não, những trường hợp như vậy phải phối hợp thêm với kháng sinh thẩm thấu qua hàng rào máu – não hoặc tiêm kháng sinh vừa nêu thẳng vào ống sống (liều lượng nhỏ hơn rất nhiều so với tiêm bắp).

- Những trường hợp nhiễm khuẩn tiêu hóa nặng, đặc biệt ở người già yếu, trẻ nhỏ có nguy cơ mất nước cao hoặc người suy giảm miễn dịch có thể sử dụng kháng sinh đường uống loại ít hấp thu qua ruột. Nhược điểm của kháng sinh loại này là dễ gây loạn khuẩn ruột, nặng hơn có thể gây viêm ruột kết màng giả (nguy hiểm nhất khi dùng nhóm lincosamid), do đó không nên dùng kéo dài.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm nên tận dụng thuốc sát khuẩn sau khi đã làm sạch vết thương bằng phẫu thuật loại bỏ tổ chức hoại tử hoặc mổ dẫn lưu mủ và bôi các kháng sinh tại chỗ. Các dung dịch sát khuẩn da thường dùng là chlorhexidin, iod hữu cơ, bạc sulfadiazin... Các kháng sinh bôi tại chỗ thường gặp là colistin, framycetin, neomycin, polymycin-B...
- Với nhiễm khuẩn tai- mũi- họng, có thể dùng các dạng kháng sinh phun tại chỗ (aerosol) hoặc các thuốc sát khuẩn ở dạng súc miệng, dạng viên ngậm hoặc các loại dung dịch kháng sinh để nhỏ trực tiếp vào tai, mũi...

Ví dụ:

- Amphotericin, viên 10 mg dạng ngậm để điều trị viêm miệng do nấm candida.
- Dactarin (miconazol) dạng gel bôi vào chỗ loét ở miệng do nấm.
- Betadin 1% pha loãng gấp đôi với nước để súc miệng.
- Dung dịch chlorhexidin 0,1%, neomycin 0,5% để sát khuẩn tại chỗ.

Chú ý:

- Các kháng sinh nhỏ tai thường có độc tính cao, do đó trước khi nhỏ phải khám tai kỹ vì nếu thủng màng nhĩ thì có thể gây điếc.
- Không nên ngậm các dạng viên nén dùng cho đường uống vì tá dược không thích hợp để dẫn thuốc sâu xuống các lớp niêm mạc dưới; hơn nữa một số kháng sinh kích ứng mạnh có khả năng gây loét tại chỗ.
- Với nhiễm khuẩn âm đạo, ngoài việc sử dụng các kháng sinh toàn thân, dạng đặt tại chỗ có vai trò rất quan trọng vì với những nhiễm khuẩn nhẹ có thể chỉ cần dùng các dạng này là đủ. Trong trường hợp này cũng phải sử dụng các dạng bào chế dùng để đặt hoặc bơm, nhỏ..., không nên tùy tiện đưa vào âm đạo các dạng thuốc không sản xuất vì mục đích này vì hiệu quả kém và dễ gây loét.

- Với nhiễm khuẩn mắt, nên tận dụng kháng sinh nhỏ hoặc tra mắt, bôi vào mí mắt (chữa viêm mí mắt) và cũng chỉ được phép dùng các dạng sản xuất vì mục đích này. Cũng có thể đưa vào mắt qua đường niêm dưới kết mạc (subconjunctival) nhưng phải thực hiện tại bệnh viện với sự giúp đỡ của nhân viên y tế.

1.2.3. Lựa chọn kháng sinh theo cơ địa bệnh nhân

Những khác biệt về sinh lý ở trẻ nhỏ, người cao tuổi hoặc ở phụ nữ có thai ... đều có ảnh hưởng đến dược động học của kháng sinh. Những thay đổi bệnh lý như suy giảm miễn dịch, bệnh gan, thận nặng làm giảm rõ rệt chuyển hóa và bài xuất thuốc gây tăng một cách bất thường nồng độ kháng sinh có thể dẫn tới ngộ độc và tăng tác dụng phụ.

Các trạng thái bệnh lý khác như bệnh nhân bị bệnh nhược cơ, thiếu men G6PD... đều có thể làm nặng thêm các tai biến và tác dụng phụ của thuốc. Nếu bệnh nhân là phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú thì hậu quả của các tác dụng phụ có thể ảnh hưởng cả đến thai nhi hoặc đứa con.

Kháng sinh là một trong những nhóm thuốc có nguy cơ gây dị ứng rất cao, do đó các bệnh nhân có cơ địa dị ứng là những người cần đặc biệt lưu ý.

Vì những lý do vừa nêu, việc lựa chọn kháng sinh theo cá thể người bệnh cũng là một vấn đề rất quan trọng của nguyên tắc sử dụng kháng sinh. Sau đây chúng tôi sẽ trình bày về sử dụng kháng sinh cho một số đối tượng đặc biệt.

Kháng sinh với trẻ em

Các kháng sinh phải chống chỉ định với trẻ em không nhiều nhưng hầu hết đều phải hiệu chỉnh lại liều theo lứa tuổi.

Nhóm kháng sinh cần lưu ý nhất khi sử dụng cho trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh là aminosid (gentamicin, amikacin...), glycopeptid (vancomycin), polypeptid (colistin) vì đây là những kháng sinh có khả năng phân bố nhiều trong pha nước nên khuếch tán rất rộng ở các lứa tuổi này.

Bảng 12.4 trình bày về chỉ định và chống chỉ định của một số kháng sinh thông dụng cho nhi khoa.

Kháng sinh với người cao tuổi

Nói chung, việc sử dụng kháng sinh cho người cao tuổi không khác nhiều với đối tượng bình thường, *trừ một số điểm cần lưu ý sau:*

- Do sự suy giảm chức năng gan - thận nên sự chuyển hóa và bài xuất thuốc đều yếu hơn bình thường, do đó cần phải hiệu chỉnh lại liều của những kháng sinh bị chuyển hóa nhiều qua gan hoặc bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính.
- Do tỷ lệ dị ứng với kháng sinh cao hơn bình thường (người trên 65 tuổi có tỷ lệ dị ứng với kháng sinh nhóm beta - lactamin tới 20%), do đó cần hết sức thận trọng khi sử dụng kháng sinh, nhất là dùng qua đường tiêm.

- Do bị nhiều bệnh nên thường phải dùng cùng một lúc nhiều thuốc, do đó khả năng gặp tương tác thuốc cao hơn bình thường, vì vậy phải thận trọng để tránh các tương tác gây tăng độc tính hoặc tác dụng phụ.

Bảng 12.4. Sử dụng kháng sinh cho trẻ em ở các lứa tuổi

Kháng sinh	Trẻ đẻ non	Sơ sinh	1 tháng - 3 tuổi	Trên 3 tuổi
Aminosid	+	+	+	+
Beta-lactamin	+	+	+	+
Oxacilin và dẫn chất	0	0	+	+
Colistin	+	+	+	+
Co-trimoxazol	0	0	+	+
Cyclin	0	0	0	cho > 8 tuổi
Lincosamid	0	0	+	+
Macrolid	+	+	+	+
Phenicol	0	—	—	+
Quinolon	0	0	0	cho > 15 tuổi
Rifampicin	+	+	+	+
INH	+	+	+	+
Vancomycin	+	+	+	+

Ghi chú: + được dùng 0 không được dùng

Ví dụ:

- Furosemid dùng đồng thời với các kháng sinh nhóm aminosid sẽ tăng nguy cơ gây suy thận hoặc điếc.
- Các kháng sinh nhóm macrolid làm tăng nồng độ của nifedipin trong máu, dẫn đến nguy cơ quá liều thuốc chống tăng huyết áp.

Kháng sinh với phụ nữ có thai

Nói chung, không có chống chỉ định tuyệt đối đối với phụ nữ có thai. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng đe dọa đến tính mạng thì việc cân nhắc luôn ưu tiên cho người mẹ. *Ví dụ:* Trong điều trị lao, rifampicin vẫn có thể sử dụng với sự giám sát chặt chẽ chức năng gan khi cần thiết.

Tuy nhiên, các kháng sinh có độc tính cao nhưng có thể dễ dàng thay thế bằng kháng sinh khác thì nên tránh tuyệt đối; thí dụ cloramphenicol, tetracyclin, co-trimoxazol...

Kháng sinh với bệnh nhân suy thận

Những kháng sinh có độc tính cao với thận là những kháng sinh chưa bị chuyển hoá khi qua gan hoặc chỉ bị chuyển hoá với tỷ lệ nhỏ.

Khả năng gây độc với thận của một số kháng sinh được trình bày ở bảng 12.6.

Bảng 12.5. Sử dụng kháng sinh ở phụ nữ có thai

Kháng sinh	3 tháng đầu	3 tháng giữa	3 tháng cuối
Aminosid	0	0	0
Penicillin G	+	+	+
Pen.M	+	+	0
Pen.A	+	+	+
Cephalosporin	+	+	+
Co-trimoxazol	0	0	0
Cyclin	0	0	0
Phenicol	0	0	0
Lincosamid	0	0	0
Macrolid	+	+	+
Quinolon	0	0	0
Vancomycin	+	+	+
Rifampicin	0	0	0
Ethambutol	+	+	+
Isoniazid	+	+	+
Pyrazinamid	0	0	0
Colistin	+	+	+

Ghi chú: (0) không được dùng, (+) được dùng
(Theo Mouton Y. 1994)

Bảng 12.6. Mức độ độc với thận của một số kháng sinh

Kháng sinh	Mức độ độc với thận
Aminosid	++
Beta-lactamin	0
Cyclin thế hệ I	+
Cyclin thế hệ II	0
Phenicol	0
Sulfamid	+
Colistin	++
Acid fusidic	0
Fosfomycin	0
Vancomycin	++
5-nitro imidazol	0
Cephaloridin*	++

Ghi chú: (0) không gặp hoặc chưa có báo cáo

(+) độc (++) rất độc

(*) chất này hiện nay đã rút khỏi thị trường vì độc tính quá cao trên thận, đặc biệt khi phối hợp với các aminosid.

Để giảm độc tính của kháng sinh với trường hợp bệnh nhân suy thận, nên chọn các kháng sinh chuyển hóa chủ yếu qua gan; nếu không thực hiện được mà phải sử dụng kháng sinh độc với thận thì phải hiệu chỉnh lại liều kháng sinh (xem chương "Dược động học - các thông số sử dụng trong lâm sàng").

Một điều cần lưu ý nữa khi cho bệnh nhân suy thận dùng kháng sinh có natri trong thành phần thì cần tính lượng ion natri có trong chế phẩm để hạn chế lượng natri đưa vào hàng ngày.

Ví dụ: Trong 1.000.000 UI benzylpenicilin Na có chứa 48 mg natri ~ 2,1 mEq Na⁺, cần phải tính đến lượng Na⁺ này để giảm lượng đưa vào hàng ngày.

Kháng sinh với bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Những kháng sinh chuyển hoá qua gan > 70% là những kháng sinh có độc tính cao với cơ quan này (bảng 12.7).

Bảng 12.7. Những kháng sinh bị chuyển hóa ở gan > 70%

Fusidic acid	Clindamycin	Rifampicin
Amphotericin	Pefloxacin	Synergistin
Griseofulvin	Acid nalidixic	Clortetracyclin
Ketoconazol	Acid oxolanic	Metronidazol
Cloramphenicol	Rosoxacin	

Bảng 12.8. Những kháng sinh ít bị chuyển hóa ở gan

Các aminosid	Các cephalosporin, trừ:
Các tetracyclin	Cephalothin, cefotaxim
Các penicilin	Một số quinolon :
Thiamphenicol	Acid pipemidic
Fosfomycin	Ofloxacin
Vancomycin	Norfloxacin

Gan là cơ quan chuyển hóa thuốc quan trọng nhất của cơ thể. Sự suy giảm chức năng gan kéo theo những thay đổi các thông số dược động học của kháng sinh như:

- *Tăng sinh khả dụng* của một số kháng sinh dùng theo đường uống dẫn đến tăng nồng độ kháng sinh trong máu. Điều này thể hiện rõ ở những kháng sinh chịu ảnh hưởng mạnh của vòng tuần hoàn đầu (1st-pass) như các penicilin nhóm A, các fluoroquinolon, ketoconazol... và các kháng sinh bị chuyển hóa qua gan mạnh (> 70%) (bảng 12.7).
- *Kéo dài thời gian bán thải ($t_{1/2}$) của thuốc:* Tốc độ chuyển hóa thuốc ở gan giảm do hệ enzym chuyển hóa thuốc ở gan bị tổn thương; đồng thời do chức năng gan giảm nên quá trình sản xuất và bài tiết mật cũng bị chậm lại dẫn tới thời gian tuần hoàn của dạng thuốc còn hoạt tính trong máu kéo dài hơn bình

thường. Hậu quả của quá trình này làm cho thời gian tác dụng của kháng sinh kéo dài hơn và độc tính cũng tăng theo. Trong trường hợp này để bảo đảm an toàn cho điều trị, nên thay bằng các kháng sinh cùng nhóm nhưng ít chịu ảnh hưởng của sự thay đổi chức năng gan tức là các chất ít bị chuyển hóa ở gan (bảng 12.8).

Ví dụ:

Trong số các fluoroquinolon thì pefloxacin bị chuyển hóa mạnh khi qua gan còn ofloxacin lại chỉ bị chuyển hóa khoảng 5 - 10%; ở bệnh nhân xơ gan, $t_{1/2}$ của pefloxacin tăng hơn bình thường 3 - 5 lần trong khi đó chỉ số này không thay đổi ở ofloxacin.

Trong trường hợp không có kháng sinh cùng nhóm đáp ứng điều kiện này thì có thể chọn một kháng sinh có phổ tương đương nhưng ít bị chuyển hóa khi qua gan (bảng 12.8)

Kháng sinh với người có cơ địa dị ứng

Dị ứng với kháng sinh rất đa dạng. Bảng 12.9 trình bày một số biểu hiện dị ứng thường gặp với kháng sinh.

Bảng 12.9. Một số biểu hiện dị ứng với kháng sinh

Biểu hiện	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sốc quá mẫn	+++	+	+	+		+		+			+
Ban đỏ, phù Quinck	+++	+	+	+	+	+		+	+	+	
Mẫn cảm với ánh sáng				+++				+		+++	+
Dị ứng, miễn dịch tế bào	+++	+++				+++	+++		+		+
Sốt	+++	+++	+	+	+				+		+
Bệnh thận	+						+				+

Ghi chú: + ít gặp

+++ thường gặp

1. Các penicillin

4. Cyclin

7. Rifampicin

10. Quinolon

2. Các cephalosporin

5. Macrolid

8. Lincosamid

11. Sulfamid

3. Aminosid

6. Phenicol

9. Vancomycin

Dị ứng thực sự với kháng sinh rất ít. Đa phần dị ứng liên quan đến độ tinh khiết của kháng sinh, vì vậy các kháng sinh có nguồn gốc tổng hợp và bán tổng hợp ít gặp dị ứng hơn các sản phẩm chiết xuất từ môi trường nuôi cấy vi sinh vật.

Có nhiều khả năng gặp dị ứng chéo giữa các nhóm kháng sinh có cấu trúc hóa học tương tự. *Ví dụ:* tỷ lệ dị ứng chéo giữa penicilin và cephalosporin từ 5 đến 15%; do đó nếu đã gặp dị ứng với một kháng sinh nào đó thì tốt nhất nên thay bằng một kháng sinh khác họ, còn nếu vẫn phải dùng thì phải có biện pháp giám sát chặt chẽ để xử lý tai biến kịp thời nếu xảy ra.

1.3. Phối hợp kháng sinh phải hợp lý

Mục đích phối hợp kháng sinh là:

1.3.1. Tăng tác dụng lên các chủng để kháng mạnh

Trường hợp này được sử dụng cho điều trị nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện hoặc những trường hợp bệnh đã chuyển thành mạn tính do điều trị nhiều lần không khỏi.

Ví dụ:

- Phối hợp oxacillin với gentamicin trong điều trị *S.aureus* đã giảm nhạy cảm với Pen.M.
- Phối hợp amikacin với ciprofloxacin trong điều trị *P.aeruginosa* đã kháng với gentamicin.
- Phối hợp Pen.A với các chất ức chế men beta-lactamase (acid clavulanic, sulbactam, tazobactam...) để khôi phục lại phổ của các kháng sinh lên các chủng vi khuẩn đề kháng tiết beta-lactamase.

1.3.2. Giảm khả năng kháng thuốc hoặc tránh tạo những chủng vi khuẩn đề kháng

Phối hợp kháng sinh với mục đích này thường được áp dụng khi điều trị các nhiễm khuẩn kéo dài.

Ví dụ:

Phối hợp kháng sinh trong điều trị lao, viêm màng trong tim, viêm xương...

1.3.3. Nới rộng phổ tác dụng của kháng sinh

- *Nới rộng lên vi khuẩn kỵ khí:* Đa số các kháng sinh thông dụng không có tác dụng hoặc tác dụng yếu lên các vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt là các chủng kỵ khí G (-) như *B. fragilis*, do đó việc phối hợp kháng sinh chủ yếu để diệt vi khuẩn kỵ khí với các nhiễm khuẩn có nguy cơ nhiễm kỵ khí cao. *Ví dụ:* Phối hợp metronidazol với các kháng sinh khác trong các nhiễm khuẩn vùng bụng, vùng chậu vì metronidazol là thuốc diệt vi khuẩn kỵ khí mạnh thuộc nhóm 5 nitro-imidazol.
- Ngoài mục đích trên, việc nới rộng phổ thường không cần thiết vì:
 - + Đã có nhiều loại kháng sinh phổ rộng và các dạng chế phẩm phối hợp sẵn.
 - + Nếu tự ý phối hợp có thể gặp những tương tác bất lợi do không nắm vững cơ chế tác dụng. *Ví dụ:* Phối hợp erythromycin với lincomycin, erythromycin với cloramphenicol hoặc streptomycin với tetracyclin đều dẫn tới giảm tác dụng kháng khuẩn.
 - + Khi phối hợp các kháng sinh tiêm, xu hướng chung hay trộn lẫn thuốc trong cùng một bơm tiêm, dễ dẫn tới tương kỵ. *Ví dụ:* Trộn lẫn Penicilin G hoặc ampicilin với gentamicin; trộn lẫn lincomycin với gentamicin đều gây tương kỵ.

1.3.4. Những trường hợp phối hợp cần tránh

Phối hợp cần tránh được coi là chống chỉ định. Trong trường hợp bắt buộc phải phối hợp thì phải có các biện pháp theo dõi chặt chẽ để xử lý tai biến kịp thời.

Bảng 12.10. Những tương tác bất lợi khi phối hợp kháng sinh

Kháng sinh (A)	Thuốc phối hợp (B)	Hậu quả
Aminosid	Amphotericin B	Tăng độc tính trên thận
	Cephalothin	"
	Cephaloridin	"
	Cyclosporin	"
	Vancomycin	"
	Thuốc chống đông máu	Tăng thời gian prothrombin
	Ether & thuốc mềm cơ cura	Ngạt hoặc liệt hô hấp
	Các NSAID	Tăng độc tính trên thận
	Furosemid, etacrinic acid	Tăng độc tính trên tai
	Các aminosid khác	Tăng độc tính trên tai và thận
Cephaloridin	Furosemid	Tăng độc tính trên thận
Các penicilin Pen.A	Các chất chẹn beta Allopurinol	Tăng nguy cơ choáng phản vệ Tăng tỷ lệ dị ứng da
Macrolid (trừ spiramycin)	Ergotamin và dẫn chất Astemizol, terfenadin Thuốc tránh thai Theophylin Thuốc chống đông máu AVK Thuốc chống động kinh Thuốc chống loạn nhịp	Hoại tử chi Loạn nhịp thất, xoắn đỉnh Viêm gan, ứ mật Co giật, ngạt (quá liều B) Chảy máu (quá liều B) Co giật (quá liều B) Loạn nhịp → tử vong
Erythromycin Lactobionat (I.V)		
Cloramphenicol	Muối sắt, vit.B ₁₂ Paracetamol Sulfonamid	Giảm tác dụng tạo máu của B Thận trọng với trẻ em (↑ A) Tăng độc tính trên hệ tạo máu
Lincosamid	Thuốc mềm cơ cura Theophylin	Dễ ngạt hoặc liệt hô hấp Ngạt, co giật (↑ B)
Fluoroquinolon : (trừ ofloxacin và các chất ít chuyển hoá qua gan)	Cimetidin Theophylin Warfarin	B làm tăng nồng độ A A làm tăng nồng độ B A làm tăng nồng độ B
Tetracyclin Doxycyclin	Retinoid (tác dụng toàn thân) Digoxin	Nguy cơ tăng áp lực sọ não Tăng nồng độ digoxin
Rifampicin	Các chất chẹn beta Thuốc tránh thai dạng uống Warfarin	A làm giảm tác dụng của B A làm giảm tác dụng của B A làm giảm tác dụng của B
Kháng sinh nói chung	Kim loại đa hóa trị (Al, Mg...) Glucocorticoid	B làm giảm hấp thu A Bội nhiễm nấm khi dùng kéo dài

1.4. Phải sử dụng kháng sinh đúng thời gian qui định

Không có qui định cụ thể về độ dài của đợt điều trị với mọi loại nhiễm khuẩn nhưng *nguyên tắc chung* là:

Sử dụng kháng sinh đến khi hết vi khuẩn trong cơ thể + 2-3 ngày ở người bình thường và + 5-7 ngày ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Thực tế ít khi có điều kiện cấy vi khuẩn sau khi điều trị, do đó coi là hết vi khuẩn khi bệnh nhân giảm sốt, trạng thái cơ thể cải thiện: ăn ngủ tốt hơn, tỉnh táo...

Với nhiễm khuẩn nhẹ, đợt điều trị thường kéo dài khoảng 7 đến 10 ngày, nhưng với nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn ở những tổ chức mà kháng sinh khó thâm nhập (màng tim, màng não, xương...) thì đợt điều trị kéo dài hơn; riêng với bệnh lao, phác đồ ngắn ngày cũng phải kéo dài tới 8 tháng.

