

SỞ Y TẾ NINH BÌNH  
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ  
-----o0o-----

**GIÁO TRÌNH**  
**DƯỢC LÂM SÀNG ĐẠI CƯƠNG**  
**Cao đẳng Dược chính quy**  
*(Dùng cho các chương trình đào tạo của trường)*

**NINH BÌNH, 2021**

## LỜI NÓI ĐẦU

Dược Lâm sàng (dành cho hệ cao đẳng Dược) là một giáo trình được viết theo những nội dung do Vụ khoa học & đào tạo - Bộ Y tế quy định.

Các kiến thức về dược lâm sàng trong chương trình này, cấu tạo các chương gần tương ứng với các chương trình sẽ giảng dạy ở chương trình đại học nhưng rút gọn và chỉ đưa những kiến thức phục vụ cho mục tiêu đào tạo Dược sỹ Cao đẳng

Các tài liệu tham khảo sẽ được giáo viên giới thiệu trong giờ lên lớp theo yêu cầu.

Việc biên soạn cuốn sách chắc chắn còn rất nhiều thiếu sót. Các tác giả rất mong nhận được sự góp ý của độc giả.

*Chúng tôi xin chân thành cảm ơn!*

*Tác giả*

### ***Chịu trách nhiệm xuất bản:***

ThS. Nguyễn Xuân Thủy – Chủ tịch Hội đồng xây dựng giáo trình

### ***Chịu trách nhiệm nội dung:***

***Chủ biên:*** Ths Phan Thị Thu

***Chế bản:*** CN. Nguyễn Thị Mỹ Hạnh

***Số lượng bản in:*** ..... (tái bản lần thứ 01)

## MỤC LỤC

STT	Nội dung	Trang số	Tác giả
<b>LÝ THUYẾT</b>			
<b>Bài 1</b>	<b>Giới thiệu môn học và các nguyên tắc sử dụng thuốc an toàn hợp lý</b>	<b>15</b>	ThS. Phan Thị Thu
I	Giới thiệu môn học	<b>15</b>	
1	Định nghĩa	<b>15</b>	
2	Mục tiêu cơ bản của môn học	<b>15</b>	
3	Vài nét về sự ra đời và phát triển của Dược lâm sàng	<b>15</b>	
4	Vài nét về hoạt động của Dược lâm sàng trên thế giới	<b>16</b>	
5	Tình hình hoạt động của Dược lâm sàng tại Việt Nam	17	
II	Các nguyên tắc sử dụng thuốc an toàn- hợp lý	17	
1	Các tiêu chuẩn để lựa chọn thuốc hợp lý	18	
1.1	Hiệu quả (H)	18	
1.2	An toàn (A)	18	
1.3	Tiện dụng (T)	18	
1.4	Kinh tế (K)	18	
1.5	Sẵn có:	18	
2	Những nội dung của hướng dẫn điều trị.	19	
2.1	Hướng dẫn dùng thuốc	19	
2.2	Hướng dẫn theo dõi hay còn gọi là giám sát điều trị	20	
3	Các kỹ năng cần có của Dược sỹ lâm sàng để đạt được mục tiêu hướng dẫn điều trị	20	
3.1	Kỹ năng giao tiếp với người bệnh	20	
3.2	Kỹ năng thu thập thông tin	20	
3.3	Kỹ năng đánh giá thông tin	20	
3.4	Kỹ năng truyền đạt thông tin	20	
4	Kết luận	20	
<b>Bài 2</b>	<b>Các thông số dược động học cơ bản</b>	<b>22</b>	
1	Diện tích dưới đường cong (auc - area under the curve)	22	
1.1	Khái niệm về diện tích dưới đường cong	22	
1.2	Cách tính diện tích dưới đường cong theo phương pháp thực nghiệm	22	
1.3	Ý nghĩa	23	

1.3.1.	Từ giá trị diện tích dưới đường cong ta có thể tính được sinh khả dụng (Bioavailability) của thuốc	23
1.3.2	Có 2 loại sinh khả dụng	23
2	Thể tích phân bố (vd, vd)	23
2.1	Khái niệm và định nghĩa về thể tích phân bố	23
2.2	Ý nghĩa	24
3	Độ thanh thải của thuốc (clearance - cl)	25
3.1	Định nghĩa	25
3.2	Những công thức tính độ thanh thải của thuốc ( $Cl_{\text{Thuốc}}$ )	25
3.3	Tính độ thanh thải của thuốc từ tốc độ thải trừ thuốc qua nước tiểu	26
3.2.2.	Tính từ liều lượng và diện tích dưới đường cong	27
3.3.	Ý nghĩa	27
4	Thời gian bán thải	28
4.1	Định nghĩa	28
4.2	Cách tính thời gian bán thải	28
4.2.1	Tính từ hằng số tốc độ thải trừ ( $K_{el}$ ).	28
4.2.2.	Tính trực tiếp từ đồ thị :	28
4.3	Ý nghĩa của trị số $t_{1/2}$	29
4.3.1	Liên quan giữa thời gian bán thải và lượng thuốc được thải trừ	30
4.3.2.	Liên quan giữa thời gian bán thải và khoảng cách đưa thuốc vào:	30
4.3.3.	Liên quan giữa thời gian bán thải và độ thanh thải, thể tích phân bố	30
5	Kết luận	30
<b>Bài 3</b>	<b>Xét nghiệm lâm sàng và nhận định kết quả</b>	<b>31</b>
1	Vài nét về đơn vị đo lường sử dụng trong các kết quả xét nghiệm	31
1.1	Hệ thống SI trong y học	31
1.2	Cách chuyển đổi sang hệ thống SI trong y học	32
2	Một số xét nghiệm hóa sinh	32
2.1	Creatinin huyết thanh	33
2.2	Hệ số thanh thải creatinin (Clearance - creatinin, $Cl_{CR}$ )	33
2.3	Urê	34
2.4	Glucose	35
2.5	Acid uric	35

2.6	Protein huyết thanh	35
2.7	Enzym	36
2.7.1	Creatinkinase (CK hoặc creatinphosphokinase - CPK)	36
2.7.2	Aspartat amino transferase (ASAT)	37
2.7.3.	Alanin amino transferase (ALAT)	37
2.7.4.	Phosphatase kiềm	37
2.8.	Bilirubin	38
3.	Một số xét nghiệm huyết học	38
3.1	Hồng cầu	38
3.1.1.	Hematocrit	38
3.1.2.	Hemoglobin	38
3.1.3.	Chỉ số hồng cầu	38
3.1.4.	Hồng cầu lưới	39
3.1.5.	Tốc độ lắng máu	39
3.2.	Bạch cầu	39
3.2.1.	Bạch cầu hạt trung tính	39
3.2.2.	Bạch cầu đa nhân ưa acid (bạch cầu ưa eosin)	39
3.2.3.	Bạch cầu đa nhân ưa base	39
3.2.4.	Bạch cầu mono	39
3.2.5.	Bạch cầu lympho	41
3.3.	Tiểu cầu	43
3.4.	Một số xét nghiệm đông máu	43
3.4.1.	Thời gian prothrombin (PT)	43
3.4.2.	Thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (APTT)	43
4.	Kết luận	45
<b>Bài 4</b>	<b>Tương tác thuốc</b>	<b>47</b>
1.	Tương tác thuốc - thuốc	47
1.1.	Khái niệm chung	47
1.2.	Phân loại tương tác thuốc	47
1.2.1.	Tương tác dược lực học	48
1.2.2.	Các tương tác dược động học	49
2.	Tương tác thuốc - thức ăn - đồ uống	51
2.1.	Khái niệm chung	51
2.2.	Ảnh hưởng của thức ăn đến thuốc	51

2.2.1.	Thức ăn làm thay đổi dược động học của thuốc	51
2.2.2.	Thức ăn thay đổi tác dụng và độc tính của thuốc	52
2.3.	Ảnh hưởng của đồ uống đến thuốc	52
3.	Hướng dẫn thời gian uống thuốc hợp lý	52
3.1.	Các yếu tố quyết định thời điểm uống thuốc trong ngày	52
3.1.1.	Mục đích dùng thuốc	52
3.1.2.	. Dược lý thời khắc	53
3.1.3.	Tương tác của thuốc với thức ăn	53
3.1.4.	Tương tác giữa thuốc với thuốc	53
3.2.	Các thời điểm để uống thuốc	53
3.2.1.	Uống vào bữa ăn	53
3.2.2.	Uống cách xa bữa ăn (tức là khoảng 1 giờ trước khi ăn hoặc 1-2 giờ sau bữa ăn)	53
3.2.3.	Thuốc có thể uống vào thời điểm tùy ý	55
4.	Kết luận	55
<b>Bài 5</b>	<b>Phản ứng bất lợi của thuốc</b>	<b>64</b>
1.	Định nghĩa và phân loại phản ứng bất lợi của thuốc	64
1.1.	Định nghĩa	64
1.2.	Phân loại theo phản ứng bất lợi của thuốc	64
1.2.1.	Phân loại theo tần suất gặp	64
1.2.2.	Phân loại theo mức độ nặng của bệnh do phản ứng bất lợi của thuốc gây ra	65
1.2.3.	Phân loại theo typ	65
2.	Các yếu tố liên quan đến sự phát sinh phản ứng bất lợi của thuốc	65
2.1.	Các yếu tố thuộc về bệnh nhân	65
2.1.1.	Tuổi	65
2.1.2.	Giới tính	66
2.1.3.	Bệnh mắc kèm	66
2.1.4.	Tiền sử dị ứng hoặc phản ứng với thuốc	66
2.2.	Các yếu tố thuộc về thuốc	66
2.2.1.	Điều trị nhiều thuốc	66
2.2.2.	Liệu trình điều trị kéo dài	66
3.	Các biện pháp hạn chế phản ứng bất lợi của thuốc	66
3.1.	Hạn chế số thuốc dùng	67

3.2.	Nắm vững thông tin về loại thuốc đang dùng cho bệnh nhân	67
3.3.	Nắm vững thông tin về các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao	67
4.	Cách xử trí khi nghi ngờ xuất hiện phản ứng bất lợi của thuốc	67
4.1.	Sự cố bất lợi có phải do thuốc?	67
4.2.	Khi nghi ngờ là phản ứng bất lợi của thuốc	67
5.	Kết luận	68
<b>Bài 6</b>	<b>Thông tin thuốc</b>	<b>73</b>
1.	Phân loại thông tin thuốc	73
1.1.	Phân loại thông tin theo đối tượng được thông tin	73
1.1.1.	Thông tin cho cán bộ y tế	73
1.1.2.	Thông tin cho người sử dụng	73
1.2.	Phân loại thông tin theo nội dung chuyên biệt của thông tin	73
1.2.1.	Các thông tin liên quan đến đặc tính và cách sử dụng của thuốc	73
1.2.2.	Các thông tin về luật, chính sách y tế, số đăng ký...	74
1.2.3.	Thông tin về giá cả	74
1.3.	Phân loại thông tin theo nguồn thông tin	74
1.3.1.	Nguồn thông tin thứ nhất	74
1.3.2.	Nguồn thông tin thứ hai	74
1.3.3.	Nguồn thông tin thứ ba	74
2.	Yêu cầu của thông tin thuốc	75
2.1.	Yêu cầu chung	75
2.2.	Yêu cầu về nội dung	75
2.2.1.	Thông tin thuốc cho cán bộ y tế	75
2.2.2.	Thông tin thuốc cho bệnh nhân	75
3.	Kỹ năng thông tin thuốc	76
4.	Kết luận	76
<b>Bài 7</b>	<b>Các đường đưa thuốc và cách sử dụng</b>	<b>71</b>
1.	đưa thuốc qua đường tiêm	71
1.1.	Đặt dưới lưỡi	71
1.2.	Đặt trực tràng	72
1.2.1.	Một số thuốc thường được đặt trực tràng	72

1.2.2.	Những dạng thuốc đặt khác	72
1.3.	Đường uống	72
1.3.1.	Ưu điểm đưa thuốc theo đường uống	73
1.3.2.	Nhược điểm đưa thuốc theo đường uống	73
1.3.3.	Một số dạng thuốc uống	73
2.	Đưa thuốc theo đường tiêm	73
2.1.	Tóm tắt một số đặc điểm của thuốc tiêm	73
2.1.1.	Các dung môi thường dùng trong thuốc tiêm	73
2.1.2.	Ưu điểm của thuốc tiêm	73
2.1.3.	Nhược điểm của thuốc tiêm	73
2.1.4.	Những lưu ý khi sử dụng thuốc tiêm	73
2.2.	Một số cách đưa thuốc theo đường tiêm	73
2.2.1.	Đường tĩnh mạch (IV)	73
2.2.2.	Tiêm bắp	73
2.2.3.	Tiêm dưới da	73
2.2.4.	Tiêm trong da	73
2.2.5.	Các đường tiêm khác	73
3.	Đưa thuốc qua đường hô hấp	74
4.	Kết luận	76
<b>Bài 8</b>	<b>Nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh và kháng khuẩn</b>	<b>77</b>
1.	những nguyên tắc sử dụng kháng sinh trong điều trị	77
1.1.	Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn	77
1.1.1.	Thăm khám lâm sàng	77
1.1.2.	Các xét nghiệm lâm sàng thường quy	78
1.1.3.	Tìm vi khuẩn gây bệnh	78
1.2.	Phải biết lựa chọn kháng sinh hợp lý	78
1.2.1.	Lựa chọn kháng sinh phải phù hợp với vi khuẩn gây bệnh	78
1.2.2.	Lựa chọn kháng sinh theo vị trí nhiễm khuẩn	79
1.2.3.	Lựa chọn kháng sinh theo cơ địa bệnh nhân	79
1.3.	Phối hợp kháng sinh phải hợp lý	79
1.3.1.	Tăng tác dụng lên các chủng để kháng sinh	79
1.3.2.	Giảm khả năng kháng thuốc hoặc tránh tạo những chủng vi khuẩn để kháng	79



1.3.3.	Nới rộng phổ tác dụng của kháng sinh	79
1.3.4.	Những trường hợp phối hợp cần tránh	80
1.4.	Phải sử dụng kháng sinh đúng thời gian quy định	8
2.	Những nguyên tắc sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật	80
2.1.	Thời điểm đưa thuốc phải đúng	97
2.1.1.	Tiêm tĩnh mạch	98
2.1.2.	Tiêm bắp	98
2.1.3.	Đường trực tràng	98
2.1.4.	Đường uống	98
2.2.	Chọn kháng sinh phải đúng	99
2.2.1.	Về tác dụng của kháng sinh	99
2.2.2.	Về độ dài tác dụng của kháng sinh	100
2.2.3.	Về khả năng khuếch tán vào tổ chức cần phẫu thuật	100
2.3.	Độ dài của đợt điều trị phải đúng	100
3.	Kết luận	100
<b>Bài 9</b>	<b>Nguyên tắc sử dụng glucocorticoid</b>	<b>101</b>
1.	Nhịp sinh lý của sự tiết hydrocortison	101
1.1.	Nhịp ngày - đêm	101
1.2.	Ảnh hưởng của các yếu tố bất lợi (stress).	102
1.3.	Sự tăng kéo dài mức glucocorticoid trong máu	102
2.	Tác dụng của glucocorticoid đối với cơ thể	103
2.1.	Tác dụng trên chuyển hóa các chất	103
2.2.	Tác dụng lên mô liên kết	103
2.3.	Tác dụng trên sự tạo máu	103
2.4.	Tác dụng chống viêm	104
2.5.	Tác dụng trên hệ miễn dịch	104
2.6.	Các tác dụng khác	104
3.	Chỉ định và lựa chọn thuốc	105
3.1.	Điều trị thay thế khi thiếu hormon	105
3.1.1.	Với suy thượng thận mạn	105
3.1.2.	Với suy thượng thận cấp	105
3.2.	Điều trị với mục đích không phải để thay thế hormon .	105
4.	Tác dụng phụ và cách khắc phục	106

4.1.	Tác dụng trên sự tăng trưởng ở trẻ em	106
4.2.	Gây xốp xương	106
4.3.	Loét dạ dày - tá tràng	107
4.4.	Tác dụng phụ do dùng corticoid tại chỗ	107
4.5.	Hiện tượng ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (HPA)	108
4.6.	Tình trạng thừa corticoid và bệnh Cushing do thuốc	108
5.	Chống chỉ định	109
6.	Thận trọng	109
7.	Những điều cần lưu ý khi kê đơn	109
8.	Chế độ điều trị cách ngày	110
9.	Sử dụng corticoid bôi ngoài	111
9.1.	Chỉ định	111
9.2.	Tác dụng phụ	111
9.3.	Chống chỉ định	112
9.4.	Chọn chế phẩm	112
9.4.1.	Cơ sở lựa chọn	112
9.4.2.	Cách dùng	112
10.	Kết luận	113
<b>Bài 10</b>	<b>Nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau</b>	<b>114</b>
1.	Sinh lý bệnh của phản ứng đau	114
2.	Một số đặc tính dược lý của các thuốc giảm đau	114
2.1.	Thuốc giảm đau trung ương	114
2.2.	Thuốc giảm đau ngoại vi	116
3.	Nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau	117
3.1.	Nhóm giảm đau trung ương	117
3.1.1.	Nguyên tắc trong sử dụng	117
3.1.2.	Chống chỉ định	120
3.2.	Nhóm giảm đau ngoại vi	120
3.2.1.	Nguyên tắc sử dụng các chất giảm đau ngoại vi	120
3.2.2.	Các tương tác bất lợi cần tránh	124
3.2.3.	Chống chỉ định	124
4.	Kết luận	124
<b>Bài 11</b>	<b>Nguyên tắc sử dụng vitamin và chất khoáng</b>	<b>126</b>

1.	Nhu cầu hàng ngày về vitamin và chất khoáng	126
2.	Thiếu vitamin và chất khoáng	127
2.1.	Nguyên nhân thiếu	127
2.1.1.	Do cung cấp thiếu	128
2.1.2.	Do rối loạn hấp thu	128
2.1.3.	Do nhu cầu cơ thể tăng nhưng cung cấp không đủ	128
2.1.4.	Các nguyên nhân gây thiếu đặc biệt khác	128
2.2.	Xử trí khi thiếu vitamin và chất khoáng	129
3.	Thừa vitamin và chất khoáng	129
3.1.	Nguyên nhân gây thừa và hậu quả	129
3.1.1.	Thừa do chế độ ăn	129
3.1.2.	Thừa do lạm dụng vitamin và chất khoáng dưới dạng thuốc	130
3.2.	Các biện pháp tránh thừa vitamin và chất khoáng	130
4.	Lựa chọn các chế phẩm	131
4.1.	Các chế phẩm chứa vitamin	131
4.1.1.	Các loại vitamin đơn lẻ	131
4.1.2.	Các loại vitamin phối hợp	131
4.2.	Các chế phẩm chứa chất khoáng	132
4.2.1.	Calci (Ca)	132
4.2.2.	Sắt (Fe)	132
4.3.	Các chế phẩm phối hợp vitamin với chất khoáng	133
5.	Kết luận	133
<b>Bài 12</b>	<b>Sử dụng thuốc cho trẻ em</b>	<b>135</b>
1.	Các giai đoạn	135
1.1	.Giai đoạn sơ sinh.	135
1.2.	Giai đoạn cho con bú (1 tháng – dưới 1 tuổi)	135
1.3.	Trẻ trước tuổi đi học (1-6 tuổi).	136
1.4.	Trẻ thiếu niên.	136
1.5.	Tuổi thanh niên.	136
2.	Những yếu tố quyết định thay đổi đáp ứng thuốc ở trẻ em.	137
1.	Hấp thu.	137
1. 1.	Đường uống	137
1.2.	Đường tiêm	137

1.3.	Đường qua da	138
1.4.	Hấp thu thuốc qua niêm mạc	138
2.	Phân bố	138
2.1.	Liên kết thuốc với Protein trong huyết tương.	139
2.2.	Hàng rào máu não.	139
3.	Chuyển hóa thuốc qua gan.	139
4.	Bài xuất thuốc qua thận	140
3.	Một số nguyên tắc kê đơn dùng trong nhi khoa.	140
3.1.	Có cần dùng thuốc điều trị không	140
3.2.	Lựa chọn thuốc thích hợp.	140
3.3.	Lựa chọn dạng thuốc thích hợp.	140
3.4.	Lựa chọn đường dùng thuốc thích hợp.	141
3.5.	Tính liều lượng, số lần và thời gian dùng thuốc thuốc.	141
3.5.1.	Tính tổng liều trong ngày.	142
3.5.2.	Số lần dùng trong ngày.	142
3.5.3.	Điều chỉnh liều theo đáp ứng của từng bệnh nhân.	144
3.5.4.	Thời gian điều trị.	144
<b>Bài 13</b>	<b>Sử dụng thuốc cho người cao tuổi</b>	<b>145</b>
<b>1.</b>	<b>đặc điểm dược động học ở người cao tuổi.</b>	<b>145</b>
1.1.	Hấp thu thuốc:	145
1.2.	Phân bố thuốc:	145
1.3.	Chuyển hoá thuốc tại gan:	145
1.4.	Thải trừ thuốc qua thận:	146
2.	Thay đổi dược lực học ở người cao tuổi.	146
3.	Phản ứng có hại của thuốc (adr) ở người cao tuổi	147
4.	Những vấn đề cần chú ý khi sử dụng thuốc ở người cao tuổi	148
5.	Một số nhóm thuốc cần quan tâm đặc biệt.	149
5.1.	Thuốc lợi niệu.	149
5.2.	Thuốc chống tăng huyết áp.	149
5.3.	Thuốc tim mạch.	149
5.4.	Thuốc chống Parkinson.	149
5.5.	Thuốc chống đông máu	149
5.6.	Thuốc tâm thần	150

5.7.	Đề chống mất ngủ.	150
5.8.	Tác dụng chống trầm cảm.	150
5.9.	Thuốc chống tiểu đường.	150
5.10.	Thuốc giảm đau.	150
5.11.	Nhóm Opiat.	150
<b>Bài 14</b>	<b>Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú</b>	<b>151</b>
I.	Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai.	151
1.	Thời kỳ mang thai và ảnh hưởng của thuốc.	151
1.1.	Pha phân đoạn:	151
1.2.	Thời kỳ phôi:	151
1.3.	Thời kỳ thai:	151
1.4.	Thời kỳ sơ sinh:	151
2.	Phân loại mức độ an toàn của thuốc đối với phụ nữ có thai:	151
3.	Ảnh hưởng của thuốc tới người mẹ khi mang thai:	152
3.1.	Hấp thu thuốc:	152
3.2.	Phân phối thuốc	153
3.3.	Bài xuất thuốc	153
3.4.	Thay đổi về huyết động học	153
4.	Các nguyên tắc trong sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:	153
5.	Một số nhóm thuốc cần lưu ý đặc biệt khi mang thai.	153
5.1.	Thuốc chống tân sinh.	153
5.2.	Thuốc chống nhiễm khuẩn	153
5.3.	Thuốc chống co giật.	154
5.4.	Thuốc giảm đau và dẫn xuất thuốc phiện	154
5.5.	Thuốc tâm thần.	154
5.6.	Thuốc tim mạch.	154
5.7.	Thuốc chống đông	155
5.8.	Hormin sinh dục	155
5.9.	Thuốc giáp trạng.	156
5.10.	Các retionid tổng hợp.	156
5.11.	Các Vaccin.	156
5.12.	Các thuốc khác.	156
II.	Sử dụng thuốc cho người cho con bú.	156

1.	Các yếu tố quyết định lượng thuốc vào đũa trẻ khi sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:	157
1.1.	Các yếu tố liên quan đến việc dùng thuốc của người mẹ:	157
1.2.	Các yếu tố liên quan đến bài tiết sữa:	157
1.3.	Tính chất hoá lý của thuốc:	157
1.4.	Lượng sữa thực tế được đũa trẻ bú:	157
2.	Các thuốc ảnh hưởng đến khả năng bài tiết sữa khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú:	157
3.	Nguyên tắc chung trong sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú	158
<b>PHẦN THỰC HÀNH</b>		
Bài 1 :	Nguyên tắc sử dụng thuốc an toàn- hợp lý	159
Bài 2 :	Các thông số dược động học cơ bản	160
Bài 3 :	Xét nghiệm lâm sàng và nhận định kết quả	161
Bài 4 :	Phân tích tương tác thuốc	163
Bài 5 :	Tra cứu thông tin sử dụng thuốc trong điều trị một số bệnh	165
Bài 6 :	Đường đũa thuốc và cách sử dụng	166
Bài 7 :	Nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh và kháng khuẩn	169
Bài 8 :	Nguyên tắc sử dụng glucocorticoid	170
Bài 9 :	Nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau.	171
Bài 10 :	Nguyên tắc sử dụng vitamin và khoáng chất	172
Bài 11 :	Hướng dẫn sử dụng thuốc trong điều trị một số nhóm bệnh ở trẻ em	173
Bài 12 :	Hướng dẫn sử dụng thuốc trong điều trị một số nhóm bệnh ở người cao tuổi.	174
Bài 13 :	Hướng dẫn sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú.	176
Bài 14 :	Hướng dẫn thời gian uống thuốc hợp lý	176

*Bài 1*  
**GIỚI THIỆU MÔN HỌC VÀ CÁC NGUYÊN TẮC  
SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN HỢP LÝ**

## **I. 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 và hiệu quả/kinh tế đạt cao nhất.

Phòng ngừa phản ứng có hại do thuốc gây ra bao gồm cả 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 cao đẳng 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 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 sỹ 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 sỹ với vai trò tư vấn về thuốc. Sự chuyển đổi này đã "dời" vị trí làm việc của người dược sỹ từ khoa dược lên bệnh phòng, cùng làm việc với thầy thuốc; do đó dược sỹ lâm sàng còn được gọi nôm na là "người dược sỹ bên cạnh giường bệnh".

