

**ỦY BAN NHÂN DÂN TỈNH BẠC LIÊU  
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ**

**GIÁO TRÌNH**  
**MÔN HỌC: DƯỢC LÂM SÀNG**  
**NGÀNH/NGHỀ: DƯỢC HỌC**  
**TRÌNH ĐỘ: CAO ĐẲNG DƯỢC CHÍNH QUY**

*Ban hành kèm theo Quyết định số: 63D /QĐ-CDYT ngày 26 tháng 3 năm 2020 của*

*Trường Cao Đẳng Y Tế Bạc Liêu*

**Bạc Liêu, năm 2020**

## **TUYÊN BỐ BẢN QUYỀN**

Tài liệu này thuộc loại sách giáo trình nên các nguồn thông tin có thể được phép dùng nguyên bản hoặc trích dùng cho các mục đích về đào tạo và tham khảo.

Mọi mục đích khác mang tính lệch lạc hoặc sử dụng với mục đích kinh doanh thiếu lành mạnh sẽ bị nghiêm cấm.

## LỜI GIỚI THIỆU

Với thời lượng học tập **135 giờ** (Lý thuyết: 42 giờ; Thực hành, thí nghiệm, thảo luận, bài tập: 88 giờ; Kiểm tra: 05 giờ). Môn Dược lâm sàng giảng dạy cho sinh viên với mục tiêu: cung cấp cho sinh viên ý nghĩa về các thông số Dược động, chỉ số xét nghiệm trong việc sử dụng thuốc trên lâm sàng, tương tác thuốc, phản ứng có hại, cách xử trí và cách thông tin thuốc cho những đối tượng khác nhau. Vận dụng được những kiến thức trên trong việc lựa chọn thuốc, cách dùng và điều chỉnh liều cho từng bệnh nhân đối với một số nhóm thuốc

Nội dung của giáo trình bao gồm các bài sau:

Bài 1. Đại cương Dược lâm sàng

Bài 2. Dược động học lâm sàng

Bài 3. Tương tác thuốc

Bài 4. Chỉ số xét nghiệm lâm sàng

Bài 5. Phản ứng có hại của thuốc - dị ứng thuốc

Bài 6. Thông tin thuốc

Bài 7. Sử dụng thuốc trên đối tượng đặc biệt

Bài 8. Nguyên tắc sử dụng Glucocorticoid

Bài 9. Nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh an toàn, hợp lý

Bài 10. Nguyên tắc sử dụng vitamin an toàn, hợp lý

Bài 11. Nguyên tắc sử dụng thuốc đường tiêu hoá và hô hấp

Bài 12. Thực tập lâm sàng tại bệnh viện

Sinh viên muốn tìm hiểu sâu hơn các kiến thức Dược lâm sàng có thể sử dụng Giáo trình dành cho đào tạo Dược sĩ đại học về lĩnh vực này như: Dược lâm sàng, Dược lâm sàng và điều trị, Chăm sóc dược hoặc các kiến thức liên quan đến dược lâm sàng, bệnh học chúng tôi không đề cập đến trong chương trình giảng dạy. Trong quá trình biên soạn, chúng tôi đã tham khảo và trích dẫn từ nhiều tài liệu được liệt kê tại mục Danh mục tài liệu tham khảo. Chúng tôi chân thành cảm ơn các tác giả của các tài liệu mà chúng tôi đã tham khảo.

Bên cạnh đó, giáo trình cũng không thể tránh khỏi những sai sót nhất định. Nhóm

tác giả rất mong nhận được những ý kiến đóng góp, phản hồi từ quý đồng nghiệp, các bạn người học và bạn đọc.

Trân trọng cảm ơn./.