Ngày nay, với sự xuất hiện nhiều kháng sinh hoặc các dạng chế phẩm có thời gian bán thải kéo dài đã cho phép giảm được đáng kể số lần dùng thuốc trong đợt điều trị, làm dễ dàng hơn cho việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Ví dụ:

- Dùng doxycyclin trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp do *Rickettsia*, *Mycoplasma* và các vi khuẩn nội bào khác chỉ cần một đợt điều trị kéo dài 3 ngày trong khi nếu dùng các tetracyclin cổ điển phải mất ít nhất 7- 10 ngày.
- Dùng ceftriaxon để điều trị bệnh thương hàn, liều 1- 2 g/lần, đợt 5 ngày thay cho dùng cloramphenicol 30 - 50 mg/kg mỗi ngày, kéo dài 14 ngày.

Điều trị "chớp nhoáng"

Để điều trị một số dạng nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục chưa có biến chứng như viêm bàng quang, niệu đạo, lậu... có thể sử dụng các kháng sinh thải mạnh qua nước tiểu ở dạng còn hoạt tính như pefloxacin, spectinomycin (trobicin) một liều duy nhất là đủ làm sạch ổ nhiễm khuẩn.

Cần phân biệt "điều trị chớp nhoáng" (traitements-minute) với kiểu điều trị một liều duy nhất (administrations-minute): loại thứ nhất chỉ cần sử dụng kháng sinh có thời gian tác dụng ngắn nhưng có hoạt tính cao khi thải trừ qua đường tiết niệu, còn loại thứ hai dùng các kháng sinh có thời gian bán thải dài, có khả năng tập trung với nồng độ cao tại nơi nhiễm khuẩn. Trường hợp thứ 2, thực chất tuy thuốc chỉ dùng một liều duy nhất nhưng nồng độ thuốc giữ được rất lâu trong cơ thể, có khi tới vài ngày hoặc nhiều tuần lễ.

Ví dụ:

- Điều trị "chớp nhoáng": điều trị lậu với 1 liều duy nhất 2g spectinomycin (trobicin).
- Điều trị một liều duy nhất: dùng benzathin-Pen.G (penicillin "chậm"), 1 mũi duy nhất 1.200.000 UI trong đợt thấp khớp cấp để ngăn ngừa viêm màng tim.

2. NHỮNG NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG NHIỄM KHUẨN TRONG PHẪU THUẬT

Sử dụng kháng sinh trong trường hợp này nhằm ngăn chặn quá trình nhiễm khuẩn có thể xảy ra cho người bệnh sau phẫu thuật. Trong điều kiện của nước ta hiện nay, việc sử dụng kháng sinh dự phòng khi phẫu thuật là bắt buộc vì điều kiện vệ sinh môi trường kém, khả năng vô trùng của phòng mổ và tiệt trùng dụng cụ, bông, gạc, áo quần... không phải lúc nào cũng bảo đảm; vì lý do đó ngay cả với các loại phẫu thuật được xếp vào loại " phẫu thuật sạch" như phẫu thuật tim, phẫu thuật thần kinh, phẫu thuật chỉnh hình, mổ đẻ qua đường bụng... thì nguy cơ nhiễm khuẩn vẫn rất cao và việc sử dụng kháng sinh vẫn cần thiết. Tuy nhiên, trên thực tế do thời điểm đưa thuốc không đúng, lựa chọn kháng sinh không thích hợp nên các thầy thuốc sử dụng kháng sinh hiện nay theo phác đồ điều trị chứ không phải dự phòng:

- Đưa kháng sinh sau mổ, khi quá trình nhiễm khuẩn đã xảy ra.
- Chưa coi trọng việc lựa chọn kháng sinh theo loại phẫu thuật nên hiệu quả thất thường.
- Dùng kháng sinh kéo dài theo nguyên tắc điều trị (7 - 10 ngày).

Vì những lý do trên, phần hướng dẫn sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật là một phần không thể thiếu được trong các nguyên tắc sử dụng kháng sinh hợp lý, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị và giảm chi phí không cần thiết về kháng sinh trong các bệnh viện hiện nay.

Có 3 nguyên tắc cần nắm vững khi sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật:

(1). Thời điểm đưa thuốc phải đúng

- Nhất thiết phải đưa kháng sinh trước lúc rạch da nhưng không tiêm sớm hơn 2 giờ so với thời điểm mổ.

(2). Chọn kháng sinh phải đúng

- Nên chọn loại phổ đủ rộng, có tác dụng được lên hầu hết tác nhân gây bệnh hay gặp nhất trong loại phẫu thuật đó.
- Thời gian bán thải không quá ngắn để có thể giảm được số lần đưa thuốc.
- Phải thấm tốt vào tổ chức cần phẫu thuật.

(3). Độ dài của đợt điều trị phải đúng

- Không kéo dài quá 24 giờ sau mổ .
- Trong đa số trường hợp, chỉ cần 1 đến 2 liều là đủ.

2.1. Thời điểm đưa thuốc phải đúng

Thời điểm đưa thuốc liên quan chặt chẽ đến đường đưa thuốc: có thể đưa thuốc theo đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, đặt trực tràng hoặc uống nhưng *đường tĩnh mạch* được khuyến khích hơn cả. Tuy nhiên dù đưa bằng đường nào cũng

"Nhất thiết phải đưa kháng sinh trước lúc rạch dao nhưng không tiêm sớm hơn 2 giờ so với thời điểm mổ".

Để đạt được điều này, thời điểm đưa thuốc tùy thuộc đường dùng.

2.1.1. Tiêm tĩnh mạch

Tốt nhất là đưa thuốc sau khởi mê, đặc biệt trong phẫu thuật tim - mạch; tuy nhiên cũng có thể đưa trước thời điểm mổ khoảng 1/2 giờ đến 1 giờ nếu là loại kháng sinh phải truyền tĩnh mạch quãng ngắn (metronidazol, aminozid...).

2.1.2. Tiêm bắp

Để thực hiện, tương đối an toàn nhưng có nhược điểm là mức thuốc trong máu sau khi tiêm bắp thường chỉ bằng 1/3 đến 1/2 so với tiêm tĩnh mạch và thời điểm thuốc có tác dụng chậm hơn (bảng 12.11). Nếu đưa bằng đường này, nên tiêm trước khi phẫu thuật từ 1/2 giờ đến 1 giờ.

Bảng 12.11. Sự giao động nồng độ cefazolin trong huyết thanh theo đường đưa thuốc

C (µg/ml)	5 min.	15 min.	30 min.	1 h	2 h	4 h
Tiêm bắp (1g)	-	-	60,1	63,8	54,3	29,3
Tiêm tĩnh mạch (1g)	188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Chú ý : Với phẫu thuật mổ đẻ, kháng sinh chỉ nên tiêm sau khi đã cắt dây rốn.

2.1.3. Đường trực tràng

Có thể sử dụng đặt trực tràng metronidazol cho các phẫu thuật vùng chậu và vùng bụng (đại tràng, trực tràng, tử cung...). Trong điều kiện nước ta, dạng thuốc đạn (suppositorium) không phổ biến, lại bảo quản khó nên đường này ít sử dụng.

Nếu đặt trực tràng, *thời điểm đặt thuốc phải trước lúc mổ 2 giờ.*

2.1.4. Đường uống

Chỉ nên dùng kháng sinh đường uống trong các trường hợp mổ phiên để sát khuẩn ruột chuẩn bị cho phẫu thuật đường tiêu hóa. Kháng sinh được uống vào ngày hôm trước. Trong trường hợp này, nên chọn các kháng sinh ít hấp thu như neomycin. Chỉ nên coi liệu pháp kháng sinh này là hỗ trợ và vẫn nên dùng kháng sinh tiêm ngay trước khi mổ để bảo đảm nồng độ kháng sinh trong máu cao nhất lúc rạch dao.

Các kháng sinh nhóm fluoroquinolon có sinh khả dụng tốt ($F > 80\%$), có thể thích hợp cho việc thay thế kháng sinh tiêm trong phẫu thuật tiết niệu nhưng cho đến thời điểm hiện nay vẫn chưa có ý kiến thống nhất về vấn đề này vì các nhà điều trị lo ngại khả năng dùng lan tràn có thể dẫn đến nguy cơ kháng thuốc.

Tóm lại: *Đưa kháng sinh trước khi mổ là bắt buộc.*

Dù chọn đường đưa thuốc nào thì nguyên tắc chung vẫn là *bảo đảm kháng sinh có nồng độ cao nhất lúc rạch dao.* Nếu làm được như vậy, hiệu quả kháng sinh sẽ phát

huy tối đa vào lúc khả năng thâm nhập vào cơ thể của vi khuẩn cao nhất, ngăn chặn kịp thời không cho vi khuẩn kịp đến những tổ chức xa vết mổ (tỷ lệ nhiễm khuẩn các vùng xa vết mổ cao gấp 4 - 5 lần tại vết mổ, hay gấp nhất là nhiễm khuẩn thận, phổi).

Nên nhớ rằng, nếu đưa kháng sinh chậm hơn 3 giờ sau khi mổ thì hiệu quả dự phòng không còn nữa, lúc này việc sử dụng kháng sinh phải theo nguyên tắc điều trị nghĩa là phải dùng liều cao, kéo dài, gây tốn kém và hại cho sức khỏe bệnh nhân.

Chú ý:

- Không được đổ kháng sinh trực tiếp vào vết mổ; làm như vậy có thể gây loét do tác dụng kích ứng của thuốc và làm chậm quá trình lên sẹo của vết mổ.
- Ưu tiên dùng kháng sinh tại chỗ chỉ trong phẫu thuật mắt vì kháng sinh toàn thân rất ít thấm qua dịch nhãn cầu. Trong trường hợp này, phải sử dụng các dạng bào chế dành để nhỏ mắt.

2.2. Chọn kháng sinh phải đúng

- Nên chọn loại phổ đủ rộng, có tác dụng được lên hầu hết tác nhân gây bệnh hay gặp nhất trong loại phẫu thuật đó.
- Thời gian bán thải không quá ngắn để có thể giảm được số lần đưa thuốc.
- Phải thấm tốt vào tổ chức cần phẫu thuật.

2.2.1. Về phổ tác dụng của kháng sinh

Mỗi loại phẫu thuật có một hình ảnh vi khuẩn khác nhau. Nên chọn loại phổ đủ rộng, có tác dụng được lên hầu hết tác nhân gây bệnh hay gặp nhất trong loại phẫu thuật đó (bảng 12.12).

Bảng 12.12. Một số ví dụ về lựa chọn kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật

Loại phẫu thuật	Vi khuẩn có thể gặp	Kháng sinh có thể chọn (Liều 1 lần)
Tai - mũi - họng	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> Kỵ khí ở miệng	+ C1G hoặc C2G 1 g
Tim - mạch	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> <i>E.coli</i> và trực khuẩn ruột G (-) khác, <i>Corynebacterium</i>	+ C1G hoặc C2G 1 g hoặc: + Vancomycin 1g
Chỉnh hình	<i>S.aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	+ C1G, C2G 1 g hoặc: + Vancomycin 1 g.
Túi mật, Ống mật	- <i>S.aureus</i> , <i>E.coli</i> và trực khuẩn ruột G(-) khác, Cầu khuẩn ruột, <i>Clostridia</i> - Kỵ khí (nếu có tắc mật)	+ C1G hoặc C2G 1 g

Bảng 12.12 (tiếp)

Loại phẫu thuật	Vi khuẩn có thể gặp	Kháng sinh có thể chọn (Liều 1 lần)
Đại tràng - Trực tràng	<i>E.coli</i> và trực khuẩn ruột G(-) khác Cầu khuẩn ruột Kỵ khí, đặc biệt là <i>B.fragilis</i>	+ Uống vào ngày hôm trước: Neomycin + erythromycin * + Tiêm trước khi phẫu thuật: Cefoxitin (1g) hoặc cefotetan 1 g hoặc phối hợp: C1G 1g + metronidazol 0,5g
Ruột thừa chưa vỡ	<i>E.coli</i> và trực khuẩn ruột G (-), Kỵ khí, cầu khuẩn ruột	+ Metronidazol 500 mg hoặc: + Cefoxitin (1 - 2 g) Một liều duy nhất
Sản - phụ khoa	<i>E. coli</i> và trực khuẩn G (-) khác, cầu khuẩn ruột, Kỵ khí, Liên cầu nhóm B	+ C1G hoặc C2G 1 g hoặc: Metronidazol 500 mg

Ghi chú:

- C1G, C2G, C3G: Ký hiệu của cephalosporin thế hệ 1,2,3.

(*) Trong phẫu thuật đại tràng - trực tràng, nếu dự kiến mổ vào lúc 8 giờ sáng thì chiều ngày hôm trước, sau khi rửa ruột, kháng sinh sẽ được uống vào lúc 1 giờ, 2 giờ và 11 giờ đêm, mỗi loại trong bảng uống 1 gam.

Từ bảng 12.12, chúng ta nhận thấy:

- Ưu tiên trong dự phòng phẫu thuật là các cephalosporin thế hệ một hoặc hai (C1G, C2G). Các cephalosporin thường dùng nhất là cefazolin, cefotetan, cefoxitin. Hai chất sau tác động tốt với vi khuẩn kỵ khí.
- Không thấy khuyến cáo dùng cephalosporin thế hệ ba (C3G), lý do là:
 - + Tác nhân gây bệnh phổ biến trong mọi loại phẫu thuật là tụ cầu (*S. aureus*) và/hoặc *E. coli*. Với các loại vi khuẩn này, chỉ cần C1G hoặc C2G là đủ. C3G có phổ rất rộng trên vi khuẩn G (-), không chỉ lên *E.coli* mà còn nhiều vi khuẩn G (-) khác như *Klebsiella*, *Proteus* indol (+)... do đó không cần thiết.
 - + Cephalosporin thế hệ ba là nhóm kháng sinh quý được dùng nhiều cho nhiễm khuẩn mạc phải ở bệnh viện, nếu sử dụng cho dự phòng sẽ dễ tạo khả năng kháng và làm mất đi “một vũ khí quý báu” cho điều trị khi mắc phải các nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng (nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não...).
- Khi bệnh nhân có dị ứng với kháng sinh betalactamin thì kháng sinh được thay thế là cặp gentamicin 1,5 mg/kg + clindamycin 600 mg. Như vậy cặp phối hợp này chỉ là lựa chọn hàng 2, không phải là lựa chọn ưu tiên. Trong bảng lấy ví dụ về gentamicin nhưng trong những trường hợp khác có thể dùng một trong những kháng sinh khác thuộc nhóm aminozid tùy tình hình thực tế về độ kháng thuốc và kháng sinh có sẵn tại cơ sở. Ở nước ta hay dùng lincomycin nhưng kháng sinh này yếu hơn clindamycin, đặc biệt trên vi khuẩn kỵ khí, do đó nên dùng clindamycin như phác đồ ở nhiều nước khuyến cáo.

Các kháng sinh trong bảng chỉ là những ví dụ thường quy. Tùy từng loại phẫu thuật, danh mục lựa chọn kháng sinh phong phú hơn nhiều, đặc biệt còn phải cân nhắc đến các nguy cơ nhiễm khuẩn cụ thể cho từng trường hợp, ví dụ nếu nguy cơ nhiễm kỵ khí cao thì bổ sung metronidazol, nguy cơ nhiễm trực khuẩn mủ xanh (*P. aeruginosa*) thì phải thêm các kháng sinh đặc hiệu với vi khuẩn này như nhóm fluoroquinolon, ceftazidim... Về lựa chọn kháng sinh cho phẫu thuật có thể tham khảo các bài giảng cho mỗi chuyên ngành ngoại khoa về lĩnh vực này.

2.2.2. Về độ dài tác dụng của kháng sinh

Nên chọn loại có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) không quá ngắn để có thể giảm được số lần đưa thuốc. Tiêu chuẩn này rất quan trọng với các loại phẫu thuật kéo dài.

Ví dụ:

Trong các loại cephalosporin thế hệ 1 (C1G) thì cefazolin có $t_{1/2}$ dài hơn hẳn cephalothin, do đó khoảng cách đưa thuốc có thể từ 8 - 12 giờ / lần, thậm chí với các loại phẫu thuật ngắn và khả năng nhiễm không cao thì chỉ cần đưa một liều duy nhất. Nếu dùng cephalothin thì phải lặp lại sau 6 giờ / lần.

Cũng vì lý do này nên penicilin G hoặc ampicilin ít được dùng cho mục đích dự phòng phẫu thuật vì thời gian bán thải quá ngắn (< 1 giờ).

2.2.3. Về khả năng khuếch tán vào tổ chức cần phẫu thuật

Kháng sinh phải thấm tốt vào tổ chức cần phẫu thuật. Đặc tính này rất quan trọng khi tiến hành phẫu thuật tại các tổ chức mà kháng sinh khó thấm như tuyến tiền liệt, xương, mắt...

Ví dụ :

- Phẫu thuật tuyến tiền liệt không nên chọn kháng sinh nhóm aminosid mà nên chọn nhóm fluoroquinolon, macrolid hoặc co-trimoxazol .
- Phẫu thuật xương-khớp hoặc lắp bộ phận giả (chân, tay, khớp...) thì nên chọn C1G, C2G, lincosamid, fluoroquinolon...
- Trong phẫu thuật mắt, khả năng khuếch tán của kháng sinh vào dịch nhãn cầu rất khó khăn, do đó việc dùng các loại kháng sinh nhỏ tại chỗ hoặc tiêm cạnh nhãn cầu sẽ cho hiệu quả chắc chắn hơn.

2.3. Độ dài của đợt điều trị phải đúng

- Không kéo dài quá 24 giờ sau mổ .
- Trong đa số trường hợp, chỉ cần 1 đến 2 liều là đủ.

Về nguyên tắc, chỉ sử dụng kháng sinh đến khi hết nguy cơ thâm nhập của vi khuẩn gây bệnh. Vì liều đầu tiên được dùng lúc khởi mê nên sau khi mổ xong chỉ cần dùng tiếp 1 - 2 liều nữa là đủ. Không nên dùng kháng sinh kéo dài sau mổ vì sẽ làm bệnh nhân mệt mỏi, kém ăn, do đó lâu phục hồi và còn gây tổn kém về tài chính.

Số lần dùng thuốc tùy thuộc vào loại phẫu thuật, độ dài của cuộc mổ, $t_{1/2}$ của kháng sinh chọn.

– *Loại phẫu thuật:*

Các loại phẫu thuật thông thường chỉ cần dùng không quá 24 giờ sau mổ. Riêng phẫu thuật tim mạch tuy là phẫu thuật sạch nhưng nếu bị nhiễm khuẩn thì sẽ gây hậu quả rất nghiêm trọng, do đó nhiều ý kiến cho rằng nên dùng cho tới khi rút bỏ hết các ống thông hoặc kéo dài tới 48 giờ sau mổ (vấn đề này còn nhiều quan điểm khác nhau). Các loại phẫu thuật chỉ tiến hành trong thời gian ngắn như mổ đình sản nam - nữ, mổ đẻ, cắt ruột thừa chưa biến chứng, cắt bướu tuyến giáp... chỉ cần dùng 1 liều duy nhất.

Cần lưu ý rằng việc quyết định dùng kháng sinh kéo dài bao lâu phụ thuộc nhiều vào tay nghề của bác sĩ phẫu thuật, vào thực trạng của vùng phẫu thuật (đã nhiễm khuẩn chưa?), vào thể trạng của bệnh nhân (già yếu, suy giảm miễn dịch?).

– *Độ dài của cuộc mổ:*

Quy định trên chỉ để dự phòng cho các cuộc mổ ngắn (dưới 2 giờ). Nếu cuộc mổ kéo dài trên 2 giờ thì ngay trong khi mổ đã phải dùng thêm kháng sinh và độ dài cho dự phòng bằng kháng sinh không phải là 24 giờ nữa mà thường phải kéo dài như một liệu trình điều trị.

– *$T_{1/2}$ của kháng sinh chọn:*

Nếu có được những kháng sinh có $t_{1/2}$ dài thì số lần đưa thuốc sẽ giảm bớt và điều này sẽ rất có ích nếu đó là những cuộc mổ kéo dài trên 2 giờ. Tuy nhiên việc truyền kháng sinh lại không được khuyến khích vì nồng độ đạt được thấp và việc truyền sẽ gây trở ngại cho cuộc mổ.

3. KẾT LUẬN

Thuốc kháng sinh và kháng khuẩn là một trong những nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất trong điều trị và dự phòng tại bệnh viện. Việc sử dụng hợp lý nhóm thuốc này không những góp phần vào việc nâng cao chất lượng điều trị mà còn làm giảm được đáng kể chi phí cho điều trị. Tuy nhiên, cần nhớ rằng kháng sinh chỉ là một trong nhiều yếu tố góp phần làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn chứ không phải là biện pháp duy nhất. Các biện pháp nâng cao chất lượng vệ sinh bệnh viện, tiệt trùng dụng cụ và bông băng, quần áo, vệ sinh cá nhân của bệnh nhân và đặc biệt là trình độ chuyên môn của bác sĩ, tay nghề của phẫu thuật viên đóng một vai trò rất quan trọng.

Như vậy, để giảm chi phí kháng thuốc, cần thực hiện đồng bộ nhiều biện pháp và người góp phần thực hiện việc này là cả tập thể nhân viên y tế trong bệnh viện chứ không thể chỉ một cá nhân.

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nguyên nhân gây thiếu vitamin, chất khoáng và cách khắc phục.
2. Trình bày được các nguyên nhân gây thừa vitamin, chất khoáng và cách khắc phục.

NỘI DUNG

Vitamin và chất khoáng là những yếu tố cần thiết cho sức khỏe mỗi người, cũng giống như rau, quả, thịt, cá, ngũ cốc... Đây là những hợp phần không thể thiếu được cho đời sống nhưng so với thực phẩm và ngũ cốc thì số lượng cần thiết rất nhỏ nên còn gọi là vi chất dinh dưỡng. Điểm giống nhau giữa vitamin và hormon là cả 2 loại đều thuộc nhóm chất có hoạt tính sinh học cao nhưng hormon thì được cơ thể tạo ra còn vitamin thì được đưa từ ngoài vào theo thức ăn (trong đa số trường hợp).

Các vitamin và chất khoáng thường được bán như những thuốc không kê đơn dưới nhiều dạng đơn lẻ hoặc phối hợp, với các hàm lượng khác nhau đã gây không ít lúng túng cho người sử dụng. Cũng do được bán tự do tràn lan và tuyên truyền không chính xác về tác dụng nên trong thực tế đã tạo ra sự lạm dụng, gây những tai biến nghiêm trọng do thừa vi chất.