Tuy nhiên về sau, khái niệm dược lâm sàng không còn chỉ bó hẹp trong khuôn khổ bệnh viện mà còn được mở rộng ra trong cả cộng đồng. Dược lâm sàng trang bị kiến thức cho người dược sỹ 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 sỹ có vai trò tích cực hơn đối với thầy thuốc; tư vấn cho bác sỹ 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 của 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, 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".

Tại Canada, dược lâm sàng được đưa vào giảng dạy ở bậc đại học vào 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 năm 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 được 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 chính thức được 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.

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, Sirilanka...

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 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 mới chỉ 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 mặt tổ chức, chưa có quy 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, trưởng 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 quản lý 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.

## **II. CÁC NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN- HỢP LÝ**

Sử dụng thuốc hợp lý 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 thuốc hợp lý trước hết phải chọn được thuốc đúng, đúng liều, tức 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 có 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 1.1. Bốn tiêu chuẩn cần thiết để lựa chọn 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 phải làm khi sử dụng thuốc.

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

#### 1.5. Sản 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**

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

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

## 2. Những nội dung của hướng dẫn điều trị.

Đơn thuốc hay bệnh án chứa đựng những thông tin 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 chuyển lên tuyến trên.

### **2.1. 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.

### **2.2. 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 hơn 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.

### **3. Các kỹ năng cần có của Dược sỹ 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.

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

### **3.1. 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.

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...).

### **3.2. 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 được khai thác hết hoặc lại xuất hiện những tình huống mới liên quan đến bệnh. .

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 thiết, 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.

### **3.3. 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).

### **3.4. 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...).

## **4. 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 bài trong quyển sách này tập trung vào các nội dung vừa nêu.

---

#### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), Giáo trình *Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## Bài 2 CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC CƠ BẢN

Thuốc muốn có tác dụng toàn thân phải thâm nhập được vào 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 hóa (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 trên, 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 đạt 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.

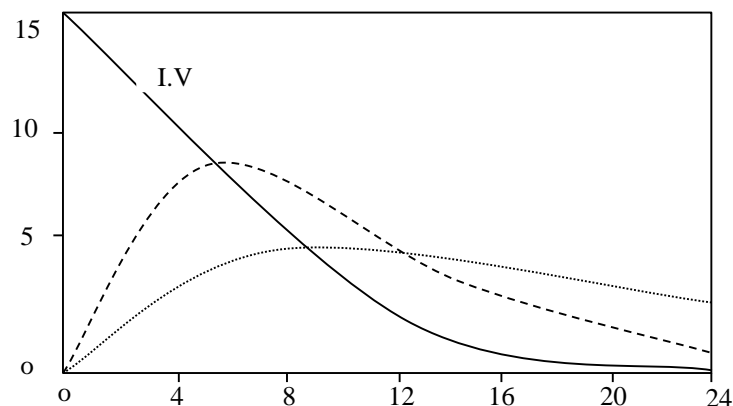
### 1. DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC - Area Under the Curve)

#### 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 tương 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  $\text{mg.h.L}^{-1}$  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 dược lý thì trị số  $\text{AU}_0^\infty$  cho phép đánh giá được chất lượng của dạng bào chế.

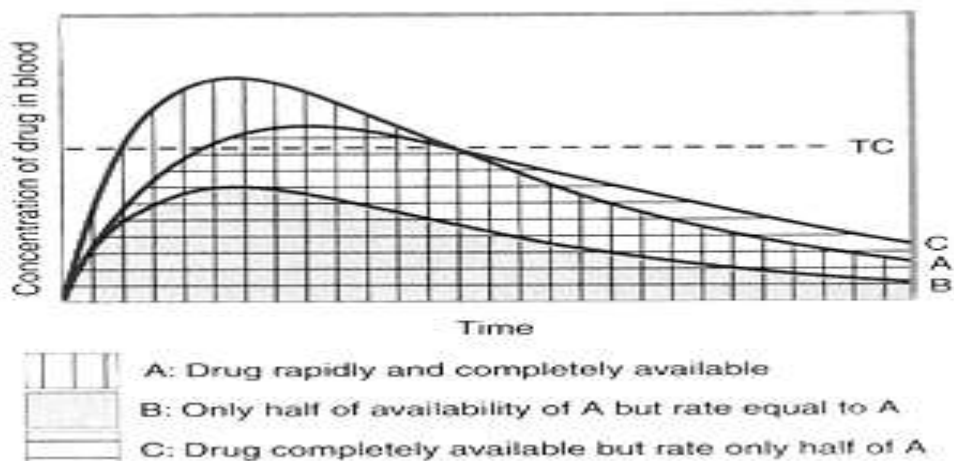


**Hình 2.1. Sự biến đổi nồng độ thuốc theo thời gian**

Ghi chú: ————— thuốc đưa theo đường tĩnh mạch  
- - - - - thuốc đưa theo đường uống hãng A  
..... thuốc đưa theo đường uống hãng 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:



**Hình 2.2. Cách tính diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian theo phương pháp thực nghiệm.**

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

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  $S_{t+1}$  là điểm ngoại suy vì  $t_t$  là điểm cuối cùng xác định được nồng độ. Ta tính  $S_n$  theo công thức sau:

$$S_t = C_t / \lambda_z$$

Ở đây:

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

( $\lambda_z$  là độ dốc đường cong phân cuối đường biểu diễn).

Vậy:

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

## 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 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 sinh khả dụng 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 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 đòi hỏi AUC còn 2 đại lượng Tmax và Cmax không bắt buộc

Từ hình 2.2 ta giả sử chế phẩm A và 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 đường 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 số thuốc uống đạt  $> 50\%$  là có thể chấp nhận được. Khi sinh khả dụng  $> 80\%$  thì có thể coi khả năng thâm nhập của thuốc uống vào máu xấp xỉ đường tĩnh mạch còn nếu sinh khả dụng  $< 50\%$  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.

$$F \text{ tương đối} = \frac{F_{c\ddot{a}h \cdot ngA}}{F_{c\ddot{a}h \cdot ngB}}$$

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

$$F\%(A / B) = \frac{AUC_{h \cdot ngA}}{AUC_{h \cdot ngB}} \times 100$$

Sinh khả dụng 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 thuốc uống dạng lỏng.

Giá trị sinh khả dụng (F) liên quan mật thiết đến độ hòa tan của chế phẩm (được đánh giá qua trắc nghiệm hòa 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 chỉ 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 phục hồi sau khi gây mê ở người béo phì cũng chậm hơn.

- Các thuốc có chỉ số lipid/nước thấp như theophylin, 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 theophylin ở trẻ sơ sinh là 1L/kg trong khi đó ở trẻ 5 tuổi (tỷ lệ nước của toàn cơ thể chỉ còn 60%) là 0,48L/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 cần 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 7L/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:

$$D = 7L/kg \times 1mcg/L = 7 mcg/kg$$

## **3. ĐỘ THANH THẢI CỦA THUỐC (CLEARACE - 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 -  $C_{ss}$ )

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

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

Ở đây:

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

\* Chú ý:

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

$$Cl_{\text{Thuốc}} = \frac{V_{el}}{Cb}$$

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

Đơn vị tính độ thanh thải của thuốc ( $Cl_{\text{Thuốc}}$ ) 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  $Cl_{\text{thuốc}}$  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

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

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  $Cl_{\text{toàn phần}}$ , 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 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:

$$Cl_{\text{toàn phần}} = Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}} + Cl_{\text{cơ quan khác}}$$
$$\approx Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}}$$

Ví dụ:

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

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

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

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  $Cl_{\text{gan}}$ .

### 3.3. Ý nghĩa

- Trong phạm vi liều điều trị, khi mức liều chưa đủ gây bão hòa hệ bài xuất thuốc thì clearance là một trị số hằng định nghĩa là cứ sau một khoảng thời gian nhất định thì 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 thể thanh lọc thuốc bị bão hòa 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):

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

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:

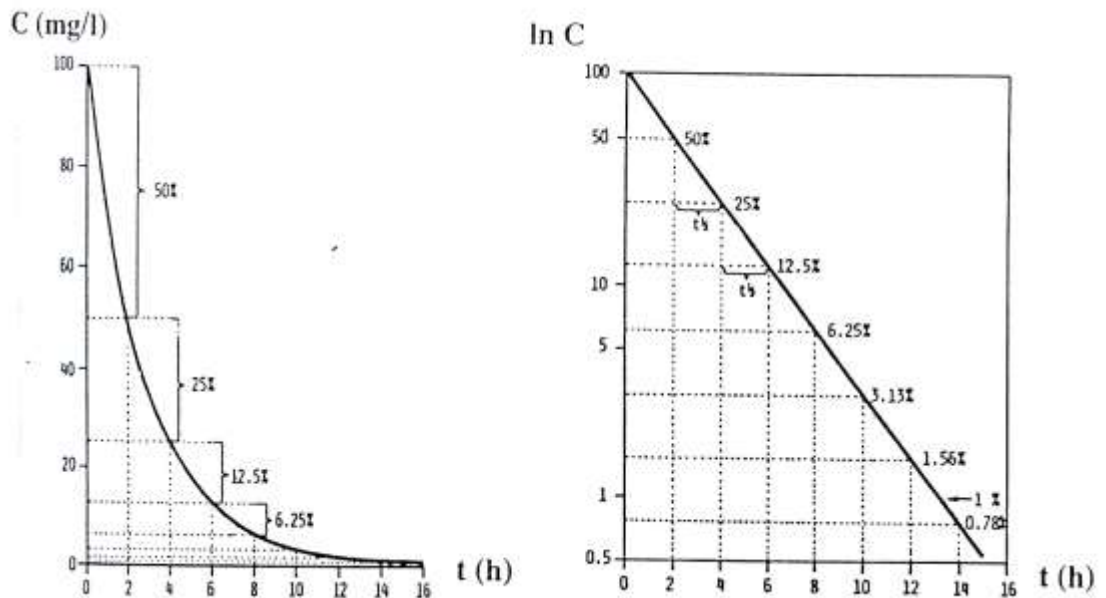
$$V_{el} = V_{inf} = Cl \cdot C_{ss}$$

Đơn vị của  $v$  ( $V_{el}, V_{inf}$ ) 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 cần duy trì (nồng độ mong muốn).

## 4. THỜI GIAN BÁN THẢI

### 4.1. Định nghĩa



**Hình 2.4. Đường biểu diễn nồng độ thuốc (tiêm tĩnh mạch) trong máu theo thời gian**

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

-  $T_{1/2} \alpha$  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 tim 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

### 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 dược động học 1 ngăn, quá trình thải trừ tuân theo dược 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 :** Cách tính sẽ được học ở phần đại học dựa vào cách vẽ đồ thị trong Excel

### 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 x  $t_{1/2}$ : Từ thời điểm 5 x  $t_{1/2}$  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 2.1. 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 x  $t_{1/2}$ : Thuốc được coi là bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau 7 x  $t_{1/2}$  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 x  $t_{1/2}$  để tránh hiện tượng tích lũy.

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

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

Trong đó:

$\tau$  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 ( $C_t$ ).

#### 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 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 lựa chọn 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 bài 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 bài báo nghiên cứu về thuốc. Đây cũng là kiến thức cơ bản cho các dược sĩ khi nghiên cứu một 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.

---

#### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), Giáo trình *Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

### Bài 3

## XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG VÀ NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

Xét nghiệm sinh học lâm sàng bao gồm các lĩnh vực sinh hóa, 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 dược lâm sàng, người dược 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 trình này chúng tôi chỉ đề cập đến một số xét nghiệm sinh hóa và huyết học liên quan đến đánh giá về sử dụng thuốc trong điều trị.

### 1. VAI 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 khỏe mạnh nằm trong một giới hạn nhất định 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 internatioinal). 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**

Đại 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 sang	candela	Cd
Lượng chất	mol	ml

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	$\mu$	$10^{-6}$
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:

+ 1mol oxy (O<sub>2</sub>) có một trọng lượng bằng  $16 \times 2 = 32g$

+ 1mol glucose (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) bằng  $12 \times 6 + 1 \times 12 \times 16 \times 6 = 108g$

Người ta không dùng đơn vị mol để biểu thị nồng độ 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 polysid 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 1mol cơ chất trong 1 giây (s) ở những điều kiện xét nghiệm nhất định. Đơn vị này thường quá lớn, trong sinh hóa 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 $\mu$ mol cơ chất trong 1 phút ở những điều kiện xét nghiệm nhất định.

- Các ion (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) trước được biểu thị bằng đương lượng (Equivalent), nay thay bằng đơn vị mol:

$$mEq = \frac{1mmol}{H\ddot{a}atrb}$$

- Tỷ lệ phần trăm được thay thế bằng 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 hóa 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 $\mu$ Kat/L	0,01667
Aspartat amino transferase (ASAT, GOT)	0-35 U/L	0-0,58 $\mu$ Kat/L	0,01667
Albumin	4,0-5,0 g/dL	40-50g/L	10
Áp suất thẩm thấu *	280 - 300mOsm/kg	280-300 mOsm/kg	1
Bilirubin toàn phần	0,1-1,0mg/dL	21-18 $\mu$ mol/L	17,10
Bilirubin trực tiếp	0-0,2 mg/dL	0-4 $\mu$ mol/L	17,10
Ca <sup>++</sup>	8,8-10,3 mg/dL	2,20-2,58mmol/L	0,2495



Cholesterol toàn phần	160-180 mg/dL	4,1-4,6mmol/L	0,02586
Cholesterol LDL	50-130 mg/dL	1,30-3,30mmol/L	0,02586
Cholesterol HDL	30-70 mg/dL	0,80-1,80 mmol/L	0,02586
CO <sub>2</sub> toàn phần	22-28 mEq/L	2-28 mmol/L	1
Cl <sup>-</sup>	95-105mEq/L	95-105mmol/L	0,01667
Creatinin kinase (CK)	0-130 U/L	0-2,16μKat/L	88,40
Creatinin	0,6-1,2mg/dL	50-110μmol/L	0,01667
Hệ số thanh thải creatinin	75-125ml/p	1,24-2,08ml/s	10
Globulin	2,3-3,5g/dL	23-35 g/L	0,05551
Glucose	70-110mg/dL	3,9-6,1 mmol/L	1
K <sup>+</sup>	3,5-5,0 mEq/L	3,5-5,0 mmol/L	
Lactat dehydrogenase	50-150u/L	0,82-2,66 μKat/L	0,3229
Na <sup>+</sup>	135-147 mEq/L	135-147 mmol/L	16,67
Phosphat	2,5-5,0mg/ dL	0,80-1,60 mmol/L	0,01667
Phosphatase acid	0-5,5 U/L	0-90 nKat/L	10
Phosphatase kiềm	30-120 U/L	0,5-2,0 μKat/L	
Protein toàn phần	6,0-8,0 g/dL	60-80g/L	
Transaminase (GOT)	Xem ASAT		
Tranaminase (GPT)	ALAT		
Triglycerid	< 160mg/dL	< 1,80mmol/L	0,01129
Urê	20-40mg/dL	3,3-6,6 mmo/L	0,165
Acid uric	2,0-7,0mg/dL	120-420 μmo/L	59,48

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

## 2. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HÓA SINH

### 2.1. Creatinin huyết thanh

Mức bình thường creatinin huyết thanh là (0,6-1,2mg/dl; SI = 50-110μmol/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 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 130μmol/L.

### 2.2. Hệ số thanh thải creatinin (Clearance - creatinin, Cl<sub>CR</sub>)

Mức bình thường: Ở nam 75 - 125ml/ph hoặc 1,24 - 2,08ml/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.

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

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 50ml/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 và hàm lượng creatinin - huyết thanh

**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 ( $\mu\text{mol/L}$ )
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 huyết thanh nhưng 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:

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

Trong đó:

Tuổi tính bằng năm

Thở trềng 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

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 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 g/8 giờ).

### 2.3. Urê

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

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

Urê là sản phẩm thoái hóa 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 75ml/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 70-110mg/dl; SI = 3,9 - 6,1mmol/l.

Glucose là nguồn năng lượng chủ yếu của não, cơ. Glucose huyết luôn hằng định do cơ chế điều hòa 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 290-310mg/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  $\beta$ , 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 (2-7mg/dL; SI = 120-420  $\mu$ mol/L)

Acid uric là sản phẩm thoái hóa 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 nghèo protein) hoặc do đào thải kém (viêm thận). Huyết thanh thường bão hòa 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 hòa 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 hóa, 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 - 80g/L)

. Protein huyết thanh phân tích bằng điện di chia thành albumin và globulin:

- Albumin 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, sulfonamide 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 (2,3-3,5g/dL; SI = 23 - 35 g/L) có thể tách thành nhiều phân nhóm nhỏ: globulin  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  và  $\gamma$ . Globulin  $\gamma$  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 hóa, 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, bong 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 Waldenstrom.

## 2.7. Enzym

Enzym khu trú trong các mô làm nhiệm vụ xúc tác các phản ứng chuyển hóa các chất trong tế bào. Khi tế bào bị phá hủy, 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 hóa học nhưng chúng khác nhau về một số tính chất lý hóa. 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 ( $\mu\text{kat}$ ) bằng 60U.

### 2.7.1. Creatinkinase (CK hoặc creatinphosphokinase - CPK)

CPK mức bình thường trong máu là 0-130U/L; SI = 0-2,16  $\mu\text{kat/L}$

Creatinkinase xúc tác chuyển phosphocreatin thành creatin, giải phóng phosphat giàu năng lượng chủ yếu cho cơ tim và cơ xương: CK là một dimer 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. Phân hủy 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. Loivastatin 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  $\mu$ kat/L) là enzym chuyển vận nhóm amin. Nồng độ enzym này có nhiều nhất ở mô tim và gan, ở các 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  $\mu$ kat/L). Đây cũng là enzym chuyển vận 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 30-120U/L; SI = 0,5-2,0  $\mu$ 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 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 $\mu$ mol/L, trực tiếp < 8,6  $\mu$ mol/L.

Bilirubin là sản phẩm thoái hóa 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 hóa, 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 hóa 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 bào 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  $30\mu\text{mol/l}$  thì xuất hiện vàng da.

Vàng da tiêu huyết là do phá hủy 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, triamteren) hoặc do cơ chế oxy hóa 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 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 hóa do tắc mật gây chứng phân mỡ - Transaminase thường chỉ tăng ít, phosphatase kiềm tăng rất cao. Nguyên nhân gay gắt nhất của tắc mật là sỏi mật, ung thư đầu tụy. Một số thuốc gây vàng da ứ mật: oestrogen, chlpromazin, erythromycin estolat...

**Bảng 3.6. Biến đổi enzym trong tăng bilirubin huyết**

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

### 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 từ 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 hóa 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, phần vận chuyển oxy là hemoglobin (Hb). Thành phần quan trọng của Hb là sắt. Lượng sắt toàn bộ trong cơ thể vào khoảng 4g 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 14g/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 hòa 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)

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hematocrit}}{\text{Số l-âng hàng c\cầu}}$$

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

< 80fl = hồng cầu nhỏ

> 100fl = hồng cầu to

≥160fl = hồng cầu khổng lồ

\* Lượng hemoglobin trung bình của hồng cầu:

(MCH = mean cell hemoglobin)

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

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

\* Nồng độ hemoglobin trung bình của hồng cầu:

(MCHC = mean cell hemoglobin concentration)

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

Bình thường 320-360g/L = 20-22mmol/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 phân 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 B<sub>12</sub> hoặc acid folic.

Một số thuốc và hóa 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 sẽ 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 B<sub>12</sub> 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 3-7mm/giờ, ở nữ 5-10mm/giờ

Tốc độ lắng máu 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.

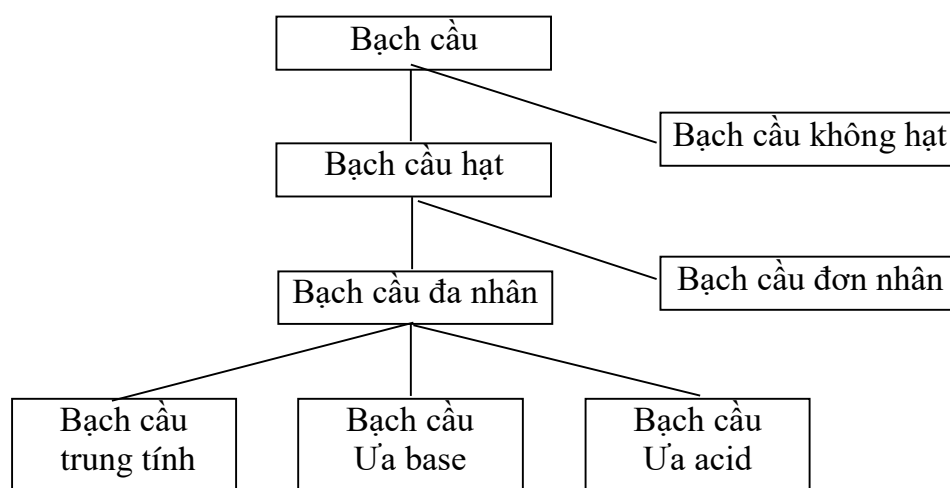
### 3.2. Bạch cầu

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

**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%	0,39-45	0,01
- Nữ	35-42%	0,35-42	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)	$86-98 \mu\text{m}^3/\text{tế bào}$	$86-98\text{fl}/\text{tế bào}$	1
Lượng hemoglobin trung bình của hồng cầu (MCH)	28-32pg	1,8-2,0 fmol	0,000.064
Nồng độ hemoglobin trung bình của hồng cầu (MCHC)	32-36g/dL	320-360g/L	10
Hồng cầu lưới	0,5-1,5%	0,005-0,015	0,01
Tốc độ lắng trong máu:			
- Nam	3-7 mm/ 1 giờ	3-7mm/giờ	1
- Nữ	5-10mm/1 giờ	5-10mm/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 dùng 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 mẫn 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 hóa 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 hóa chúng thành những sản phẩm còn giữ được khả năng hoạt hóa 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 suy giảm miễn dịch. Suy giảm miễn dịch có thể do bẩm sinh hoặc do mắc phải (như do hóa 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  $(150 - 300) \times 10^3/\text{mm}^3$ ;  $\text{SI} = (0,15 - 0,3) \times 10^{12}/\text{L}$

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 tủy, 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 2 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 hóa các yếu tố đông máu. Yếu tố VII sẽ gắn với các phospholipid thành yếu tố VIIa, sau đó VIIa sẽ hoạt hóa yếu tố X với sự có mặt của ion  $\text{Ca}^{++}$ :

$\text{VII} + \text{Ca}^{++} + \text{yếu tố của tổ chức} \rightarrow \text{VIIa}$

$\text{X} \xrightarrow{\downarrow} \text{Xa}$

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 hóa của yếu tố XII thành XII rồi XIIa lại hoạt hóa yếu tố XI... theo trình tự:

$\text{XII} \rightarrow \text{XIIa}$

$\text{XI} \xrightarrow{\downarrow} \text{XIa}$

$\text{IX} + \text{Ca}^{++} \xrightarrow{\downarrow} \text{IXa}$

$\text{VIII} + \text{Ca}^{++} + \text{phospholipid} + \text{X} \xrightarrow{\downarrow} \text{Xa}$

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 hóa 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 hóa (Activated Partial Thromboplastin Time, APTT).

Dưới đây là các xét nghiệm thườn 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 hóa quốc tế (INR - International Normallized Ratio)

Thromboplastin là một phospholipid lấy từ não động vật có vú (thường dùng là não thỏ). Vì các mẫu thromboplastin mỗi đợt xét nghiệm 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 thời gian Prothrombin (PT) của bệnh nhân trên thời gian Prothrombin (PT) của người bình thường đối chứng.