*Bạc Liêu, ngày 10 tháng 03 năm 2020*

## **CHỦ BIÊN**

Ds Lâm Vương Hiệu Yên

### **Tham gia biên soạn**

1. Ds Lâm Vương Hiệu Yên
2. Thành viên: Ds Lê Minh Tuấn

## MỤC LỤC

BÀI 1. ĐẠI CƯƠNG DƯỢC LÂM SÀNG .....	6
BÀI 2. DƯỢC ĐỘNG HỌC LÂM SÀNG.....	14
BÀI 3. TƯƠNG TÁC THUỐC .....	24
BÀI 4. CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG .....	39
BÀI 5. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC – DỊ ỨNG THUỐC .....	56
BÀI 6. THÔNG TIN THUỐC.....	68
BÀI 7. SỬ DỤNG THUỐC TRÊN CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT.....	73
Bài 8. SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG VIÊM GLUCOCORTICOID (GC) .....	84
BÀI 9. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG SINH AN TOÀN HỢP LÝ	96
BÀI 10. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG VITAMIN AN TOÀN HỢP LÝ .....	104
BÀI 11. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ HÔ HẤP .....	111

# GIÁO TRÌNH CHI TIẾT MÔN HỌC

**Tên môn học** : DƯỢC LÂM SÀNG  
**Mã môn học** : D.19  
**Thời gian thực hiện môn học** : 135 giờ (Lý thuyết: 42 giờ; Thực hành, thí nghiệm, thảo luận, bài tập: 88 giờ; Kiểm tra: 05 giờ).

## I. Vị trí, tính chất môn học:

**Vị trí:** Môn học Dược lâm sàng được thực hiện sau khi sinh viên học xong các môn học Bệnh học, Dược lý

**Tính chất:** Môn học Dược lâm sàng cung cấp cho sinh viên ý nghĩa về các thông số Dược động, chỉ số xét nghiệm trong việc sử dụng thuốc trên lâm sàng, tương tác thuốc, phản ứng có hại, cách xử trí và cách thông tin thuốc cho những đối tượng khác nhau. Vận dụng được những kiến thức trên trong việc lựa chọn thuốc, cách dùng và điều chỉnh liều cho từng bệnh nhân đối với một số nhóm thuốc.

## II. Mục tiêu môn học:

### 1. Kiến thức:

- 1.1. Phân tích được ý nghĩa của các thông số Dược động đối với việc sử dụng thuốc.
- 1.2. Giải thích được ý nghĩa của một số chỉ số xét nghiệm sinh hóa và huyết học đối với việc lựa chọn thuốc, điều chỉnh liều thuốc sử dụng.
- 1.3. Phân tích được các loại tương tác thuốc và ý nghĩa trong điều trị.
- 1.4. Trình bày được biện pháp phòng ngừa và xử trí khi xuất hiện phản ứng có hại của thuốc trong điều trị.
- 1.5. Trình bày được nội dung và cách thức thông tin thuốc.
- 1.6. Trình bày được những thay đổi ảnh hưởng đến Dược động học, Dược lực học của thuốc ở các đối tượng đặc biệt.
- 1.7 Trình bày được những nguyên tắc sử dụng một số nhóm thuốc an toàn, hợp lý.

### 2. Kỹ năng:

- 2.1. Hướng dẫn được người bệnh sử dụng thuốc an toàn, hợp lý.
- 2.2. Lựa chọn được thuốc và liều dùng phù hợp với từng đối tượng bệnh nhân.
- 2.3. Phân tích được việc sử dụng thuốc trong điều trị nội trú và ngoại trú.
- 2.4. Thu thập và báo cáo các phản ứng có hại của thuốc (ADR)

### 3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm:

Có khả năng làm việc độc lập hoặc theo nhóm trong những điều kiện thay đổi. Chịu trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm hướng dẫn tối thiểu, giám sát, đánh giá đối với nhóm thực hiện những yêu cầu được giao.

### III. Nội dung môn học:

#### Nội dung tổng quát và phân bổ thời gian

TT	Tên bài trong môn học	Thời gian (giờ)			
		TS	LT	TH	Kiểm tra
1	Đại cương Dược lâm sàng	1	1	0	
2	Dược động học lâm sàng	4	4	0	
3	Tương tác thuốc	4	4	0	
4	Chỉ số xét nghiệm lâm sàng	6	5	0	1
5	Phản ứng có hại của thuốc – Dị ứng thuốc	2	2	0	
6	Thông tin thuốc	2	2	0	
7	Sử dụng thuốc trên các đối tượng đặc biệt	6	6	0	
8	Nguyên tắc sử dụng Glucocorticoid	6	5	0	1
9	Nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh an toàn, hợp lý	6	6	0	
10	Nguyên tắc sử dụng vitamin an toàn, hợp lý	4	4	0	
11	Nguyên tắc sử dụng thuốc đường tiêu hóa và hô hấp	4	3	0	1
12	Thực tập lâm sàng tại Bệnh viện	90	0	88	2
	<b>Cộng</b>	<b>135</b>	<b>42</b>	<b>88</b>	<b>5</b>