Xuất phát từ các đặc điểm trên, chuyên đề này nhằm cung cấp một số thông tin cần thiết, giúp các dược sĩ có đủ khả năng tư vấn cho người dùng và bác sĩ điều trị trong việc lựa chọn và sử dụng thuốc góp phần vào việc nâng cao hiệu quả điều trị để đạt mục tiêu "hiệu quả - an toàn - kinh tế" trong sử dụng vi chất dưới dạng thuốc.

1. NHU CẦU HÀNG NGÀY VỀ VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

Nhu cầu hàng ngày về vitamin và chất khoáng đối với người bình thường được ghi trong bảng 13.1. Số liệu này dựa theo tiêu chuẩn của viện hàn lâm khoa học Mỹ và được "Cục Thực phẩm và Thuốc" (FDA) của Mỹ lấy làm thông tin để lựa chọn bổ sung vi chất dinh dưỡng hiện nay. Tiêu chuẩn này được nhiều nước sử dụng, đặc biệt là các nước nói tiếng Anh. Tiêu chuẩn của Pháp cũng tương tự, chỉ khác nhau chút ít ở một vài vitamin (A, B₁₂...) nhưng không sai khác đáng kể. Việt Nam không có số liệu riêng trong lĩnh vực này, do đó chúng tôi dùng tiêu chuẩn của Mỹ cho dễ hòa nhập với các nước trong khu vực.

Bảng 13.1. Liều khuyến cáo bổ sung vitamin và chất khoáng hàng ngày (US- RDA)

Vitamin và chất khoáng	Đơn vị	Dưới 1 tuổi	Từ 1- 4 tuổi	Trên 4 tuổi và người lớn	Có thai và cho con bú
Vitamin A	IU	1.500	2.500	5.000	8.000
- D	IU	400	400	400	400
- E	IU	5	10	30	30
- C	mg	35	40	60	60
- B ₁	mg	0,5	0,7	1,5	1,7
- B ₂	mg	0,6	0,8	1,7	2
- B ₃ (PP)	mg	8	9	20	20
- B ₆	mg	0,4	0,7	2	2,5
- B ₁₂	µg	2,0	3	6	8
A.folic (B ₉)	mg	0,1	0,2	0,4	0,8
Biotin (B ₈)	mg	0,5	0,15	0,3	0,3
A.pantotenic (B ₅)	mg	3	5	10	10
Calci (Ca)	mg	600	800	1.000	1.300
Sắt (Fe)	mg	15	10	18	18
Phosphor (P)	mg	500	800	1.000	1.300
Iod (I)	µg	45	70	150	150
Magnesi (Mg)	mg	70	200	400	450
Kẽm (Zn)	mg	5	8	15	15
Đồng (Cu)	mg	0,6	1	2	2

Số lượng ghi trong bảng thỏa mãn cho nhu cầu mọi đối tượng ở các nhóm tuổi tương ứng theo tiêu chuẩn của Mỹ (UI) viết tắt là US - RDA (US- Recommended Daily Allowances).

Thực ra nhu cầu hàng ngày cần đưa vào theo thức ăn (Recommended Dietary Allowances) thấp hơn lượng có trong bảng nhưng sự chênh lệch giữa việc bổ sung dưới dạng thuốc so với yêu cầu bổ sung từ thực phẩm chỉ gặp với hai vitamin:

Vitamin A: nhu cầu bổ sung dưới dạng thuốc là 5.000 UI còn bổ sung theo thực phẩm chỉ 3.300 (UI)

Vitamin B₁₂ nhu cầu bổ sung dưới dạng thuốc là 6µg, còn bổ sung theo thực phẩm chỉ 2µg.

Còn với các vitamin khác hai mức này không khác nhau.

Lượng ghi trong bảng 13.1 được coi là tiêu chuẩn để bổ sung khi thiếu vitamin và chất khoáng và được các nhà bào chế dùng làm cơ sở để sản xuất các chế phẩm multivitamin.

Trong số các vitamin, vit.K ít gặp trong các chế phẩm hỗn hợp vì thực tế lượng vit.K cần cho nhu cầu hàng ngày có thể bảo đảm nhờ hệ vi khuẩn đường ruột. Bổ sung vitamin này chỉ cần thiết đối với trẻ sơ sinh vì ở đối tượng này hệ vi khuẩn đường ruột chưa phát triển đầy đủ hoặc với bệnh nhân sử dụng kéo dài kháng sinh đường uống nên hệ vi khuẩn đường ruột bị hủy hoại. Do vitamin K được dự trữ trong gan nên việc bổ sung cũng đơn giản : dùng 1 liều 0,5 - 1 mg qua đường tiêm bắp. Việc cho thêm vitamin này vào chế phẩm multivitamin không có lợi do nguy cơ gây tăng đông máu ở bệnh nhân có bệnh tim - mạch.

Với các nguyên tố vi lượng là khoáng chất, có một số không có trong bảng như: Mangan, fluor, crom, molybden bởi vì thực chất rất ít khi bị thiếu; do đó với những chất này, người ta chỉ công bố những số liệu về phạm vi an toàn cho phép để tránh đưa thừa (bảng 13.2)

Bảng 13.2. Phạm vi an toàn cho phép đối với một số chất khoáng(Liều hàng ngày)

Tuổi (năm)	Mangan (mg)	Fluor (mg)	Crom (µg)	Molybden (µg)
< 1	0,6 - 1	0,2 - 1	20 - 60	20 - 40
1 - 3	1 - 1,5	0,5 - 1,5	20 - 80	25 - 50
4 - 6	1,5 - 2	1 - 2,5	30 - 120	30 - 75
7 - 10	2 - 3	1,5 - 2,5	50 - 200	50 - 150
> 11	2 - 5	1,5 - 2,5	50 - 200	75 - 250

Với fluor, các chế phẩm multivitamin ít bổ sung chất này vì nó được bổ sung vào nguồn nước sinh hoạt căn cứ vào mức độ thiếu của từng vùng, nồng độ thích hợp trong nước từ 0,3 đến 0,7 ppm hoặc thêm vào thuốc đánh răng.

2. THIẾU VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

2.1. Nguyên nhân thiếu

Các vitamin và chất khoáng luôn có sẵn trong ngũ cốc và thực phẩm (gạo, mì, thịt, cá, trứng , sữa, rau, quả...), vì vậy đối với những người không có quá trình rối loạn hấp thu ở đường tiêu hóa (ỉa chảy, tắc mật, viêm tụy, loét dạ dày- tá tràng...) và không ăn kiêng, có chế độ ăn cân đối với thực phẩm đảm bảo chất lượng thì không bao giờ thiếu và không cần bổ sung.

Thiếu các chất này có thể do những nguyên nhân sau :

2.1.1. Do cung cấp thiếu

Các nguyên nhân liên quan đến việc đưa không đủ vitamin và chất khoáng vào cơ thể bao gồm:

– *Chất lượng thực phẩm không bảo đảm:*

- + Ngũ cốc để lâu ngày hoặc bị mốc sẽ giảm lượng các vitamin nhóm B có trong lớp vỏ áo của hạt (gạo, mì...). Rau quả úa, héo hoặc bảo quản lạnh lâu ngày làm giảm hàm lượng vitamin C.

- + Khâu chế biến không đúng cũng có thể làm giảm lượng vitamin mặc dù chất lượng thực phẩm ban đầu tốt. Ví dụ: các vitamin nhóm B và C đều dễ hỏng trong môi trường kiềm, khi tiếp xúc với kim loại, nhiệt độ cao hoặc các chất oxy hóa. Nói chung, các vitamin tan trong nước dễ bị hỏng hơn các vitamin tan trong dầu và không có dự trữ trong cơ thể nên dễ gặp hiện tượng thiếu hơn.
- *Do chất đất và nguồn nước ở từng địa phương:* Vùng núi đá vôi gây thừa calci nhưng lại thiếu iod do chất này bị cản trở hấp thu khi đưa cùng calci. Chất đất và nước ở một số vùng có hàm lượng iod hoặc fluor thấp gây bệnh bướu cổ địa phương, hỏng răng...
- *Do ăn kiêng:* Ăn kiêng do tập tục tôn giáo gây thiếu một số vi chất có nguồn gốc từ thực phẩm động vật như vitamin B₁₂, vitamin D, sắt ..., còn ăn kiêng để giảm cân thì thiếu gần như toàn bộ vi chất vì chế độ dinh dưỡng nghèo nàn.
- *Nghiện rượu:* Người nghiện rượu có bữa ăn thiếu cả về chất và lượng; thêm vào đó, ethanol từ rượu dùng kéo dài gây tổn hại đường tiêu hóa, giảm khả năng hấp thu các vitamin nhóm B. Nghiện rượu gây xơ gan dẫn đến giảm khả năng dự trữ vitamin của gan, gây tắc mật làm giảm hấp thu vitamin tan trong dầu, thiếu albumin làm giảm hấp thu vitamin A...

2.1.2. Do rối loạn hấp thu

- Suy dinh dưỡng, ỉa chảy kéo dài, nghiện rượu, tắc mật...đều làm giảm hấp thu các chất, trong đó có vi chất dinh dưỡng.
- Ở người cao tuổi, sự thiếu vi chất là do sự giảm chức năng của hệ tiêu hóa: giảm sự tiết dịch vị, dịch mật, dịch tụy...và sự hoạt động kém hiệu quả của các cơ chế hấp thu tích cực qua niêm mạc ruột. Thêm vào đó, do nhu động ruột yếu, hay bị táo bón nên các bệnh nhân cao tuổi thường dùng thuốc nhuận tràng kéo dài cũng là một nguyên nhân cản trở hấp thu các chất.
- Rối loạn hấp thu có thể do một số bệnh đường tiêu hóa như viêm tụy, tắc mật, loét dạ dày- tá tràng...

2.1.3. Do nhu cầu cơ thể tăng nhưng cung cấp không đủ

Phụ nữ có thai, cho con bú, thiếu niên tuổi dậy thì hoặc bệnh nhân sau ốm dậy, sau mổ, nhiễm khuẩn kéo dài...đều có nhu cầu về vi chất dinh dưỡng tăng hơn bình thường. Những trường hợp này nếu được bổ sung tốt bằng chế độ ăn uống thì không cần dùng thêm vitamin dạng thuốc. Uống hoặc tiêm vitamin chỉ cần khi không ăn được do rối loạn tiêu hóa hoặc ăn không đủ (do mệt mỏi, chán ăn...).

2.1.4. Các nguyên nhân gây thiếu đặc biệt khác

- Bệnh nhân được nuôi dưỡng nhân tạo hoàn toàn theo đường tiêm (TPN).

Vì các chất dinh dưỡng chỉ đơn thuần là hợp phần cung cấp protein, glucid, lipid, lại có độ tinh khiết cao do đòi hỏi của đường đưa thuốc nên không hề có vitamin và chất khoáng; trong trường hợp này phải đưa hỗn hợp cả vitamin và chất khoáng thì các chất đưa vào mới chuyển hóa được.

- Bệnh nhân có khuyết tật di truyền. Ví dụ các trường hợp sau:
 - + Còi xương do thiếu men 1α -hydroxylase ở thận. Trường hợp này hiếm gặp nhưng nếu gặp thì rất khó điều trị và phải dùng vitamin D liều rất cao.
 - + Bệnh thiếu hụt yếu tố nội (để hấp thu B_{12}) do di truyền dẫn đến những thoái triển ở hệ thần kinh phối hợp với thiếu máu, bệnh gặp ở trẻ nhỏ một vài tháng sau khi sinh. Trường hợp này phải dùng B_{12} đường tiêm để điều trị.
- Trẻ sơ sinh, đặc biệt là sơ sinh thiếu tháng hay thiếu vitamin K. Do đó, để tránh nguy cơ xuất huyết não, người ta tiêm vitamin K1 cho các cháu mới lọt lòng.
- Thiếu do tương tác thuốc:
 - Các chất làm giảm hấp thu vitamin: thuốc kháng folat (sulfamid, methotrexat...) làm giảm hấp thu vitamin nhóm B do cản trở cơ chế vận chuyển tích cực qua niêm mạc ruột; thuốc nhuận tràng dạng dầu khoáng (dầu parafin), thuốc giảm toan dạ dày (antacid) cản trở hấp thu các vitamin A.
 - Do sự cạnh tranh khi hấp thu. Điều này xảy ra do lạm dụng các dạng thuốc này ở liều cao, như các trường hợp sau:
 - + Liều cao vitamin E dẫn đến sự cạn kiệt dự trữ vitamin A hoặc giảm hấp thu vitamin
 - + Thừa Molybden gây tăng đào thải đồng (Cu), thừa kẽm (Zn) cản trở hấp thu và sử dụng Cu và Fe.

2.2. Xử trí khi thiếu vitamin và chất khoáng

Phát hiện nguyên nhân gây thiếu và loại bỏ nó là việc phải làm đầu tiên.

Ví dụ:

- Nếu thiếu do rối loạn hấp thu thì phải điều trị các bệnh liên quan (ỉa chảy, suy gan, tắc mật...).
- Thiếu do cung cấp không đủ cho nhu cầu thì phải tăng cường thêm khẩu phần ăn hoặc sử dụng thêm vitamin và chất khoáng khi thiếu trầm trọng. ...

Việc bổ sung vitamin và chất khoáng hợp lý nhất là phải lấy từ thực phẩm vì đó là nguồn cung cấp đầy đủ và cân đối nhất. Bổ sung dưới dạng thuốc chỉ khi thiếu trầm trọng hoặc trong trường hợp chưa có điều kiện sửa đổi lại chế độ ăn, thí dụ bệnh nhân thiếu vitamin A, thiếu sắt ở bệnh nhân nghèo, những người mà hợp phần dinh dưỡng chủ yếu là ngũ cốc và rau. Trường hợp thiếu iod ở một số địa phương do đặc điểm địa lý cũng phải bù iod theo dạng muối trộn iod.

Tất cả các yếu tố gây thiếu vitamin và chất khoáng đã nêu trên gây ra những rối loạn chuyển hóa các chất. Thường thì ít có hiện tượng thiếu đơn độc một chất trừ nguyên nhân thiếu do khuyết tật di truyền hoặc do tương tác thuốc, vì vậy việc bổ sung vitamin dưới dạng hỗn hợp có hiệu quả hơn dùng các chất đơn lẻ. Tỷ lệ phối hợp của các công thức khác nhau nên khi lựa chọn phải căn cứ vào nguyên nhân gây thiếu để bổ sung cho phù hợp (xem mục 4. Lựa chọn chế phẩm).

3. THỪA VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

3.1. Nguyên nhân gây thừa và hậu quả

3.1.1. Thừa do chế độ ăn

- Có một số tài liệu mô tả hiện tượng thừa vitamin A, thậm chí cả ngộ độc của thổ dân phương bắc (gần Bắc cực) do ăn gan gấu trắng.
- Thừa beta-caroten do ăn kéo dài những thực phẩm giàu chất này thể hiện bằng hiện tượng nhuộm vàng da, nhờ đó những trường hợp này ít nguy hiểm vì người sử dụng tự động bỏ thức ăn đó.

Nói chung, thừa vitamin do ăn uống ít gặp vì cơ thể có cơ chế tự điều chỉnh trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa.

3.1.2. Thừa do lạm dụng vitamin và chất khoáng dưới dạng thuốc

Đây là nguyên nhân hàng đầu hay gặp nhất. Cần nhắc lại rằng những người khỏe mạnh, không có rối loạn hấp thu và ăn với chế độ ăn đủ các chất thì không bao giờ phải dùng thêm vitamin hoặc chất khoáng dưới dạng thuốc. Nếu những đối tượng này thường xuyên uống vitamin, đặc biệt là vitamin tan trong dầu (A, D) thì dễ gặp các rối loạn do thừa vitamin.

- *Một số nguyên nhân dẫn đến thừa vitamin:*

- Trẻ dưới 1 năm tuổi được cho ăn bằng các hỗn hợp thay thế sữa mẹ có bổ sung vitamin D ở liều không thích hợp với lứa tuổi có thể bị thừa vitamin này. Việc bổ sung thường xuyên vitamin D với liều > 400 IU/ ngày cho trẻ dưới 1 năm khỏe mạnh là việc làm nguy hiểm vì dẫn đến tăng mức Ca/ máu, thậm chí còn có thể gây suy thận và tử vong.
- Trẻ em dưới 4 tuổi thường xuyên uống vitamin A có hàm lượng ≥ 5.000 IU/ ngày có thể bị ngộ độc mạn tính với triệu chứng đau xương, ban đỏ, viêm da tróc vảy, viêm miệng.... Nếu dùng liều vitamin A ≥ 100.000 IU/ ngày có thể gây phồng thóp, co giật, tăng áp lực sọ não ở trẻ nhỏ.
- Phụ nữ có thai dùng kéo dài vitamin A > 5.000 IU/ ngày trong khi vẫn ăn uống đầy đủ và hấp thu tốt sẽ có nguy cơ thừa vitamin A, gây quái thai.
- Vitamin C tuy thuộc nhóm tan trong nước nhưng khi dùng thường xuyên, đặc biệt ở liều cao cũng gây không ít tai biến: ỉa chảy, loét đường tiêu hóa, viêm đường tiết niệu, và đặc biệt là sỏi thận (tỷ lệ gặp cao ở bệnh nhân có tiền sử bệnh này). Dạng tiêm tĩnh mạch gây giảm sức bền hồng cầu, rút ngắn thời gian đông máu ...
- Các chế phẩm vitamin B (hỗn hợp 3B) liều cao gây thừa vitamin B₆ với các biểu hiện rối loạn thần kinh cảm giác, thừa vitamin B₁₂ với triệu chứng thừa coban (Co) gây tăng sản tuyến giáp, bệnh cơ tim và tăng hồng cầu quá mức.

- *Một số nguyên nhân dẫn đến thừa nguyên tố vi lượng:*

- Thừa sắt (Fe): Ngộ độc sắt ở trẻ ở trẻ dưới 5 tuổi khá phổ biến do uống quá liều, hậu quả dẫn đến tử vong.

- Thừa Iod (I_2): Sử dụng trên 6 mg/ ngày sẽ gây ức chế hoạt động của tuyến giáp, gây nhược năng giáp. Nếu người mẹ mang thai bổ sung Iod không hợp lý, gây thừa Iod thì hậu quả sẽ xảy ra với thai nhi: nhược năng giáp ở trẻ sơ sinh, sinh ra trẻ đần độn như khi thiếu nguyên tố này hoặc gây phì đại tuyến giáp bẩm sinh.
- Việc đưa thừa một vi chất nào đó cũng gây ra sự thiếu một vi chất khác theo cơ chế cạnh tranh.
- Sự thừa các nguyên tố vi lượng gây hậu quả nghiêm trọng hơn so với thừa vitamin vì chúng có phạm vi điều trị hẹp.

3.2. Các biện pháp tránh thừa vitamin và chất khoáng

Vì hiện tượng thừa đa phần do sử dụng các chất này dưới dạng thuốc không hợp lý, do đó những kiến thức về sử dụng nhóm thuốc này sẽ góp phần nâng cao tính an toàn trong điều trị.

- *Thận trọng khi sử dụng các chế phẩm có hàm lượng > 5 lần US - RDA.* Trong trường hợp cần đưa khi thực sự có hiện tượng thiếu một chất nào đó thì tốt nhất nên dùng dạng đơn lẻ để tránh hiện tượng thừa các vitamin tan trong dầu.
- *Khi dùng thuốc ở dạng hỗn hợp vitamin và chất khoáng phải phân biệt các công thức dành cho trẻ dưới 1 tuổi, cho trẻ dưới 4 tuổi và cho người lớn.* Công thức dành cho người lớn thường được tính cho lứa tuổi từ 11 tuổi trở lên.
- *Trong nuôi dưỡng nhân tạo hoàn toàn ngoài đường tiêu hóa (TPN),* việc bổ sung vitamin là bắt buộc để duy trì khả năng chuyển hóa các chất nhưng liều lượng chất cần đưa phải được tính toán dựa trên tình trạng bệnh lý của từng bệnh nhân. Có thể dùng những ống hỗn hợp vitamin và chất khoáng đóng sẵn hoặc lấy riêng lẻ từng chất rồi phối hợp theo tỷ lệ mong muốn. Các công thức tính toán được trình bày trong phần "Nuôi dưỡng nhân tạo" trong chương trình cao học.
- *Bệnh nhân thẩm tích máu chỉ nên bổ sung hỗn hợp vitamin tan trong nước* vì trong trường hợp này vitamin tan trong dầu không bị mất trong quá trình thẩm tích.
- *Đường đưa thuốc ưu tiên trong mọi trường hợp là đường uống* vì tránh được nguy cơ thừa nhờ quá trình tự điều chỉnh khi hấp thu của ống tiêu hóa thông qua chất mang (carrier). Đường tiêm chỉ dùng trong trường hợp cơ chế hấp thu qua ống tiêu hóa bị tổn thương (nôn nhiều, ỉa chảy...) hoặc khi cần bổ sung gấp vi chất, trong nuôi dưỡng nhân tạo ngoài đường tiêu hóa (TPN).

4. LỰA CHỌN CÁC CHẾ PHẨM

4.1. Các chế phẩm chứa vitamin

Các chế phẩm chứa vitamin có thành phần và hàm lượng rất đa dạng nhưng tạm thời có thể phân làm 2 loại sau:

4.1.1. Các loại vitamin đơn lẻ

Ưu điểm của loại này là giá rẻ và phù hợp với trường hợp chỉ thiếu một loại vitamin nào đó. *Ví dụ:* với các loại vitamin dễ hỏng do chế biến hoặc bảo quản thực phẩm như vitamin B₁, B₆, C; hoặc thiếu do khuyết tật di truyền gây thiếu vitamin D, vitamin B₁₂... (xem phụ lục về đặc tính các vitamin).

Loại đơn lẻ còn phục vụ cho mục đích điều trị với tác dụng đặc hiệu có thể không liên quan đến công dụng của vitamin. *Ví dụ:* vitamin PP dưới dạng acid nicotinic liều cao để giảm lipid máu, vitamin B₁₂ dưới dạng hydroxocobalamin dùng trong giải độc cyanur...

Trên thị trường có nhiều dạng vitamin đơn lẻ có hàm lượng cao hơn nhu cầu hàng ngày (RDA). Sử dụng các dạng vitamin đơn lẻ thường rẻ tiền hơn dùng các chế phẩm phối hợp nhưng chỉ có hiệu quả khi biết chắc chắn chỉ thiếu nguyên tố đó. Cũng có những trường hợp sử dụng vitamin hoàn toàn với mục đích khác, *ví dụ:* vitamin B₁₂ dưới dạng hydroxocobalamin với liều rất cao (0,1g/kg, tiêm tĩnh mạch) được dùng để giải độc cyanua (điều trị phối hợp).