Vì vậy:

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

ISI bằng 1, đối với mẫu thromboplastin chuẩn hóa 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 INR khoảng 3,0 đến 4,5.

### **3.4.2. Thời gian thromboplastin hoạt hóa 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 hóa như silicon hoặc koalin hoạt hóa. Hỗn hợp thromboplastin và chất hoạt hóa 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 hóa 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 hóa sinh và huyết học, bài này chủ yếu đề cập đến phần nhận định kết quả. Các nhận định này giúp cho người dược 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 bài 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 dược 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 dược sĩ chuyên ngành dược lâm sàng và trong hoạt động chuyên môn của dược sĩ sau này.

---

#### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), Giáo trình *Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## Bài 4 TƯƠNG TÁC THUỐC

### 1. TƯƠNG TÁC THUỐC - THUỐC

#### 1.1. Khái niệm chung

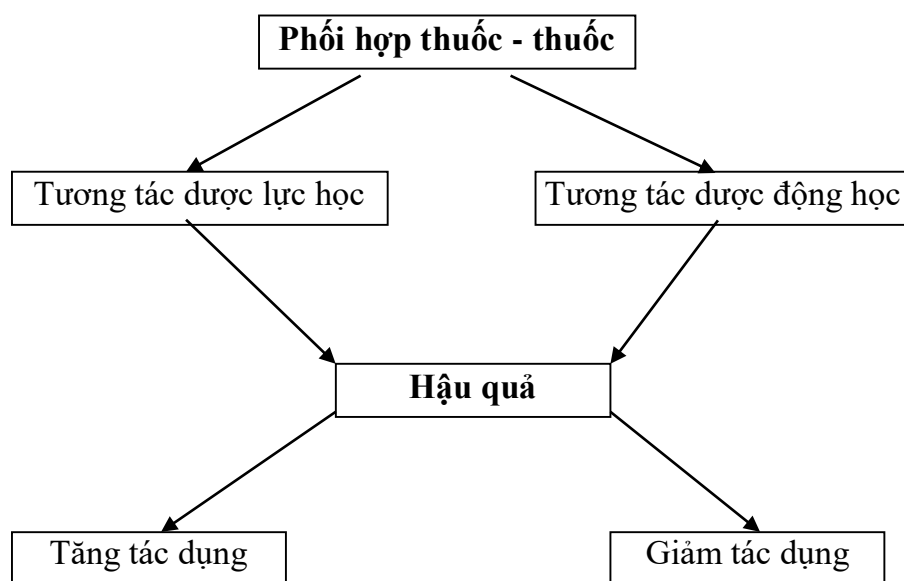
Vấn đề phối hợp thuốc trong điều trị là một thực tế không thể tránh khỏi và trong nhiều trường hợp lại rất cần thiết. Tương tác thuốc là hiện tượng xảy ra khi nhiều thuốc được sử dụng đồng thời. Sự phối hợp này làm thay đổi tác dụng hoặc độc tính của một trong những thứ thuốc đó.

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 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 cùng có 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 trên cùng một receptor giữa 2 thuốc thường dẫn đến hậu quả làm giảm hoặc mất tác dụng, người ta còn 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 Isoprenalolol
- 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, tùy 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.

. 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 (NSAIDs) làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.

- 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 hóa (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 hóa 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 các antacid), khả năng hấp thu của một số thuốc sẽ giảm; ví 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 hóa

Các thuốc tác động lên hệ thần kinh thực vật có thể làm tăng hoặc giảm nhu động ống tiêu hóa. 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 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 hóa 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 hóa 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 hóa

Tương tác loại này thường do các thuốc bao che niêm mạc tiêu hóa 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 tác dụng và dạng thuốc liên kết. Chỉ có dạng thuốc tự do mới có tác dụng

được 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 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 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, theophylin, 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 hóa của thuốc tại gan (M)

Tương tác loại này gặp phải khi phối hợp các thuốc chuyển hóa 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 hóa 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
Spirolacton	Cimetidin
Griseofulvin	Miconazol
Rifampicin	Isoniazid
Chất khác: Rượu Thuốc lá D.D.T	Enoxacin

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

Những thuốc nằm trong cột 1 của bảng 4.1 làm tăng khả năng chuyển hóa 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 theophyllin ở người nghiện thuốc lá.

. Các tương tác do ức chế enzym chuyển hóa thuốc ở gan

Những thuốc nằm trong cột 2 của bảng 4.1 gây ức chế enzym chuyển hóa 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 theophyllin

Do vậy cần lưu ý khi phối hợp với các chất trong bảng trên với các thuốc chuyển hóa qua gan như các hormon (hormon tuyến giáp, corticoid, estrogen...) theophyllin, 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<sub>3</sub>, Maalox, Phosphalugel...) các thuốc giảm tiết HCl ở dạ dày (omeprazol, famotidin...) gây kiềm hóa 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 hóa 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.

. Cạnh tranh chất mang với các thuốc thải trừ qua nước 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 cs 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 huy 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 hóa 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 hóa, làm giảm hoặc tổn hại đến quá trình hấp thu các chất dinh dưỡng từ thức ăn và hậu quả là làm giảm sút sức khỏe của người bệnh.

Hiểu được những mối tương quan 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 hủy 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 bữa 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 hóa. Lợi dụng: Các thuốc giải phóng chậm, thuốc cần tác dụng tại chỗ trong lòng ruột, nếu uống vào thời điểm sau 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 hóa 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)

+ 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. Thí dụ: các sulfamid kháng khuẩn, amoxicilin,

+ Những thuốc không bị thức ăn làm ảnh hưởng đến hấp thu có thể uống lúc nào tùy ý nhưng uống vào bữa ăn vẫn tốt hơn vì sẽ giảm được tổ chức phụ do kích ứng đường tiêu hóa. 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 nên uống trong hoặc ngay sau khi ăn để tăng sinh khả dụng.

### ***b. Thức ăn ảnh hưởng tới chuyển hóa 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 hòa 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 hóa ở gan như: thịt ninh, bắp cải, củ cải... Nếu ăn một lượng lớn các loại thức ăn 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, theophylin.

### ***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 thanh thải khi nước tiểu kiềm.

### ***2.2.2. Thức ăn 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 hóa, 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 hóa (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 thì cần có 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 hanh nhịp tim, tăng huyết áp...

- Thức ăn chứa nhiều vitamin K như các loại bắp cải, súp lơ, rau có lá 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. 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
Acetamiophen	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 nén	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
Theophylin	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
Hydrochorothiazid	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 hòa 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 hóa 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 amoxicilin, theophylin, 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 hòa 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 hóa 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 hóa.

### **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 hóa, 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 hóa như các loại rượu bổ khai vị, thuốc điều trị thay thế enzym tiêu hóa như pepsin, acid hydrocloric hoặc các enzym tuyến tụy như pancreatin... nên uống trước khi ăn chừng 10-15 phút.

- Những thuốc kích ứng mạnh đường tiêu hóa 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 hóa 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 hòa lượng acid thừa sau khi đã tiêu hóa, nếu uống trước khi ăn sẽ gây hiện tượng giảm toan trong bữa ăn, cản trở đến sự tiêu hóa thức ăn và gây phản ứng "dội 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 hóa 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 tetracyclin 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 hóa
Erythromycin propionat	o			Nước quả	+	Kích ứng đường tiêu hóa
Josamycin	o					Kích ứng đường

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			
						tiêu hóa
Spiramycin			o			Kích ứng đường tiêu hóa
Clindamycin			o	Nước soda		Không uống ở tư thế nằm
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				Không uống về đêm vì gây mất ngủ
Pipemidic acid		o				Không uống về đêm vì gây mất ngủ
Peflacin		o				Không uống về đêm vì gây mất ngủ
Rosoxacin	o					Uống trước khi đi ngủ để giảm tác dụng phụ
Etham butol	o					Tất cả thuốc chống lao uống cùng một lúc vào buổi sáng lúc đói.
Isoniazid	•			Alcol	Tránh thức ăn có tyramin	
Rifampicin	•					
Amphotericin B	•					
Griseofulvin		•		Alcol		Thức ăn mỡ làm dễ hấp thu
Ketoconazol		o		Alcol	Nhiều nước quả	Thức ăn mỡ làm dễ hấp thu
Metronidazol		o		Alcol		
Cloroquin						
Chống đông máu AVK	Vào một giờ cố định			Alcol		Tránh thức ăn giàu vitamin K
Hydralazin		•		Alcol		

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			
Prazosin			o	Alcol		
Captopril	o			Alcol		
Enalapril			o	Alcol		
Ramipril			o	Alcol		
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			Tác dụng tốt vào buổi sáng
Amilorid	•					Tác dụng tốt vào buổi sáng
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	Luôn uống vào một giờ nhất định so với bữa ăn
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)

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 <sub>2</sub>	o			Café		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		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**

<b>Thuốc 1</b>	<b>Thuốc 2</b>	<b>Hậu quả</b>
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 loa mạnh (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 tetracyclin	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

## **Phụ lục 4.3**

### **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 hòa 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 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 hòa 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 trên đường tiêu hóa 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 H<sub>1</sub> 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 H<sub>2</sub> có tác dụng kìm hãm enzym ở tiêu thể gan, làm chậm quá trình chuyển hóa 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 hủy nhanh hơn bình thường, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị.

- Tác dụng hiệp đồng lên chuyển hóa 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...

---

#### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), *Giáo trình Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

*Bài 5*  
**PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**  
**(Adverse Drug Reaction - ADR)**

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 theo 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 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, Steves - 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

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

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

### **2.1. Các yếu tố thuộc về bệnh nhân**

#### **2.1.1. 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 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 ngộ độc là: morphin, các barbiturat, các sulfonamid, các dẫn xuất của vitamin K và cloramphenicol.

### **2.1.2. 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.

### **2.1.3. 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:

- Điếc 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.

### **2.1.4. 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.

## **2.2. Các yếu tố thuốc về thuốc**

### **2.2.1. 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.

### **2.2.2. 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...

## **3. CÁC BIỆN PHÁP HẠN CHẾ PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**

### **3.1. 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.

### **3.2. Nắm vững thông tin về loại thuốc đang dùng cho bệnh nhân**

- Hiểu rõ tính chất dược lý, tương tác, cơ chế chuyển hóa 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 hình như tương tác của thuốc với thức ăn, với rượu...

### **3.3. Nắm 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.

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.

## **4. CÁCH XỬ TRÍ KHI NGHI NGỜ XUẤT HIỆN PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**

Khi có một sự cố bất lợi do thuốc 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.

### **4.1. 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.

### **4.2. 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. Mọi 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 hóa chất khác. Các thông tin về việc ngừng thuốc có thể thiếu hoặc không rõ ràng.

- Không chắc chắn (Unlikely): Mọi 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 hóa 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 ADR cho các cơ quan có thẩm quyền.

## **5. 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  
Số thứ tự của ADR

**BÁO CÁO VỀ TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC**  
**(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:**.....

<b>A. Khi ngừng thuốc</b>	Mối liên quan đến các phản ứng thuốc	Ý kiến Đvị	Kiến C.gia
1. Có tiến bộ	1. Chắc chắn (Certain):		
2. Không tiến bộ	2. Có khả năng (Probable):		
3. Phải điều trị tích cực	3. Có thể (Possible):		
	4. Không chắc chắn (Unlikely):		
<b>B. Nếu tái sử dụng thuốc</b>	<b>Ý kiến của chuyên gia thẩm định</b>		
1. Các triệu chứng cũ nhắc lại			

<p>2. Triệu chứng mới xảy ra</p> <p><b>C. Hậu quả</b></p> <p>1. Khởi không di chứng</p> <p>2. Khởi có di chứng</p> <p>3. Chưa khởi</p> <p>4. Chết vì phản ứng</p> <p>Ngày giờ chết</p> <p>5. Chết có thể do thuốc:</p> <p>6. Chết không liên quan đến thuốc:</p> <p>7. Không biết:</p>	<p>(Phần dành riêng cho các chuyên gia thẩm định của Trung tâm ADR)</p>		
--	---	--	--

### 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***

### Danh mục tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), *Giáo trình Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## *Bài 6* **THÔNG TIN THUỐC**

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 hóa 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 các bộ y tế**

- Cho cá nhân:
  - + Thầy 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 (ché 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, khóa 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 nguồn 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 hóa 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 - hóa 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 hóa, 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 kết quả... thông tin cập nhật về các phác đồ điều trị và các hướng dẫn điều trị khuẩn...

#### 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 hóa. 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 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. 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 năm 1990.

**Bảng 6.1. 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. Tuỳ 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 kháng sinh 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 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 tuỳ 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 động 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 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.

#### **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 ở bước 5.

### **4. 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 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".

---

#### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), *Giáo trình Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## *Bài 7*

# CÁC ĐƯỜNG ĐƯA THUỐC VÀ CÁCH SỬ DỤNG

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 được 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 này 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 TIÊM**

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 được chất từ từ (1-4 giờ). Dược chất sau khi hòa 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 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 hóa.

Để đặt dưới lưỡi, viên phải mỏng (tránh gây cộm), giải phóng được chất nhanh (rã trong vòng 1-2 phút). Dạng đặt dưới lưỡi thường áp dụng cho nhóm thuốc tĩnh 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 ngậm 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 đắt.

Một số thuốc đưa dưới lưỡi:

- Các thuốc giãn mạch vành dùng trong chứng đau thắt ngực như nitroglycerin (glyceryl trinitrat, viên nén 0,5mg), isosorbid dinitrat (viên nén 5mg, 10mg, 20mg), nifedipin (adalat dạng nang 10mg).

- 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 hòa tan trong dịch cơ thể. Thuốc đạn giải phóng dược rất nhanh, sau khi hòa 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 huỷ 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 (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 (clorallhydrat).

Tuy nhiên, nhược điểm của thuốc đạn là sinh khả dụng thấp 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, clorallhydrat.

### **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.

## **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 huỷ bởi men tiêu hóa hoặc bị phá huỷ quá nhiều khi qua gan ở vòng tuần hoàn đầu.

Thuốc uống là dạng uống dùng qua đường tiêu hóa. Về mặt dùng thuốc, đường uống còn 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

+ Bị chuyển hóa qua gan lần đầu

+ Bị ảnh hưởng bởi thức ăn

Khó kiểm soát được thời gian vận chuyển của dạng thuốc trong đường tiêu hóa.

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 chậm 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 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 (1<sup>st</sup> pass) trong quá trình thuốc vận chuyển tạo 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 15ml 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 hòa 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 quy 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 hòa tan dược chất.

- Propylen glycol và PEG 300 - 600: Do có khả năng hòa tan rộng nên được dùng để hòa tan một số dược chất khó tan trong nước và để hạn chế sự 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 có chứa các chất phụ (để làm tăng độ tan, sát khuẩn, chống oxy hóa...) trong đó có những chất phụ đáng lưu ý khi sử dụng:

- Natri sulfit, natri metabisulfit: Là những chất phụ chống oxy hóa 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 huỷ 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 huỷ bởi men tiêu hóa (insulin) hoặc bị phá huỷ 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 nên 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.

### **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 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 getalin, 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 (5-10ml) 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 50-200ml truyền rồi truyền trong khoảng 30-60 phút. Mục đích của cách dùng này nhằm tác dụng quá kích ứng lên thành mạch của một số thuốc (lincomycin, 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 ít, tùy thuộc quãng truyền và nồng độ thuốc cần duy trì. Các thuốc kháng sinh hay truyền theo kiểu này là ampicilin, penicilin G.

### **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 > 10ml (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.

### **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 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 > 1ml 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 và tổ chức da.

- Nên thường xuyên thay đổi vị trí tiêm: thí dụ tiêm insulin để tránh tiêu tổ chức mỡ 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

#### 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 hoặc nhĩ - thất.

Tai biến có thể gặp: Tụt huyết áp, nhiễm khuẩn, bí tiểu tiện.

b. Tiêm vào khớp (intrag-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.

### 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 phong trào phụ thuộc rất nhiều vào thiết bị phun mù và cách dùng.

Khi dùng tại khoang mũi, do dược chất đạt 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.

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 > 10µm thường lắng đọng ở đường hô hấp, các tiểu phân từ 0,5-5µm 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 uống 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.

---

#### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), Giáo trình *Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG SINH VÀ KHÁNG KHUẨN

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 hãm 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 hóa 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 nitroimidazol. Như vậy danh mục các thuốc điều trị nhiễm khuẩn ngày nay 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 bài 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 quy 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, 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 quy 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 8.1. 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	Streptococcus pyogenes (Nhóm A)
Viêm amydal	Staphylococcus, streptococcus, kỵ khí
Viêm tai giữa cấp có chảy mủ ở trẻ em	H.influenza(+++), S.pneumonie (++) , S.aureus, Enterobacteries
Nhiễm khuẩn răng miệng	Streptococcus, Actinomyces, kỵ khí
Nhiễm khuẩn hô hấp dưới mắc phải ở cộng đồng	S.pneumonie (50%), H.influenzae, S.aureus, Klebsiella pnemonie, Mycoplasma, Legionella pneumophyla, Clamydia pneumonie, Moxarella cataralis.
Nhiễm khuẩn hô hấp dưới mắc phải ở bệnh viện	Vi khuẩn G (-) 60-80%, chủ yếu: Klebsiella, Serratia... -Nếu có đặt nội khí quản: Pseudomonas, Acinetobacter, Staphylococcus.
Viêm bàng quang chưa có biến chứng	E.coli (80%), Proteus mirabilis Klebsiella
Nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng mắc phải ở bệnh viện	Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas, Proteus indol (+), Citro bacter, Providencia.
Trúng cá, chốc lở, mụn mủ...	Staphylococcus (++) Streptococcus pyogenes

Từ bảng 8.1 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 8.2. Trình bày khả năng thấm vào một số cơ quan và tổ chức của kháng sinh:

**Bảng 8.2. Khả năng thấm ưu tiên của một số kháng sinh vào các cơ quan và tổ chức**

<b>Cơ quan, tổ chức</b>	<b>Kháng sinh</b>
Mật	Ampicillin, tetracyclin, rifampicin, cefoperazon, ceftriaxon, nafcillin, 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, cloramphenitol, 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 8.3 cho biết cụ thể hơn về khả năng thấm của kháng sinh và dịch não tủy.

**Bảng 8.3. Khả năng thấm của kháng sinh vào dịch não tủy**

<b>* Đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy cả khi màng não không viêm:</b> Co-trimoxazol, cloramphenicol, rifampicin, metronidazol.
<b>* Đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy chỉ khi màng não bị viêm:</b> Penicilin G, nafcillin, piperacilin, ampicilin ± acid clavulanic, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, imipenem, meropenem, vancomycin, mezlocilin, aztreonam, ofloxacin, ciprofloxacin.
<b>* Không đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy kể cả khi màng não bị viêm:</b> Aminoglycozid, cefoperazon, clindamycin, C1G, C2G

Ghi chú:  $\pm$  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 đầu tranh 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 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 10mg dạng ngậm để điều trị viêm miệng do nấm candida.
- Dactarin (miconazol) dạng gel nhỏ 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 dễ 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 kém hiệu quả và dễ gây loét.

- Với nhiễm khuẩn mắt, nên tận dụng kháng sinh nhỏ hoặc tra mắt, bôi vào mí mút (chữa viêm mí mắt) và cũng chỉ được phép dùng các sản xuất vì mục đích này. Cũng có thể đưa vào mắt qua đường tiêm 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 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 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 em để 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 nước nên khuyến cáo rất rộng ở các lứa tuổi này.

Bảng 8.4. 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 nhiễm 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 8.4. 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	0	cho > 8 tuổi
Cyclin	0	0	+	+
Lincosamid	0	0	+	+
Macrolid	+	+		+
Phenicol	0	-	-	cho > 15 tuổi

Quinolon	0	0	0	+
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 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, cotrimoxazol...

#### **Kháng sinh với bệnh nhân suy thận**

Những kháng sinh có độc tính cao với thận là những kháng sinh chưa bị chuyển hóa khi qua gan hoặc chỉ bị chuyển hóa với tỷ lệ nhỏ.

Khả năng gây độc với thận của một số kháng sinh được trình bày ở bảng 8.5.

**Bảng 8.5. sử dụng kháng sinh ở phụ nữ có thai**

Kháng sinh	3 tháng đầu	3 tháng giữa	3 tháng cuối
Aminosid	0	0	0
Penicilin 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  
(Theo Mouton Y.1994)

(+)được dùng

**Bảng 8.6. Mức độ độc với thận của một số kháng sinh**

Kháng sinh	Mức độ độc với thận
Aminosid	++
Betac-lactamin	0
Cyclin thế hệ 1	+
Cyclin thế hệ 2	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

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 48mg natri ~ 2,1 mEq Na<sup>+</sup>, cần phải tính đến lượng Na<sup>+</sup> này để giảm lượng đưa vào hàng ngày.

**Kháng sinh với bệnh nhân suy giảm chức năng gan**

Những kháng sinh chuyển hóa qua gan > 70% là những kháng sinh có độc tính cao với cơ quan này (bảng 8.7).

**Bảng 8.7. 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 8.8. 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 8.7).

- 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 đảm bảo 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 8.8).

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 8.8).

#### **Kháng sinh với người có cơ địa dị ứng**

Dị ứng với kháng sinh rất đa dạng. Bảng 8.9 trình bày một số biểu hiện dị ứng thường gặp với kháng sinh.

**Bảng 8.9. Một số biểu hiện dị ứng với kháng sinh**

<b>Biểu hiện</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
Sốc quá mẫn	+++	+	+	+		+		+			+
Ban đỏ, phù Quinck	+++	+	+	+	+	+		+	+	+	
Mẫn cảm với ánh sáng				+++				+		+++	+
Dị ứng, miễn dịch TB	+++	+++				+++	+++		+		+
Sốt	+++	+++	+	+	+				+		+
Bệnh thận	+						+				+

Ghi chú:

+ ít gặp

+++ thường gặp

1. Các penicilin

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 sinh

Tuh 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 oxacilin với gentamicin trong điều trị S. aureus đã giảm nhạy cảm 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 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 8.10. 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 spirampycin)	Ergotamin và dẫn chất Astemisol, terfenadin Thuốc tránh thai Theophylin Thuốc chống đông máu AVK	Hoại tử chi Loạn nhịp thất, xoắn đỉnh Viêm gan, úm mắt Co giật, ngạt (quá liều B) Chảy máu (quá liều B)
Erythromycin Lactobionat (I.V)	Thuốc chống động kinh Thuốc chống loạn nhịp	Co giật (quá liều B) Loạn nhịp → tử vong
Cloramphenicol	Muối, sắt, Vitamin B12 Paracetamol Sulfonamid	
Lincosamid	Thuốc mềm cơ cura Theophylin	Đễ ngạt hoặc liệt hô hấp Ngạt, co giật (↑ B <sub>2</sub> )
Fluoroquinolon: (trừ ofloxacin và các chất ít chuyên hóa 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 quy định

Không có quy 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 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 1-2g/lần, đợt 5 ngày thay cho dùng cloramphenicol 30-50mg/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 nhưng 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 (penicilin "chậm), 1 mũi duy nhất 1.200.000 UI trong đợt thấp khớp cấp để ngăn ngừa viêm màng trong 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 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 hậu 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 đó.

(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 chưa 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 8.11). Nếu đưa bằng đường này, nên tiêm trước khi phẫu thuật từ 1/2 giờ đến 1 giờ.

**Bảng 8.11. Sự giao động nồng độ cefazolin trong huyết thanh theo đường đưa thuốc.**

C (µg/ml)	5min	15min	30min	1h	2h	4h
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 cặp 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 gặp 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 tổn 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 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 8.12).

**Bảng 8.12. Một số ví dụ để 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	S.aureus, S.epidermidis Kỵ khí ở miệng	+ C1G hoặc C2G 1g
Tim - mạch	S. aureus, S.epidermidis E.coli và trực khuẩn ruột G (-)khác, Corynebacterium	+ C1G hoặc C2G 1g hoặc: + Vancomycin 1g
Chỉnh hình	S.aureus S.epidermidis	+ C1G, C2G 1g hoặc: + Vancomycin 1g
Túi mật, ống mật	- S.aureus, E.coli và trực khuẩn ruột G (-)khác, Cầu khuẩn ruột, Clostridia. - Kỵ khí (nếu có tắc mật)	+ C1G hoặc C2G 1g
Đại tràng - Trực tràng	E.coli và trực khuẩn ruột G(-) khác Cầu khuẩn ruột Kỵ khí, đặc biệt là B.fragilis	+ Uống vào ngày hôm trước: Neomycin + erythromycin* + Tiêm trước khi phẫu thuật Cefoxitin (1g) hoặc cefotetan 1g hoặc phối hợp. C1G 1g + metronidazol 0,5g
Ruột thừa chưa vỡ	E.coli và trực khuẩn ruột G(-) kỵ khí, cầu khuẩn ruột	+ Metronidazol 500mg hoặc: + Cefoxitin (1-2g) Một liều duy nhất

Sản -phụ khoa	E.coli và trực khuẩn G (-) khác, cầu khuẩn ruột, kỵ khí, liên cầu nhóm B.	+ C1G hoặc C2G 1g hoặc: Metronidazol 500mg
---------------	---	--

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 8.12 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* indo (+) do đó không cần thiết.