4.1.2. Các loại vitamin phối hợp

- *Có rất nhiều kiểu phối hợp:*
 - Phối hợp đầy đủ các thành phần như bảng 13.1.
 - Phối hợp chỉ các loại vitamin tan trong dầu
 - Phối hợp chỉ các loại vitamin tan trong nước
- *Hàm lượng của mỗi chất trong công thức cũng rất khác nhau:*
 - Hàm lượng theo tiêu chuẩn bảng 13.1.
 - Hàm lượng cao gấp hàng chục, thậm chí hàng trăm hoặc hàng nghìn lần so với tiêu chuẩn ở bảng 13.1.
- *Mục đích phối hợp cũng rất khác nhau:*
 - Đa phần là để bù vitamin khi thiếu trầm trọng.
 - Tuy nhiên cũng có nhiều kiểu phối hợp hoàn toàn để điều trị với mục đích không liên quan đến tác dụng trên chuyển hoá. *Ví dụ:* hỗn hợp 3B (B₁ + B₆ + B₁₂) hàm lượng cao còn dùng để giảm đau trong các trường hợp đau có liên quan đến tổn thương dây thần kinh, hỗn hợp các vitamin có tác dụng chống gốc tự do (antioxidant) như A + E + C dùng với tác dụng chống lão hoá...
 - Các loại hàm lượng cao đặc biệt nguy hiểm khi dùng kéo dài do khả năng tích lũy hoặc do tác dụng phụ.

4.2. Các chế phẩm chứa chất khoáng

Phần lớn các chất khoáng rất sẵn có trong thiên nhiên (nước uống, thức ăn) và vai trò sinh lý thường đi kèm với vitamin. Tuy nhiên, so với vitamin, phạm vi an toàn của chất khoáng, đặc biệt là nguyên tố vi lượng rất hẹp. Cũng vì lý do này, trong các

chế phẩm có chứa chất khoáng thường phối hợp với các vitamin. Điều đáng lưu ý là các chất khoáng khi dùng đơn độc có hàm lượng khá cao nên khi sử dụng phải rất thận trọng vì những nhầm lẫn dễ dẫn tới tai biến đáng tiếc, thậm chí có thể tử vong.

Những chất khoáng có nhu cầu hàng ngày trên 100mg được gọi là nguyên tố đa lượng

Những chất khoáng có nhu cầu hàng ngày dưới 100mg được gọi là nguyên tố vi lượng.

Sau đây là những điểm cần lưu ý khi sử dụng các chế phẩm khoáng chất có chứa calci và sắt:

4.2.1. Calci (Ca)

Calci là thành phần cơ bản trong cấu tạo của xương, có vai trò quan trọng trong hoạt động của thần kinh và cơ, là một trong những yếu tố đông máu.

Thức ăn hàng ngày có đủ calci cho nhu cầu cơ thể. Nguồn calci từ sữa là phong phú nhất và dễ hấp thu hơn cá.

Lượng calci trong máu được điều hoà bởi vitamin D và hormon cận giáp (PTH) để giữ mức calci huyết hằng định từ 8,5 – 10,5mg/ml

Thiếu calci có thể gặp ở tuổi dậy thì, phụ nữ có thai, cho con bú; những trường hợp này nhu cầu có thể tăng tới 50%, dùng corticoid (tăng thải calci), người cao tuổi hoặc dùng kéo dài antacid (giảm hấp thu calci).

Thiếu calci cấp tính gây co giật kiểu tetani; thiếu trường diễn gây còi xương (ở trẻ em) và xốp xương (ở người lớn).

Thừa calci thường do lạm dụng thuốc. Dấu hiệu tăng calci huyết bắt đầu xuất hiện khi lượng calci đưa vào cơ thể trên 4g/ngày (RDA = 1g). Nếu thừa ít có thể giải quyết bằng cách giảm calci trong chế độ ăn, tăng cường ăn chất xơ và uống nhiều nước. Thừa kéo dài hay gặp khi dùng calci carbonat; triệu chứng: đầy hơi, mệt mỏi, chán ăn, nặng hơn có thể tăng huyết áp, phù, kích động, sỏi tiết niệu.

Chế phẩm:

- *Calci clorid* (có 27% calci), dạng tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Nhược điểm là kích ứng mạnh. Dùng để điều trị chứng co giật kiểu tetani do thiếu năng cận giáp, các bệnh dị ứng do cơ địa hoặc do thuốc. Cơ chế tác dụng chưa rõ, có lẽ do tác dụng kích thích thượng thận tiết adrenalin (khi tiêm tĩnh mạch) hoặc do giảm tính thấm thành mạch.
- *Calci lactat* (có 13% calci), chỉ dùng đường uống. Ngoài tác dụng cung cấp calci, chế phẩm này còn có tác dụng sát khuẩn đường ruột do tạo acid lactic
- *Calci carbonat*: cho nhiều calci nhất nhưng chỉ dùng để trung hoà dịch vị trong bệnh loét dạ dày, tá tràng.
- *Calci gluconat* (có 9% calci) để cung cấp calci, có dạng uống và tiêm.

4.2.2. Sắt (Fe)

Sắt là thành phần của men hô hấp tế bào (men cytochrom), của hemoglobin và myoglobin. Dạng phổ biến trong tự nhiên là sắt oxy hoá (Fe^{+++}), để hấp thu được phải chuyển thành dạng khử (Fe^{++}).

Trong thực phẩm nguồn gốc động vật, sắt tồn tại dưới dạng hem (Fe^{++}), dễ hấp thu hơn sắt trong thực vật 5 lần. Trái với các nguyên tố vi lượng khác, sắt có rất ít trong sữa, đặc biệt là sữa bò (0,1mg/100ml sữa). Các nguồn thực phẩm giàu sắt là: đậu tương (11mg), gan lợn (12mg), gan bò (10mg) trong 100g thực phẩm.

Những đối tượng dễ bị thiếu sắt thường là: trẻ em nuôi hoàn toàn bằng sữa bò, phụ nữ có thai, người ăn kiêng, ăn chay hoặc ăn không đủ nhu cầu (sau ốm nặng, tuổi dậy thì).

Thừa sắt:

Ngộ độc sắt ở trẻ em dưới 5 tuổi gặp khá phổ biến do lạm dụng thuốc. Các triệu chứng ngộ độc bao gồm: nôn, ỉa chảy, hoại tử ruột (nếu uống), sốc quá mẫn (tiêm).

Giải độc:

Rửa dạ dày bằng NaHCO_3 1% để loại bỏ sắt trong ống tiêu hoá

Tiêm Deferoxamin để loại sắt ra khỏi cơ thể do cơ chế tạo chelat của thuốc này với sắt.

Chế phẩm:

Sắt được dùng để chữa thiếu máu do thiếu sắt, chủ yếu ở dạng các muối sắt II vì dạng này dễ hấp thu:

- Sắt (II) fumarat có 65mg Fe/200mg chế phẩm
- Sắt (II) gluconat có 35mg Fe/300mg chế phẩm
- Sắt (II) glycin sulfat có 40mg Fe/225mg chế phẩm
- Sắt (II) succinat có 35mg Fe/100mg chế phẩm
- Sắt (II) sulfat có 60mg Fe/300mg chế phẩm, nếu dạng khan thì 60mg/200mg.

Ngoài các dạng sắt đơn độc nói trên còn có các dạng sắt phối hợp với một số vi chất khác như vitamin C, B_{12} , Cu, As... ý kiến về các dạng phối hợp là lợi hay hại còn chưa thống nhất.

4.3. Các chế phẩm phối hợp vitamin với chất khoáng

Các dạng chế phẩm phối hợp loại này thường được dùng trong những trường hợp thiếu do cung cấp không đủ: do thực phẩm không bảo đảm chất lượng hoặc cung cấp không đủ nhu cầu, do nuôi dưỡng nhân tạo ngoài đường tiêu hóa kéo dài...

Thành phần và hàm lượng các chế phẩm loại này cũng rất đa dạng, do đó việc lựa chọn phải căn cứ vào mục đích điều trị để tăng hiệu quả và tránh ngộ độc do quá liều.

Tất cả các nguyên tố vi lượng đều có phạm vi điều trị hẹp và sự thừa nguyên tố vi lượng rất dễ dẫn đến tử vong, do đó khi sử dụng cần lưu ý:

- Chỉ chọn những công thức có chất khoáng khi thực sự có bằng chứng thiếu.
- Nếu dùng công thức hỗn hợp, chỉ nên chọn những công thức có hàm lượng chất khoáng < 1 US. RDA.
- Khi cần bổ sung những lượng chất khoáng lớn thì nên dùng dạng đơn độc để tránh thừa các vi chất khác. Ví dụ hay gặp nhất là bù iod hoặc sắt.
- Các công thức có chứa iod nên tránh dùng cho những đối tượng đã được tiêm dầu iod hoặc bổ sung iod thường xuyên qua thực phẩm (muối iod) vì hàm lượng iod trong các công thức thường là 1 RDA (150 mcg).
- Kẽm (Zn) có trong những chế phẩm dùng điều trị các bệnh tổn thương da (viêm da, trứng cá...) nhờ tác dụng kích thích tổng hợp protein, tăng liền sẹo. Không nên dùng kéo dài các dạng chế phẩm này vì dễ gây thừa kẽm, hậu quả không chỉ là các tác dụng phụ do Zn gây ra mà còn ảnh hưởng đến Cu và Fe : Zn ngăn cản sự hấp thu và sử dụng hai nguyên tố này, dẫn đến thiếu máu.

5. KẾT LUẬN

Vitamin và chất khoáng thực sự là con dao hai lưỡi. Mặt không thể phủ nhận được của nhóm chất này là góp phần rất đắc lực vào chuyển hoá các chất và phục hồi nhanh chóng các tổn thương do thiếu. Tuy nhiên do hoạt tính sinh học mạnh nhưng lại được sử dụng rất bừa bãi vì hầu hết là thuốc bán không cần đơn (OTC) nên đã ảnh hưởng không nhỏ đến đời sống của nhân dân. Những kiến thức trên hy vọng sẽ giúp cho được sĩ lâm sàng đảm nhận được vai trò tư vấn nhằm lập lại trật tự trong việc sử dụng vitamin và chất khoáng.

Phụ lục 1

TÓM TẮT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA NHỮNG VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG THÔNG DỤNG

1. VITAMIN

Bảng 13.3. Tóm tắt đặc điểm của một số vitamin thông dụng

Vitamin	Tên hóa học	Nguồn gốc	Đơn vị	Vai trò sinh lý
A	Retinol Tiền chất : beta-caroten	Động vật, thực vật; tan/dầu	1 ER = 1 mcg retinol = 3,3 IU hoặc = 6 mcg betacaroten	Tạo sắc tố võng mạc, biệt hoá các tế bào biểu mô, tạo xương
D	Cholecalciferol(D ₃) Ergocalciferol (D ₂)	Da người, nấm men; tan/dầu	1 mcg caciferol = 40 IU	Tạo xương, điều hoà mức calci trong máu
E	Tocoferol (α -tocoferol)	Dầu thực vật, mầm ngũ cốc; tan/dầu	1 mg d,α-tocoferol = 40 IU	Chống các gốc tự do
K	Phylloquinon (K ₁) Menaquinon (K ₂)	Thực vật, vi khuẩn ruột; tan/dầu	mcg phylloquinon	Tham gia tổng hợp prothrombin và các yếu tố đông máu ở gan
B ₁	Thiamin	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	mg	Chuyển hoá hydrocarbon, acid amin, tham gia truyền đạt xung tác thần kinh tại xi-nap
B ₂	Riboflavin	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	mg	Coenzym cho quá trình chuyển hoá carbohydrat, acid amin. Dinh dưỡng da và niêm mạc
PP (B ₃)	Acid nicotinic Nicotinamid	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	mg	Giúp cho sự tạo máu, sự toàn vẹn niêm mạc
B ₅	Aid pantotenic	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	mg	Cấu tạo coenzym A
B ₆	Pyridoxin Pyridoxal Pyridoxamin	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	mg	Chuyển hoá acid amin, tryptophan thành serotonin
B ₈	Biotin	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	mg	Chuyển hoá hydracarbon, lipid
B ₉	Acid folic	Động vật; tan/nước	mcg	Tạo máu, tái tạo mô gan
B ₁₂	Cobalamin	Động vật; tan/nước	mcg	Tạo máu, tái tạo mô gan, coenzym của men tổng hợp acid nucleic và myelin
C	Acid ascorbic	Thực vật; Tan/nước	mg	Tổng hợp collagen ở xương, răng, mạch máu, chống các gốc tự do

2. CHẤT KHOÁNG

Bảng 13.4. Tóm tắt đặc điểm một số chất khoáng thông dụng

Tên hóa học	Ký hiệu	US.RDA	Vai trò sinh lý
Calci	Ca	1.000 mg	Tạo xương. Hoạt động thần kinh-cơ. Đông máu
Phosphor	P	1.000 mg	Tạo xương. Thành phần của một số men. Hệ đệm của máu.
Magnesi	Mg	400 mg	Hoạt động thần kinh. Co cơ. Có trong dịch nội bào.
Natri	Na	136 - 145 mEq/L	Giữ cân bằng áp lực thẩm thấu, cân bằng acid-base. Giúp tế bào hoạt động. Có trong dịch ngoại bào
Kali	K	13 - 36 mmol	Giữ cân bằng acid- base. Tham gia vào hoạt động cơ tim, cơ vân, thần kinh. Có trong dịch nội bào.
Clor	Cl	Giống Na	Giữ cân bằng điện giải, acid- base. Anion của dịch ngoại bào.
Sulfur	S	Không xác định	Hợp phần của một số vitamin (B ₁ , biotin) và acid amin
Sắt *	Fe	18 mg	Tham gia nhiều hệ men oxy hóa khử. Thành tố của hem, myoglobin
Kẽm *	Zn	15 mg	Thành phần của men dehydrogenase, carbonic anhydrase. Cần cho sự tổng hợp acid nucleic, glucid, protein. Giữ cho sự toàn vẹn của mô.
Iod	I	150 µg	Thành phần của hormon tuyến giáp
Đồng	Cu	2 mg	Tạo mô liên kết, hemoglobin. Có chức năng trong hoạt động của thần kinh trung ương.
Fluor	F	150 - 800 µg	Cấu trúc của răng. Tham gia tạo xương
Mangan	Mn	80 - 120 µg	Cofactor của nhiều men ở gan (arginase, phosphatase kiềm). Cần cho hoạt động của tuyến yên, gan, thận, xương.
Selen	Se	30 - 100 µg	Coenzym của glutathion-peroxydase. Phối hợp với vit.E trong tác dụng chống các gốc tự do
Crom	Cr	Không biết	Tham gia chuyển hóa glucose: cofactor trong phức hợp insulin
Cobalt	Co	Không biết	Thành phần của B ₁₂ . Chức năng khác trong dinh dưỡng chưa rõ.
Molybden	Mo	Không biết. Cho phép 150-500 µg	Có ở xương, gan, thận. Thành phần của nhiều men: xanthin-oxydase, sulfit-oxidase, aldehyd-oxydase...

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID

MỤC TIÊU

1. Phân tích được mối liên quan giữa tác dụng và tác dụng không mong muốn của nhóm glucocorticoid
2. Trình bày được các biện pháp khắc phục tác dụng không mong muốn của glucocorticoid
3. Phân tích được các nguyên tắc lựa chọn glucocorticoid trong điều trị. Cho ví dụ minh họa.

NỘI DUNG

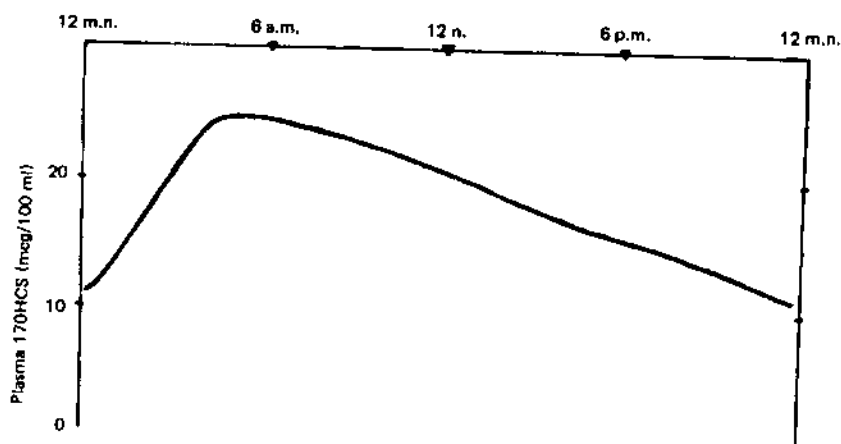
Glucocorticoid (GC) là một trong hai nhóm hormon được tiết ra ở vỏ thượng thận, có vai trò quan trọng trong điều hoà chuyển hoá các chất. GC được coi là nhóm hormon có liên quan trực tiếp đến các hoạt động có tính chất sinh mạng của cơ thể bởi vì sự suy giảm mức hormon hoặc suy giảm hoạt động của tuyến sẽ đe dọa sự sống. Hormon thiên nhiên do cơ thể tiết ra thuộc nhóm này là hydrocortison (cortisol).

Ngoài vai trò trên chuyển hoá các chất, hormon nhóm này còn có nhiều tác dụng khác như tác dụng chống viêm, chống dị ứng, ức chế miễn dịch...thông qua cơ chế ức chế enzym phospholipase A2 và một số cytokin. Công nghệ tổng hợp hoá được đã tạo ra được những dẫn chất loại này có tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch mạnh hơn chế phẩm thiên nhiên và giảm hoặc làm mất hẳn tác dụng giữ muối - nước nên phạm vi áp dụng của các dẫn chất loại này trở nên rất rộng rãi; các áp dụng điều trị không chỉ bó hẹp trong phạm vi tác dụng của một chất thay thế hormon mà còn được sử dụng với nhiều tác dụng khác như tác dụng chống viêm, chống dị ứng, chống thải ghép cơ quan...và điều đáng lưu ý là khi dùng với những mục đích này thì liều thường cao hơn liều thay thế nhiều lần, do đó các nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nhiều hơn liều thay thế. Những kiến thức trong phần này nhằm giúp cho việc sử dụng nhóm thuốc này hợp lý, an toàn hơn.

1. NHỊP SINH LÝ CỦA SỰ TIẾT HYDROCORTISON

Nhịp sinh lý của quá trình tiết hydrocortison HC, được thể hiện trong hình 14.1.

Hydrocortison (HC) hay còn gọi là cortisol thuộc nhóm glucocorticoid (GC), là hormon được tiết ra từ phần vỏ của tuyến thượng thận. Cortison là sản phẩm chuyển hoá của HC ở gan, còn tất cả các chất hiện dùng làm thuốc trên thị trường hiện nay như prednison (cortancyl), prednisolon (hydrotancyl), dexamethason (pred F)... đều là chế phẩm tổng hợp.



Hình 14.1. Sự giao động mức hydrocortison trong ngày

Có 3 yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tiết hormon này của tuyến thượng thận là:

1.1. Nhịp ngày- đêm

Vào khoảng nửa đêm, lượng HC trong máu giảm tới mức không đo được; mức này tăng dần từ 3- 4 h sáng và đạt cao nhất vào lúc thức dậy (~ 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ tức là ~ 540 mmol/L). Lượng hormon tiết ra từ nửa đêm cho đến lúc này chiếm khoảng 1/2 tổng số hormon tiết trong ngày. Mức hormon giữ cao cho đến giữa trưa và giảm dần khi về chiều. Mức hormon trong huyết thanh lúc 4h chiều khoảng 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ và thấp nhất vào khoảng 3- 4h sau khi ngủ (~ 3 $\mu\text{g}/\text{dL}$). Nhờ nhịp sinh học này, tuyến thượng thận sẽ được nghỉ về đêm; nếu mức hormon vẫn tiếp tục cao vào thời gian này, thí dụ như ta đưa GC vào cuối buổi chiều) thì tuyến thượng thận sẽ bị ức chế liên tục và chức năng tuyến sẽ bị giảm mạnh sau khi ngừng thuốc. Đó là cơ sở cho việc quy định uống GC chỉ nên uống 1 lần vào buổi sáng hoặc chế độ điều trị cách ngày với những trường hợp phải dùng kéo dài nhiều tháng.

1.2. Ảnh hưởng của các yếu tố bất lợi (stress)

Khi gặp các điều kiện bất lợi trong cuộc sống như bị đói, sốt cao, nhiễm khuẩn, phẫu thuật.v.v...hoặc các stress tâm lý như đau buồn, tức giận... mức HC có thể tăng tới 40- 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Trong những điều kiện này, nếu chức năng tuyến thượng thận tốt thì sẽ có khả năng tăng hoạt động để đáp ứng nhu cầu; ngược lại nếu thượng thận bị suy thì không đáp ứng nổi, thậm chí một stress mạnh có thể là nguyên nhân gây suy thượng thận cấp nếu chức năng hoạt động trước đó đã bị suy giảm. Sự thiếu hụt hormon đột ngột có thể dẫn đến tử vong do các cơ quan phục vụ cho chức năng sống như tim, não, thận...bị ngừng do thiếu năng lượng. Suy thượng thận thường gặp sau khi dùng GC liều cao, kéo dài.

Chức năng thượng thận chỉ trở về bình thường được sau 3 - 4 tháng, thậm chí tới 1 năm sau khi ngừng GC. Đó là nguyên nhân tại sao phải qui định theo dõi chặt chẽ bệnh nhân cho tới 1 năm kể từ khi ngừng điều trị. Trong thời gian này, nếu gặp các stress thì nhất thiết phải cho dùng lại GC với liều đã dùng trước khi ngừng thuốc.

1.3. Sự tăng kéo dài mức glucocorticoid trong máu

Sự tăng lượng HC có thể xảy ra khi gặp trạng thái cường thượng thận do u thượng thận, u tuyến yên và gây ra bệnh Cushing. Khi dùng GC liều cao kéo dài cũng gặp Cushing do thuốc.

Khi điều trị bằng GL liều cao kéo dài, nhịp sinh lý của sự tiết hormon bị mất do trục dưới đồi- tuyến yên bị ức chế triển miên bởi liều cao của hormon; đó là lý do bắt buộc phải giảm liều từ từ khi muốn ngừng điều trị để tạo lại một sự thích ứng dần của tuyến sau một thời gian nghỉ dài. Tuy nhiên, nếu dùng một liều cao nhưng chỉ trong thời gian ngắn (1 vài liều) hoặc những liều khoảng dưới 20 mg/ ngày tính theo prednisolon trong thời gian dưới 3 tuần thì ít xảy ra hiện tượng suy thượng thận đột ngột và do đó có thể ngừng ngay, không cần giảm liều từ từ. Với những trường hợp phải điều trị kéo dài nhiều tháng thì dù liều thấp vẫn phải giảm liều trước khi ngừng điều trị.

2. TÁC DỤNG CỦA GLUCOCORTICOID ĐỐI VỚI CƠ THỂ

2.1. Tác dụng trên chuyển hoá các chất

GC ảnh hưởng nhiều nhất trên chuyển hoá glucose: tăng tạo glycogen tại gan, tăng tổng hợp glucose từ nhiều nguồn, đặc biệt là từ các acid amin, mặt khác ngăn cản việc chuyển glucose vào trong tế bào và do đó giảm sử dụng glucose ở các tổ chức ngoại vi; điều này giúp cho cơ thể tiết kiệm tiêu thụ năng lượng ở các mô ngoại vi để ưu tiên cho các cơ quan sinh mạng tại trung tâm trong trường hợp phải tăng khẩn cấp lượng glucose cho các tổ chức này nhưng chính điều này lại gây hậu quả tăng đường huyết khi điều trị bằng nhóm thuốc này, gây bệnh đái đường do thuốc (diabet steroid). Với chuyển hoá protein, GC ngăn cản tổng hợp protein từ các acid amin, thúc đẩy việc chuyển các acid amin vào chu trình tổng hợp glucose như đã nêu trên; hậu quả gây tăng dị hoá protein, tăng hàm lượng nitơ thải ra theo nước tiểu và dẫn đến teo cơ, chậm liền sẹo khi dùng GC kéo dài. Với lipid, GC tăng phân huỷ lipid từ các mô mỡ nên tăng giải phóng glycerol và acid béo vào máu. Tuy nhiên, khi thừa GC thì lại tăng lắng đọng mỡ. Sự rối loạn phân bố mỡ trong bệnh Cushing hiện tại vẫn chưa giải thích được. GC ảnh hưởng lên cân bằng điện giải hoặc qua tác động lên thụ thể mineralocorticoid (có tác dụng giữ Na^+ và nước, tăng bài xuất K^+), hoặc qua tác động lên thụ thể glucocorticoid (gây tăng sức lọc cầu thận, tăng cung lượng tim). Với Ca^{++} , GC ngăn cản hấp thu Ca^{++} ở ruột, tăng sự hoà tan Ca^{++} từ xương, ngăn cản sự huy động Ca^{++} từ máu vào xương và tăng đào thải Ca^{++} qua thận, do đó ảnh hưởng đến sự tạo xương. Các GC có chứa Fluor như dexamethason không tác dụng lên thụ thể mineralocorticoid, do đó không gây ứ muối-nước.

2.2. Tác dụng trên mô liên kết

GC ức chế hình thành tế bào sợi, giảm tạo collagen, giảm sự hình thành mô liên kết. Tác dụng này cũng là hậu quả của sự ức chế tổng hợp protein. Hậu quả của quá trình này là làm chậm liền sẹo và làm mỏng da và mất collagen trong tổ chức xương. Trong điều trị có sử dụng tác dụng này trong xử lý sẹo lồi hoặc ngăn cản sự phát triển của tổ chức sừng trong một số bệnh về da.

2.3. Tác dụng trên sự tạo máu

GC ít ảnh hưởng đến sự tạo hồng cầu và nồng độ hemoglobin ở liều sinh lý nhưng lại tăng hồng cầu khi dùng liều cao hoặc khi bị Cushing và giảm hồng cầu trong hội chứng Addison. Nguyên nhân có lẽ do ảnh hưởng lên chuyển hoá androgen.

Với bạch cầu: làm tăng bạch cầu đa nhân, nhưng lại rút ngắn đời sống của bạch cầu (giảm $t_{1/2}$ của bạch cầu), giảm sự tạo lympho và chức năng hoạt động của bạch cầu (giảm sự thoát bạch cầu khỏi lòng mạch, giảm sự di chuyển của bạch cầu đến tổ chức viêm).

Các tác dụng này thường được dùng trong điều trị ung thư bạch cầu hoặc làm tăng nhanh lượng hồng cầu sau xạ trị và hoá trị liệu điều trị ung thư.

2.4. Tác dụng chống viêm

Đây là tác dụng được lưu ý nhất làm cho các chế phẩm loại này được áp dụng rộng rãi vượt ra ngoài khuôn khổ sử dụng hormon. Tác dụng chống viêm của GC cũng tương tự như nhóm thuốc chống viêm cấu trúc phi steroid nhưng về cơ chế tác dụng có khác nhau- GC ức chế sự hình thành viêm ở giai đoạn sớm hơn nhóm chống viêm phi steroid, ngay từ giai đoạn giải phóng các acid béo từ các phospholipid của màng tế bào.

Tác dụng này còn được tăng cường nhờ tác dụng giảm tính thấm thành mạch, ức chế sự di chuyển của bạch cầu đến tổ chức viêm và ức chế các phản ứng miễn dịch-dị ứng, do đó GC không chỉ có tác dụng chống viêm mà còn ngăn chặn sự xuất hiện viêm. Tác dụng này được dùng trong điều trị những trường hợp viêm gây đe dọa tính mạng như phù não, phù phổi cấp, viêm nắp thanh quản ở trẻ em, phù Quinck ở thanh quản... hoặc các trạng thái viêm có liên quan đến cơ chế miễn dịch- dị ứng như viêm khớp. Khi bôi ngoài, tác dụng chống viêm còn được hỗ trợ bởi tác dụng co mạch tại chỗ của chế phẩm loại này. Các GC tổng hợp, đặc biệt loại có gắn fluor như dexamethason, betametason... có tác dụng mạnh hơn HC (bảng 14.1).

2.5. Tác dụng trên hệ miễn dịch

GC ảnh hưởng chủ yếu lên các đáp ứng miễn dịch kiểu tế bào (lympho T) nhiều hơn kiểu miễn dịch dịch thể (lympho B).

GC còn ức chế sự sản xuất ra các interferon miễn dịch - một sản phẩm của lympho T hoạt hoá. Thực chất tác dụng trên hệ miễn dịch của GC nhằm ngăn cản việc phản ứng quá mức của cơ thể trước một tác động của yếu tố ngoại lai để bảo vệ cơ thể. Tác dụng này được áp dụng trong ghép cơ quan để ngăn cản sự thải ghép hoặc điều trị các bệnh liên quan đến cơ chế miễn dịch như bệnh thận hư nhiễm mỡ, Lupus ban đỏ, hen, hoặc phối hợp trong xử lý sốc quá mẫn do thuốc.

Mặt trái của tác dụng này là giảm sức đề kháng của cơ thể, do đó tăng khả năng nhiễm trùng, nhiễm nấm.

2.6. Các tác dụng khác

Các tác dụng kích thích thần kinh trung ương, tăng cường tiết dịch vị, gây tăng huyết áp... chỉ nguy hiểm khi dùng liều cao. Các tác dụng này không được áp dụng trong điều trị mà trở thành tác dụng không mong muốn.

Bảng 14.1 cho hình ảnh so sánh độ mạnh của các chế phẩm so với HC và các mức liều khi chuyển đổi từ chế phẩm này sang chế phẩm khác trong điều trị.

Bảng 14.1. So sánh hoạt lực của một số glucocorticoid thông dụng

Tên quốc tế	$t_{1/2}$ (h)	ĐDTD (h)	Chống viêm	Giữ Na ⁺	Mức sinh lý (mg)	Liều chống viêm (mg)
Hydrocortison	1,5	8 - 12	1	1	20	80
Cortison	0,5	8 - 12	0,8	0,8	25	100
Prednison	1,0	12 - 36	4	0,8	5	20
Prednisolon	2,5	12 - 36	4	0,8	5	20
metyl-prednisolon	2,5	12 - 36	5,0	0,5	4	15
Triamcinolon	3,5	12 - 36	5,0	0	4	15
Dexamethason	3,5	36 - 72	25	0	0,75	3
Betamethason	5,0	36 - 72	25	0	0,75	3

Ghi chú:

- ĐDTD: Độ dài tác dụng (chính là $t_{1/2}$ sinh học) căn cứ vào ĐDTD, người ta chia corticoid làm 3 nhóm:
 - + Tác dụng ngắn: 8 - 12 h
 - + Tác dụng trung bình: 12 - 36h
 - + Tác dụng dài: 36 - 72h
- Mức sinh lý: lượng GC cần cho 24h
- Chống viêm, giữ Na⁺: con số trong cột này là so sánh cường độ tác dụng của các glucocorticoid (GC) với hydrocortison nếu coi cường độ của hydrocortison là 1.

3. CHỈ ĐỊNH VÀ LỰA CHỌN THUỐC

3.1. Điều trị thay thế khi thiếu hormon

Thường dùng khi suy thượng thận cấp hoặc mạn tính.

Việc dùng hormon trong trường hợp này cũng chỉ để xử lý triệu chứng, do đó vấn đề cơ bản vẫn phải tìm nguyên nhân để giải quyết thì mới cho phép không phải dùng kéo dài.

3.1.1. Với suy thượng thận mạn

Liều dùng căn cứ vào đáp ứng ở từng bệnh nhân và cố gắng dùng ở mức thấp nhất có tác dụng. Thường thì mức liều trong trường hợp này là 20- 30 mg HC mỗi ngày tương ứng với lượng HC tiết trong ngày; phải phối hợp thêm một mineralocorticoid như fludrocortison (0,1- 0,2 mg/ ngày).

Nên dùng chế độ điều trị cách ngày bằng cách tăng liều một ngày lên gấp đôi và ngày tiếp theo sẽ nghỉ; làm như vậy sẽ hạn chế được suy thượng thận khi ngừng điều trị.

3.1.2. Với suy thượng thận cấp

Liều dùng thường cao hơn, ví dụ 100 mg HC lúc đầu, sau đó cách 8h lặp lại 1 lần cho đến khi triệu chứng được cải thiện. Điều quan trọng là phải kết hợp bù điện giải, nước và glucose.

Chế phẩm sử dụng nên chọn chính dạng hormon thiên nhiên là HC và đường đưa thuốc là tiêm tĩnh mạch vì khi suy thượng thận cấp thì việc mất nước và điện giải làm mất dịch ngoại bào nên nếu tiêm bắp sẽ ít hiệu quả. Trường hợp này nên chọn HC dạng succinat hoặc phosphat. Cần lưu ý tránh những dạng bào chế có dùng tá dược là sulfit hoặc metabisulfit với thuốc tiêm tĩnh mạch để tránh sốc phản vệ có thể xảy ra do tá dược này, ví dụ soludecadron là dạng tiêm tĩnh mạch của dexamethason có chứa sulfit không thích hợp cho trường hợp này.

3.2. Điều trị với mục đích không phải để thay thế hormon

Chỉ định theo hướng này rất rộng bao gồm :

- Các bệnh liên quan đến cơ chế bệnh sinh do miễn dịch như bệnh lupus ban đỏ, thận hư nhiễm mỡ, viêm khớp dạng thấp...
- Bệnh liên quan đến cơ địa dị ứng như hen, dị ứng...
- Chống viêm, đặc biệt những trường hợp đe dọa tính mạng như viêm nắp thanh quản cấp ở trẻ sơ sinh, phù não, phù Quinck xảy ra ở hầu- họng.
- Dùng chống thải ghép trong ghép cơ quan.
- Trong điều trị ung thư có rất nhiều chỉ định dùng GC, đặc biệt trong ung thư bạch cầu. GC còn để hỗ trợ chống suy mòn cho bệnh nhân ung thư nhờ tác dụng kích thích ăn ngon và tác dụng giảm viêm do tổ chức ung thư gây nên, nhờ đó giảm được đau. Những trường hợp này tuy tác dụng bất lợi gặp rất nhiều nhưng vì cuộc sống của bệnh nhân ung thư còn lại không dài nên phần lợi ích vẫn lớn hơn.
- Một số bệnh về da nhờ tác dụng tiêu sừng, làm mỏng da và biểu bì hoặc ức chế miễn dịch. Tác dụng này chỉ để chữa triệu chứng. Thường dùng trong điều trị các bệnh có hiện tượng tăng sừng hoá da hoặc sẹo lồi, lichen, eczema, viêm da tiếp xúc, viêm da dị ứng. Chống chỉ định trong tổn thương có loét, nhiễm virus; phải phối hợp thuốc kháng sinh hoặc chống nấm nếu tổn thương có kèm nhiễm khuẩn, nhiễm nấm.

4. TÁC DỤNG PHỤ VÀ CÁCH KHẮC PHỤC

4.1. Tác dụng trên sự tăng trưởng ở trẻ em

Các mức liều từ 45 mg/m²/ngày trở lên gây chậm lớn ở trẻ em.

Ở mức sinh lý, HC kích thích sự tiết hormon tăng trưởng nhưng lại ức chế sự tiết hormon này khi dùng liều cao. Tác dụng gây chậm lớn ở trẻ em là hậu quả của sự giảm mức hormon tăng trưởng kết hợp với ức chế sự tạo xương và giảm hoạt động của hormon tuyến giáp. Ở tuổi dậy thì, sự ức chế hoạt động của tuyến sinh dục cũng là

nguyên nhân gây chậm lớn và rối loạn sinh dục. Vì vậy hiện nay đã có khuyến cáo bắt buộc các hãng sản xuất ghi trên nhãn các loại thuốc này dòng chữ "*Gây chậm lớn ở trẻ em*" để người kê đơn lưu ý.

Để giảm hậu quả do tác dụng này gây ra, cố gắng hạn chế việc kê đơn nhóm thuốc này ở trẻ em. Các chế phẩm tự nhiên (hydrocortison, cortison, prednisolon) ít ảnh hưởng đến độ lớn hơn các chế phẩm tổng hợp tác dụng kéo dài. Khi bắt buộc phải dùng thì nên sử dụng ở mức liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Khi phải dùng kéo dài thì nên dùng kiểu điều trị cách ngày thay cho lối dùng hàng ngày để giảm bớt hiện tượng ức chế tuyến thượng thận, sinh dục và giáp triển miên. Khuyến khích trẻ vận động, chơi thể dục thể thao và tăng cường chế độ dinh dưỡng giàu chất đạm và calci, tốt nhất là dùng các chế phẩm chế biến từ sữa.

4.2. Gãy xấp xương

Có tới 50% bệnh nhân cao tuổi bị gãy xương không có chấn thương do dùng GC liều cao kéo dài. Cơ chế gây xấp xương là do GC tăng cường sự huỷ xương, nhưng lại ức chế quá trình tạo xương, do đó ngăn cản sự đổi mới của mô xương và làm tăng quá trình tiêu xương. Tác dụng này đối lập với hormon sinh dục, calcitonin và fluor. Các tác dụng này cộng thêm với việc ngăn cản hấp thu calci từ ruột và tăng thải calci qua nước tiểu làm xương xấp nhanh hơn, đặc biệt ở phụ nữ sau mãn kinh và người cao tuổi.

Cần lưu ý là tuy quá trình tạo xương bị ức chế nhưng mức calci máu và calci niệu đều cao và mức vitamin D ở dạng hoạt tính ($1,25(\text{OH})_2\text{-cholecalciferol}$) vẫn ở mức bình thường hoặc cao nên việc bổ sung calci và vitamin D chỉ nên ở mức liều theo nhu cầu hàng ngày (RDA), nếu đưa cao quá sẽ dẫn đến tăng calci máu và nguy cơ sỏi tiết niệu lớn. Để giảm bớt nguy cơ này, biện pháp tăng vận động để kích thích tạo xương và tăng dinh dưỡng như vừa nêu trên cũng nên áp dụng cho trường hợp này.

Với người cao tuổi, do sự giảm sút lượng hormon sinh dục nên càng dễ xấp xương, do đó có thể bổ sung hormon sinh dục nhưng không dùng biện pháp này cho bệnh nhân ung thư tuyến sinh dục hoặc phụ nữ đã mãn kinh trên 15 năm để tránh tăng sinh nội mạc tử cung quá mức. Các chế phẩm fluorid hoặc calcitonin rất có ích cho những trường hợp này. Ngoài ra alendronat (một biphosphonat) cũng được kê đơn nhiều để phòng và điều trị loãng xương do sử dụng corticoid. Khi kê đơn alendronat cần lưu ý tác dụng kích ứng tại chỗ mạnh, gây tổn thương niêm mạc thực quản và dạ dày của chất này; phải nhắc bệnh nhân không được uống alendronat ở tư thế nằm, phải uống kèm một cốc nước to (200 ml) và chỉ được nằm sớm nhất là 30 phút sau khi uống. Những người không thể ngồi được khoảng nửa giờ thì không được uống thuốc này vì nguy cơ thủng thực quản rất cao.

4.3. Loét dạ dày- tá tràng

Tỷ lệ gây tai biến đường tiêu hoá tuy không nhiều (khoảng 1,8%) nhưng nếu gặp thường rất nặng, thậm chí có thể gây thủng dạ dày hoặc tử vong. Các tai biến loại này thường gặp nhiều ở bệnh nhân cao tuổi. Tác dụng phụ này có nhiều trường hợp không phụ thuộc loại corticoid và liều nhưng đa phần tăng theo liều và độ dài điều trị.

Loét và thủng xảy ra cả khi dùng thuốc ngoài đường tiêu hoá (tiêm, viên đặt...). Có thể dùng thuốc trung hoà dịch vị (antacid) nhưng không được uống đồng thời với

GC. Một số tác giả đề nghị dùng các chất kháng thụ thể H_2 (famotidin, ranitidin...), một số khác lại khuyên không cần dùng thuốc hỗ trợ vì ít có tác dụng mà nên theo dõi chặt chẽ và xử lý sớm hoặc ngừng thuốc kịp thời khi có tai biến.

4.4. Tác dụng phụ do dùng corticoid tại chỗ

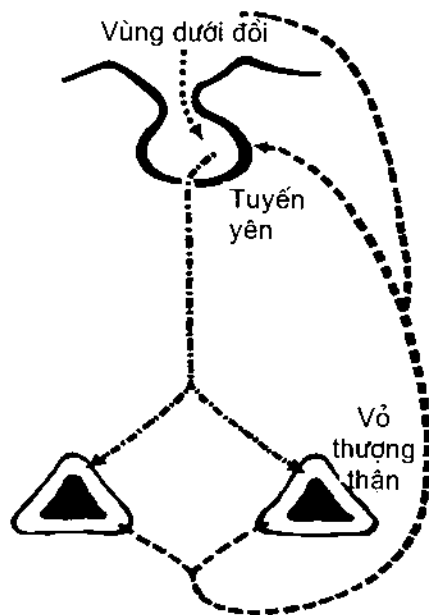
Các dạng bôi ngoài hoặc nhỏ mắt-mũi có chứa corticoid rất nhiều. Tai biến thường gặp bao gồm: teo da, xơ cứng bì, viêm da ứng đỏ, mụn trứng cá hoặc bội nhiễm nấm và vi khuẩn, virus. Hiện tượng chậm liền sẹo không chỉ gặp với dạng bôi ngoài mà cả khi dùng đường toàn thân. Đục thủy tinh thể hoặc tăng nhãn áp hay gặp khi dùng dạng nhỏ mắt và do đó trên nhãn thuốc có chứa corticoid phải ghi chống chỉ định cho những trường hợp này.

Không được nhỏ mắt các chế phẩm chứa GC khi nhiễm virus hoặc nấm.

Hạn chế bôi kéo dài và khám kỹ bệnh nhân trước khi kê đơn. Không tự ý dùng thuốc là biện pháp tốt nhất để giảm tác dụng phụ này.

4.5. Hiện tượng ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (HPA)

Khi dùng những loại GC có tác dụng kéo dài như dexamethason, nồng độ thuốc trong máu luôn ở mức cao nên trục HPA bị ức chế mạnh hơn những loại có $t_{1/2}$ ngắn như hydrocortison hoặc prednisolon. Sử dụng GC một liều duy nhất vào buổi sáng tạo sự ức chế HPA ít hơn khi chia thuốc làm 2- 3 lần trong ngày. Trong điều trị kéo dài, nếu dùng lối uống cách ngày sẽ tạo được khoảng nghỉ cho tuyến và ít bị rối loạn trục HPA hơn lối dùng hàng ngày. Độ dài của đợt điều trị là quan trọng hơn cả vì nếu dùng liều cao, thậm chí rất cao nhưng chỉ trong vài ngày thì khi ngừng thuốc trục HPA cũng không bị ảnh hưởng; thế nhưng chỉ cần những liều thấp, thí dụ 5 - 20 mg prednisolon trong nhiều tháng thì khi ngừng thuốc dễ gặp hiện tượng suy thượng thận đột ngột.



Mối liên hệ giữa vùng dưới đồi (Hypothalamus) - tuyến yên (Pituitary) - tuyến thượng thận (Adrenocortical) tạo nên hệ HPA (Hypothalamic - Pituitary - Adrenocortical System).

Sự tác động tương hỗ tuân theo quy tắc liên hệ ngược (feedback) của các tuyến nội tiết nghĩa là khi mức hormon trong máu tăng sẽ gây ức chế tuyến yên và vùng dưới đồi; ngược lại khi mức hormon giảm sút sẽ gây kích thích sự hoạt động của tuyến.

Khi dùng GC, sự tiết CRF và ACTH bị ức chế. Mức độ ức chế của trục HPA phụ thuộc một số yếu tố bao gồm: liều lượng, khoảng cách đưa thuốc, thời điểm sử dụng, độ dài của đợt điều trị và đường đưa thuốc.

Hình 14.2. Mối liên quan giữa vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận

Tuyến thượng thận chỉ trở về mức bình thường sau vài ba tháng, thậm chí một năm kể từ khi ngừng thuốc, do đó những bệnh nhân dùng thuốc kéo dài phải được giám sát chặt chẽ không chỉ trong thời gian điều trị mà cả tới một năm kể từ khi ngừng thuốc. Trong suốt thời gian đó, khả năng đáp ứng của tuyến với những stress mạnh là chưa đủ nên nếu xảy ra bất thường, thí dụ bị chấn thương nặng, phẫu thuật... thì việc đưa lại GC là bắt buộc để tránh suy thượng thận cấp.