+ Cephalosporin thế hệ ba là nhóm kháng sinh quý được dùng nhiều cho nhiễm khuẩn mắt 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 1,5mg/kg + clindamycin 600mg. 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 khuẩn 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 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 giữ 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 bấu 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.

---

#### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), *Giáo trình Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## **Bài 9**

# **NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID**

Glucocorticoid (GC) là một trong hai nhóm hormon được tiết ra ở vỏ thượng thận, có vai trò quan trọng trong điều hòa chuyển hóa 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 hoặc của tuyến sẽ đe dọa sự sống. Hormon thiên nhiên do cơ thể tiết ra thuộc nhóm này là hydrocortison (cortisol).

Ngoài và trên chuyển hóa 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 hóa dược 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 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**

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 hóa 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.

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 3-4h sáng và đạt cao nhất vào lúc thức dậy (~ 20 $\mu$ g/dL tức là ~ 540mmol/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 $\mu$ g/dL và thấp nhất vào khoảng 3-4h sau khi ngủ (~ 3 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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 công tác 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 GCC 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 quy 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 triền 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 20mg/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 hóa các chất**

GC ảnh hưởng nhiều nhất trên chuyển hóa glucose: tăng tạo glycogen tại gan, 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 hóa protein, GC ngăn cản tổng hợp protein từ acid amin, thúc đẩy việc chuyển các acid amin vào chu trình tổng hợp glucose như đã nêu trên; hậu quả gây tăng dị hóa 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  $\text{Na}^+$  và nước, tăng bài xuất  $\text{K}^+$ ) hoặc qua tác động lên thụ thể glucocorticoid (gây tăng sức lọc cầu thận, tăng cung lượng tim). Với  $\text{Ca}^{++}$ , GC ngăn cản hấp thu  $\text{Ca}^{++}$  ở ruột, tăng sự hòa tan  $\text{Ca}^{++}$  từ xương, ngăn cản sự huy động  $\text{Ca}^{++}$  từ máu vào xương và tăng đào thải  $\text{Ca}^{++}$  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 lên 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 hóa 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 hóa 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 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 gluor như dexamethason, betametason... có tác dụng mạnh hơn HC (bảng 9.1).

### 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 hóa. 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 trí 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 9.1 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 9.1. 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: 8-12h

+ Tác dụng trung bình: 12-36h

+ Tác dụng dài: 36-72h

- Mức sinh lý: Lượng GC cần cho 24h

- Chống viêm, giữ  $\text{Na}^+$ : 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 20-30mg HC mỗi ngày tương ứng với lượng HC tiết trong ngày; phải phối hợp thêm một mineralocorticoid như fludrocortison (0,1 - 0,2mg/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 100mg 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 sulfite hoặc metabisulfite 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 sulfite 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 hóa 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 45mg/m<sup>2</sup>/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 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 liều dùng hàng ngày để giảm bớt huyết tương 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. Gây xẹp 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 xẹp xương là do GC tăng cường sự hủy 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 luor. Các tác dụng này cộng thêm với việc ngăn cản hấp thu calci từ ruột và tăng thải calci qua nước tiểu làm xương xẹp 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 (OH)<sub>2</sub> - 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 và 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 xẹp 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 (200ml) 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 hóa 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 hóa (tiêm, viên đặt...). Có thể dùng thuốc trung hòa dịch vị (antacid) nhưng không được uống đồng thời với GC. Một số tác giả đề nghị dùng các chất kháng thụ thể H<sub>2</sub> (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 ửng 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<sub>1/2</sub> 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 cam, thậm chí rất cao nhưng chỉ trong vài ngày thì ngừng thuốc trục HPA cũng không bị ảnh hưởng; thế nhưng chỉ cần những liều thấp, thí dụ 5 - 20mg prednisolon trong nhiều kháng 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 sẽ tăng 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 yên.

Khi dùng GC, sự tiết CFR 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 uống.

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 trụ tim mạch do 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 acetoni = 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 flucinolone 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  $\text{Na}^+$  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 cần phải tuân theo quy tắc giảm liều từng bậc chứ không được dừng 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 phối 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 thấp nhất nhưng với thời gian kéo dài (0,1mg/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<sup>+</sup> 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 10mg prednisolon/ngày.

+ Kiên muối hoàn toàn nếu dùng liều cao (> 0,5mg/kg/24h tính theo liều prednisolon) hoặc khi gặp phù, tăng huyết áp, tăng trọng.

- Lượng K<sup>+</sup> phải đủ. Nếu cần có thể bổ sung K<sup>+</sup> hoặc dùng chế độ ăn giàu K<sup>+</sup>.

- Nên giám sát K<sup>+</sup> máu khi dùng liều cao, kéo dài, đặc biệt khi có phối hợp với thuốc lợi tiểu thải K<sup>+</sup>.

- Lượng Ca<sup>++</sup> 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<sup>++</sup> và vitamin D vì sẽ làm tăng nguy cơ sỏi thận hoặc tăng Ca<sup>++</sup> 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 15-20mg tính theo liều prednisolon. Liều này được uống 1 lần vào đầu buổi sáng (khoảng 7-8h). 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 mg-bảng 9.2). 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 9.2. Cách giảm liều để chuyển sang chế độ điều trị cách ngày**

(Giả thiết liều ban đầu là 60mg prednisolon mỗi ngày)

\* Giảm mỗi lần 5mg, chu kỳ 3 ngày cho tới khi đạt liều 20mg/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 2,5mg, chu kỳ 3 ngày cho đến 0mg 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	s
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 thẩm thấu 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 ứng 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 hóa.
- 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 lotion, 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 căn 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 9.3) là cơ sở cho lựa chọn thuốc.

Nhìn vào bảng 9.3 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 9.3. Phân loại một số corticoid dùng ngoài theo độ mạnh**

<b>Độ mạnh</b>	<b>Hoạt chất</b>	<b>Biệt dược</b>	<b>Hàm lượng (%)</b>
Rất mạnh	Betametason dipropionat/propylen glycol	Diprolen	0,05
	Clobetason propionat	Eumovate	0,05
Mạnh	Betametason dipropionat	Diprosone	0,05
	Valerat	Betneval	0,10
	Flucinololon acetamid	Synalar, Flucinar	0,025
	Hydrocortison aceponat	Efficort	0,2127
	butirat	Locoid	0,10
	Desoximetason	Topicort	0,25
Vừa	Betametason valerat	Celestoder	0,05
	Fluocinololon acetamid	Synalar	0,01
	Clobetason butyrat	Flucort	0,05
Yếu	Hydrocortison acetat	Hydracort	0,50
	Prednisolon acetat	Prednisolon	0,50
	Dexamethason	Hdxamethason	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 hóa, 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 sỹ lâm sàng.

### Danh mục tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), *Giáo trình Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## *Bài 10*

# NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU

### 1. SINH LÝ BỆNH CỦA PHẢN ỨNG 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 cảm xúc, 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 ( $\Phi \sim 0,4-1,2\text{mm}$ ), không có myelin bao bọc, truyền cảm giác đau với tốc độ chậm ( $0,5-2,3\text{m/s}$ ), tạo cảm giác đau kéo dài, triền miên.

Tác nhân gây đau rất đa dạng: hóa học, cơ học, vật lý... Các tác nhân này gây kích thích vào ngọn sợi cảm giác và truyền xung 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 hóa 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:

- Tự hệ cơ, xương, da. Trường hợp này thường đau khu trú và dễ lần theo đó để tìm nguyên nhân gây đau mà loại bỏ.

- Từ các tạng ở khoang ngực. Trường hợp đau này lan tỏa, 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 nhóm theo mức độ giảm đau (bảng 10.1).

- Loại giảm đau mạnh: morphin, meperidin, fentanyl, methadon...
- Loại giảm đau trung bình: Codein, tramadol, propoxyphen...

**Bảng 10.1. Một số thuốc giảm đau trung ương**

Tên quốc tế	Đường dùng	Liều tương đương * (mg)	T <sub>1/2</sub> (h)	Độ dài tác dụng (h)
<b>Giảm đau mạnh</b>				
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	4-5 (cấp)
	Tiêm	10	-30	> 8 (mạn)
Fentanyl	Tiêm Qua da	0,05-0,1 25µg/h	3-4	1-2 72 (SR*)
<b>Giảm đau trung bình</b>				
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 10mg 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 10mg 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 hóa 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 dưới 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 600mg/24 giờ) hoặc đau kéo dài (phải dùng trên 48 giờ).

Những chất được xếp vào nhóm giảm đau trung bình như ở bảng 10.1 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, nôn

- Phụ thuộc liều vào 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 hóa học khởi phát nhiều quá trình sinh lý và bệnh lý của cơ thể. Prostaglandin sẽ khơi mào cho việc tạo ra các chất trung gian hóa 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 hóa 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 10.2. Một số thuốc giảm đau ngoại vi**

Tên quốc tế	T <sub>1/2</sub> (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<sub>1/2</sub>. Aspirin có t<sub>1/2</sub> chỉ 0,25 phút nhưng tác dụng kéo dài ngang với paracetamol, ibuprofen. Nguyên nhân là do chất chuyển hóa của aspirin là acid salicylic cũng có tác dụng giảm đau; cho nên thực chất t<sub>1/2</sub> của aspirin là 3-9 giờ.

Mức độ chọn lọc 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 yếu. Nguyên nhân là do tác dụng của paracetamol trong

môi trường có nhiều peroxyd (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 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 đau 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 chỉ được chỉ định rất hạn chế do nguy cơ 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 10.3. 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, bỏng nặng, 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 10.1 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 thì sẽ dẫn đến tăng ADR.

\* Thuốc hỗ trợ: ghi trong bảng là các thuốc an thần hoặc hướng dẫn (psychotrope), giãn cơ... (bảng 10.4) để tăng tác dụng giảm đau nhưng cần thận trọng do nhiều nhóm có hiệp đồng về tác dụng ức chế TKTU.

**Bảng 10.4. 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, depsipramin
An thần	Đau thần kinh, đau do cơ cứng cơ	Diazepam, Clonazepam
Giãn cơ xương	Đau do co 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	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 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 hóa, 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 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 sinh 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 chế 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 mềm 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 bệnh 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. Tôn 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 ở 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: 0,3mg/kg/lần, cách 3-4 giờ/lần
- . Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: 0,1-0,2mg/kg/lần, tối đa 15mg, cách 4 giờ/lần
- . Tiêm tĩnh mạch: 0,05-0,2mg/kg, cách 4 giờ/lần.
- . Truyền tĩnh mạch: 0,01-0,04mg/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 bong 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 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 chất 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 miễn 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 miễn 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 phụ. Tuy nhiên phải tôn trọng nguyên tắc phối hợp (nguyên tắc 3).

**Bảng 10.5. 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	-

Từ bảng 10.5 có thể thấy khi dùng với tác dụng chống viêm, một số thuốc như aspirin có mức liều vượt quá 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 này được dùng trong mọi công thức phối hợp là paracetamol.

Ví dụ: liều tối đa 1 lần đối với aspirin là 650mg, 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 10.5). 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 10.6. Một số công thức phối hợp thuốc giảm đau**

Kiểu phối hợp	Tác dụng phụ	Mục đích
Aspirin Paracetamol	Chảy máu, loét ống tiêu hóa 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 hóa Táo bón, ức chế hô hấp	Đau vừa
paracetamol Ibuprofen Dezpropoxyphen	Viêm gan (liều cao) Chảy máu, loét ống tiêu hóa 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<sub>3</sub> 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 tiêu hóa 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 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 (> 200ml).

- 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  $\beta$ -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 (200ml - 250ml).



- Cũng có một số tác dụng khuyên dùng kèm các thuốc chống loét dạ dày như các chất kháng thụ thể H<sub>2</sub> (ranitidin, famotidin), các chất chẹn bơm proton (omeprazol, lanzoprazol...). 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 10.7) 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 10.7. Một số chất thuộc nhóm ức chế chọn lọc COX-2 (các Coxib)**

TT	Tên quốc tế	Biệt dược	Hãng sản xuất
1	Celecoxib	Celebrex	Pharmacia/Pfizer
2	Rofecoxib	Vioxx	Merck & Co
3	Valdecoxib	Bexta	Pharmacia
4	Etoricoxib	Acroxia	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 và aspirin có tác dụng ức chế chức năng tiểu cầu không hồi phục và chỉ cần dùng ở mức liều thấp nhiều so với liều 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 biện 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 sắt. Các chất oxib không có ADR này.

Paracetamol là một thuốc giảm đau ngoại vi có 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  $1/1000 < ADR < 1/100$ ); go 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 số tác dụng 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 thân 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 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 dược lực học:***

- Không phối hợp các NSAID với nhau vì tác dụng phụ loét đường tiêu hóa và chảy máu sẽ tăng. Với mục đích tăng tác dụng giảm đau khi đã dùng đến mức liều tối đa cho phép (bảng 10.2) thì nên phối hợp NSAID với paracetamol và nếu cần với cả các thuốc giảm đau trung ương như codein, dextropropixifen.

- NSAID có thể làm giảm hiệu quả đào tạo 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 hóa.

- 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 đau thần kinh dạng uống... vì làm tăng nồng độ tự do của thuốc phối hợp dẫn đến tăng độc tính.

- Các thuốc có thể gây kiềm hóa nước tiểu (các antacid) hoặc acid hóa 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 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.

---

### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), *Giáo trình Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

**NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG**

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 11.1. 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 lĩnh vực.

**Bảng 11.1. Liều khuyến cáo bổ sung vitamin và chất khoáng hàng ngày (US-RDA)**

Vitamin và chất khoáng	ĐV	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
Vitamin D	IU	400	400	400	400
Vitamin E	IU	5	10	30	30
Vitamin C	mg	35	40	60	60
Vitamin B1	mg	0.5	0,7	1,5	1,7
Vitamin B2	mg	0.6	0,8	1,7	2
Vitamin B3 (PP)	mg	8	9	20	20
Vitamin B6	mg	0.4	0,7	2	2,5
Vitamin B12	mg	2.0	3	6	8
A.folic (B9)	mg	0.1	0,2	0,4	0,8
Biotin (B8)	mg	0.5	0,15	0,3	0,3
A.pantotenic (B5)	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 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 bước 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 11.1 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, vitamin K ít gặp trong các chế phẩm hỗn hợp vì thực tế lượng vitamin 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 huỷ hoại. Do vitamin D được dự trữ trong gan nên việc bổ sung cũng đơn giản: dùng 1 liều 0,5-1mg 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 11.2).

**Bảng 11.2. 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 sẽ 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 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 đá 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 thương 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 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  $\alpha$ -hydroxylase ở thận. Trường hợp này hiếm gặp nhưng nếu gặp thì rất khác điều trị và phải dùng vitamin liều rất cao.

+ Bệnh thiếu hụt yếu tố nội (để hấp thu B12) 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 B12 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 vtk 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 tan 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 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 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 với liều > 400IU/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  $\geq 5.000$  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  $\geq 100.000$  IU/ngày có thể gây phỏng 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 là 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 em dưới 5 tuổi khá phổ biến do uống quá liều, hậu quả dẫn đến tử vong.

- Thừa Iod (I<sub>2</sub>): sử dụng trên 6mg/ngày sẽ gây ức chế hoạt động của tuyến giáp, gây nhược tăng 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 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 được phải 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 thâm 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 thâm 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 11.1.
- 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 11.1
- Hàm lượng cao gấp hàng chục, thậm chí hàng trăm hoặc hàng nghìn lần so với tiêu chuẩn ở bảng 11.1.

. 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 chuyên hóa. 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 hóa.

- 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 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 cả.

Lượng calci trong máu được điều hòa 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 khi hiện tượng 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 gây 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 chữa 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 hòa 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 hóa ( $Fe^{+++}$ ) 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 làm 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<sub>3</sub> 1% để loại bỏ sắt trong ống tiêu hóa

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 35mgFe/300mg chế phẩm
- Sắt (II) glycin sulfat có 40mgFe/255mg chế phẩm
- Sắt (II) succinat có 35mg Fe/100mg chế phẩm
- Sắt (II) sulfat có 600mg Fe/300mg chế phẩm, nếu dạng khan thì 60/200mg.

Ngoài các dạng sắt đơn độc nói trên còn có dạng sắt phối hợp với một số vi chất khác như vitamin C, B12, 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 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 < 1US. 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 (150mcg).

- 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 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 việc chuyển hóa các chất và phục hồi nhanh chóng các tổn thương do thiếu. Tuy nhiên do hạt 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 dược 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 11.3. 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 = 1mcg retinol = 3,3 IU hoặc=6mcg batacaroten	Tạo sắc tố võng mạc, biệt hóa các tế bào biểu mô, tạo xương
D	Chlecalciferol (D3) Ergocalciferol (D2)	Da người, nấm men;	1mcg caciferol = 40IU	Tạo xương, điều hòa mức calci trong máu.
D	Tocopherol ( $\alpha$ -tocopherol)	Dầu thực vật, mầm ngũ cốc; tan/dầu	1mg d, $\alpha$ - tocopherol = 40IU	Chống các gốc tác dụng
K	Phylloquinon (K1) Menaquinon (K2)	Thực vật, vi khuẩn ruột; tan/dầu	mc phulloquinon	Tham gia tổng hợp prothrombin và các yếu tố đông máu ở gan.
B1	Thiamin	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	Mg	Chuyển hóa hydrocarbon, acid amin, tham gia truyền đạt xung tác thần kinh tại xi- nap.
B2	Riboflavin	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	Mg	Coenzym cho quá trình chuyển hóa carbohydrat, acid amin. Dinh dưỡng da và niêm mạc.
PP (B3)	Acid nicotinic Nicotinamid	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	Mg	Giúp cho sự tạo máu, sự toàn vẹn niêm mạc.
B5	Aid pantotenic	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	Mg	Cấu tạo coenzym A
B6	Pyridoxin Pyridoxal Pyridoxamin	Ngũ cốc, động vật; tan/nước	Mg	Chuyển hóa acid amin, tryptophan thành serotonin.
B8	Biotin	Ngũ cốc,	Mg	Chuyển hóa

		động vật; tan/nước		hydracarbon, lipid.
B9	Acid folic	Động vật; tan/nước	Mg	Tạo máu, tái tạo mô gan
B12	Cobalamin	Động vật; tan/nước	mg	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 11.4. Tóm tắt đặc điểm một số chất khoáng thông dụng**

Tên hóa học	Ký hiệu	US.RDA	Vai trò sinh lý
Calci	Ca	1.000mg	Tạo xương, hoạt động thần kinh - cơ. Đông máu
Phosphor	P	1.000mg	Tạo xương. Thành phần của một số men. Hệ đệm của máu.
Magnesi	Mg	400mg	Hoạt động thần kinh. Cơ 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 (B1, biotin) và acid amin
Sắt *	Fe	18mg	Tham gia nhiều hệ men oxy hóa khử. Thành tố của hem, myoglobin.
Kẽm *	Zn	15mg	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	150µg	Thành phần của hormon tuyến giáp.
Đồng	Cu	2mg	Tạo mô liên kết, hemoglobin. Có chức năng trong hoạt động của thần kinh trung ương.
Fluor	F	150-800µg	Cấu trúc của răng. Tham gia tạo xương.
Mangan	Mn	80-120µg	Cofactor của nhiều men ở gan (arginase, phosphatase kiềm). Cần cho hoạt động

			của tuyến yên, gan, thận, xương.
Selen	Steroid	30-100 $\mu$ g	Coenzym của glutathion-peroxydase. Phối hợp với vitamin 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 B12. Chức năng khác trong dinh dưỡng chưa rõ.
Molybden	Mo	Không biết Cho phép 150-500 $\mu$ g	Có ở xương, gan, thận. Thành phần của nhiều men: xanthin - oxydase, sulfit-oxidase, aldehyd-oxydase...

---

#### Danh mục tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), Giáo trình *Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## **Bài 12**

# **SỬ DỤNG THUỐC CHO TRẺ EM**

Cơ thể trẻ em có những đặc điểm riêng biệt và là một cơ thể đang phát triển, do vậy đáp ứng với thuốc không hoàn toàn giống như người lớn trên cả hai lĩnh vực dược động học và dược lực học.

Có thể chia dược lâm sàng nhi khoa ra thành 2 giai đoạn chính tương ứng với tác dụng của thuốc đó là:

- Giai đoạn trong tử cung.
- Giai đoạn ngoài tử cung.

Mỗi giai đoạn có những đặc điểm dùng thuốc riêng biệt.

Bài này chỉ đề cập đến điều trị bằng thuốc ở giai đoạn ngoài tử cung

### **1. CÁC GIAI ĐOẠN PHÁT TRIỂN CỦA TRẺ EM LIÊN QUAN TỚI DÙNG THUỐC**

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 12.1. Các lớp tuổi trong nhi khoa**

<b>Phân loại trẻ em</b>	<b>Lớp tuổi</b>
Sơ sinh thiếu tháng ( <i>Premature</i> )	Sinh khi chưa đầy 38 tuần thai
Sơ sinh đủ tháng ( <i>Newborn, Neonate</i> )	Dưới 1 tháng tuổi
Trẻ 1 năm ( <i>Infant, Baby</i> )	Từ 1 tháng đến 12 tháng tuổi
Trẻ nhỏ ( <i>Young child</i> )	> 1 tuổi đến 6 tuổi
Trẻ lớn ( <i>Older child</i> )	> 6 tuổi đến 12 tuổi
Thanh thiếu niên ( <i>Adolescent</i> )	> 12 tuổi đến 18 tuổi

#### **1.1. Giai đoạn sơ sinh.**

Là giai đoạn trưởng thành các chức năng sinh lý. Những khác biệt của trẻ em ở lứa tuổi này so với trẻ lớn là:

- Tỷ lệ nước trong cơ thể khá cao, đặc biệt là trẻ đẻ non.
- Trẻ phát triển rất nhanh, có nhiều thay đổi trong chuyển hóa và thải trừ thuốc vì vậy cần điều chỉnh liều cho phù hợp cho từng bệnh nhi cụ thể.
- Trẻ dung nạp các tác dụng phụ của thuốc kém, đồng thời cũng khó phát hiện độc tính của thuốc.

Do có nhiều khó khăn nên hiện nay vẫn thiếu nhiều thử nghiệm lâm sàng về thuốc trên các trẻ này.

#### **1.2. Giai đoạn cho con bú (1 tháng – dưới 1 tuổi)**

Giai đoạn này các chức năng sinh lý đã khá hoàn chỉnh so với giai đoạn sơ sinh nhưng tỷ lệ các thành phần dịch trong cơ thể đã thay đổi nhanh, đặc biệt là tỷ lệ nước trên cân nặng. Đặc tính này phần nào ảnh hưởng đến phân bố thuốc trong cơ thể.

Trẻ phát triển nhanh khi được 1 tuổi, cân nặng cơ thể tăng gấp 3 lần so với lúc mới sinh, vì vậy vật liệu lượng thuốc cần tính theo mg/kg hoặc mg/m<sup>2</sup> cơ thể.

Với trẻ giai đoạn này, việc hiệu chỉnh liều rất cần thiết với trẻ đẻ non, trẻ có những rối loạn chức năng gan, thận, ngoài ra việc hiệu chỉnh liều còn tùy theo mức độ cân nặng của bệnh nhân.

### 1.3. Trẻ trước tuổi đi học (1-6 tuổi).

Trẻ có những phát triển nhanh cả về vận động và tinh thần nhưng khó khăn cho trẻ uống thuốc do mùi vị khó chịu của thuốc hoặc do trẻ không chịu uống thuốc.

Trẻ hiếu động, thích tìm hiểu các vật xung quanh và có thể tự ý cho vào miệng mọi thứ nhặt được do chưa có ý thức, do đó nếu ta để thuốc trong tầm tay của trẻ sẽ dễ dẫn đến ngộ độc thuốc.

### 1.4. Trẻ thiếu niên.

Ít gặp khó khăn hơn khi cho trẻ uống thuốc so với giai đoạn trẻ từ 1-6 tuổi.

Ở giai đoạn này độ thải trừ thuốc xảy ra nhanh hơn so với người lớn ngay cả khi dùng một liều duy nhất. Một số thuốc như thuốc chống động kinh và theophyllin tăng chuyển hóa, các thuốc nhóm aminoglycosid có tốc độ thải trừ nhanh.

### 1.5. Tuổi thanh niên.

- Ít có khác biệt về dược động học so với người lớn, tuy nhiên khi đến tuổi dậy thì những thay đổi về hình thái cũng như các thành phần dịch cơ thể nhanh và mạnh nên nên phần nào cũng ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc.

- Có những thay đổi về tâm lý, hành vi: những trẻ hút thuốc lá hoặc dùng các chất kích thích khác như rượu và các chất ma túy có thể dẫn đến thay đổi chuyển hóa thuốc hoặc tương tác thuốc.

- Các rối loạn tâm thần, mặc dù ít được nghiên cứu như: chứng háu ăn hoặc chán ăn tâm thần cũng có thể gây ra những thay đổi thành phần dịch cơ thể làm thay đổi phân bố và chuyển hóa thuốc. Những trường hợp này đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều.

- Việc dùng thuốc theo chỉ định ở tuổi này cũng cần lưu ý vì bản thân đã trưởng thành, có cảm giác mình đã là người lớn nên dễ chủ quan, lơ là dẫn đến việc ngừng thuốc sớm, uống không đủ liều hoặc quá liều hoặc uống không đúng với thời gian cần dùng từng ngày.

## 2. NHỮNG YẾU TỐ QUYẾT ĐỊNH THAY ĐỔI ĐÁP ỨNG THUỐC Ở TRẺ EM.

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. Hấp thu.

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. Đường uống

- *pH dịch vị dạ dày.*

Ở trẻ sơ sinh đủ tháng, sự bài tiết acid dịch vị xuất hiện ngay sau khi sinh và tăng lên dần trong vài giờ đầu. Ở trẻ sơ sinh đẻ non, bài tiết acid dịch vị xảy ra chậm hơn và đạt được nồng độ cao nhất vào ngày thứ 4 sau đẻ. Lượng dịch vị/kg cân nặng ít hơn người lớn và độ toan dịch kém, chỉ đạt được bằng người lớn khi trẻ được 3 tuổi, điều này ảnh hưởng đến sự ion hóa của thuốc, đặc biệt trong năm đầu làm thay đổi hấp thu thuốc. Nhìn chung các thuốc ít ion hóa thì hấp thu tốt hơn, vì vậy việc hấp thu những chất có bản chất acid yếu ở đối tượng này kém hơn ở trẻ lớn, trái lại các thuốc có bản chất base yếu lại được hấp thu tốt hơn.

- *Thời gian làm rỗng dạ dày.*

Thời gian này có thể kéo dài tới 6-8 giờ trong những ngày đầu và chỉ đạt được bằng mức độ như người lớn khi trẻ được 6-8 tháng tuổi. Vì vậy các thuốc được hấp thu chủ



yếu ở dạ dày có thể tăng lên do được lưu lại ở dạ dày lâu hơn và các thuốc được hấp thu chủ yếu ở ruột non có thể bị chậm lại.

- *Nhu động ruột.*

Ở trẻ sơ sinh nhu động ruột thường không đều và có thể chậm hơn người lớn, vì vậy khó có thể đoán được tổng lượng thuốc được hấp thu. Khi nhu động ruột tăng trong trường hợp tiêu chảy chẳng hạn, hấp thu thuốc sẽ giảm đi do thời gian tiếp xúc với diện tích bề mặt hấp thu giảm và ngược lại thì có thể gây ngộ độc ngay cả khi dùng liều thông thường.

- *Hoạt tính các men tiêu hóa.*

Ở trẻ em dưới 4 tháng tuổi, hoạt tính enzym  $\alpha$ - amylase và các enzym tụy khác ở tá tràng thấp, điều này có thể làm giảm hấp thu các thuốc tan trong mỡ, chẳng hạn ở trẻ sơ sinh hoạt tính enzym amylase chỉ bằng 10% cuat người lớn. Trong năm đầu hoạt tính của Amylase ở tá tràng cả lúc đói lẫn lúc no và sự bài tiết tripsin đều giảm, do vậy các thuốc ở mà quá trình hấp thu cần phân cắt từ dạng muối hoặc ester trước khi hấp thu nhờ enzym tụy sẽ kém hiệu quả hơn so với dạng tự do, thí dụ Chloramphenicol palmitat, clindamycin palmitat..

- *Các quá trình khác.*

Chuyển hóa muối mật, acid mật trong những tháng đầu sau đẻ kém. Sự phát triển của vi khuẩn tại ruột già chưa hoàn chỉnh, do đó những thuốc bị khử hoạt do vi khuẩn chí tại ruột già digoxin bị tăng hoạt tính. Sự phát triển và hoàn thiện của vi khuẩn này còn phụ thuộc vào chế độ ăn (bú mẹ, ăn sữa bò..) do đó hoạt tính của một số thuốc còn dao động tùy từng cá thể. Khi sử dụng một số thuốc kèm với một số thuốc kháng sinh phổ rộng, hệ vi khuẩn chí đường ruột bị tiêu diệt cũng ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

## **1.2. Đường tiêm**

- *Tiêm bắp và tiêm dưới da.*

Hấp thu thuốc qua đường tiêm bắp và tiêm dưới da phụ thuộc chủ yếu vào tốc độ dòng máu tới vùng cơ và dưới da tại chỗ tiêm. Các tình trạng shock, co mạch do dùng các thuốc tác động lên thần kinh giao cảm, suy tim, liệt chi và phù nặng (tăng khoảng 30% trọng lượng cơ thể) có thể làm giảm dòng máu tới các vùng đó.

Trẻ sơ sinh có khối cơ ít, dòng máu tới cơ thay đổi nhiều trong 2-3 tuần đầu sau đẻ. Trong các trường hợp như vậy hấp thu thuốc ở trẻ trở nên không đều khó đoán trước được và chậm hơn bình thường vì thuốc bị giữ lại trong cơ thể lâu hơn. Nếu tình trạng tưới máu đột ngột tăng lên, hấp thu thuốc vào vòng tuần hoàn cũng tăng lên tới nồng độ cao và có thể gây ngộ độc thuốc. Vì vậy không nên dùng thuốc các thuốc phenytoin, digoxin, diazepam cho các trẻ này theo đường tiêm bắp.

- *Tiêm tĩnh mạch.*

Nồng độ thuốc trong huyết thanh khi tiêm tĩnh mạch ngoại vi có thể thấp hơn nhiều khi tiêm vào tĩnh mạch gần trung tâm và có thể làm chậm phân bố thuốc hàng giờ trong vòng tuần hoàn. Điều này cần đặc biệt lưu ý khi điều trị cho trẻ bị bệnh nặng vì sự chậm phân bố thuốc như vậy có thể gây tử vong, chẳng hạn như trong trường hợp sử dụng các thuốc co mạch trong điều trị shock.

- *Tiêm truyền trong tủy xương.*

Với đường tiêm truyền này ở trẻ em, thuốc cũng được hấp thu tốt. Tuy ít dùng nhưng có thể có ích trong các trường hợp cấp cứu mà một lý do nào đó không thể truyền đường tĩnh mạch ngay được.

### 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 menthol, 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.

### 1.4. Hấp thu thuốc qua niêm mạc

- *Qua trực tràng.*

Tiện lợi khi dùng thuốc qua đường trực tràng là ở chỗ nó có thể có ích cho các bệnh nhân bị nôn và các trẻ nhỏ khó uống thuốc. Ngoài ra, dùng thuốc theo đường này một phần tránh được chuyển hóa qua gan ở pha I với các thuốc bị mất hoạt tính mạnh khi qua vòng tuần hoàn đầu nếu dùng theo đường uống.

Tuy vậy trong thực tế đây không phải là con đường lý tưởng bởi vì có sự thay đổi đáng kể giữa tốc độ và phạm vi hấp thu thuốc, thiếu các dạng liều lượng phù hợp với trẻ em, có thấy gây chấn thương khi đưa thuốc vào trực tràng và kích thích tại chỗ do thuốc

Một số thuốc hay được dùng đường này cho trẻ em là thuốc hạ nhiệt như paracetamol, các thuốc an thần như chloralhydrat, các thuốc chống co giật như diazepam và các thuốc chống sốt rét như artemisinin (loại viên đạn)

- *Qua niêm mạc hô hấp.*

Niêm mạc mũi của trẻ rất mỏng, nhiều mạch máu, vì vậy các thuốc gây co mạch dùng để nhỏ mũi được hấp thu rất nhanh và mạnh dễ có nguy cơ gây ngộ độc nên khi dùng hết sức thận trọng cho trẻ nhỏ, đặc biệt là trẻ sơ sinh.

## 2. Phân bố

### 2.1. Liên kết thuốc với Protein trong huyết tương.

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. 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 12.2). 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 12.2. 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

## 2.2. Hàng rào máu não.

Chức năng hàng rào máu não- một hàng rào quyết định tính thấm giữa tuần hoàn và mô não chưa hoàn chỉnh ở trẻ sơ sinh. Trừ các thuốc được điều chỉnh bởi quá trình vận chuyển tích cực thì hai yếu tố quan trọng nhất xác định tỷ lệ vận chuyển thuốc qua hàng rào máu não là khả năng thuốc tan được trong mỡ và mức độ ion hóa của thuốc.

Các thuốc không bị ion hóa tại pH sinh lý tan nhiều trong mỡ hơn các thuốc đã được ion hóa và vì vậy có thể đạt nồng độ cao trong não và dịch não tủy.

Tính thấm của các kháng sinh vào dịch não tủy ở trẻ em viêm màng não là điểm quan trọng cần lưu ý khi lựa chọn thuốc để điều trị viêm màng não do vi khuẩn.

Một số thuốc ít thấm vào dịch não tủy khi màng não bình thường nhưng lại thấm tăng lên khi màng não bị viêm như các kháng sinh penicillin (benzylpenicilin, ampicillin, ticarcilin. Piperacin.), rifampicin, vancomycin...

Các thuốc thấm tốt vào dịch não tủy ngay cả khi màng não không viêm là chloramphenicol và cotrimoxazol, các cephalosporin thế hệ 3 (cefotaxim, ceftriaxon.....).

Các thuốc thấm rất ít vào dịch não tủy kể cả khi màng não bị viêm là các aminoglycosid, clindamycin, erythromycin.....

Mặc dù các aminoglycosid vẫn tiếp tục được dùng để điều trị viêm màng não do các vi khuẩn Gr (-) nhưng nồng độ thuốc trong dịch não tủy rất thấp và không hằng định. Để có được nồng độ cao trong dịch não tủy cần phải tiêm thuốc vào nội tủy hoặc tiêm vào não thất nhưng hiệu quả của đường tiêm này vẫn chưa được chứng minh.

## 3. Chuyển hóa thuốc qua 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 ở 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 glucuronosyltransferase 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.

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 tháng 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.

**Bảng 12.3. 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
Amoxicilin	~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

#### 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-Cl). Sự thay đổi độ thanh thải liên quan mật thiết đến thời gian bán thải ( $t_{1/2}$ )

**Bảng 12.4. Sự liên quan giữa độ thanh thải và thời gian bán thải ở một số nhóm tuổi khi sử dụng Azocilin (tĩnh mạch)**

Nhóm tuổi	Liều (mg/kg)	Cl (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 trên 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.

### **3. MỘT SỐ NGUYÊN TẮC KÊ ĐƠN DÙNG TRONG NHI KHOA.**

#### **3.1. Có cần dùng thuốc điều trị không?**

Để trả lời câu hỏi này, giải pháp điều trị căn cứ vào chuẩn đoán và phân tích đúng đắn những ích lợi và nguy cơ khi dùng thuốc trên bệnh cảnh lâm sàng cụ thể. Nhiều bệnh ở trẻ em tự khỏi mà không cần phải điều trị.

Không phải lúc nào cũng cần dùng thuốc để điều trị. Ví dụ một số trẻ bị ho hoặc đau họng do virus thì không nên dùng kháng sinh, tuy nhiên việc thăm khám vẫn phải làm để tiên lượng diễn biến, những trường hợp này thầy thuốc nên giải thích cho bệnh nhân và gia đình để họ yên tâm.

#### **3.2. Lựa chọn thuốc thích hợp.**

Bất cứ khi nào có thể được, lựa chọn thuốc nên dựa vào sinh lý bệnh học. Khi lựa chọn kháng sinh cần dựa vào các kiến thức về vi sinh vật gây bệnh. Chọn thuốc cũng cần dựa vào việc xem xét các mối nguy cơ bệnh cảnh lâm sàng.

Ví dụ:

- Nguy cơ ngộ độc của Cloramphenicol cao, đặc biệt trong giai đoạn sơ sinh, vì vậy nếu có thể được nên tránh dùng cho trẻ sơ sinh. Nhìn chung thuốc này chỉ nên dùng cho những trường hợp riêng biệt bao gồm: viêm nắp thanh quản cấp, viêm màng não do H.influenzae, thương hàn và viêm phổi rất nặng. Do cloramphenicol rẻ nên được dùng ở một số nước đang phát triển.

- Nên tránh dùng sulfonamid và các chế phẩm có chất này trong thành phần (như Co-trimoxazol) cho trẻ sơ sinh vì có thể gây vàng da nhân não. Không được dùng Tetracyclin cho trẻ em mọc răng (<7 tuổi) vì nguy cơ làm đen và phá hủy men răng.

- Với thuốc hạ sốt: tốt nhất nên tránh dùng aspirin để chữa sốt cho trẻ em vì có thể liên đến hội chứng Reye khi điều trị sốt do virus. Paracetamol là thuốc thích hợp cho những trường hợp này. Ibuprofen có nhiều độc tính hơn Paracetamol và cũng có thể gây độc nặng cho thận ở trẻ em.

#### **3.3. Lựa chọn dạng thuốc thích hợp.**

Với các bệnh nhân nhi, lựa chọn dạng thuốc cũng rất quan trọng. Mỗi dạng thuốc có cách dùng và đường dùng riêng, có đặc tính giải phóng thuốc khác nhau, với cùng một hoạt chất nhưng ở dạng bào chế khác nhau lại có tá dược không giống nhau và thành phần này cũng ảnh hưởng đến độ an toàn trong điều trị thậm chí có thể gây những phản ứng dị ứng có ý nghĩa trên lâm sàng.

Ví dụ:

- Theophyllin loại tác dụng kéo dài an toàn hơn loại tác dụng nhanh vì nồng độ thuốc trong máu ổn định và ít giao động.

- Các bệnh nhân không dung nạp fructose có thể phản ứng sorbitol có trong tá dược các thuốc uống, thậm chí đã có trường hợp tử vong.

- Đã gặp trường hợp quá mẫn với Gelatin hoặc protein của thuốc trứng có trong vaccin sởi- quai bị- rubella hoặc ngộ độc thủy ngân do dùng thiomersal làm chất bảo quản.

#### **3.4. Lựa chọn đường dùng thuốc thích hợp.**

Bất cứ khi nào có thể được nên dùng đường uống, đường tiêm có thể thích hợp hơn đối với trẻ bệnh nặng, nôn hoặc ỉa chảy nhiều.

Tuy nhiên bất cứ khi nào có thể được nên tránh dùng tiêm bắp gây đau cho trẻ. Tiêm tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh cũng không phải là không có rủi ro vì có thể gây hoại tử chỗ tiêm do thuốc thoát mạch.

Để dùng đường uống thì các chế phẩm ở dạng dung dịch phù hợp cho trẻ em dưới 5 tuổi hơn. Dạng cốm thuốc trong đó các phân tử thuốc hòa tan và phân bố đều thì khi dùng không cần phải lắc trừ khi có một số tá dược bay hơi. Dạng hỗn dịch chứa

các phân tử không tan phải lắc kỹ trước khi dùng. Nếu lắc không kỹ liều thuốc đầu tiên có thể chứa ít thuốc hơn liều sau cùng.

Các Corticoid mạnh dùng tại chỗ (thí dụ flusinar) không phù hợp cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, nếu dùng thường xuyên có nguy cơ hấp thu mạnh gây tác dụng toàn thân dẫn đến ức chế tuyến thượng thận và làm trẻ chậm lớn.

Đặt thuốc vào trực tràng có thể có ích trong nhiều trường hợp như sử dụng các thuốc hạ sốt (paracetamol), an thần (chloralhydrat), chống co giật (diazepam), glycerin chữa táo bón.

Thuốc ở dạng khí dung để phun xịt họng cũng là phương pháp quan trọng trong điều trị các bệnh đường hô hấp. Tuy vậy trẻ nhỏ khó có thể sử dụng bình xịt thở định liều chuẩn một cách có hiệu quả. Với các trẻ này, sử dụng máy khí dung hoặc buồng hít xịt thở có thể có tác dụng tốt.

### 3.5. Tính liều lượng, số lần và thời gian dùng thuốc thuốc.

#### 3.5.1. Tính tổng liều trong ngày.

Liều lượng thuốc cho trẻ em có thể tính từ liều của người lớn theo tuổi, cân nặng hoặc diện tích bề mặt cơ thể của trẻ em hoặc phối hợp các yếu tố đó. Phương pháp tin cậy nhất là tính liều theo diện tích bề mặt cơ thể.

Công thức tính liều thuốc theo cân nặng.

$$\text{Liều thuốc của trẻ em} = \text{Liều người lớn} \times \text{Cân nặng của trẻ em (kg)}/70.$$

Cần lưu ý khi tính liều cho trẻ béo phì vì sẽ cho kết quả cao hơn nhiều so với mức liều cần thiết. Trong trường hợp như vậy cần tính liều theo cân nặng lý tưởng theo chiều cao và tuổi.

Công thức tính liều thuốc theo tuổi.

$$\text{Liều thuốc cho trẻ em} = \text{Liều người lớn} \times \text{Tuổi của trẻ em (năm)}/(\text{tuổi trẻ em} + 12)$$

Liều lượng thuốc tính theo diện tích da chính xác hơn theo cân nặng vì nhiều hiện tượng sinh lý liên quan đến diện tích da chặt chẽ hơn theo cân nặng. Diện tích da của 1 người nặng 70kg là khoảng 1.8m<sup>2</sup>, vì vậy để tính liều cho một trẻ người ta sử dụng công thức sau:

$$\text{Liều thuốc cho trẻ em} = \text{Diện tích da của trẻ em (m}^2\text{)} \times \text{liều của trẻ em}/1,8.$$

Tuy nhiên việc tính liều theo diện tích da của cơ thể chỉ cần đối với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp như các thuốc chống ung thư, các thuốc diệt virus... còn phương pháp phổ biến vẫn là tính liều theo cân nặng.

Phương pháp tính liều theo phần trăm dưới đây có thể tính liều cho các thuốc có phạm vi rộng giữa liều điều trị và liều gây độc cho trẻ em

**Bảng 12.5: Liều trẻ em theo tỷ lệ phần trăm liều người lớn**

Tuổi	Cân nặng trung bình	Tỷ lệ % liều người lớn
Sơ sinh	3,5	12.5
2 tháng	4,5	15
4 tháng	6,5	20
1 tuổi	10	25
3 Tuổi	15	33,3
7 tuổi	23	50
10 tuổi	30	60
12 tuổi	39	75
14 tuổi	50	80
16 tuổi	58	90
Người lớn	68	100

Khi liều trẻ em được tính theo bất cứ phương pháp nào thì cũng không được vượt quá liều người lớn. Chỉ sử dụng các phương pháp tính trên để tính liều tương đương nếu nhà sản xuất không cung cấp liều cho trẻ em.

### **3.5.2. Số lần dùng trong ngày.**

Có nhiều công thức tính tổng liều thuốc trong ngày cho trẻ em nhưng việc quyết định xem liều đó dùng được bao nhiêu lần trong ngày thì phải dựa vào các thông số dược động học của thuốc đặc biệt là  $t_{1/2}$ .

Thầy thuốc cần phải nhận thức được rằng có sự khác biệt lớn trong đáp ứng thuốc khi dùng 6 giờ 1 lần so với dùng 4 lần trong ngày không theo đúng khoảng thời gian 6 giờ, đặc biệt là đối với những thuốc hấp thu nhanh như các chế phẩm theophyllin dạng bào chế thông thường.

### **3.5.3. Điều chỉnh liều theo đáp ứng của từng bệnh nhân.**

Sự khác nhau ở một số trẻ em về những bất thường về sinh lý, sự khác biệt về gen trong chuyển hóa thuốc dẫn đến sự thay đổi dược động học và đáp ứng của thuốc do đó ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và độc tính của thuốc. Do đó, vấn đề giám sát chặt chẽ bệnh nhân trong điều trị để điều chỉnh liều thường xuyên là cần thiết. Trong đa số trường hợp thì việc điều chỉnh liều dựa vào sự phối hợp đáp ứng lâm sàng với đo nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc huyết thanh là lý tưởng nhất.

### **3.5.4. Thời gian điều trị.**

Thời gian điều trị phụ thuộc vào nhiều yếu tố.

- Các yếu tố liên quan đến bệnh: loại bệnh, vị trí ổ bệnh, thời gian mắc bệnh...

- Các yếu tố liên quan đến thuốc: loại thuốc, đặc tính dược động học, dạng bào chế.....

Một số bệnh như động kinh, đái tháo đường, xơ nang, tụy....thời gian điều trị có thể kéo dài suốt đời. Với các bệnh như lao, thời gian điều trị có thể là 6, 9 hoặc 12 tháng.

Ngày nay do sự xuất hiện nhiều dạng bào chế mới hoặc chế phẩm mới có tác dụng kéo dài nên đợt điều trị có thể rút ngắn được đáng kể, ví dụ Azithromycin dùng 5 ngày cũng có kết quả tương tự như penicillin 10 ngày trong điều trị viêm họng do liên cầu.

---

### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), *Giáo trình Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## *Bài 13*

# SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI CAO TUỔI

### 1. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC ĐỘNG HỌC Ở NGƯỜI CAO TUỔI.

Tuổi tác ảnh hưởng nhiều đến sinh lý của cơ thể, và như vậy sẽ ảnh hưởng đến quá trình hấp thu, chuyển hoá qua gan lần đầu, liên kết thuốc - protein huyết tương, phân bố và thải trừ thuốc.

#### 1.1. Hấp thu thuốc:

##### \* *Thuốc dùng theo đường uống:*

Ở người cao tuổi, có sự giảm tốc độ tháo rỗng dạ dày, giảm tiết acid, giảm lưu lượng máu ở ruột, giảm diện tích bề mặt hấp thu. Do sự chậm rỗng của dạ dày, một số viên thuốc dễ tan rã, tăng hấp thu, nhưng có thể làm hỏng dạng bào chế đặc biệt (thuốc bao tan ở ruột) hoặc làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc như gặp loét dạ dày khi dùng thuốc chống viêm phi steroid. pH dạ dày tăng có thể làm giảm hấp thu một số thuốc acid được hấp thu ở dạ dày như barbituric, salicylat ...

##### \* *Thuốc dùng ngoài:*

Da người cao tuổi khô, thành phần lipid giảm, khó thấm các thuốc thân nước nên hấp thu thuốc qua da giảm.

##### \* *Thuốc tiêm bắp:*

Khối cơ giảm, tưới máu giảm, hấp thu thuốc theo đường này giảm và không ổn định.

#### 1.2. Phân bố thuốc:

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.

Tỷ lệ mỡ trong cơ thể làm tăng khả năng phân bố của các thuốc tan trong mỡ như barbiturat, thiopenton, diazepam ... dẫn đến kéo dài thời gian tác dụng, tích lũy nhiều ở mô mỡ.

Giảm protein huyết tương, chủ yếu là albumin, nên các thuốc acid có xu hướng gắn với albumin huyết tương (Cimetidin, Frusemid, Wafarin) sẽ tăng lượng thuốc ở dạng tự do, tăng tác dụng.

#### 1.3. Chuyển hoá thuốc tại gan:

Khối lượng gan và lưu lượng máu qua gan ở người cao tuổi giảm nên một số thuốc bị chuyển hoá qua gan sẽ bị kéo dài thời gian tác dụng, dễ tích lũy và ngộ độc. Các thuốc bị chuyển hoá qua gan giảm ở người cao tuổi do hoạt tính men gan giảm, kích thích gan giảm, lưu lượng máu qua gan giảm. Hậu quả làm tăng đáng kể tác dụng lâm sàng của một số thuốc ở người già, ví dụ như nifedipin. Thông thường, thuốc chuyển hoá nhiều qua gan khi dùng cho người cao tuổi nên giảm 1/2 - 1/3 liều và theo dõi chặt chẽ.