Sau khi điều trị dài ngày, việc ngừng thuốc từ từ là điều bắt buộc. Thời gian giảm liều tùy thuộc liều dùng và độ dài của đợt điều trị. Khi sử dụng các corticoid có $t_{1/2}$ dài (thí dụ dexamethason) hoặc chế phẩm tác dụng kéo dài (triamcinolon acetonid = K-cort), phải giám sát bệnh nhân chặt chẽ. Quy tắc giảm dần liều cũng được áp dụng cả với các chế phẩm bôi ngoài khi bôi kéo dài vì nếu sau một thời gian bôi thuốc kéo dài, đặc biệt với các chế phẩm giải phóng chậm như fluocinolon acetonid (flucinar), lượng thuốc ngấm vào vòng tuần hoàn cũng gây ức chế HPA như khi dùng toàn thân vì khả năng thấm của GC qua da và niêm mạc rất lớn.

Cũng vì lý do này, khi sử dụng cho trẻ em nên chọn loại có $t_{1/2}$ ngắn hoặc trung bình và tránh băng ép để giảm khả năng thấm qua da.

4.6. Tình trạng thừa corticoid và bệnh Cushing do thuốc

Khi sử dụng GC kéo dài cũng sẽ tạo hình ảnh Cushing như khi u thượng thận; sự khác nhau chỉ ở chỗ trong Cushing tự phát thì mức HC trong máu tăng kèm theo sự tăng ACTH nhưng trong Cushing do thuốc thì ngược lại: mức ACTH giảm, các triệu chứng rối loạn nội tiết do thừa androgen cũng ít gặp hơn hoặc ít trầm trọng hơn, phù do ứ Na^+ và nước chỉ gặp khi sử dụng HC và prednisolon. Một hình ảnh Cushing đầy đủ hiếm gặp; tuy nhiên khi gặp một trong các hiện tượng trên thì phải ngừng thuốc. Việc ngừng thuốc trong trường hợp này vẫn phải tuân theo quy tắc giảm liều từng bậc chứ không được ngừng đột ngột. Sau khi ngừng thuốc, nếu bệnh tái phát thì nên sử dụng các thuốc đặc hiệu điều trị triệu chứng tốt hơn là quay lại dùng GC; thí dụ giải quyết hen bằng thuốc giãn khí quản, giảm đau khớp bằng thuốc chống viêm không steroid...

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Loét dạ dày tá tràng tiến triển.
- Các trường hợp nhiễm nấm và virus mà chưa có thuốc điều trị đặc hiệu.
- Tiêm chủng vaccin virus sống.

Không có chống chỉ định tuyệt đối cho những trường hợp điều trị ngắn ngày hoặc để điều trị các bệnh đe dọa tính mạng.

6. THẬN TRỌNG

Theo dõi chặt chẽ khi phải sử dụng GC cho các bệnh nhân mắc bệnh tâm thần, đái tháo đường, tăng huyết áp, xốp xương, suy giảm chức năng gan, thận hoặc bệnh nhân suy tim... Cũng có thể coi đây là những trường hợp chống chỉ định nếu có thể dùng thuốc khác thay thế corticoid. Khi bắt buộc phải dùng thì phải hiệu chỉnh lại liều các thuốc điều trị bệnh phổi hợp nêu trên.

7. NHỮNG ĐIỀU CẦN LƯU Ý KHI KÊ ĐƠN

- Nên chọn mức liều thấp nhất có hiệu quả và tránh dùng kéo dài. Nên nhớ rằng đa phần tác dụng phụ tỷ lệ thuận với mức liều và độ dài của đợt điều trị; như vậy những trường hợp cần dùng ở mức liều cao như chống viêm, chống dị ứng thì khả năng gặp tai biến nhiều.
- Nên chọn loại có thời gian bán thải ngắn hoặc vừa (như prednisolon). Những chế phẩm có tác dụng càng kéo dài thì khả năng gặp tác dụng phụ càng nhiều.
- Suy thượng thận là một tai biến đáng ngại khi dùng corticoid, thường xảy ra khi dùng kéo dài hoặc điều trị cho người cao tuổi, do đó cần theo dõi chặt chẽ với những bệnh nhân loại này. Cũng thường gặp suy thượng thận khi sử dụng dạng chế phẩm có tác dụng kéo dài (K-cort). Để tránh suy thượng thận cấp, cần lưu ý: không ngừng thuốc đột ngột, ngay cả ở những mức liều rất thấp nhưng với thời gian kéo dài (0,1 mg/ kg/ 24h tức tương đương với khoảng 1 - 2 viên prednisolon 5mg).
- Có thể gặp hiện tượng chán ăn, mệt mỏi hoặc trầm cảm sau khi ngừng thuốc. Những hiện tượng này sẽ phục hồi sau một thời gian. Nếu cần có thể dùng các thuốc điều trị triệu chứng nhưng cố gắng không đưa lại corticoid.
- Lượng Na^+ được sử dụng: chỉ cần chú ý nếu dùng loại có tác dụng giữ muối (Hydrocortison, cortison, prednisolon, prednison). Lượng muối cho phép như sau :
 - + Dùng hạn chế muối khi điều trị khoảng 10 mg prednisolon/ ngày.
 - + Không muối hoàn toàn nếu dùng liều cao ($> 0,5$ mg/ kg/ 24h tính theo liều prednisolon) hoặc khi gặp phù, tăng huyết áp, tăng trọng.
- Lượng K^+ phải đủ. Nếu cần có thể bổ sung K^+ hoặc dùng chế độ ăn giàu K^+ .
- Nên giám sát K^+ máu khi dùng liều cao, kéo dài, đặc biệt khi có phối hợp với thuốc lợi tiểu thải K^+ .
- Lượng Ca^{++} nên khoảng 1g/ ngày kết hợp với khoảng 400 đơn vị vitamin D là bắt buộc nếu điều trị kéo dài. Không nên dùng liều cao Ca^{++} và vitamin D vì sẽ làm tăng nguy cơ sỏi thận hoặc tăng Ca^{++} máu.
- Điều chỉnh chế độ ăn: Tăng protein, hạn chế glucid và đường, hạn chế chất béo.

8. CHẾ ĐỘ ĐIỀU TRỊ CÁCH NGÀY

Điều trị cách ngày tức là cứ 1 ngày dùng thuốc lại nghỉ 1 ngày. Cách dùng này nhằm giảm hiện tượng ức chế HPA nên giảm được khả năng gây chậm lớn ở trẻ em, giảm được hiện tượng suy thượng thận đột ngột sau khi ngừng thuốc. Điều trị cách ngày thích hợp với những trường hợp phải dùng corticoid kéo dài từ vài tuần trở lên như bệnh viêm loét ruột kết, ghép thận, viêm da mạn tính, nhược cơ nặng, hen...

Những bệnh không thích hợp với chế độ điều trị này là viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ toàn thân, viêm động mạch với tế bào khổng lồ...

- Chế độ điều trị cách ngày như sau:

Thoạt tiên khi mới bắt đầu điều trị thì dùng thuốc hàng ngày, khi bệnh đã bắt đầu ổn định thì chuyển sang điều trị cách ngày. Thời gian điều trị ban đầu càng ngắn càng tốt để tránh sự ức chế trục HPA. Việc quyết định khi nào chuyển sang chế độ điều trị cách ngày tùy thuộc sự tiến triển của bệnh. Để chuẩn bị cho kiểu điều trị cách ngày, trước hết phải giảm liều từ từ cho đến khi đạt mức liều hàng ngày từ 15 - 20 mg tính theo liều prednisolon. Liều này được uống 1 lần vào đầu buổi sáng (khoảng 7 - 8 h). Cần nhớ rằng không được cắt ngay thuốc ở ngày định ngừng mà phải giảm từ từ liều của ngày đó, mỗi lần 10 - 20% liều đang dùng cho đến khi hết (liều bằng 0 mg - bảng 14.2). Mỗi lần giảm cần duy trì liều đó trong 3 ngày để thăm dò phản ứng của bệnh nhân; nếu trong thời gian đó xuất hiện triệu chứng thiếu năng thượng thận như mệt mỏi, đau khớp, buồn nôn, hạ huyết áp... thì phải tăng liều trở lại bằng mức liều đã cắt giảm, nếu triệu chứng trên vẫn không giảm thì phải quay lại mức liều ban đầu. Tuy nhiên, nếu trong thời gian này mà bệnh đang điều trị quay trở lại thì nên xử trí bằng các thuốc đặc hiệu để điều trị bệnh đó tốt hơn là quay lại dùng corticoid.

Bảng 14.2: Cách giảm liều để chuyển sang chế độ điều trị cách ngày
(Giả thiết liều ban đầu là 60 mg prednisolon mỗi ngày)

* Giảm mỗi lần 5 mg, chu kỳ 3 ngày cho tới khi đạt liều 20 mg/ ngày

Ngày	Liều (mg)	Ngày	Liều (mg)
1	55	13	35
2	55	14	35
3	55	15	35
4	50	16	30
5	50	17	30
6	50	18	30
7	45	19	25
8	45	20	25
9	45	21	25
10	40	22	20
11	40	23	20
12	40	24	20

* Giảm mỗi lần 2,5 mg, chu kỳ 3 ngày cho đến 0 mg ở ngày định cắt thuốc

Ngày	Liều (mg)	Ngày	Liều (mg)
25	20	49	20
26	17,5	50	7,5
27	20	51	20
28	17,5	52	7,5
29	20	53	20
30	17,5	54	7,5
31	20	55	20
32	15	56	5
33	20	57	20
34	15	58	5
35	20	59	20
36	15	60	5
37	20	61	20
38	12,5	62	2,5
39	20	63	20
40	12,5	64	2,5
41	20	65	20
42	12,5	66	2,5
43	20	67	20
44	10	68	0
45	20	69	20
46	10	70	0
47	20	71	20
48	10	72	0

(Theo Clin.Pharm. and Ther. 1992)

9. SỬ DỤNG CORTICOID BÔI NGOÀI

Các corticoid bôi ngoài có tác dụng làm giảm viêm nhờ co mạch, ức chế chức năng bạch cầu và thay đổi phản ứng miễn dịch.

Ngoài các tác dụng vừa nêu, corticoid còn có khả năng ức chế quá trình tổng hợp và phân chia tế bào da và biểu bì. Đặc tính này được lợi dụng để làm tiêu tổ chức sừng trong một số bệnh về da.

9.1. Chỉ định

Các bệnh được chỉ định corticoid bôi ngoài là viêm da do các nguồn gốc khác nhau như eczema tiếp xúc, viêm da dị ứng, lichen (lở da)... Cũng có thể dùng để bôi vào các vết côn trùng cắn.

9.2. Tác dụng phụ

Khi bôi thuốc trên diện rộng, kéo dài hoặc băng ép sau khi bôi thì khả năng thấm thuốc vào vòng tuần hoàn là rất lớn, gây tác dụng toàn thân; điều này cần đặc biệt lưu ý khi dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ để tránh tác dụng kiểu cường thượng thận (Cushing), gây chậm lớn. Cũng có thể gặp suy thượng thận cấp sau khi ngừng bôi thuốc nhưng rất hiếm.

Tác dụng phụ tại chỗ bao gồm:

- Teo da -thường gặp nhất khi bôi ở mặt và vùng quanh miệng.
- Da ửng đỏ hoặc có nhiều vết lằn, thường gặp ở thanh niên khi bôi thuốc ở vùng da khuỷu tay, khuỷu chân.
- Mất sắc tố da từng phần, ban đỏ thứ phát sau teo da cũng gặp nhưng không phổ biến.
- Chậm liền sẹo. Trường hợp này hay gặp với các vết tổn thương do nằm lâu hoặc cọ xát nhiều (khuỷu tay...)

Trên mắt: gặp khi dùng các dạng thuốc mắt có corticoid: đục thủy tinh thể, glaucom.

9.3. Chống chỉ định

- Viêm da do virus, nấm. Những trường hợp viêm da có nhiễm khuẩn thì phải phối hợp kháng sinh.
- Tổn thương có loét.
- Viêm da mặt có rối loạn vận mạch hoặc viêm nang lông (trứng cá).

9.4. Chọn chế phẩm

Tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn đều xuất phát từ bản chất corticoid nhưng mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào độ mạnh và khả năng thấm qua da của chế phẩm.

Khi điều trị bệnh ngoài da, đa phần corticoid được dùng bôi trực tiếp lên vùng da bị tổn thương (dùng đơn độc hoặc phối hợp với dạng uống).

9.4.1. Cơ sở lựa chọn

Độ mạnh - yếu của chế phẩm:

- Loại rất mạnh và mạnh chỉ nên dùng trong thời gian ngắn và bôi ở diện hẹp với một số bệnh như sẹo lồi, vẩy nến, lupus, lichen.
- Loại trung bình và yếu thích hợp với trẻ em cho các vùng da mặt hoặc cho người lớn trên những tổn thương rộng.

Dạng bào chế:

Các dạng thuốc bôi ngoài thường dùng là:

- Thuốc mỡ (Ointment) là dạng thuốc có thể chất mềm; thành phần cấu tạo có nhiều tá dược thân dầu như vaselin, lanolin, mỡ, sáp... thích hợp với các loại da khô, sần sùi, sừng hoá.

- Dạng kem (cream) cũng có thể chất mềm, mịn với tá dược là các chất nhũ tương chứa một lượng chất lỏng đáng kể, thuận lợi với các tổn thương có dịch rỉ hoặc dùng để bôi vào các hốc sâu như âm đạo.
- Dạng gel có tá dược là các polymer thiên nhiên hoặc tổng hợp. Dạng này và các dạng lỏng khác như lotio, spray (thuốc xịt) thích hợp với các tổn thương ở vùng có nhiều lông như da đầu hoặc nếp gấp (nách, bẹn).

Thành phần của tá dược ảnh hưởng nhiều đến sinh khả dụng của thuốc do ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng hoạt chất và mức độ hấp thu thuốc qua da.

9.4.2. Cách dùng

- Bôi 1- 2 lần/ ngày, xoa nhẹ đến khi thuốc thấm hết và nếu cần có thể băng ép.
- Việc băng kín sau khi bôi có ích với những tổn thương ở lòng bàn chân, tay với diện hẹp và cũng chỉ nên băng trong thời gian ngắn.
- Nếu điều trị kéo dài > 8 ngày thì khi ngừng thuốc cũng phải giảm dần độ mạnh và nới rộng khoảng cách đưa thuốc để tránh phản ứng dội ngược làm bệnh bột phát nặng thêm.
- Cần can dặn bệnh nhân không tự ý dùng lặp lại nếu không có ý kiến của bác sĩ điều trị. Bảng phân loại corticoid theo độ mạnh (bảng 14.3) là cơ sở cho lựa chọn thuốc.

Nhìn vào bảng 14.3. ta thấy: độ mạnh - yếu của chế phẩm phụ thuộc vào loại hoạt chất sử dụng, hàm lượng hoạt chất có trong công thức và đặc biệt là thành phần tá dược.

Bảng 14.3. Phân loại một số corticoid dùng ngoài theo độ mạnh

Độ mạnh	Hoạt chất	Biệt dược	Hàm lượng (%)
Rất mạnh	Betametason dipropionat/ propylen glycol	<i>*Diprolen</i>	0,05
	Clobetason propionat	<i>Eumovate</i>	0,05
Mạnh	Betametason dipropionat	<i>Diprosone</i>	0,05
	valerat	<i>Betneval</i>	0,10
	Fluocinolon acetonid	<i>Synalar, Flucinar</i>	0,025
	Hydrocortison aceponat	<i>Efficort</i>	0,127
	butirat	<i>Locoid</i>	0,10
	Desoximetason	<i>Topicort</i>	0,25
Vừa	Betametason valerat	<i>Celestoder</i>	0,05
	Fluocinolon acetonid	<i>Synalar</i>	0,01
	Clobetason butyrat	<i>Flucort</i>	0,05
Yếu	Hydrocortison acetat	<i>Hydracort</i>	0,50
	Prednisolon acetat	<i>Prednisolon</i>	0,50
	Dexamethason	<i>Dexamethason</i>	0,10

10. KẾT LUẬN

Glucocorticoid là một nhóm thuốc được sử dụng rất rộng rãi hiện nay. Với áp dụng chủ yếu trong lâm sàng là chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch, các chế phẩm tổng hợp đã có nhiều lợi thế hơn hydrocortison về cường độ tác dụng và tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, nếu xét về khía cạnh tác dụng không mong muốn thì nhóm thuốc này có nhiều hạn chế hơn nhóm chống viêm không steroid do gây nhiều ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người sử dụng như ảnh hưởng đến tâm thần, rối loạn sinh dục, rối loạn chuyển hoá, gây suy giảm miễn dịch, loãng xương trầm trọng...

Ở nước ta, việc bán rộng rãi nhóm thuốc này không cần đơn đã dẫn đến nhiều tai biến nghiêm trọng; do đó vai trò tư vấn trong lựa chọn chế phẩm và cách khắc phục tác dụng phụ khi dùng corticoid là nhiệm vụ rất quan trọng của dược sĩ lâm sàng.

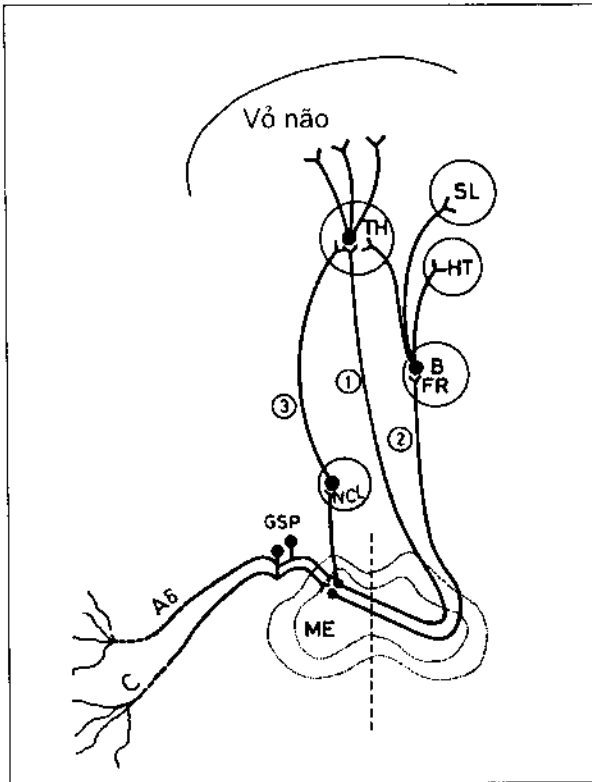
NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU

MỤC TIÊU

1. Liệt kê và phân tích bốn nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau trung ương.
2. Liệt kê và phân tích bốn nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau ngoại vi.

NỘI DUNG

1. SINH LÝ BỆNH CỦA PHẢN ỨNG ĐAU



Ghi chú:

SL: Hệ viền

TH: Đồi thị

HT: Vùng dưới đồi

B: Hành não

FR: Cấu trúc lưới

NCL: Nhân cổ bên

ME: Tuỷ sống

GSP: Hạch sừng sau tuỷ sống

A6 và C: các sợi thần kinh cảm giác

1. Đường tuỷ sống - đồi thị

2. Đường tuỷ sống - cấu trúc lưới

3. Đường tuỷ sống - cổ - đồi thị

Hình 15.1. Đường dẫn truyền cảm giác đau

Đau là cơ chế tự vệ của cơ thể chống lại những kích thích có hại, cũng có khi là triệu chứng báo trước của một bệnh nào đó. Tuy nhiên, có những trường hợp đau chỉ do xúc cảm, tự kỷ ám thị của bệnh nhân (đau tâm lý).

Các xung động truyền cảm giác đau theo hai loại sợi cảm giác:

Sợi A: Có kích thước lớn ($\Phi \sim 2 - 5 \text{ mm}$), có myelin bao bọc, truyền cảm giác đau với tốc độ nhanh (12-30 m/s), tạo cảm giác đau ban đầu.

Sợi C: Có kích thước nhỏ ($\Phi \sim 0,4 - 1,2 \text{ mm}$), không có myelin bao bọc, truyền cảm giác đau với tốc độ chậm (0,5 - 2,3 m/s), tạo cảm giác đau kéo dài, triền miên.

Tác nhân gây đau rất đa dạng: Hoá học, cơ học, vật lý... Các tác nhân này kích thích vào ngọn sợi cảm giác và truyền xung động về trung ương, báo cho cơ thể biết mối nguy hiểm để rời bỏ nguyên nhân gây đau. Tại các mô bị tổn thương, các chất trung gian hoá học (kinin, bradikinin, prostaglandin, histamin, serotonin...) tiết ra lại góp phần làm tăng cảm giác đau, tăng tốc độ dẫn truyền của sợi cảm giác, làm đau nặng thêm.

Cảm giác đau có thể xuất phát từ nhiều nơi :

- Từ hệ cơ, xương, da. Trường hợp này thường đau khu trú và dễ lần theo đó để tìm nguyên nhân đau mà loại bỏ.
- Từ các tạng ở khoang ngực. Trường hợp đau này lan toả, nhiều khi cảm giác đau không thể hiện ngay tại nơi tổn thương,

Thí dụ:

- Đau thắt ngực lan ra vai trái, cánh tay trái.
- Đau túi mật lan lên vai phải và vùng giữa bụng.
- Đau đầu có thể là do viêm xoang, thiếu máu cục bộ, rối loạn vận mạch nhưng nhiều khi cũng chỉ do tâm lý.

Đau làm cho bệnh nhân khó chịu, khổ sở về mặt tâm lý. Đau dai dẳng, triền miên làm bệnh nhân hốt hoảng, lo lắng dẫn đến mất ngủ, suy nhược. Vòng luẩn quẩn đó càng làm cho đau nặng thêm.

Việc tìm ra nguyên nhân sẽ giúp loại bỏ được yếu tố gây đau và giải quyết đau triệt để. Tuy nhiên, việc giải quyết nguyên nhân nhiều khi không dễ dàng, nhanh chóng nên việc sử dụng thuốc giảm đau vẫn là hàng đầu. Đau không rõ nguyên nhân hoặc không thể loại bỏ được nguyên nhân gây đau thì thuốc giảm đau là chỉ định duy nhất.

Cần lưu ý rằng thuốc giảm đau chỉ điều trị triệu chứng mà không làm mất được nguyên nhân gây đau. Thuốc có thể che lấp các dấu hiệu của bệnh như viêm, sốt trong khi bệnh vẫn tiến triển, do đó chỉ nên sử dụng khi thấy thực sự cần thiết và phải luôn luôn cố gắng tìm để loại bỏ nguyên nhân gây đau. Khi nguyên nhân gây đau không xác định được hoặc đau do tâm lý thì các thuốc an thần, các biện pháp tâm lý liệu pháp, thư giãn cũng rất quan trọng

2. MỘT SỐ ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ CỦA CÁC THUỐC GIẢM ĐAU

Trong bài này chúng tôi trình bày các thuốc giảm đau lần lượt theo vị trí tác dụng trên thần kinh cảm giác. Theo cách phân loại này, thuốc giảm đau được chia thành 2 nhóm: *giảm đau trung ương* và *giảm đau ngoại vi*.

2.1. Thuốc giảm đau trung ương

Các thuốc thuộc nhóm này có tác dụng giảm đau do ức chế trung tâm đau ở não và ngăn cản đường dẫn truyền cảm giác đau từ tủy sống lên não. Do tác dụng giảm đau thường kèm theo tác dụng gây ngủ nên còn gọi là nhóm thuốc giảm đau gây ngủ. Tác dụng giảm đau luôn kèm theo tác dụng gây nghiện nên còn gọi là nhóm giảm đau gây nghiện.

Nhóm này được phân làm 2 phân nhóm theo mức độ giảm đau (bảng 15.1):

- *Loại giảm đau mạnh*: morphin, meperidin, fentanyl, methadon...
- *Loại giảm đau trung bình*: codein, tramadol, propoxyphen...

Bảng 15.1. Một số thuốc giảm đau trung ương

Tên quốc tế	Đường dùng	Liều tương đương* (mg)	T _{1/2} (h)	Độ dài tác dụng (h)
Giảm đau mạnh				
Morphin	Uống	30	2	3-5
	Tiêm	10		
Pethidin	Uống	300	3-4	2-5
	Tiêm	100		
Hydromorphon	Uống	7,5	2-3	3-5
	Tiêm	1,5		
Methadon	Uống	20	15-30	4-5 (cấp) > 8 (mạn)
	Tiêm	10		
Fentanyl	Tiêm	0,05-0,1	3-4	1-2 72 (SR*)
	Qua da	25 µg/h		
Giảm đau trung bình				
Codein	Uống	130	3	4-6
	Tiêm	75		
Tramadol	Uống	100	6-7	4-6
	Tiêm	100		
Propoxyphen	Uống	130	6-12	4-6

Ghi chú:

* SR (sustained release) là thuốc tác dụng kéo dài (dạng dán trên da của fentanyl).

Mức liều trong bảng là mức liều có tác dụng giảm đau tương đương với 10 mg morphin tiêm.

Việc phân ra nhóm giảm đau mạnh và giảm đau trung bình là do mức liều giới hạn. Morphin là thuốc giảm đau trung ương được lấy làm chuẩn để đánh giá các thuốc giảm đau khác. Với mức liều 10 mg dạng tiêm, morphin làm hết đau với đa số các trường hợp đau. Để có được khả năng giảm đau bằng morphin, các chất khác phải có mức liều như trong bảng. Trong số các opiat, pethidin (meperidin) ngày nay ít dùng vì xét về mọi mặt đều kém morphin mà độc tính lại nhiều hơn; ưu điểm của chất này là ít gây táo bón, buồn nôn, bí tiểu tiện nhưng nhược điểm là gây độc tính trầm trọng trên thần kinh trung ương với "hội chứng kích thích". Hội chứng này gây ra do chất chuyển hoá của meperidin là nor-meperidin với các biểu hiện tăng phản xạ vận động, co cứng

cơ, co giật, run rẩy; chất này tích lũy tới 15-20 giờ. Khi dùng liều cao và kéo dài thì nguy cơ tử vong lớn, do đó chất này không dùng cho các trường hợp đau quá nặng (cần liều trên 600 mg/24 giờ) hoặc đau kéo dài (phải dùng trên 48 giờ).

Những chất được xếp vào nhóm giảm đau trung bình như ở bảng 15.1 thực tế không dùng ở mức liều trong bảng vì ở mức liều trên, các thuốc này sẽ gây nhiều tác dụng phụ, vì vậy liều dùng thực tế thấp hơn mức trong bảng, do đó tác dụng giảm đau chỉ đạt mức trung bình nghĩa là yếu hơn morphin.

Tác dụng không mong muốn (ADR) của các chất giảm đau trung ương bao gồm:

- Không phụ thuộc vào liều: táo bón, buồn nôn và nôn.
- Phụ thuộc liều và độ dài điều trị: ức chế hô hấp, gây nghiện.

2.2. Thuốc giảm đau ngoại vi

Các chất thuộc nhóm này đều có cùng cơ chế tác dụng là ức chế sự tạo thành prostaglandin, chất trung gian hoá học khởi phát nhiều quá trình sinh lý và bệnh lý của cơ thể. Prostaglandin sẽ khởi mào cho việc tạo ra các chất trung gian hoá học khác như serotonin, bradikinin, histamin... ở ngọn sợi cảm giác (ngoại vi) nên các thuốc nhóm này được xếp vào nhóm giảm đau ngoại vi.

Các chế phẩm thuộc nhóm này thường có cả tác dụng chống viêm (trừ paracetamol) và hạ sốt nên còn gọi là thuốc giảm đau - hạ sốt - chống viêm. Tác dụng chống viêm tương tự như các corticoid nhưng cấu trúc hoá học không có nhân steroid nên còn gọi là các chất chống viêm không steroid (trong bài chúng tôi dùng chữ viết tắt NSAID để chỉ nhóm này).

Bảng 15.2. Một số thuốc giảm đau ngoại vi

Tên quốc tế	$t_{1/2}$ (h)	Độ dài tác dụng (h)	Mức độ chọn lọc	
			COX - 1	COX - 2
Aspirin	0,25-0,33	3-6	+++	+
A.Mefenamic	2 - 4	6	-	-
Diclofenac	1 - 2	6-8	++	++
Etodolac	7	6-8	++	++
Indometacin	4,5	8	+++	+
Sulindac	16,4	12	-	-
Ibuprofen	1 - 2,5	4-6	+++	+
Naproxen	12-17	→12	+++	+
Piroxicam	50	24	+++	++
Meloxicam	20	24	+	+++
Celecoxib	11	12-24	1 / > 1000	
Rofecoxib	17	→ 24		
Paracetamol	1,25 - 3	3-6	+	+

Ghi chú: Mức độ chọn lọc với COX:

+++ cao ; ++ vừa ; + yếu ; - không biết.

Nhìn vào bảng trên ta thấy độ dài tác dụng ít liên quan đến $t_{1/2}$. Aspirin có $t_{1/2}$ chỉ 0,25 phút nhưng tác dụng kéo dài ngang với paracetamol, ibuprofen. Nguyên nhân là do chất chuyển hoá của aspirin là acid salicylic cũng có tác dụng giảm đau; cho nên thực chất $t_{1/2}$ của aspirin là 3-9 giờ.

Mức độ chọn lọc đối với enzyme Cyclo-Oxygenase (COX) 1 hoặc 2 cho biết về khả năng gây tác dụng không mong muốn. COX-1 chịu trách nhiệm tạo ra những prostaglandin trong điều kiện sinh lý: tiết chất nhầy ở dạ dày, tăng áp lực lọc ở cầu thận, tăng kết tập tiểu cầu; như vậy nếu ức chế không chọn lọc nghĩa là ức chế cả COX-1 thì *nguy cơ gây loét dạ dày, suy thận, chảy máu* sẽ nhiều. COX-2 là enzyme tạo ra các prostaglandin để khởi phát viêm, sốt, đau. Nếu ức chế chọn lọc lên COX-2 thì nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn nêu trên sẽ ít hơn. Ngoài các ADR đã nêu, một loại ADR khác thường gặp với các thuốc giảm đau ngoại vi là *mẫn cảm với thuốc*. Các NSAID, điển hình là aspirin dễ khởi phát cơn hen, có thể gây tụt huyết áp, phù Quinck, ban da.

Paracetamol (acetaminophen) là thuốc giảm đau ngoại vi được xếp cùng các chất NSAID vì có cùng cơ chế tác dụng: ức chế sự tạo ra các prostaglandin. Tuy nhiên, tác dụng chống viêm của chất này rất yếu. Nguyên nhân là do tác dụng của paracetamol trong môi trường có nhiều peroxyl (ở tổ chức viêm) rất kém, mặt khác chất này không ức chế hoạt tính của các neutrophil như các NSAID khác. Vì vậy paracetamol chỉ được dùng để hạ sốt và giảm đau. Tác dụng không mong muốn của paracetamol ở liều điều trị cũng giống như của aspirin và các NSAID khác nhưng gặp với tỷ lệ ít hơn. ADR gặp phổ biến là *ban da hoặc mẫn cảm với thuốc: sốt do thuốc, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu...* Paracetamol chỉ nguy hiểm khi dùng quá liều quy định; hậu quả dẫn đến tổn thương gan, hoại tử tế bào gan.

3. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU

3.1. Nhóm giảm đau trung ương

3.1.1. Nguyên tắc trong sử dụng

Bốn nguyên tắc trong sử dụng thuốc giảm đau trung ương

- (1). *Chỉ sử dụng trong trường hợp đau ở mức độ nặng và vừa khi nhóm giảm đau ngoại vi không đủ hiệu lực.*
- (2). *Sử dụng đơn độc hoặc phối hợp tùy mức độ đau.*
- (3). *Thuốc được dùng đều đặn để có nồng độ máu ổn định với đau ung thư.*
- (4). *Lưu ý việc dùng các biện pháp hỗ trợ và thuốc để giảm tác dụng không mong muốn*

- **Nguyên tắc 1**

Chỉ sử dụng trong trường hợp đau ở mức độ nặng và vừa khi nhóm giảm đau ngoại vi không đủ hiệu lực.

Các thuốc giảm đau trung ương với đại diện tiêu biểu là morphin có tác dụng với mọi trạng thái đau nhưng được chỉ định rất hạn chế do nguy cơ gây nghiện và ức chế

hô hấp (dễ gây suy hô hấp); nguy cơ này thường gặp khi sử dụng ở bệnh nhân đau ở mức độ nhẹ hoặc sử dụng với tác dụng không phải để giảm đau, thí dụ để giảm ho, cầm ỉa chảy. Ngược lại, ở bệnh nhân bị đau nặng, đau do ung thư lại rất ít có nguy cơ vì xung động đau làm giảm quá trình ức chế và nguy cơ nghiện. Khả năng gây nghiện và ức chế hô hấp tăng theo liều và độ dài điều trị. Các biện pháp để hạn chế tác dụng không mong muốn này bao gồm:

- Khi cần tăng liều thì nên giữ nguyên mức liều 1 lần, tăng số lần dùng trong ngày nghĩa là chia nhỏ liều ra dùng nhiều lần hoặc giữ nguyên mức liều và phối hợp thêm với nhóm giảm đau ngoại vi, nhất là paracetamol.
- Độ dài điều trị cố gắng ngắn nhất, khi mức độ đau giảm thì nên chuyển sang nhóm giảm đau ngoại vi.

• Nguyên tắc 2

Sử dụng đơn độc hoặc phối hợp tùy mức độ đau.

Bảng 15.3. Nguyên tắc phối hợp thuốc giảm đau

Đau nặng	GĐTƯ mạnh	GĐNV	Thuốc hỗ trợ*
Đau vừa	GĐTƯ yếu	GĐNV	Thuốc hỗ trợ*
Đau nhẹ		GĐNV	Thuốc hỗ trợ*

Giảm đau ngoại vi (GĐNV) ở đây chỉ các NSAID và paracetamol.

Với những trường hợp đau ở mức độ nhẹ, thuốc giảm đau ngoại vi được lựa chọn hàng đầu. Trong trường hợp đau có kèm viêm thì sẽ phù hợp nếu chọn các NSAID. Paracetamol có thể sử dụng trong mọi trường hợp, dùng đơn độc trong trường hợp đau nhẹ hoặc phối hợp ở mọi mức độ đau.

Những trường hợp đau cường độ mạnh: gãy xương đùi, đau sau mổ, cơn nhồi máu cơ tim, bong năng, ung thư giai đoạn cuối..., mức liều của các chế phẩm opiat thường đòi hỏi khá cao, vượt quá mức liều thông thường. Như vậy nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn (ADR) tất nhiên sẽ nhiều. Để hạn chế ADR, mức liều dùng không nên vượt quá mức ghi trong bảng 15.1, như vậy với những trường hợp đau nặng để đạt đủ khả năng giảm đau thì phải phối hợp thuốc. Phối hợp với thuốc giảm đau ngoại vi (paracetamol và các NSAID) là cách phối hợp phổ biến nhất. Không được phối hợp các thuốc cùng nhóm opiat với nhau vì sẽ dẫn đến tăng ADR.

* *Thuốc hỗ trợ:* ghi trong bảng là các thuốc an thần hoặc hướng thần (psychotrope), giãn cơ... (bảng 15.5) để tăng tác dụng giảm đau nhưng cần thận trọng do nhiều nhóm có hiệp đồng về tác dụng ức chế TKTƯ.

Bảng 15.4. Những thuốc dùng hỗ trợ trong xử lý đau

Nhóm thuốc	Loại đau	Ví dụ
Chống động kinh	Đau thần kinh, đau nhói, đau rát	Carbamazepin, phenytoin, natri valproat
Chống trầm cảm ba vòng	Đau thần kinh, đau nhói, đau rát	Amitriptylin, imipramin, desipramin
An thần	Đau thần kinh, đau do cơ cứng cơ	Diazepam, Clonazepam
Giãn cơ xương	Đau do cơ cứng cơ	Baclofen, Dantrolen, diazepam
Corticoid	Đau do chèn ép thần kinh, phù nề các mô, tăng áp lực sọ não	Dexamethason, Prednisolon
Chống co thắt cơ trơn	Đau do co thắt cơ trơn	Hyoscyaminbutylbromid Alverin, Mebeverin

- **Nguyên tắc 3**

Thuốc được dùng đều đặn để có nồng độ thuốc trong máu ổn định với đau ung thư.

Với bệnh nhân ung thư ở giai đoạn cuối, đau là một cản trở lớn nhất cho cuộc sống của họ vì đau với cường độ mạnh và triền miên. Bệnh nhân biết quy luật đau của mình và thường chờ đợi cơn đau với một nỗi sợ hãi ám ảnh. Tình trạng này làm cho cường độ đau nặng thêm. Vì vậy, với đối tượng này, nếu giữ được nồng độ thuốc giảm đau trong máu ổn định thì sẽ làm cho cơn đau không còn nữa, tâm trạng bệnh nhân được cải thiện và nhờ vậy liều thuốc cũng được giảm đi. Do đó nên sử dụng các chế phẩm loại này một cách đều đặn cho bệnh nhân đau kéo dài, đau có chu kỳ (đau ung thư giai đoạn cuối) không nên chờ đến khi hết thuốc và đau trở lại mới dùng.

Điều khó khăn nhất là thời gian tác dụng của các thuốc nhóm này ngắn, do đó thường phải đưa nhiều lần. Các dạng thuốc uống tác dụng kéo dài (thường là 12-24 giờ) giúp giải quyết được mâu thuẫn này. Đường tiêm khuyến khích đối với các chế phẩm giảm đau là tiêm dưới da để có thể kéo dài thêm tác dụng. Tiêm bắp dễ thực hiện nhưng tác dụng không kéo dài bằng được dưới da. Đường tĩnh mạch được dùng khi cần giảm đau nhanh. Đối với đưa thuốc qua đường tiêu hoá, đường uống phổ biến nhất với các dạng viên kinh điển, viên sủi, viên tác dụng kéo dài. Dạng đạn đặt trực tràng cũng được sử dụng nhưng sinh khả dụng thất thường, do đó chỉ nên dùng khi bệnh nhân không thể uống được.

Với cách dùng liên tục đương nhiên khả năng gây nghiện và tác dụng phụ cũng gặp nhiều hơn, do đó chỉ hạn chế cho bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối hoặc các loại ung thư gây đau đớn nhiều (thí dụ ung thư xương).

- **Nguyên tắc 4**

Lưu ý giảm tác dụng không mong muốn bằng các biện pháp hỗ trợ hoặc thuốc.

- *Buồn nôn, nôn, táo bón:* là tác dụng phụ thường gặp nhất khi dùng các thuốc giảm đau trung ương.

Cường độ và mức độ gây tác dụng phụ của các chất trong nhóm không giống nhau, do đó có thể hạn chế bớt loại tác dụng phụ này nhờ lựa chọn chế phẩm phù hợp. Tuy vậy, một số chế phẩm tổng hợp ít gây tác dụng phụ hơn nhưng giá tiền lại đắt nên việc khắc phục tác dụng phụ là việc làm bắt buộc, đặc biệt với những trường hợp sử dụng lâu dài.

Để giảm táo bón, cần nhắc nhở bệnh nhân uống nhiều nước, tăng khẩu phần chất xơ, tăng vận động. Có thể phối hợp với thuốc nhuận tràng nếu các biện pháp trên tỏ ra kém hiệu quả.

Nguyên nhân gây buồn nôn, nôn khi sử dụng các opiat là do các thuốc này kích thích trung tâm nôn ở não. Điều này gây trở ngại cho điều trị và nhiều khi phải phối hợp thêm thuốc chống nôn để giải quyết tác dụng phụ này, đặc biệt là khi dùng giảm đau cho bệnh nhân ung thư. Thuốc chống nôn hay dùng là haloperidol, metoclopramid. Các thuốc chống nôn nhóm kháng histamin H1 (dùng chống nôn do say tàu xe) cũng có tác dụng vì các opiat có gây rối loạn tiền đình, tuy nhiên đây chỉ là một trong các cơ chế gây buồn nôn và nôn của opiat và do đó chỉ có thể dùng hỗ trợ hoặc các trường hợp nôn nhẹ.

– *Co thắt cơ vòng*: Morphin tuy làm giảm co thắt cơ trơn ống tiêu hóa nhưng lại gây co một số cơ vòng như cơ trơn khí quản, cơ Oddi (ở ống mật), cơ vòng ở đường dẫn niệu... do đó gây trở ngại khi dùng giảm đau trong đau do sỏi mật, sỏi niệu quản. Tác dụng phụ này gặp ít hơn ở một số thể phẩm tổng hợp và có thể khắc phục bằng cách phối hợp thêm thuốc giãn cơ vòng như atropin. Nếu gặp trường hợp cơ khí quản bị co thắt, gây ngừng thở đột ngột do các chế phẩm giảm đau nhóm này gây ra thì có thể dùng thuốc mê cơ giãn như succinylcholin để giải quyết. Naloxon cũng được chỉ định cho trường hợp này.

– *Gây nghiện*: Trở ngại lớn nhất khi dùng morphin và các chất cùng nhóm là khả năng gây nghiện.

Tác dụng giảm đau và tác dụng gây nghiện tăng tỷ lệ thuận, do đó có một số chất mặc dù giảm đau mạnh hơn morphin nhưng không được sử dụng trong điều trị như heroin. Tuy nhiên nhiều công trình nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bị nghiện gặp rất ít khi sử dụng cho những bệnh nhân bị đau nặng, đau do ung thư. Trong công trình của Porter và Tick (Boston-1980) nghiên cứu trên 39.941 bệnh nhân nằm viện được giám sát chặt chẽ, có 11.882 bệnh nhân dùng ít nhất một loại thuốc giảm đau thuộc nhóm morphin nhưng chỉ có một trường hợp (trong 4 trường hợp phát hiện) bị nghiện thực sự. Như vậy nếu bệnh nhân thực sự đau nặng thì phải mạnh dạn cho bệnh nhân dùng vì opiat sẽ đem lại cho bệnh nhân một trạng thái tinh thần tốt hơn, nhờ đó nhiều trạng thái sinh lý cũng sẽ được cải thiện.

Không có giới hạn trên cho mức liều cần dùng và mức này có thể cao hơn rất nhiều so với người bình thường. Tuy nhiên nên dùng mức liều thấp nhất có hiệu lực với thời gian ngắn nhất có thể để giảm khả năng gây nghiện. Tồn trọng nguyên tắc 1 sẽ làm giảm được khả năng gây nghiện.

Khi dùng kéo dài, nếu ngừng thuốc đột ngột có thể gặp "hội chứng cai thuốc", do đó những trường hợp này nên giảm liều từ từ, mỗi lần khoảng 10-20% mức liều đang dùng và dùng cách ngày trước khi ngừng hẳn.

- *Ức chế hô hấp*: Nguy cơ này cũng tăng theo liều dùng.

ADR này thường gặp khi sử dụng opiat cho bệnh nhân có cường độ đau nhẹ vì khi đau với cường độ mạnh, các trung khu ở não sẽ bị kích thích và khả năng ngạt và liệt hô hấp khó xảy ra hơn. Với trẻ dưới 5 tuổi, nguy cơ ức chế trung tâm hô hấp dễ gặp ngay ở liều thấp vì sự nhạy cảm bất thường của TKTU và khả năng thấm với các opiat qua hàng rào máu não lớn hơn so với người lớn. Nguyên nhân là do khả năng vượt qua hàng rào máu não của các opiat ở trẻ nhỏ mạnh hơn người lớn (hàng rào máu não ở trẻ nhỏ chưa hoàn chỉnh) và trung tâm hô hấp cũng dễ bị ức chế hơn. Do đó các opiat chống chỉ định cho trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

- + Liều dùng của morphin sulphat cho trẻ em trên 30 tháng tuổi:
 - . Đường uống: 0,3 mg/kg/lần, cách 3 - 4 giờ/lần.
 - . Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: 0,1 - 0,2 mg/kg/lần, tối đa 15mg, cách 4 giờ/lần.
 - . Tiêm tĩnh mạch: 0,05 - 0,2 mg/kg, cách 4 giờ/lần.
 - . Truyền tĩnh mạch: 0,01 - 0,04 mg/kg/giờ.

Để tránh ADR này, tôn trọng chống chỉ định là điều quan trọng nhất. Trong những trường hợp bắt buộc phải dùng cho trẻ em như giảm đau cho trẻ bị bỏng nặng, ung thư... thì phải nắm vững mức liều dùng và cách dùng, phương pháp theo dõi và cấp cứu khi bị ngạt.

Cần thận trọng trong khi sử dụng các chế phẩm nhóm này cho người già, người có bệnh tâm phế mạn tính vì hay xảy ra liệt hô hấp.