***Bảng 13.1. Những thuốc bị giảm chuyển hóa qua gan ở người cao tuổi***

Nhóm thuốc	Tên thuốc
Thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm	Dextroproxyphen, ibuprofen, pethidin, naprofen....
Thuốc tim mạch	Amlodipin, diltiazem, lidocain, nifedipin, quinidin, theophyllin, verapamil...
Thuốc tâm thần	Alprazolam, clordiazepoxid, desipramin, diazepam, imipramin, nortriptylin,



	triazolam....
Thuốc khác	Levodopa...

#### 1.4. Thải trừ thuốc qua thận:

Ở người già, khối lượng thận giảm 20% do số nephron giảm 35%, số lượng tiểu cầu chức năng giảm 35%, lưu lượng máu qua thận giảm 45-53%. Ở người rất già lưu lượng máu qua thận có thể giảm tới 73% so với người trẻ, tốc độ lọc qua cầu thận giảm thấp còn 40-45%. Lưu lượng lọc của tiểu cầu thận giảm sau tuổi 20 là 10% từng 10 năm, nhưng sự giảm này không tuyến tính, mà giảm rõ rệt nhất sau tuổi 50-60.

Cả 3 cơ chế thải trừ thuốc qua thận: lọc qua tiểu cầu thận, thải trừ tích cực qua biểu mô ống lượn gần, tái hấp thu qua biểu mô ống thận ở người cao tuổi đều giảm. Chế độ thanh lọc của thận giảm, kéo theo thời gian bán thải của nhiều thuốc ở huyết tương bị kéo dài, tác dụng và độc tính tăng theo.

Vì chức năng thận là “động”, nên liều duy trì của thuốc cần điều chỉnh uyển chuyển khi người cao tuổi bị các bệnh cấp và mãn tính như suy thận, mất nước, nhiễm khuẩn cấp và mãn tính đường tiết niệu, viêm hoặc u xơ tuyến tiền liệt... Ví dụ: như khi nhiễm khuẩn cơ tim, nhiễm khuẩn hô hấp thì thải trừ digoxin qua thận chậm lại và ADR của digoxin dễ xảy ra hơn.

Chức năng thận tiếp tục suy giảm đồng biến với tuổi tác, nên khi dùng thuốc dài ngày cần luôn luôn xét lại liều lượng cho thích hợp.

Ta hay dùng hàm lượng creatinin huyết thanh là test chức năng lọc cầu thận, nhưng test này có hạn chế: do người già có khối nạc ít hơn người trẻ, sản xuất creatinin giảm đi đồng thời với việc giảm nephron, làm cho kết quả bị sai lệch, ví dụ ở người 70- 80 tuổi có thể có nồng độ creatinin máu bình thường (110 $\mu$ mol/l), nhưng độ thanh thải creatinin có khi giảm 50%. Ít khi gặp tăng quá cao creatinin máu, trừ khi phần lớn chức năng thận đã bị hư hại.

Nitrogen ure/ máu (BUN) cũng ít dùng làm test chức năng thận, vì test này còn phụ thuộc vào trạng thái mất nước, chế độ dinh dưỡng, mất máu... Thông thường ở người cao tuổi, nên dùng *chỉ số độ thanh lọc Creatinin* vì chỉ số này có tương quan chặt chẽ với sức lọc cầu thận và cả sự thải trừ tích cực qua ống thận. Để tránh độc tính, nếu người bệnh có tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút, phải điều chỉnh liều lượng

#### 2. THAY ĐỔI DƯỢC LỰC HỌC Ở NGƯỜI CAO TUỔI.

Người cao tuổi giảm đáp ứng dược lý học ở cơ quan đích. Đáp ứng giảm do giảm độ nhạy cảm của receptor, giảm số lượng receptor, do cạn kiệt chất trung gian thần kinh, do có nhiều bệnh hoặc do thay đổi sinh lý học. Tuổi tác làm cạn kiệt acetylcholine, dopamine và serotonin, suy giảm giáng hóa chất qua xúc giác MAO, sút kém đáp ứng của cơ quan nhận cảm. Áp lực với sự thay đổi huyết áp, giảm đáp ứng của receptor  $\beta$ - adrenergic tăng dung nạp với cảm giác đau

**Bảng 13.2. Ảnh hưởng của tuổi già tới đáp ứng thuốc**

Nhóm thuốc	Thuốc	Tác dụng chính hoặc tác dụng phụ	Ảnh hưởng của tuổi già đến tác dụng của thuốc
Giảm đau	Morphin	Tác dụng giảm đau cấp tính	Tăng
	Aspirin	Tổn hại niêm mạc dạ dày cấp	Không đổi

	Pentazocin	Giảm đau	Tăng
Thuốc tâm thần	Diazepam	An thần	Tăng nhiều
	haloperidol	An thần	Giảm
	Triazolam	An thần	Không đổi
Thuốc tim mạch	Diltiazem	Chống tăng huyết áp cấp tính	Tăng
	Dopamine	Tăng thanh thải creatinin	Giảm
	Enalapril	Chống tăng huyết áp cấp tính	Tăng
	Felodipin	Chống tăng huyết áp	Tăng
	Nitroglycerin	Giãn tĩnh mạch	Không đổi
	Timolol	Co cơ tim	Không đổi
	Verapamil	Chống tăng huyết áp cấp tính	Tăng
Thuốc lợi tiểu	Furosemid	Tăng sự tiềm tàng và cỡ đỉnh của đáp ứng lợi niệu	Giảm
	bumetanid	Tăng lưu lượng nước tiểu, tăng thải Na <sup>+</sup>	Giảm
Thuốc chống tiểu đường	Tolbutamid glyburid	Làm hạ đường huyết cấp tính	Giảm
Thuốc khác	Atropin	Suy giảm sự tháo sạch dạ dày	Không đổi
	levodopa	Hạn chế liều do ADR	Tăng
	Metoclopramid	An thần	Không đổi

### 3. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR) Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Người cao tuổi tăng nhạy cảm với thuốc do thay đổi được động học và dược lực học hoặc do thuốc làm nặng thêm một bệnh sẵn có (thuốc kháng cholinergic làm trầm trọng thêm triệu chứng bệnh tuyến tiền liệt, thuốc lợi niệu gây hạ huyết áp tư thế đứng). Nguy cơ ADR ở người già đồng biến với số loại thuốc dùng. “Đa dược học” tạo đà cho những tương tác thuốc bất lợi.

Trước hết phải lưu tâm đến thuốc làm tăng nhạy cảm theo tuổi già như Morphin, pentazocin, warfarin, thuốc ức chế enzyme chuyển dạng angiotensin, các benzodiazepine có thời gian bán thải dài, levodopa, heparin, kháng sinh aminosid, INH, liều cao thuốc lợi niệu nhóm thiazid, thuốc chống ung thư, chống loạn nhịp tim, chống viêm không Steroid....

Cần cẩn trọng với cả thuốc có giảm nhạy cảm ở người cao tuổi (như tolbitamid, glyburid, thuốc ức chế  $\beta$ ...), vì luôn gặp phải ADR nghiêm trọng do phụ thuộc liều lượng, dấu hiệu độc tính có thể bị trì hoãn, làm cho thầy thuốc, dược sỹ, người bệnh mất cảnh giác.

Tương tác “thuốc- bệnh” là sự vọt lên của bệnh do gặp phải thuốc, xảy ra ở mọi người, nhưng ồn ào ở người già vì tính lưu hành của bệnh và vì có khi rất khi phân biệt giữa người ADR kín đáo với tác hại của chính bệnh đó. Thuốc kháng cholinergic là nguyên nhân thường gặp của tương tác này.

**Bảng 13.3 . Tương tác “thuốc- bệnh” ở người cao tuổi**

Bệnh	Thuốc	ADR có thể gặp
Bệnh rối loạn dẫn truyền tim	Phong bế beta, digoxin, diltiazem, chống chặm	Blốc tim

	cảm loại ba vòng, verapamil.	
Bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính	Thuốc phong bế beta. Các opiate	Co thắt phế quản, suy hô hấp
Bệnh suy thận mạn	Thuốc aminosid, chống viêm không steroid	Suy thận cấp
Bệnh sa sút trí tuệ	Thuốc amantadin, cháng cholinergic, chống co giật, levodopa, thuốc tâm thần	Tăng lú lẫn, mê sảng
Bệnh trầm cảm	Rượu ethylic, nhóm benzodiazepine. Phong bế beta, thuốc chống tăng huyết áp tác dụng trung ương, corticoid	Tăng mạnh cơn trầm cảm
Bệnh tiểu đường	Corticoid, thuốc lợi niệu	Tăng glucose/máu
Bệnh tăng nhãn áp	Thuốc kháng cholinergic	Cơn kịch phát glaucoma
Bệnh suy tim	Phong bế beta, diltiazem, verapamil	Cơn kịch phát suy tim
Bệnh tăng huyết áp	Chống viêm không steroid	Tăng thêm huyết áp
Bệnh giảm Kali máu	Digoxin	Độc với tim
Giảm huyết áp tư thế đứng	Thuốc chống tăng huyết áp, thuốc tâm thần, lợi niệu, levodopa, chống trầm cảm 3 vòng	Chóng mặt ngã ngất
Bệnh loãng xương	Corticoid	Gãy xương
Viêm u xơ tiền liệt tuyến	Thuốc kích thích alpha, thuốc kháng cholinergic	ứ đọng nước tiểu

**Bảng 13.4. Thuốc dễ gây tác dụng có hại ở người cao tuổi**

<b>Tên thuốc</b>	<b>Biểu hiện tác dụng có hại</b>
Loại giống “atropine”	Áo giác sờ và ảo giác nghe
Acid mefenamic	Tiêu chảy, suy gan
Methyldopa	Mơ màng, uể oải, trầm cảm
Barbituric	Lú lẫn
clopromazin	Hạ huyết áp tư thế đứng, hạ thân nhiệt
Cinarizin, flumarizin	Triệu chứng Parkinson
Captopiril	Suy thận, hạ huyết áp
Co- trimoxazol	Mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, phản ứng nặng ngoài da
Estrogen	Ứ nước ở cơ thể, suy tim xung huyết
Furosemid	Hạ huyết áp, tai biến mạch máu não
Glycosid trợ tim	Rối loạn về hành vi, đau vùng bụng, chán ăn.
Izoniasid	Độc với gan
Kháng sinh aminosid	Suy thận, điếc
Lithi	Đái dầm, mất nước (do đái nhiều)

Chống viêm không steroid	Loét, chảy máu, thủng dạ dày- tá tràng
Triazolam	Lú lẫn, phản ứng có hại về tâm thần

#### 4. NHỮNG VẤN ĐỀ CẦN CHÚ Ý KHI SỬ DỤNG THUỐC Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Người cao tuổi là nhóm bệnh nhân có đặc điểm sinh lý khác biệt với thanh niên. Sự lão hoá không giống nhau ở từng lớp tuổi cũng dẫn đến sự khác biệt giữa các cá thể trong đáp ứng với thuốc và trong quá trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể.

Những vấn đề cần chú ý khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi bao gồm:

◆ Rối loạn tiêu hoá (táo bón), do đó người cao tuổi hay dùng thuốc nhuận tràng, điều này làm giảm hấp thu thuốc

◆ Giảm trí nhớ: hay quên dùng thuốc, nhầm lẫn liều.

◆ Mắt kém: khó đọc hướng dẫn, phải ghi chữ to, dễ đọc.

◆ Run tay: không nên cho uống thuốc theo giọt, lưu ý các chai thuốc khó mở.

◆ Thích lạm dụng thuốc, dùng kéo dài quá quy định.

◆ Loãng xương nên vận động ít, hay uống thuốc khi nằm: lưu ý với thuốc gây loét thực quản.

◆ Ít khát nên ít uống nước: phải nhắc uống nhiều nước khi dùng các thuốc dễ lắng đọng ở thận như Co - trimoxazol, các Sulfamid.

Như vậy, để điều trị cho người cao tuổi, cần phải hiểu tuổi tác và các bệnh mắc kèm ảnh hưởng như thế nào đến dược động học và dược lực học của thuốc, trên từng cá thể, và cần phải lưu tâm đến mong muốn của họ trong vấn đề điều trị.

#### 5. MỘT SỐ NHÓM THUỐC CẦN QUAN TÂM ĐẶC BIỆT.

##### 5.1. Thuốc lợi niệu.

Không nên dùng liều cao > 25 mg thiazid mỗi ngày, chỉ nên dùng liều thấp từ 12,5- 25 mg mỗi ngày (để ít có tai biến giảm kali huyết và tăng glucose máu).

##### 5.2. Thuốc chống tăng huyết áp.

Nếu dung nạp được thì thuốc lợi niệu và ức chế beta là lựa chọn đầu tiên vì thuốc làm giảm nguy cơ biến chứng tim mạch ở người cao tuổi. Trong bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính bệnh mạch ngoại biên thì tuyệt đối không nên dùng các thuốc ức chế beta. Không nên dùng nhóm dihydropyridin tác dụng ngắn như nifedipin vì tăng nguy cơ tử vong. Thận trọng khi dùng thuốc giãn mạch và thuốc ức chế  $\alpha$  do thuốc gây tụt huyết áp tư thế đứng.

##### 5.3. Thuốc tim mạch.

Các thuốc chống loạn nhịp tim đều có chỉ định như nhau và công hiệu như nhau ở người trẻ cũng như ở người già, nhưng vì có giảm dược động học ở người già nên khi dùng cần giảm liều lượng của một số thuốc như mexiletin, encainid, flecainid, quinidin, lidocain.

Độ thanh lọc cầu digoxin giảm 50% ở người cao tuổi ngay cả khi hàm lượng creatinin/ huyết thanh bình thường. Vì vậy, liều duy trì của digoxin phải bắt đầu thấp (0.125mg mỗi ngày) và điều chỉnh liều đáp ứng của người bệnh theo nồng độ digoxin trong huyết thanh.

##### 5.4. Thuốc chống Parkinson.

Độ thanh lọc levodopa ở người cao tuổi giảm, người bệnh dễ nhạy cảm với thuốc này như hạ huyết áp tư thế đứng, lú lẫn. Liều khởi đầu cần thấp và thường xuyên tho dõi ADR. Người lú lẫn với Levodopa cũng không dung nạp được với những thuốc mới chống Parkinson như bromocriptin, pergolid, pramipexol, ropinirol. Cần tránh dùng thuốc kháng cholinergic vì người già mắc bệnh Parkinson cũng dễ sa sút trí tuệ.

### **5.5. Thuốc chống đông máu.**

Tuổi già không làm thay đổi Dược động học của Warfarin nhưng có thể làm tăng nhạy cảm với tác dụng chống đông máu của thuốc này. Cần giảm liều khởi đầu của Warfarin < 7.5mg/ngày và liều duy trì dưới 5mg/ngày. Nếu ngừng thuốc (như trước khi phẫu thuật) cần ngừng chậm dần tới trạng thái đông máu thông thường.

### **5.6. Thuốc tâm thần.**

Mặc dù thuốc tâm thần có thể làm giảm chứng hoang tưởng bộ phận nhưng cũng làm cho lú lẫn tồi tệ hơn. Người già đặc biệt là cụ bà, dễ có nguy cơ mắc chứng loạn vận động muộn không hồi phục do nhóm thuốc này. 25% người già khi dùng thuốc tâm thần sẽ gặp tác dụng ức chế, hạ huyết áp tư thế đứng, đứng ngồi không yên và triệu chứng Parkinson do thuốc tồn tại tới 6-9 tháng sau khi ngừng thuốc.

Khi dùng mọi thuốc an thần, liều khởi đầu chỉ cần bằng ¼ liều người trẻ rồi tăng dần liều. Nguy cơ rối loạn chức năng ngoại tháp với các thuốc tâm thần mới không đặc hiệu (olazepin, risperidon) xảy ra ít hơn đó là thuận lợi cho người già tuy nhiên vẫn cần thận trọng giảm liều vì còn ít kinh nghiệm trong sử dụng thuốc này.

### **5.7. Để chống mất ngủ.**

Cần tìm biện pháp không dùng thuốc, cùng lắm mới phải dùng thuốc an thần, thuốc ngủ. Nếu dùng thì chọn benzodiazepine tác dụng ngắn hoặc trung bình ( $t_{1/2}$  < 24 giờ) như alprazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam. Không dùng loại thuốc có  $t_{1/2}$  dài vì nguy cơ tích lũy thuốc và tăng độc tính dẫn tới uể oải buồn ngủ, giảm trí nhớ, mất cân bằng tư thế có thể ngã gãy xương. Dùng lâu dài thuốc ngủ có thể gây lệ thuộc thuốc, khi ngừng thuốc sẽ quay lại mất ngủ lo âu.

Không dùng thuốc kháng Histamin H<sub>1</sub> để gây ngủ vì có tác dụng kháng cholinergic dễ gây nguy hiểm cho người già.

### **5.8. Tác dụng chống trầm cảm.**

Hay dùng cho người cao tuổi loại thuốc ức chế thu hồi Serotonin (fluoxetin, paroxetin, sertralin) để chống trầm cảm. Những thuốc này có hiệu lực như loại chống trầm cảm 3 vòng mà lại ít độc hơn, đặc biệt khi phải dùng liều cao. Nhược điểm của loại này là  $t_{1/2}$  (của chất mẹ cùng chất chuyển hóa) dài. Paroxetin an thần hơn, có tác dụng kháng cholinergic và ức chế cytochrom P<sub>450</sub> ở gan, nên có nguy cơ làm chậm chuyển hóa của nhiều thuốc tâm thần chống loạn nhịp tim, thuốc chống trầm cảm 3 vòng... Sertralin chống trầm cảm tốt hơn, nhưng có khi gây tiêu chảy. Liều lượng các thuốc trên cần giảm tới 50% ở người già.

Với loại 3 vòng, không dùng thuốc có ADR nghiêm trọng đặc biệt là các ADR liên quan đến tác dụng kháng Cholinergic (Amitriptylin, imipramin), kháng histamine (doxepin), kháng Dopamin (amoxapin)

Loại ức chế thu hồi noradrenalin như nortryptylin và desipramin với liều khởi đầu 10-25 mg/ ngày dùng hợp hơn. Cả hai thuốc này ít có tác dụng kháng cholinergic; Nortryptylin có tác dụng ức chế  $\alpha$  yếu (hạ huyết áp yếu), tuy vậy quá liều có thể gây độc tính trên tim và thần kinh, cần chống chỉ định ở người già có nguy cơ tự vẫn. Trazodon hay dùng ở người dễ kích động, ít có tác dụng kháng cholinergic ít độc với tim hơn loại 3 vòng nhưng có thể gây cương đau dương vật.

### **5.9. Thuốc chống tiểu đường.**

Cần dùng liều cho khéo, cả Insulin và Sulfonylurea, làm sao dự phòng được triệu chứng tăng glucose- máu mà không gặp hạ đường huyết.

Tuổi tác có thể làm giảm độ thanh lọc Insulin, nhưng nhu cầu về liều lượng phụ thuộc vào mức độ đề kháng với Insulin. Mức độ này thay đổi rất lớn ở người già tiểu đường typ 2.

Tai biến hạ đường huyết do dùng Sulfonylurea có thể tăng theo tuổi. Không dùng Clorpromazin cho người già do nguy cơ giảm Natri máu và do  $t_{1/2}$  của thuốc kéo dài sẽ nguy hiểm, một khi gặp độc tính do hạ đường huyết. Metformon là một biguanid thải qua thận, làm tăng nhạy cảm của mô ngoại biên với Insulin và có ích cho người già khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với Sulfonylurea. Tuy nhiên, chưa xác định được hiệu lực lâu dài và độ an toàn, có thể hiếm gặp nhiễm acid lactic, nhưng đây là biến chứng nguy hiểm của Metformin tăng theo độ suy thận và tuổi tác.

Người già dung nạp tốt với Troglitazon, có thể phối hợp với Insulin và thuốc chống tiểu đường loại uống, làm cho mô ngoại biên nhạy cảm với tác dụng của Insulin. Tuy vậy, chỉ là thuốc dự trữ vì có thể độc với gan.

Arcabose uống trong bữa ăn làm giảm sự tăng hàm lượng Glucose sau bữa ăn. Khi phối hợp với thuốc khác dùng hạ đường huyết, thì thuốc này có thể cải thiện đường huyết ở một số người. ADR chủ yếu của thuốc này là không dung nạp ở đường tiêu hóa.

#### **5.10. Thuốc giảm đau.**

Thuốc chống viêm không steroid là nhóm được dùng rộng rãi, nhiều thuốc không cần kê đơn (OTC). Ở người cao tuổi có giảm độ thanh lọc của Salicylat, oxaprozin, naproxen. Loét miệng nổi và chảy máu ống tiêu hóa là ADR này hơn (meloxicam, rofecoxib, etodolac, nimesulid).

Tuổi tác không làm ADR này nặng thêm nhưng nếu gặp thì tình trạng bệnh tật và tỷ lệ tử vong ở người già ồn ào hơn.

Nguy cơ chảy máu ống tiêu hóa do nhóm thuốc này sẽ tăng gấp 10 lần nếu phối hợp với Warfarin

#### **5.11. Nhóm Opiat.**

Người cao tuổi nhạy cảm rõ với tác dụng giảm đau của Opiat, do hư hỏng Receptor, do thay đổi kết hợp với Protein huyết tương, còn do kéo dài độ thanh lọc của Opiat.

So với người trẻ, liều opiate ở người già có thể thấp hơn.

Người cao tuổi dễ gặp ADR của opiate như táo bón, suy hô hấp, chẹn cơn ho, che khuất chức năng tâm thần.

Táo bón có thể nghiêm trọng, có thể phòng và chữa bằng cách giảm liều, giảm tần suất dùng thuốc, ăn nhiều chất xơ như rau quả, tăng uống nước, tăng vận động thân thể.

Pethidin giảm gắn vào hồng cầu ở người già, làm tăng dạng tự do của thuốc nên dễ gây tai biến suy hô hấp hơn. Chất chuyển hóa của Pethidin có thể kích thích thần kinh trung ương, vì vậy nhiều tác giả khuyên không dùng Pethidin ở người cao tuổi.

Pentazocin dễ gặp ADR ở người già như gào giác, thị giác, lú lẫn, mất phương hướng.

---

#### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), *Giáo trình Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ CHO CON BÚ

### I. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI.

#### 1. Thời kỳ mang thai và ảnh hưởng của thuốc.

Thời kỳ mang thai chia thành các giai đoạn sau:

**1.1. Pha phân đoạn:** trong 15 ngày đầu của thai kỳ.

Độc tính của thuốc tuân theo qui luật “*tất cả hoặc không*”, tức là hoặc phôi bào chết hoặc tiếp tục mang thai mà không để lại di chứng gì.

**1.2. Thời kỳ phôi:** sau 15 ngày đầu và kéo dài từ đầu tuần thứ 3 đến hết tuần thứ 9.

Sự tạo hình xảy ra rất nhanh, hầu hết các cơ quan được tạo thành, trong thời kỳ này độ nhạy cảm của thuốc là mạnh nhất vì các tế bào trong pha nhân lên mạnh, mỗi cơ quan sẽ qua một pha nhạy cảm nhất với thuốc.

**Bảng 14.1. Độ nhạy cảm của thuốc với một số cơ quan theo thời kỳ phát triển của phôi**

Cơ quan nhạy cảm với thuốc	Thời kỳ nhạy cảm cao nhất (tuần thứ..)
Mắt	4-8
Tim	3-6
Thần kinh trung ương	3-5
Tay chân	4-7
Răng, vòm miệng	7-8
Bộ phận sinh dục ngoài	7-9
Tai	4-9

Những ngày tháng này đặc biệt nguy hiểm vì là khởi đầu thời kỳ mang thai, người mẹ rất ít cảm giác, lại có những chứng bệnh dễ mắc (mất ngủ, nhức đầu, buồn nôn, choáng váng...), có khi có quan niệm sai lầm về tầm bổ (dùng liều cao các vitamin và khoáng chất), có người mẹ có thể bị các bệnh mãn tính nên phải dùng thuốc liên tục (đái tháo đường, nhiễm khuẩn, bệnh nội tiết, tâm thần, động kinh, parkinson, cao huyết áp..) nên tự ý dễ dùng thuốc. Thảm họa thuốc ngủ thalidomide gây quái thai khuyết tật tay chân trong những năm 60 của thế kỷ 20 là một ví dụ nổi bật.

**1.3. Thời kỳ thai:** là pha trưởng thành và hoàn thiện các cơ quan.

Thời kỳ này thai ít nhạy cảm hơn nhưng vẫn luôn luôn bị thuốc tấn công, gây độc cho thai, nhạy cảm nhất là bộ phận sinh dục ngoài, não, răng, vì các bộ phận này vẫn tiếp tục biệt hóa sau 3 tháng tuổi thai.