Thuốc giải độc đặc hiệu cho các trường hợp này là naloxon.

– *Tụt huyết áp*: dễ gặp khi tiêm tĩnh mạch. Vì vậy, khi sử dụng đường tiêm tĩnh mạch, nên pha loãng dung dịch và chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu: hô hấp nhân tạo, thuốc giải độc đặc hiệu (nalorphin), nên để bệnh nhân ở tư thế nằm khi tiêm để tránh hiện tượng tụt huyết áp thể đứng.

3.1.2. Chống chỉ định

- Trẻ em dưới 30 tháng tuổi.
- Suy hô hấp.
- Suy gan nặng.
- Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ.
- Trạng thái co giật.
- Đang dùng các chất IMAO.

3.2. Nhóm giảm đau ngoại vi

3.2.1. Nguyên tắc sử dụng các thuốc giảm đau ngoại vi

Gồm bốn nguyên tắc sau

- (1). Lựa chọn thuốc phù hợp với người bệnh
- (2). Tránh vượt quá mức liều giới hạn
- (3). Tôn trọng nguyên tắc phối hợp thuốc giảm đau
- (4). Lưu ý các biện pháp hỗ trợ không dùng thuốc hoặc thuốc để giảm dụng không mong muốn

- **Nguyên tắc 1**

Lựa chọn thuốc phù hợp với người bệnh

Việc đánh giá khả năng giảm đau của thuốc này hơn thuốc kia chỉ có tính tương đối vì đau là phản ứng phụ thuộc nhiều vào tâm lý, do đó thuốc được chọn sẽ là thuốc nào mà bệnh nhân cho là thích hợp nhất. Nếu sử dụng một thuốc này không được thì nên thử sang thuốc khác cho đến khi tìm được thuốc thích hợp.

Phù hợp với bệnh nhân còn có nghĩa là phải tính đến khả năng mẫn cảm của bệnh nhân với thuốc. Những bệnh nhân có cơ địa dị ứng, hen thì phải thận trọng khi dùng các dẫn chất salicylat (aspirin), bệnh nhân mẫn cảm với sulfonamid thì tránh dùng các dẫn chất thuộc loại này như nimesulid, celecoxib...

Cũng nên tính đến điều kiện kinh tế của người bệnh. Những dẫn chất ức chế chọn lọc COX-2, những dạng bào chế đặc biệt như viên sủi, viên bao tan trong ruột thường đắt, tuy có giảm được tỷ lệ loét dạ dày nhưng không có ưu thế vượt trội về giảm đau. Do đó nên cân nhắc kỹ về Hiệu quả/Kinh tế khi kê đơn.

- **Nguyên tắc 2**

Tránh vượt quá mức liều giới hạn

Mỗi thuốc giảm đau nhóm này đều có một mức liều tối đa cho phép. Đây là mức liều phù hợp với khả năng thải trừ thuốc của gan và thận. Khi vượt quá mức liều này nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn sẽ tăng.

Những trường hợp dùng đến liều tối đa cho phép nhưng vẫn không đủ đáp ứng mong muốn thì không khuyến khích tăng liều mà nên phối hợp các thuốc giảm đau khác nhóm hoặc thuốc an thần để tăng tác dụng. Tuy nhiên phải tôn trọng nguyên tắc phối hợp (nguyên tắc 3).

Bảng 15.5. Liều khuyến cáo với một số thuốc giảm đau ngoại vi

Tên quốc tế	Liều giảm đau tối đa 1 lần (mg)	Liều tối đa giảm đau 24h (mg)	Liều chống viêm thông thường (mg/lần)
Aspirin	650	4000	1200-1500
Diclofenac	50	150	50-75
Etodolac	200	600	200-300
Indometacin	50	150	50-70
Sulindac	200	400	200
Ibuprofen	400	1.200	600
Naproxen	550	1.375	375
Piroxicam	20	40	20
Meloxicam	7,5	15	7,5-15
Celecoxib	200	800	100-200
Rofecoxib*	12,5	25	12,5-50
Paracetamol	1000	4000	-

Ghi chú:

Liều trong bảng là mức liều dành cho người lớn

* Từ tháng 9 năm 2004, hãng Merck & Co. đã xin rút khỏi thị trường thuốc này do tai biến nghiêm trọng gây đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim.

Từ bảng 15.7 có thể thấy khi dùng với tác dụng chống viêm, một số thuốc như aspirin có mức liều vượt quá mức liều giới hạn. Những trường hợp này nên chuyển đổi thuốc có khả năng chống viêm trong mức liều giới hạn để có thể vừa đạt tác dụng chống viêm tốt nhưng vẫn không vượt liều giới hạn khuyến cáo.

• Nguyên tắc 3

Tôn trọng nguyên tắc phối hợp thuốc giảm đau

Khi đã tăng liều đến mức tối đa cho phép mà vẫn không đủ tác dụng thì phải phối hợp thêm thuốc.

Kiểu phối hợp phổ biến nhất là các thuốc giảm đau với nhau nhưng không được phối hợp hai thuốc giảm đau có cùng kiểu ADR như nhau. Thuốc hay được dùng trong mọi công thức phối hợp là paracetamol.

Ví dụ: liều tối đa 1 lần đối với aspirin là 650 mg, nếu ở mức liều này vẫn chưa đủ tác dụng thì nên phối hợp với paracetamol vì paracetamol có kiểu tác dụng phụ khác aspirin. Nếu paracetamol phối hợp thêm đã ở mức liều tối đa cho phép mà vẫn chưa đủ tác dụng thì nên phối hợp thêm nhóm giảm đau trung ương, trước hết là giảm đau trung ương loại vừa (bảng 15.5). Không được phối hợp aspirin với một NSAID (thí dụ ibuprofen, piroxicam...).

Như vậy, nếu phối hợp theo kiểu vừa nêu, tác dụng giảm đau của các chế phẩm phối hợp là tổng các tác dụng của thuốc hợp thành nhưng tác dụng phụ lại không tăng.

Bảng 15.6. Một số công thức phối hợp thuốc giảm đau

Kiểu phối hợp	Tác dụng phụ	Mục đích
Aspirin Paracetamol	Chảy máu, loét ống tiêu hoá Viêm gan (liều cao)	Đau có kèm viêm
Paracetamol Codein	Viêm gan (liều cao) Táo bón, ức chế hô hấp	Đau sau mổ, đau mức trung bình
Paracetamol Clorphenyramin Pseudoephedrin	Viêm gan (liều cao) Khô miệng, bí đái Co mạch, kích thích TKTU	Cảm cúm
Aspirin Oxycodon	Chảy máu, loét ống tiêu hoá Táo bón, ức chế hô hấp.	Đau vừa
Paracetamol Ibuprofen Dextropropoxyphen	Viêm gan (liều cao) Chảy máu, loét ống tiêu hoá Táo bón, ức chế hô hấp	Đau vừa và nặng, đau do ung thư

• Nguyên tắc 4

Lưu ý các biện pháp hỗ trợ không dùng thuốc hoặc thuốc để giảm tác dụng không mong muốn

Sau đây là các biện pháp khắc phục tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc giảm đau ngoại vi.

- Hạn chế loét ống tiêu hóa:

Tất cả các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) đều có ADR liên quan đến chính cơ chế tác dụng của thuốc: do ức chế COX-1, làm giảm sự tạo prostaglandin nên giảm sự tạo chất nhầy và NaHCO_3 tại dạ dày, làm tăng nguy cơ gây loét ống tiêu hóa mà chủ yếu hay gặp là loét dạ dày. Tác dụng phụ này gặp cả khi dùng bằng đường tiêm hoặc bôi ngoài trên diện rộng liên quan đến khả năng thẩm thấu vào máu.

Ngoài xuất huyết tiêu hóa và loét dạ dày, các NSAID còn gây các tổn thương ở ống tiêu hóa dưới (đoạn cuối của ruột non và ruột già), tắc ống tiêu hóa do tạo thành các chít hẹp (đặc trưng của tổn thương ruột do NSAID). Tai biến này thường gặp với các dạng thuốc phóng thích chậm và dạng viên bao tan trong ruột.

Độ tan thấp và độ kích ứng cao của chế phẩm do tính acid của phân tử làm trầm trọng thêm tác dụng phụ này.

Để giảm bớt các tác dụng phụ trên ống tiêu hóa có thể có các cách xử trí sau:

- Với viên nén trần (không có màng bao đặc biệt): uống thuốc vào bữa ăn và nhai viên thuốc, uống kèm theo một cốc nước to ($> 200 \text{ ml}$).
- Tạo viên bao tan trong ruột, loại viên này phải uống xa bữa ăn nếu là bao cả viên.
- Tạo viên sủi bọt hoặc các dạng dung dịch uống: thí dụ gói bột aspegic.
- Các dạng bào chế sử dụng các tá dược "che chở" như β -cyclodextrin cũng nhằm mục đích giảm sự tiếp xúc trực tiếp của phân tử thuốc với niêm mạc ống tiêu hóa (dạ dày- ruột).
- Lượng nước uống phải lớn ($200 \text{ ml} - 250 \text{ ml}$).
- Cũng có một số tác giả khuyên dùng kèm các thuốc chống loét dạ dày như các chất kháng thụ thể H_2 (ranitidin, famotidin), các chất chặn bơm proton (omeprazol, lansoprazol...). Tuy nhiên, do cản trở về giá thành điều trị cũng như tác dụng phụ của thuốc phối hợp nên chưa có một phác đồ chính thức nào được chấp nhận chính thức. Cần lưu ý hạn chế việc dùng các antacid và các chất bao bọc niêm mạc vì hiệu quả kém và gây tương tác dẫn đến giảm nồng độ NSAID.
- Prostaglandin (cytotex) là một chất phối hợp rất tốt để giảm khả năng gây loét dạ dày của các NSAID nhưng gần đây không còn dùng nữa do có nhiều tác dụng bất lợi, đặc biệt là gây ỉa chảy ở một tỷ lệ lớn bệnh nhân.
- Việc ra đời những thuốc ức chế chọn lọc COX-2 (bảng 15.9) trong những năm gần đây như meloxicam (Mobic), celecoxib (Celebrex), rofecoxib (Vioxx) ... cũng đã giảm được đáng kể (khoảng 50%) tỷ lệ loét dạ dày nhưng tính ưu việt của nhóm này còn cần có thời gian để kiểm chứng vì đã thấy có những ADR khác cũng nguy hiểm không kém cho bệnh nhân; thí dụ điển hình nhất là việc ngừng lưu hành rofecoxib gần đây do tai biến trầm trọng trên tim và đột quỵ

Bảng 15.7. Một số chất thuộc nhóm ức chế chọn lọc COX-2 (các Coxib)

TT	Tên Quốc tế	Biệt dược	Hãng sản xuất
1	Celecoxib	<i>Celebrex</i>	Pharmacia/Pfizer
2	Rofecoxib	<i>Vioxx</i>	Merck & Co.
3	Valdecoxib	<i>Bextra</i>	Pharmacia
4	Etoricoxib	<i>Arcoxia</i>	Merck & Co.

– Hạn chế chảy máu:

Tác dụng gây chảy máu, mất máu kéo dài xảy ra không phụ thuộc vào liều. Nguyên nhân là do các NSAID làm giảm kết tập tiểu cầu nên kéo dài thời gian đông máu. Tác dụng này gây nguy hiểm khi sử dụng cho những bệnh nhân có tạng chảy máu (hemophilia) hoặc bệnh lý xuất huyết (sốt xuất huyết). Không được sử dụng trong những trường hợp sốt có xuất huyết và tạng chảy máu.

Tác dụng này được áp dụng trong điều trị để ngừa đông máu nhằm tránh các tai biến mạch vành, nhồi máu cơ tim. Thuốc thường sử dụng là aspirin vì aspirin có tác dụng ức chế chức năng tiểu cầu không hồi phục và chỉ cần dùng ở mức liều thấp hơn nhiều so với liều cần để giảm đau- hạ sốt- chống viêm. Không dùng các oxib cho mục đích này.

Aspirin có thể ngăn ngừa tai biến do tim (bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim...) nhưng lại tăng nguy cơ đột quỵ và xuất huyết; do đó chỉ nên dùng cho bệnh nhân có nguy cơ bệnh tim lớn hơn nguy cơ đột quỵ. Các công trình nghiên cứu cho thấy không thể kê đơn aspirin để ngăn ngừa bệnh mạch vành khi chưa đánh giá thực sự nguy cơ tai biến mạch vành của người đó. Chỉ nên dùng nếu nguy cơ tai biến mạch vành từ 1,5%/năm trở lên. Những người có nguy cơ $\leq 0,5\%$ /năm sẽ gặp nguy cơ lớn hơn lợi ích và từ 0,5 - 1,5%/năm cũng ít được lợi hơn khi dùng liệu pháp phòng ngừa bằng aspirin.

Khi sử dụng các chất NSAID kéo dài, mất máu không nhìn thấy qua phân hàng ngày dẫn đến thiếu máu do thiếu sắt. Các chất oxib không có ADR này.

Paracetamol là một thuốc giảm đau ngoại vi có ít tác dụng phụ hơn aspirin trong khi cường độ giảm đau như nhau, đặc biệt giảm được tác dụng phụ gây chảy máu kéo dài (tỷ lệ gây ADR này chỉ $1/1000 < ADR < 1/100$); do đó những trường hợp aspirin có chống chỉ định do có nguy cơ xuất huyết thì paracetamol đều có thể dùng thay thế. Ví dụ: Bệnh nhân loét dạ dày, tá tràng, bệnh nhân có bệnh lý xuất huyết: sốt xuất huyết, chảy máu dạ dày, bệnh ưa chảy máu (hemophilia)...

– Mẫn cảm :

Một tác dụng phụ khác cũng hay gặp với các NSAID và cả với paracetamol, đó là hiện tượng mẫn cảm với thuốc. Hiện tượng này hay gặp nhất khi dùng aspirin: ban đỏ ở da, mày đay, hen, sốc quá mẫn và thường xảy ra ở các bệnh nhân có tiền sử dị ứng, có bệnh hen, polyp mũi, hoặc sốt (đặc biệt là sốt do virus); vì vậy phải thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân có cơ địa dị ứng hoặc đã có tiền sử dị ứng, hen do dùng aspirin.

Hội chứng Reye ở bệnh nhân nhi (< 18 tuổi) khi dùng aspirin để hạ sốt do nhiễm virus dẫn đến tử vong đã được xác nhận, chính vì vậy không được dùng các chế phẩm NSAID để hạ sốt cho trẻ em; những trường hợp này paracetamol an toàn hơn.

Hội chứng Reye (Reye's syndrome) là hội chứng não cấp và thâm nhiễm mỡ ở gan thường gặp sau khi nhiễm virus cấp (cúm, thủy đậu) hoặc sử dụng các chất chống viêm dẫn chất salicylat; nếu sử dụng salicylat ở bệnh nhân bị cúm thì nguy cơ gặp hội chứng Reye tăng lên 35 lần. Do đó sử dụng các salicylat ở trẻ < 18 tuổi là không được phép trừ một số trường hợp như viêm khớp dạng thấp ở lứa tuổi thanh thiếu niên (Juvenile Rheumatoid Arthritis).

- Hạn chế viêm gan, hoại tử gan:

Đây là tai biến thường gặp do dùng vượt quá mức liều cho phép với paracetamol, hậu quả đáng ngại là gây viêm gan, liều cao có thể gây hoại tử gan (> 10g với người lớn và > 3g với trẻ em dưới 2 tuổi).

Cần đặc biệt lưu ý khi sử dụng paracetamol cho những bệnh nhân có tổn thương thận vì có thể gây tăng nồng độ máu ngay ở mức liều điều trị. Do paracetamol có rất nhiều biệt dược nên phải thận trọng khi phối hợp thuốc để tránh quá liều do phối hợp cùng một thuốc với các biệt dược khác nhau. Không chỉ độc với gan, sử dụng paracetamol kéo dài còn có thể gây tổn thương thận.

3.2.2. Các tương tác bất lợi cần tránh

Các tương tác được lực học:

- Không phối hợp các NSAID với nhau vì tác dụng phụ loét đường tiêu hoá và chảy máu sẽ tăng. Với mục đích tăng tác dụng giảm đau khi đã dùng đến mức liều tối đa cho phép (bảng 15.2) thì nên phối hợp NSAID với paracetamol và nếu cần với cả các thuốc giảm đau trung ương như codein, dextropropoxiphen.
- NSAID có thể làm giảm hiệu quả điều trị của các thuốc chống tăng huyết áp (đặc biệt là của nhóm ức chế men chuyển ACE), giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu.
- Thuốc lợi tiểu làm tăng nguy cơ mất dịch ngoại bào, do đó làm thay đổi thể tích phân bố của NSAID; vì vậy phải theo dõi chặt chẽ chức năng thính giác và chức năng thận để tránh tác dụng phụ lên các cơ quan này.
- NSAID làm tăng nguy cơ chảy máu trầm trọng khi dùng đồng thời với các thuốc chống đông máu khác. Giám sát thời gian đông máu để hiệu chỉnh lại liều thuốc chống đông máu, theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu xuất huyết (máu trong phân), định lượng hematocrit là những việc cần phải làm thường xuyên trong quá trình điều trị kéo dài.
- Sử dụng các NSAID, đặc biệt là các salicylat cùng với rượu làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hoá.
- Các salicylat làm giảm bài xuất acid uric qua nước tiểu, do đó không dùng giảm đau khi bị bệnh gout.

Tương tác dược động học:

- Do tỷ lệ liên kết với protein cao (> 80%) nên thường gặp tương tác ở giai đoạn phân bố khi dùng đồng thời với methotrexat, các thuốc chống đái tháo đường dạng uống... vì làm tăng nồng độ tự do của thuốc phối hợp dẫn đến tăng độc tính.
- Các thuốc có thể gây kiềm hoá nước tiểu (các antacid) hoặc acid hoá nước tiểu (vitamin C liều cao) làm thay đổi thải trừ của các NSAID có bản chất acid, do đó ảnh hưởng đến độ dài tác dụng.

3.2.3. Chống chỉ định

Với paracetamol:

- Mẫn cảm với paracetamol
- Suy gan
- Tiền sử eczema do tiếp xúc với paracetamol (nguy hiểm khi tiếp xúc với prodafalgan)

Với các thuốc chống viêm không steroid:

- Tiền sử dị ứng với aspirin (hen, ban da, mày đay, sốc quá mẫn)
- Loét dạ dày - tá tràng
- Bệnh lý xuất huyết (sốt xuất huyết, giảm tiểu cầu...).
- Nhiễm virus (đặc biệt nguy hiểm nếu dùng aspirin)
- Có thai ở 3 tháng cuối.
- Phối hợp với vitamin K hoặc methotrexat.

4. KẾT LUẬN

Thuốc giảm đau là một nhóm thuốc được dùng rất rộng rãi, tuy chỉ để giải quyết triệu chứng nhưng không thể thiếu trong mọi trường hợp có đau. Các thuốc giảm đau ngoại vi đều là thuốc không cần kê đơn (OTC) nên vai trò hướng dẫn sử dụng chủ yếu thuộc về dược sĩ.

Nắm vững các nguyên tắc sử dụng, các biện pháp khắc phục tác dụng phụ và tôn trọng chống chỉ định là những kiến thức cần thiết mà mỗi dược sĩ phải thực hiện để sử dụng hợp lý an toàn nhóm thuốc này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ môn Bào chế Trường Đại học Dược Hà Nội (2004), *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập 1 và 2, NXB Y học.
2. Bộ môn Bào chế Trường Đại học Dược Hà Nội (2002), *Thực tập bào chế*, Trường Đại học Dược Hà Nội
3. Bộ môn Dị ứng học Trường Đại học Y khoa Hà Nội (1998), *Chuyên đề dị ứng học*, NXB Y học.
4. Bộ môn Dược lâm sàng Trường Đại học Dược Hà Nội (2001), *Dược lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
5. Bộ môn Dược lâm sàng trường đại học Dược Hà nội (2000), *Dược lâm sàng đại cương*, NXB Y học.
6. Bộ môn Dược lý, Trường đại học Dược Hà Nội (2004), *Dược lý học*, (tập 1 + 2) Đại học Dược.
7. Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội (2003), *Dược lý học lâm sàng*, NXB Y học
8. Bộ môn Hoá sinh Trường đại học Dược Hà Nội (2004), *Hoá sinh học*, NXB Y học.
9. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*
10. Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (2003), *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, NXB Y học.

Tiếng Anh

1. Barbara G. Wells., Joseph T. Dipiro, Terry L. Schwinghammer, Cindy W. Hamilton (2001), *Pharmacotherapy*, McGraw-Hill.
2. Bertam G. Katzung et al. (2001), *Basic & Clinical Pharmacology*, 8th.edition, Appleton&Lange/McGraw-Hill
3. Eric Herfindal (1999), *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Churchill & Livingstone.
4. Eric T. Herfindal, Dick R. Gourley (2000), *Textbook of Therapeutics - Drug and disease management*, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins.
5. Eric T. Herfindal, Dick R. Gourley và Linda Lloyd Hart (1998), *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. William & Wilkins.
6. Roger Walker & Clive Edwards (1999) *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Churchill Livingstone.
7. Singlas F., Tuburet (1993), *Abrégé de pharmacocinétique*. C.H.U Bicêtre.
8. Maloine P.M., Mosdell K.W., Kier K.L., Stanovich J.E., (2001), *Drug Information. A guide for pharmacists*, 2nd edition, McGraw-Hill.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

DƯỢC LÂM SÀNG

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

<i>Biên tập:</i>	DS. LÊ MINH NGUYỆT
<i>Sửa bản in:</i>	LÊ MINH NGUYỆT
<i>Trình bày bìa:</i>	CHU HÙNG
<i>Kt vi tính:</i>	THANH TÚ

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.

Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23 - 2006/CXB/95 - 271/YH

In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2006.

Tìm đọc

- ❖ ***Đông máu ứng dụng trong lâm sàng***
- ❖ ***Huyết học lâm sàng nhi khoa***
- ❖ ***Kháng sinh trị liệu trong thực hành lâm sàng***
- ❖ ***Dược trà dưỡng sinh***
- ❖ ***Điện não đồ ứng dụng trong lâm sàng***

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 35

Tel: 04.7625922 -

E-m

Website: w

Hiện sách Anh Minh

38.000



0030209

40_duoc lam sang

Hà Nội

04.7625923

nyhoc



GIÁ: 40.000Đ