**1.4. Thời kỳ sơ sinh:** tương ứng với cuối tháng thứ 9 của tuổi thai.

Trong thực tế thời kỳ này có thể bắt đầu từ cuối tháng thứ 6 (là lúc thai còn non nhưng có khả năng sống được khi ra đời).

Đây là thời kỳ thai bắt đầu tự chủ và cố gắng thích nghi với đời sống tương lai ở ngoài bụng mẹ. Giai đoạn này rau thai đã chết dần, để lọt nhiều chất thấm qua ô ạt. Trong khi đó gan thai chưa chuyển hóa được trọn vẹn, thận của thai chưa thải được thuốc. Vì những lý do đó nên nếu lúc chuyển dạ mà dùng thuốc cho mẹ (thuốc mê, thuốc phen, dẫn xuất benzodiazepine, methylergotamin, chloramphenicol, thuốc chống đông máu, thuốc kháng vitamin K, sulfamid, reserpin...) thì có thể gây độc cho trẻ sơ sinh, làm rối loạn cơ thể nhiều giờ, nhiều ngày sau khi chào đời.

#### 2. Phân loại mức độ an toàn của thuốc đối với phụ nữ có thai:

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 đối với bào thai.*

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 kỳ thời điểm nào của thai kỳ.

### **Loại B:**

*Không có bằng chứng về nguy cơ đối với bào thai 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 Antiacid được xếp loại A, Cimetidin, Famotidin được xếp loại B, Pantoprazol được xếp loại C còn Misoprostol được xếp loại X.

## **3. Ảnh hưởng của thuốc tới người mẹ khi mang thai:**

Trong thời kỳ mang thai người mẹ có những đặc điểm sau:

### **3.1. Hấp thu thuốc:**

Năng lực vận động của dạ dày và ruột giảm, đặc biệt là khi chyen dạ, vì vậy một số thuốc được hấp thu, lượng thuốc hấp thu cũng dao động.

Dạ dày mẹ giảm tiết 40% acid, nhất là ở quý 1 và quý 2 của tuổi thai: pH của dạ dày tăng ảnh hưởng đến sự hấp thu các thuốc là acid yếu và base yếu.

Sự thông khí phế nang và lưu thông máu ở phổi tăng (khoảng 30%) từ những ngày đầu mang thai, ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc qua phổi: chất bay hơi chóng đạt được nồng độ thuốc cao trong phế nang, những hạt khí dung dễ khuếch tán vào bộ máy hô hấp và tăng tác dụng như thuốc giãn cơ, thuốc tê, thuốc mê.... Các chất ít tan trong lipid và khuếch tán chậm như rượu ethylic, thể ethylic, halothan... cũng được cân bằng nhanh hơn, nồng độ ở mô cao hơn, đặc biệt ở những cơ quan được tưới máu nhanh như tử cung, rau thai.

Do giãn mạch tại chỗ, luồng máu vùng cơ vân và sự tưới máu vào mô ngoại biên tăng trong khi đang mang thai. Đến cuối thời kỳ thai nghén, luồng máu chậm hẳn ở chi dưới do tăng áp lực thủy tĩnh ở hệ tĩnh mạch. Khi tiêm bắp vào vùng mông, đùi, thuốc hấp thu không đều nhất là khi chyen dạ, tiêm thuốc ở bắp tay, vai sẽ hấp thu đều hơn.

Hấp thu qua da và niêm mạc sẽ mạnh lên, vì lưu lượng máu ở da tăng lên, nên cần thận trọng khi bôi thuốc ngoài da cho người mang thai (ví dụ bôi và xoa bóp bàn



tay bàn chân). Niêm mạc mũi dễ bị sung huyết, tưới máu phát triển mạnh ở niêm mạc âm đạo, nên hấp thu thuốc ở những nơi này tăng mạnh.

### **3.2. Phân phối thuốc**

Thể tích máu tăng khoảng 50%, nước toàn thể của cơ thể tăng mạnh. Sự mở rộng của vùng dịch khi mang thai làm thay đổi phân phối thuốc ở cơ thể mẹ, đặc biệt với thuốc tan trong nước mà lại phân phối nhiều ở dịch ngoại bào.

Mỡ của cơ thể sẽ tích tụ dưới da, khi mang thai, quá tải đạt 3-4kg, có khi tới 10kg, tích chủ yếu ở 2 quí đầu. Hậu quả của tích lũy mỡ là tăng thể tích phân bố của nhiều chất tan trong lipid (như benzodiazepine, dẫn xuất barbituric, thuốc mê....) dẫn tới tình trạng ngủ li bì sau khi gây mê hoặc sau khi dùng thuốc ngủ.

Gắn thuốc vào protein huyết tương giảm khi mang thai làm thay đổi hiệu lực và độc tính của thuốc.

### **3.3. Bài xuất thuốc**

Lưu lượng thận tăng rất sớm ở người mẹ, từ tuần thứ 15 và gấp đôi ở tuần thứ 26 của thai kỳ. Lọc qua cầu thận tăng từ lúc bắt đầu mang thai và tiếp tục tăng khi trở dạ. Như vậy thuốc sẽ tiếp tục tăng lọc qua tiểu cầu thận, nếu sự tái hấp thu của thuốc qua ống thận không đổi.. Oestrogen làm ứ mật và kéo dài thời gian bán thải của thuốc rifampicin

### **3.4. Thay đổi về huyết động học**

Lưu lượng tim tăng khoảng 1.5 lít/phút lúc đầu của thai kỳ. Lưu lượng tim còn tăng nữa lúc trở dạ, đạt tối đa lúc sổ rau và tồn tại 10-60 phút sau khi đẻ.

## **4. Các nguyên tắc trong sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:**

- Hạn chế tối đa dùng thuốc, nên lựa chọn các phương pháp điều trị không dùng thuốc.

- Tránh không dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ.

- Dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả, thời gian ngắn nhất.

- 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.

## **5. Một số nhóm thuốc cần lưu ý đặc biệt khi mang thai.**

### **5.1. Thuốc chống tân sinh.**

Vì mô của phôi phát triển rất nhanh và có tỷ lệ luân chuyển AND cao, nên cũng giống các mô tân sinh, phôi rất dễ bị tổn thương do mẹ dùng các thuốc trong nhóm này. Ở người, thuốc Aminopterin là thuốc đầu tiên gây quái thai, các thuốc khác thuộc nhóm Alkyl hóa và chống chuyển hóa như methotrexat, 6- mercaptopurin, cyclophosphamid, chlorambucin, busuphan...cũng gây bất thường cho thai, làm chậm phát triển thai, giảm sản hàm dưới, nứt vòm miệng, loạn sản sọ, tật ở tai, chân vẹo

Colchicin, vinblastin, vincristin, actinomycin D gây quái thai ở động vật nhưng chưa gặp ở người. Colchicin làm tăng lượng nhiễm sắc thể khác thường ở môi trường nuôi cấy lympho bào có thể liên quan tới nguy cơ hội chứng Down ở thế hệ con cháu.

### **5.2. Thuốc chống nhiễm khuẩn**

Tetracyclin qua được rau thai, tích lũy thuốc ở xương và răng của thai, tạo chelat với calci. Thời kỳ nguy cơ là từ giữa tới cuối thai kỳ.

Ở trẻ đã từng bị nhiễm tetracyclin trong tử cung mẹ, răng sữa và răng vĩnh viễn bị đổi màu suốt đời, dễ bị sâu răng, giảm men răng, chậm phát triển bộ xương. Vì có nhiều kháng sinh thay thế nên người mẹ tránh dùng tetracyclin (kể cả doxycyclin) khi mang thai. Không dùng streptomycin, gentamycin, amikacin, kanamycin và các thuốc khác độc với thính giác: những thuốc này qua rau thai, làm hư hỏng mê đạo của thai.

Tuy nhiên nếu quá cần cho mẹ thì sau khi đã cân nhắc giữa yếu tố lợi ích và rủi ro cho thai, có thể dùng theo hướng dẫn của của thầy thuốc chuyên khoa.

Pencicillin dùng an toàn trừ khi có tiền sử dị ứng. Những Sulfamid có thời gian bán thải dài cũng qua được nhau thai, vì gắn mạnh với Protein huyết tương nên những sulfamid này đẩy bilirubin khỏi protein huyết tương. Nếu mẹ dùng Sulfamid tuần thứ 33 của thai kỳ thì rau thai có khả năng bài tiết bilirubin, do đó còn hạn chế được nguy cơ cho thai, nhưng nếu mẹ dùng Sulfamid gần ngày ở cũ thì trẻ sơ sinh có thể bị vàng da bệnh lý và nếu không điều trị có thể bị vàng da nhân não nguy hiểm. Cá biệt với Sulfasalazin, do chuyển hóa ở thai tạo thành sulfapyridin, chất chuyển hóa này ít đẩy được bilirubin khỏi huyết tương của thai nên ít có nguy cơ trên với thai.

Khi thật cần, mẹ có thể dùng cephalosporin nhưng cần thận trọng vì qua nghiên cứu còn chưa rõ hẳn độ tuyệt đối trên người.

Gần đây còn đang thảo luận có nên dùng nhóm quinolon với người mang thai không. Đã thấy có một số phản ứng có hại của Ciprofloxacin và norfloxacin có khi gây đau khớp, đau gân ở trẻ em do thuốc có ái lực cao với xương, gân, khớp. Tuy nhiên các nghiên cứu của trẻ em nằm trong bụng mẹ có dùng quinolon chưa thấy dị dạng hoặc sai sót gì về cơ, xương.

### **5.3. Thuốc chống co giật.**

Ở người mẹ động kinh thường dùng thuốc chống co giật khi mang thai, trẻ sinh ra có thể gặp bất thường về hình thái và các chức năng như nứt vòm miệng, bất thường về tim, sọ, mắt, phủ tạng, giảm sản móng tay chân và ngón tay, ngón chân. Những yếu tố nguy cơ gây quái thai ở những trẻ em này là tần số và mức độ nghiêm trọng của các cơn động kinh, dùng liều cao thuốc chống co giật hàng ngày hoặc phối hợp (> 3) thuốc chống co giật.

Chỉ định dùng Trimethadion vì gây quái thai.

Phenolbarbital, carbamazepin có thể gây quái thai, gây kiểu dị dạng bất thường như đối với phenytoin. Trong ngày đầu mới sinh nếu người mẹ dùng phenytoin, carbamazepin, phenybarbital thì trẻ có thể tăng nguy cơ bị chảy máu (do thuốc làm giảm lượng Vitamin K)

### **5.4. Thuốc giảm đau và dẫn xuất thuốc phiện**

Cả hai nhóm thuốc giảm đau ngoại vi và giảm đau thực thể đều qua được rau thai và đạt hàm lượng đáng kể ở thai.

Nếu trẻ bị ảnh hưởng của thuốc gây nghiện từ trong bụng mẹ thì sẽ có triệu chứng cai sau khi sinh từ 6-8 ngày.

Salicylat tránh chấp với bilirubin ở albumin huyết tương có thể gây vàng da nhân não ở thai. Liều cao aspirin có thể gây chặm chuyển dạ và làm hẹp sớm ống động mạch của thai, gây nguy cơ chảy máu ở mẹ trong lúc đẻ và sau khi đẻ hoặc gây chảy máu ở trẻ sơ sinh.

### **5.5. Thuốc tâm thần.**

Phenothiazin là nhóm thuốc thường được dùng khi mang thai để chống nôn hoặc thuốc chống tâm thần. Rất may là phenothiazin tuy qua nhau thai là nhóm nguy cơ cho thai nhưng không có ý nghĩa lớn.

Mẹ hay dùng Diazepam để an thần. Nhiều nghiên cứu cho thấy thuốc này không gây bất thường cho thai, nhưng nếu dùng thuốc này gần ngày trở dạ, thì thấy trẻ sơ sinh có thể bị trầm cảm hoặc bị kích động, run, tăng phản.

Thai tiếp xúc với meprobamat và clordiazepoxid không gặp tăng tai biến dị dạng hoặc thai chết lưu, các test về tâm thần và vận động ở những trẻ này sau 8 tuổi và test về trí thông minh khi trẻ 4 tuổi không thấy có dấu hiệu hư hại não.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng không thấy đi kèm với dị dạng bẩm sinh. Nếu mẹ dùng thuốc chống trầm cảm 3 vòng ngay trước khi trở dạ thì con đẻ ra có nhịp tim nhanh, suy hô hấp, bí đái.

Lithi carbonat dùng cho mẹ quý đầu của thai kỳ gây dị dạng bẩm sinh ở 19% số thai với bất thường về tim mạch. Tai biến của lithi trong thời kỳ chu sinh cũng đã gặp ở trẻ sơ sinh như ngủ lịm, giảm trương lực, biếng ăn, suy giáp trạng, bướu cổ, đái tháo nhạt.

### **5.6. Thuốc tim mạch.**

Glycosid trợ tim qua được rau thai, nhưng trẻ sơ sinh (và cả trẻ lớn tuổi) tương đối chịu được độc tính của nhóm này. Chỉ có 1% liều dùng cho mẹ vào được bào thai ở dạng digoxin chưa chuyển hóa, nhưng cũng có thể gặp nồng độ cao của Digoxin, thường trong quý 1 của thai kỳ. Trẻ sơ sinh mà mẹ dùng Digitoxin sẽ có nồng độ trong huyết tương ngang với nồng độ trong huyết tương của mẹ mà không có dấu hiệu khác gì thường.

Mẹ dùng thuốc chống tăng huyết áp thì thuốc qua rau thai và có thể gây tác dụng ngoại ý (ADR) cho trẻ sơ sinh. Thuốc phong bế hạch gây ADR về thần kinh thực vật như tụt huyết áp và tắc ruột liệt. Propranolon qua rau thai, gây chậm nhịp tim, giảm đường huyết, thai có thể chậm lớn. Phải chống chỉ định dùng thuốc lợi niệu thiazid khi mang thai, vì làm giảm thể tích huyết tương ở mẹ, do đó cũng làm hư hại sự dinh dưỡng và sự oxy hóa ở thai, còn gây giảm Natri máu, giảm kali máu, giảm tiêu cầu ở trẻ sơ sinh.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin như elanapril, captopril gây trực tiếp cho thai:

- Khi mẹ dùng trong quý 2,3 của thai kỳ: tai biến bất thường là ít nước ối, biến dạng mặt sọ, co cứng chân tay, giảm sản ở phổi thai.

- Nếu dùng trong quý 1 của thai kỳ, thì những thuốc này không gây quái thai.

### **5.7. Thuốc chống đông.**

Thai nhạy cảm cao với coumarin khi mẹ dùng nhóm thuốc này. “Hội chứng Wafarin ở thai” gặp ở 25% số thai mà mẹ dùng wafarin trong quý đầu của thai kỳ. Dị tật gồm giảm sản mũi, teo thị giác ở cả hai bên, chậm phát triển về tâm thần, bất thường về cấu tạo xương của thai. Nếu mẹ dùng wafarin trong các quý sau của thai kỳ, thai có thể bị teo thị giác, đục thủy tinh thể, chậm phát triển tâm thần, tật đầu nhỏ, có thể chảy máu ở cả mẹ và thai.

Heparin hay được dùng trong khi mang thai, vì là phân tử lớn và phân cực mạnh nên rất ít qua rau thai. Tuy nhiên, nếu mẹ dùng heparin dài ngày ( $\geq 6$  ngày) khi mang thai, thì chính người mẹ bị loãng xương hoặc giảm tiêu cầu. Do đó dùng thuốc heparin phân tử lượng thấp thì an toàn hơn (tuy nhiên độ an toàn trên thai nhi chưa được nghiên cứu đầy).

### **5.8. Hormin sinh dục**

Mẹ dùng hormon sinh dục nam và các progestin tổng hợp trong 12 tuần đầu của thai kỳ làm cho thai nữ bị nam hóa ở bộ phận sinh dục ngoài. Có khi hiếm gặp ung thư tuyến âm đạo ở các nữ thiếu niên ở những người mẹ dùng diethylstilbestrol (là oestrogen tổng hợp không có cấu trúc steroid) khi mang thai. Những tai biến do thuốc diethylstilbestrol có thể là (ở mẹ và ở thai): chất nhầy bất thường ở bộ phận sinh dục, rối loạn kinh nguyệt, dễ sảy thai, đẻ non, thai lạc chỗ, cổ tử cung suy giảm chức năng, trẻ dễ tử vong quanh kỳ sinh. Ở thai nam nhiễm thuốc này, có thể hẹp lỗ niệu quản và lỗ đái lệch thấp.

### **5.9. Thuốc giáp trạng.**

Proylthiouracil là thuốc được chọn lọc để chữa cường năng tuyến giáp tương đối an toàn.

Các thuốc kháng giáp trạng còn lại có thể qua được nhau thai và gây ảnh hưởng trên thai nhi (hủy hoại tuyến giáp, gây suy giáp trạng...)

### **5.10. Các retionid tổng hợp.**

Isotretionin dùng những tháng đầu của thai kỳ dễ gây sảy thai. Dị tật hay gặp là suy tim, tật tai nhỏ, tràn dịch não. Nguy cơ dị tật ở 25% số người dùng Isotretionin, 25% sẽ có chậm phát triển tam thân.

Etretinat gây quái thai ở súc vật và ở người, sau khi mẹ uống, thuốc này tích ở mỡ dưới da, tiết ra dần. Chất chuyển hóa của thuốc này cũng gây quái thai, ngay khi đã ngừng thuốc 2 năm.

### **5.11. Các Vaccin.**

Mẹ dùng thuốc chống Virus Rubeon có thể gây nhiễm khuẩn ở rau thai và thai.

Khi mang thai, nếu có nguy cơ nhiễm khuẩn rõ ràng, người bệnh có thể dùng các Vaccin phòng tả, viêm gan A và B, sởi, quai bị, cúm, dịch hạch, uốn ván, bạch hầu, thương hàn, thủy đậu, sốt vàng.

### **5.12. Các thuốc khác.**

Thalidomid, dùng từ năm 1956 để chống cúm và gây ngủ, an thần, ngày nay dùng chữa bệnh phong và một số bệnh khác. Cho đến năm 1962, đã thấy người mang thai dùng thuốc này trong thời kỳ tạo các cơ quan đã gây dị tật cho phôi thai như ngắn tay chân cả 2 bên (thiếu tay, chân, giảm sản..) ngoài ra còn gây dị tật ở ống tiêu hóa và hệ tim mạch.

Mẹ uống Vitamin A với liều 5.000 UI/ngày không gây nguy cơ sinh quái thai, nhưng liều > 10.000 UI/ ngày và dùng dài ngày thì làm tăng nguy cơ sinh quái thai.

Meclizin hay dùng chống nôn đã gây quái thai ở loài gặm nhấm, chưa gặp tác hại ở thai người.

Thuốc chống tiểu đường loại uống không kiểm soát được đầy đủ bệnh tiểu đường ở người mang thai nhưng lại có thể gây hạ đường huyết nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh.

Vì Insulin không qua được nhau thai nên được lựa chọn để chữa tiểu đường trong khi mang thai.

Acyclovir uống và bôi ngoài da đều an toàn cho người mang thai.

Thuốc chống oxy hóa như primaquin, vitamin K, các sulfamid, chloramphenicol có thể gây tan máu ở cả mẹ và thai nếu G<sub>6</sub>PD do di truyền.

Thuốc lào, thuốc ls, rượu độc với thai rất rõ. Mẹ uống nhiều café mỗi ngày có thể làm thai chết lưu, đẻ non, trẻ thiếu cân, sảy thai. Nếu mẹ chỉ uống 1 tách café mỗi ngày thì không thấy bất thường về thai. Không nên dùng café đặc hoặc nước chè đặc khi mang thai.

## **II. SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI 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 khỏe 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.

## 1. Các yếu tố quyết định lượng thuốc vào sữa trẻ khi sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Khi dùng thuốc cho phụ nữ 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 đứa trẻ “ ăn “ vào bụng. Điều này liên quan đến 4 loại yếu tố:

### 1.1. Các yếu tố liên quan đến việc dùng thuốc của người mẹ:

Bao gồm thuốc được dùng (thuốc dùng, liều, đường dùng) và đặc điểm dược động học của mẹ (khả năng hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ thuốc). Các yếu tố này sẽ quyết định lượng thuốc tiềm tàng có thể được thải trừ vào sữa.

### 1.2. Các yếu tố liên quan đến bài tiết sữa:

- Lượng sữa cho đứa trẻ bú sẽ phụ thuộc vào lượng sữa mẹ xuất ra và sẽ tỉ lệ với lượng thuốc đứa trẻ tiêu thụ vào bụng.

- Thành phần và pH của sữa: Sẽ ảnh hưởng đến mức độ bài tiết của thuốc vào sữa. Thành phần sữa mẹ có nước, Lipid, Protid, Lactose ... thay đổi giữa các cá thể và ngay trong từng cá thể ở những thời điểm khác nhau. Sữa non ít Lipid, giàu Protid, pH ít kiềm hơn sữa chính thức. Trong một ngày, sữa tiết vào buổi sáng giàu Lipid hơn buổi chiều.

### 1.3. Tính chất hoá lý của thuốc:

Thuốc vào sữa chủ yếu theo cơ chế khuếch tán thụ động qua những lỗ màng biểu mô tuyến vú. Ngoài ra có một phần theo cơ chế vận chuyển tích cực nhờ chất mang. Sữa có pH thấp hơn, khả năng liên kết protein yếu hơn, thành phần Lipid nhiều hơn huyết tương. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự khuếch tán của thuốc vào sữa là khả năng liên kết Protein huyết tương, tính tan trong Lipid, phân tử lượng và mức độ ion hoá của thuốc ( $pK_a$ ). Những thuốc có phân tử lượng nhỏ, tan trong Lipid, không Ion hoá sẽ dễ khuếch tán vào sữa.

### 1.4. Lượng sữa thực tế được đứa trẻ bú:

Lượng thuốc vào sữa trẻ khi dùng cho người mẹ không chỉ phụ thuộc vào các yếu tố ở trên mà còn được quyết định bởi lượng sữa đứa trẻ thực bú. Vì vậy thời điểm cho trẻ bú mẹ cũng cần được xem xét. Nếu trẻ bú mẹ vào thời điểm thuốc đang đạt nồng độ tối đa trong máu mẹ thì lượng thuốc vào trẻ sẽ cao hơn khi nếu cho trẻ bú ngay trước khi người mẹ dùng liều tiếp theo.

## 2. Các thuốc ảnh hưởng đến khả năng bài tiết sữa khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú:

Việc tiết sữa được điều hoà bằng prolactin, giảm lượng Prolactin trong máu hoặc giảm số lượng thụ thể làm giảm bài tiết sữa. Hai loại thuốc ảnh hưởng bài tiết sữa là: các Hormon và thuốc có hoạt tính Dopamin.

Estrogen là Hormon hay được sử dụng và có ảnh hưởng tới bài tiết sữa. Khi dùng cho phụ nữ 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 nên dùng thuốc tránh thai chứa Progesteron đơn độc.

Một số thuốc có tác dụng làm giảm sản xuất sữa được liệt kê trong bảng 14.2.

**Bảng 14.2: Các thuốc kìm hãm bài tiết sữa**

Androgen	Bromocriptin
Clomiphen citrat	Lợi tiểu thiazid
IMAO	Levodopa
Dẫn chất cựa loã mạch	Vitamin B6 liều cao

Ngoài ra, các thuốc như metoclopramid, domperidon ... có tác dụng kích thích bài tiết sữa, đã được sử dụng trong lâm sàng với tác dụng này.

### 3. Nguyên tắc chung trong sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú:

- Hạn chế tối đa dùng thuốc
- Chọn thuốc an toàn cho trẻ bú mẹ, thuốc có tỷ lệ nồng độ sữa/ huyết tương thấp, có thời gian bán thải ngắn.
- Tránh dùng liều cao, nên dùng thời gian ngắn nhất có hiệu quả
- Nên cho trẻ bú ngay trước khi dùng thuốc
- Cần vắt sữa bỏ đi nếu không cho trẻ bú trong thời gian dùng thuốc. Sau khi ngừng thuốc cần chờ thêm 1 thời gian thích hợp ( 4 lần  $t_{1/2}$ ) rồi mới cho trẻ bú mẹ.
- Cần nhắc lợi ích và nguy cơ.

Về nguyên tắc, nên lựa chọn những thuốc an toàn cho trẻ. Nói chung những thuốc dùng được cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ thì có thể dùng cho phụ nữ cho con bú. 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.

---

#### Danh mục tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), *Giáo trình Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản

## PHẦN THỰC HÀNH

### *Bài 1*

## **NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN- HỢP LÝ**

1. Vận dụng các kiến thức đã được học để xử trí một trường hợp bệnh cấp tính : Lựa chọn thuốc trong điều trị đau thắt ngực ?

2. Vận dụng các kiến thức đã được học xử trí một trường hợp bệnh mạn tính : Lựa chọn thuốc giảm đau cho một trường hợp viêm khớp mạn tính ?

3. Tại sao Insulin dạng tiêm dùng cho bệnh nhân X (40 đơn vị/ngày) đã cho dùng 2 ngày nhưng hàm lượng đường máu không xuống mà lại tăng cao hơn? Anh chị suy nghĩ gì khi gặp tình huống này ? Do thuốc hỏng hay thuốc đã quá hạn?

4. Phân tích 4 kỹ năng của Dược sỹ lâm sàng trong ca lâm sàng sau :

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

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 sỹ cho hướng điều trị mới.

Tại phòng khám, huyết áp đo được là 160/100mmHg. 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 1,67m và nặng 75kg

*Bài 2*  
**CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC CƠ BẢN**

**Bài tập**

Nồng độ thuốc A thay đổi theo thời gian như sau

Time (h)	0.5	1	2	3	4	5
C( $\mu\text{g/ml}$ )	38	30	18	11	6	4

Từ các công thức đã được học trong phần lý thuyết hãy tính

1. Tính thời gian bán thải của thuốc
2. Tính thể tích phân bố
3. Tính độ thanh thải của thuốc
4. Tính diện tích dưới đường cong



### Bài 3

## XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG VÀ NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

**Ca 1 :** Bệnh nhân A, 42 tuổi, cao 1m72, nặng 86 kg đến khám bệnh vì lâu nay hay bị đau đầu và thờ đốc. Huyết áp thường xuyên 190/105 mmHg.

Khám lâm sàng huyết áp 200/110 mmHg. Mạch 98/phút. Phổi bình thường, bụng mềm, gan, lách không to

Kết quả xét nghiệm

ASAT	65 U/l
ALAT	35 U/L
CK tp	225 U/L
GGT	62 mmol/L
Ure	4,5 mmol/L
Creatinin	92 $\mu$ mol/L
Acid uric	485 $\mu$ mol/L
Cholesterol	9,8 mmol/L
Triglycerid	1,9 mmol/L

Điều trị isosorbid 5 mg (Risordan) 3 viên/ngày

Acebutolol 20 mg (sectral) 2 viên/ngày

1. Bình luận các kết quả xét nghiệm ở bệnh nhân này. Những yếu tố nguy cơ của bệnh này là gì?
2. Cần làm thêm những xét nghiệm nào khác?

**Ca 2.** Một bệnh nhân nam 35 tuổi đến bệnh viện vì bị vàng da, nước tiểu đậm, toàn trạng rất mệt mỏi, chán ăn, sốt nhẹ ( $37^{\circ}5C$ ), bụng tức.

Tiền sử cách đây 5 năm bị viêm khớp đã điều trị bằng Indomethacin vì có vấn đề về cột sống, nhưng gần đây thay bằng Phenylbutazon. Bệnh nhân chưa bao giờ tiếp xúc với bệnh nhân viêm gan, không tiêm truyền tĩnh mạch và không uống bia rượu.

Khám lâm sàng thấy vàng da, gan to cách 3 cm dưới bờ sườn, ấn tức.

Các xét nghiệm thường quy về chức năng gan như sau:

Huyết tương

T.Pr	71 g/L
Alb	39 g/L
ALP	585 U/L
ALAT	536 U/L
Bilirubin tp	72 $\mu$ mol/L
GGT	125 U/L

Nước tiểu

Bili	+++
Urobilinogen	++

1. Có thể định hướng chuẩn đoán là những bệnh gì ?
2. Biện giải kết quả xét nghiệm, trong 4 khả năng sau đây (dựa vào ALP và ALAT) :
  - Viêm gan cấp, rối loạn đường mật.
  - Viêm gan tiến triển.

- Tắc mật kéo dài.
- Xơ gan mất bù.

Hãy vận dụng để chẩn đoán ca lâm sàng này ?

3. Chẩn đoán cuối cùng ở bệnh nhân này là gì ?

**CA 3 :** Một bệnh nhân nam 48 tuổi, đã uống rượu nặng hơn 20 năm nay, vào viện kiểm tra sức khỏe

Khám lâm sàng, da hơi bị vàng, chân tay phù nhẹ, bụng trướng, tim kích động, phổi bình thường, gan to và rắn (dưới bờ sườn phải 4 cm). Trước kia bệnh nhân rất khỏe và không mắc bệnh gì, chưa bao giờ phải dùng thuốc.

Kết quả xét nghiệm khi vào viện như sau :

Pro tp	62 G/L
Alb	26 G/L
ALP	500 U/L
ALAT	68 U/L
ASAT	102 U/L
Bilirubin	45 $\mu\text{mol/L}$
GGT	1290 U/L

1. Chẩn đoán ban đầu của bệnh nhân trên là gì, dựa trên những cơ sở nào?
2. Cần bổ sung những xét nghiệm nào có giá trị chẩn đoán nguyên nhân gây bệnh
3. Dựa vào kết quả xét nghiệm nào có thể nghĩ đến tiên lượng bệnh?
4. Chẩn đoán cuối cùng là gì?
5. Ý nghĩa của GGT trong bệnh án này?

**Bài 4**  
**PHÂN TÍCH TƯƠNG TÁC THUỐC**

**1. Phân tích các cặp tương tác thuốc**

TT	Cặp phối hợp	Cơ chế tác dụng	Ý nghĩa trong điều trị
	(1)	(2)	(3)
1	Ketoconazol- Antacid		
2	Ketoconazol- Omeprazol		
3	Digoxin- Clarithromycin		
4	Ciprofloxacin- Antacid/sắt Sulfat		
5	Sucralfat- Tetracyclin		
6	Sucralfat- Ciprofloxacin		
7	Cyclosporin- Metoclopramid		
8	Wafarin- Phenylbutazon		
9	Phenytoin- Phenylbutazon		
10	Phenytoin- Theophylin		
11	Rifampicin- Cyclosporin		
12	Rifampicin- Thuốc tránh thai		
13	Cimetidin- Propanolol		
14	Cimetidin- Nifedipin		
15	Tetracyclin - Antacid/sắt Sulfat		
16	Erythromycin- Astemizol		
17	Erythromycin- Ergotamin/Dihydroergotamin		
18	Ciprofloxacin- Theophylin		
19	Fluconazol- Wafarin		
20	Ketoconazol- Astemizol		
21	Các Fluoroquinolon- Wafarin		
22	Omeprazol- Diazepam		
23	Clarithromycin- Amiodaron		
24	Carithromycin- Diazepam		
25	Methotrexat- Probenecid		
26	Penicilin- Probenecid		
27	Quinidin- Digoxin		
28	Phenobarbital- Nabica (I.V)		
29	Quinidin- Vitamin C (I.V)		
30	Morphin- Nalorphin		
31	Propranolol- Isoprenalin		
32	Atropin- Pilocarpin		
33	Dicoumarol- Vitamin K		
34	Spironolacton- UCMC		
35	Aminosid- Furosemid		
36	Aminosid- Cephalothin		
37	NSAID- Thuốc chống đông		

	(Coumarin, heparin)		
38	NSAID- UCMC		
39	Digoxin-Thiazid		
40	Corticoid- Gliclazid		

*(Yêu cầu sinh viên tra các cặp tương tác này ở nhà trước khi đi thực hành)*

**1. Giới thiệu một số cách khác tra cứu tương tác thuốc**

Các anh (chị) có thể vào Mims.com hoặc Drug.com để biết rõ cơ chế tương tác thuốc)

**Bài 5**  
**TRA CỨU THÔNG TIN SỬ DỤNG THUỐC**  
**TRONG ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH**

**Đơn số 1:**

Họ tên bệnh nhân : Trần Xuân H  
Tuổi : 63  
Tiền sử : Cao huyết áp, đang điều trị bằng Nifedipin retard.  
Chẩn đoán : Loét dạ dày, có HP (+).

Đơn thuốc:

Klacid 500mg	1 viên.2 lần/ngày
Amoxicilin 500mg	2 viên.2 lần/ngày.
Losec 20mg	1 viên. 2 lần/ngày
Nifedipin retard 20mg	1 viên .2 lần/ ngày, uống cách nhau 12h
Diazepam 5mg	1 viên/ngày, vào buổi tối.

Đợt điều trị 2 tuần, sau đó đến khám lại.

**Đơn số 2:**

Họ tên bệnh nhân : Nguyễn Thị X  
Tuổi : 48  
Chẩn đoán : Nhiễm khuẩn tiết niệu ở bệnh nhân loét tá tràng  
HP(-)

Đơn thuốc:

Ciplox 500mg	1 viên.2 lần/ngày
Mopral 20mg	1 viên/ ngày.
Ulcar 1g	1 viên. 3 lần/ngày.
Kavet	2 viên.3 lần/ngày.
Calcinol	2 viên.2 lần/ngày

Đợt điều trị 10 ngày sau đó đến khám lại.

**Đơn số 3:**

Họ và tên bệnh nhân : Phạm Thị N  
Tuổi : 45  
Chẩn đoán : Suy tim, có những cơn đau khớp.

Đơn thuốc:

Digoxin 0,25mg	viên/ngày.3 ngày. (Sau đó duy trì cách ngày uống 1 viên)
Lasix 40mg	1 viên.2 lần/ngày.
Prednisolon 5mg	2 viên/ ngày, uống sau bữa ăn sáng.
Calci Sandoz 500mg	2 viên. 3 lần/ngày
Diazepam 5mg	1 viên/ngày, uống trước khi đi ngủ.

Đợt điều trị trong 1 tháng sau đó đến khám lại

## *Bài 6* **ĐƯỜNG ĐƯA THUỐC VÀ CÁCH SỬ DỤNG**

### ***NỘI DUNG***

1. Phân tích các đường dùng thuốc sau và cho biết ý nghĩa, cách dùng, liều dùng của thuốc đó

- Magnesi sulfat
- Adrenalin
- Vitamin C
- Salbutamol
- Omeprazol
- Paracetamol

### ***CA LÂM SÀNG***

Anh B, nhập viện lúc 9h sáng vì một cơn khó thở cấp tính tại nơi làm việc. Trên xe cấp cứu anh được thở oxy 35%. Khám lâm sàng cho thấy: bệnh nhân thở nông, nhịp thở 28 lần/phút, nhịp tim 110 lần/phút, huyết áp 150/95 mmHg. Lưu lượng đỉnh không ghi được. Xét nghiệm khí động mạch ngay sau khi chuyển từ xe cấp cứu vào có kết quả như sau:

pO <sub>2</sub>	: 6,7 kPa	(12,0-14,6)
pCO <sub>2</sub>	: 6,3 kPa	(4,5-6,0)
pH	: 7,34	(7,35- 7,45)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	: 22 mmol/L	(22-27)

Nhiệt độ cơ thể 36,6°C. Bạch cầu 6,5.10<sup>9</sup>/L (3,2-9,8.10<sup>9</sup>). Sau khi có kết quả xét nghiệm, bác sỹ quyết định cho tăng nồng độ oxy trong khí thở qua mặt nạ lên 60%, cho truyền NaCl 0,9% và kê đơn như sau:

Hydrocortison 200mg, tiêm ngay, sau đó tiêm 3 lần/ngày.

Salbutamol 5mg

Ipratropium 500 mcg

(Cả 2 thuốc trên được phun cùng với oxy và phun với tốc độ 6L/phút, 6 lần/ngày)

Cefotaxim 1g. 3 lần/ngày.

Aminophylin 250 mg, tiêm ngay, sau đó 750 mg/ 1 lít NaCl 0,9% truyền trong vòng 24h.

*Câu hỏi:*

1. Mục đích chỉ định Hydrocortison với bệnh nhân này? Trong trường hợp này nên chọn đường dùng nào? Chế phẩm? Liều lượng?
2. Phân tích tác dụng của thuốc: Salbutamol, ipratropium, aminophyllin?
3. Phân tích việc kê đơn Cefotaxim trong trường hợp này?

Đến 8h tối, bệnh nhân thấy đỡ nhiều và đã kể lại diễn biến của bệnh trước khi đi cấp cứu như sau: mấy ngày gần đây, bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi như bị cúm, khó thở, ho kèm những tiếng thở rít, đặc biệt về đêm. Anh đã phải xịt Salbutamol ít nhất là 10 lần/ngày mà không đỡ, anh đã đến bác sỹ tư và được kê đơn:

- Ventolin, bình xịt định liều 100 mcg, mỗi lần xịt 1-2 liều, lặp lại khi cần sau vài phút.

- Beclofort, bình xịt định liều 250 mcg, mỗi lần xịt 1liều.2-4 lần/ngày.

Anh B không hiểu thuốc Beclofort có tác dụng gì vì khi xịt không thấy đỡ như xịt Ventolin, do đó sau vài lần dùng thuốc này anh đã bỏ không dùng nữa và chỉ dùng Ventolin cho đến ngày phải vào viện cấp cứu.

**Câu hỏi:**

4. Mục đích kê đơn Ventolin và Beclofort như trên?
5. Các dạng bào chế khác có cùng hoạt chất như Ventolin?
6. Hướng dẫn bệnh nhân dùng thuốc dạng xịt?

## NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG SINH VÀ KHÁNG KHUẨN

### **Ca 1:**

Bà A, 71 tuổi, được cấp cứu vào bệnh viện huyện do bị tai nạn giao thông, gãy xương chân phải. Các bác sỹ quyết định phải cưa chân phải. Mặc dù đã được tiêm Cephazolin dự phòng và tiếp tục sử dụng sau phẫu thuật, nhưng sau 3 ngày bệnh nhân vẫn sốt cao. Cây máu phát hiện Enterobacter cloacea (+++). Làm kháng sinh đồ thấy chủng này nhạy cảm với Cefotaxim. Bệnh nhân sau khi dùng Cefotaxim tiêm tĩnh mạch, 6g chia 3 lần/ngày, trong 15 ngày đã ổn định và rời khoa để tiếp tục phục hồi chức năng.

#### *Câu hỏi:*

1. Phân tích việc sử dụng Cephazolin dự phòng phẫu thuật cho bệnh nhân trên?
2. Tại sao trong trường hợp này dùng Cephazolin lại thất bại?
3. Phân tích việc sử dụng Cefotaxim để điều trị cho bệnh nhân trên?
4. Trong trường hợp bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết do Pseudomonas aeruginosa, có thể sử dụng những kháng sinh nào?

### **Ca 2:**

Ông H, 51 tuổi, đi khám vì đau vùng thắt lưng, sốt và rét run. Các xét nghiệm cho thấy lượng nước tiểu vừa phải, nước tiểu đục, có nhiều vi khuẩn, máu, protein (++) . Hai tháng trước bệnh nhân này đã được điều trị đi đái buốt bằng acid Nalidixic (2g/ngày). Vào viện, bệnh nhân được chẩn đoán là nhiễm khuẩn đường tiết niệu trên và cho điều trị bằng Co- Trimoxazol (SMZ 400mg/TMP 80mg), 4 viên/ngày, chia 2 lần. Tuy nhiên bệnh nhân vẫn sốt. Vào ngày thứ 5, cây máu cho thấy nhiễm khuẩn Klebsiella. Bác sỹ cho dùng Ampicillin 4g/ngày và Gentamycin 3 mg/kg/ngày.

#### *Câu hỏi:*

1. Phân tích việc sử dụng Co- trimoxazol trong trường hợp này?
2. Phân tích việc lựa chọn Ampicilin và Gentamicin trong trường hợp này và hướng dẫn sử dụng 2 kháng sinh này: đường dùng, nhịp đưa thuốc?
3. Hãy đề xuất liều điều trị của Gentamicin trong trường hợp hệ số thanh thải Creatinin là 30 ml/phút?



**Bài 8**  
**NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID**

1. Một bệnh nhân ghép thận dùng liều là 60mg prednisolon mỗi ngày. Em hãy trình bày cách giảm liều để tránh các tác dụng phụ với bệnh nhân trên mà không gây ức chế tuyến thượng thận.

2. Một bệnh nhân nữ 50 tuổi, nặng 47 kg bị viêm khớp gối được điều trị bằng Depo-medrol 80 mg/4 tuần, trong 3 tháng liên tiếp. Sau đó, một thời gian sau, bệnh nhân lại bị đau và tự ý tiêm thuốc đó với liều 80 mg/lần cách 4 tuần và dùng liên tục.

Em có suy nghĩ gì về tình huống trên.

Bệnh nhân này có thể dùng thêm thuốc hay các biện pháp hỗ trợ nào khác.

Bệnh nhân cần sử dụng thêm các biện pháp nào để hạn chế các tác dụng phụ của thuốc.

**Bài 9**  
**NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU.**

1. Những qui định nào trong việc kê đơn viên Skenan 30 (viên morphin 30 mg có tác dụng kéo dài)?
2. Efferagal là gì? Tại sao viên thuốc phải pha vào cốc nước, không uống thẳng được?
3. Trong y lệnh của thầy thuốc chỉ định aspirin 250 mg bao tan ở ruột cách 1 ngày uống 1 viên. Khoa dược chỉ có aspirin pH 8 mỗi viên 500 mg vậy có thể cắt đôi viên thuốc được không?
4. Bệnh nhân ngoại trú X hỏi: tôi thường xuyên bị nhức đầu rất khó chịu, đã dùng Aspirin, paracetamol không đỡ vậy nay nên dùng thứ thuốc nào?
5. Nếu có một người thân bị ung thư phổi, dựa vào những hiểu biết của mình về thuốc giảm đau và về bệnh ung thư phổi, em hãy cho biết các thuốc giảm đau sẽ được sử dụng cho từng giai đoạn của bệnh. Có khó khăn gì khi mua và sử dụng các thuốc. Các thuốc an thần gây ngủ có dùng kết hợp cho bệnh nhân trên được hay không?

## Bài 10

# NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT

1. Một phụ nữ có thai tự dùng bổ sung các Vitamin như sau :

- Fumafer B9 : 1 viên/ngày
- Elevit : 2 viên/ ngày
- Sữa Similac cho bà bầu, ngày 2 lần, mỗi lần 2 muỗng
- Calcicorbiere 10 ml, ngày 1 ống
- Magnesi B6, ngày 1 viên

Ngoài ra, người này thường xuyên ăn trứng gà, trứng vịt lộn, trứng ngỗng, cà rốt, hàng ngày.

Em có suy nghĩ gì về cách dùng thuốc của bà bầu trên.

Tư vấn lại cách dùng đúng các thuốc và các thực phẩm đó trong từng giai đoạn của thai kỳ.

2. Một bé gái 4 tuổi đi khám tại một phòng khám tư nhân được chuẩn đoán là suy dinh dưỡng và còi xương, bác sỹ kê đơn thuốc như sau

- Ddrop, 2 lần/ngày, 2 giọt/lần
- Calcicorbiere 10 ml, ngày 1 ống

Dùng liên tục trong 3 tháng

Ngoài ra, vì bé lười ăn mà chỉ uống sữa Fami canxi, nên mẹ bé cho bé uống 2 hộp/ngày.

Cùng với chế độ ăn hàng ngày có cua hoặc ruốc cóc

Em có nhận xét gì về đơn thuốc trên và chế độ dinh dưỡng của bà mẹ có thể có các nguy hại gì đối với em bé đó.

*Bài 11*  
**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ NHÓM  
BỆNH Ở TRẺ EM**

1. Hãy phân tích các tác dụng không mong muốn và các chú ý khi sử dụng các thuốc, các nhóm thuốc sau ở trẻ em :

1. Paracetamol
2. Các nhóm kháng sinh
3. Các thuốc giảm ho
4. Các thuốc Vitamin A, D liều cao
5. Các thuốc Sulfamid
6. Aspirin

2. Hãy lấy các dẫn chứng về sử dụng không hợp lý các thuốc trên và những hậu quả của nó

*Bài 12*  
**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ NHÓM BỆNH Ở NGƯỜI CAO TUỔI.**

1. Hãy phân tích các tác dụng không mong muốn và các chú ý khi sử dụng các thuốc, các nhóm thuốc sau ở người cao tuổi

- 1/ Các thuốc an thần, gây ngủ;
- 2/ Các thuốc chống Parkinson,
- 3/ Các thuốc hạ huyết áp,
- 4/ Thuốc kháng histamin H1
- 5/ Kháng cholin,
- 6/ Kháng thụ thể H2,
- 7/ Chẹn thụ thể beta 2..
- 8/ Thuốc giảm đau trung ương.
- 9/ Các Sulfamid

2. Hãy lấy các dẫn chứng về sử dụng không hợp lý các thuốc trên và những hậu quả của nó

**Bài 13**  
**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ**  
**PHỤ NỮ CHO CON BÚ.**

1. Hãy phân tích các tác dụng không mong muốn và các chú ý khi sử dụng các thuốc, các nhóm thuốc sau ở phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú.

1. Kháng sinh dùng cho PNCT
2. Kháng sinh dùng cho PN CCB
3. Thuốc Thalidomid
4. Thuốc Androgen
5. Methotrexat
6. Corticoid
7. Thuốc mê
8. Thuốc giảm huyết áp
9. Thuốc ngủ (barbiturates),
10. Salicyclate,
11. iodide,
12. Thiouracyl,

2. Hãy lấy các dẫn chứng về sử dụng không hợp lý các thuốc trên và những hậu quả của nó

**Bài 14**  
**HƯỚNG DẪN THỜI GIAN UỐNG THUỐC HỢP LÝ**

**I. Hướng dẫn thời gian dùng thuốc bằng cách điền dấu (+) vào cột tương ứng.**

TT	Tên thuốc	Xa bữa ăn	Lúc ăn	Tùy ý	Giải thích
1	Aspirin sủi				
2	Aspirin pH 8				
3	Erythromycin				
4	Ampicilin				
5	Tetracyclin				
6	Doxycylin				
7	Griseofulvin				
8	Polyvitamin				
9	Sắt sulfat				
10	Maalox				
11	Sucrafat				
12	Omeprazol				
13	Cloramphenicol				
14	Isoniazid				
15	Rifampicin				
16	Dexamethason				
17	Furosemid				
18	Metfomin				
19	Adalat LA				
20	Phenytoin				

**II. TIỂU LUẬN**

**❖ Nội dung tiểu luận.**

Mỗi sinh viên cần phân tích một ca lâm sàng (do giáo viên cung cấp), độ dài không quá 15 trang. Mỗi tiểu luận gồm 3 phần

1. Các kiến thức tổng quan về bệnh: Khái niệm, nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, các yếu tố nguy cơ, yếu tố liên quan đến bệnh, các triệu chứng chính, các phương pháp điều trị không dùng thuốc.

2. Các kiến thức tổng quan về các nhóm thuốc điều trị bệnh đó: tên nhóm (kể tên đại diện chính), cơ chế tác dụng, các tác dụng không mong muốn, các tương tác có thể gặp (tương tác thuốc- thuốc, thuốc- thức ăn, đồ uống), hướng dẫn sử dụng nhóm thuốc đó. Các phác đồ điều trị (nếu có).

3. Phân tích ca lâm sàng:

- Các thông tin của bệnh nhân (thông tin cá nhân, triệu chứng, chẩn đoán, các xét nghiệm cận lâm sàng..).

- Các thuốc được sử dụng trong điều trị.

- Cho ý kiến về đánh giá sử dụng thuốc cho bệnh nhân. Biện luận các xét nghiệm cận lâm sàng quyết định việc lựa chọn, thay đổi hoặc ngừng thuốc. Các thông tin liên quan đến tác dụng phụ và độc tính của thuốc trên người bệnh cụ thể.

- Trình bày trên khổ giấy A4 gồm: trang bìa (Tên sinh viên, tên tiểu luận), Mục lục, Nội dung tiểu luận, tài liệu tham khảo.
- ❖ Tập đánh giá một đơn thuốc:
  - Đơn thuốc có tương tác bất lợi? Có chống chỉ định? Cách khắc phục các tương tác và hướng dẫn thời gian uống thuốc hợp lý.
  - Đánh giá về vấn đề lựa chọn thuốc về:
    - + Tính hợp lý, an toàn.
    - + Hiệu quả điều trị.

---

#### **Danh mục tài liệu tham khảo**

1. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐH Dược HN (2005), *Bài giảng bệnh học*, NXB Y học.
2. Bộ môn Dược lâm sàng – ĐHYHN (1996), Giáo trình *Dược Lâm sàng và điều trị*, NXB Y học.
3. Bộ môn Dược lý trường Đại học Dược Hà nội 2005, *Dược lý (1+2)*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2002), *Dược thư Quốc gia*, Hội đồng Dược thư xuất bản bài