# BÀI 1. ĐẠI CƯƠNG DƯỢC LÂM SÀNG

## MỤC TIÊU

### 1. Kiến thức

- 1.1. Nêu và phân tích được 4 tiêu chuẩn cần thiết trong lựa chọn thuốc an toàn, hợp lý
- 1.2. Phân tích được 4 kỹ năng mà Dược sĩ lâm sàng cần có để thực hiện được hướng dẫn điều trị tốt.

**2. Kỹ năng:** Hướng dẫn đúng việc sử dụng thuốc an toàn hợp lý cho bệnh nhân.

**3. Thái độ:** Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp

## NỘI DUNG

### 1. ĐỊNH NGHĨA

Dược lâm sàng là 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. VÀI NÉT VỀ SỰ RA ĐỜI VÀ PHÁT TRIỂN CỦA MÔN DƯỢC LÂM SÀNG

Dược lâm sàng là môn học rất trẻ so với các môn học truyền thống 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 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 các thầy thuốc kê đơn. Từ đó nảy sinh nhu cầu từ phía người kê đơn về sự có mặt bên cạnh họ các dược sĩ với nhiệm vụ tư vấn và hướng dẫn sử dụng thuốc, đó là các dược sĩ lâm sàng.

- Chủ quan:

Sự ra đời của nhiều thiết bị hiện đại cho phép xác định được nồng độ thuốc trong máu và các tổ chức trong cơ thể, giúp người dược sĩ có vai trò tích cực hơn đối với thầy



thuốc; tư vấn cho bác sĩ về nồng độ thuốc trong máu làm cơ sở cho việc hiệu chỉnh liều lượng theo từng cá thể người bệnh và lựa chọn thuốc phù hợp với trạng thái bệnh lý.

### **3. VÀI NÉT VỀ HOẠT ĐỘNG DƯỢC LÂM SÀNG TRÊN THẾ GIỚI VÀ Ở VIỆT NAM**

#### *TRÊN THẾ GIỚI*

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

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

Tại châu Âu, từ 1971 đến 1979, nhiều hội nghị chuyên ngành về dược lâm sàng được tổ chức và cũng trong khoảng thời gian này, Hội Dược lâm sàng châu Âu đã ra đời. Tại Pháp, năm 1984, môn dược lâm sàng được chính thức đưa vào chương trình đào tạo dược sĩ đại học

Tại châu Á, những nước chịu ảnh hưởng của Mỹ nhiều như Thái Lan, Philipin, Singapore,... Dược lâm sàng phát triển rất sớm và hiện nay đã có nhiều thành quả nhất định trong hệ thống điều trị.

#### *TẠI VIỆT NAM*

Dược lâm sàng du nhập vào Việt Nam năm 1990 từ chương trình sử dụng thuốc an toàn – hợp lý với sự tài trợ của tổ chức “Tầm nhìn thế giới Australia”.

Nhận thức được tầm quan trọng của môn học này, Trường Đại học Dược Hà Nội đã tiên phong trong việc đưa môn Dược lâm sàng vào đào tạo ở bậc đại học từ năm 1993. Bộ môn Dược lâm sàng được Bộ Y tế công nhận năm 1998 tại trường Đại học Dược Hà Nội. Theo quyết định của Vụ Điều trị - Bộ y tế, các tổ Dược lâm sàng được hình thành tại nhiều bệnh viện với sự kết hợp của Y và Dược. Môn học Dược lâm sàng cũng được đưa vào chương trình đào tạo của nhiều trường đại học, cao đẳng Dược trong cả nước.

### **4. NHỮNG NỘI DUNG PHẢI THỰC HIỆN ĐỂ ĐẠT ĐƯỢC MỤC TIÊU SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN – HỢP LÝ**

Sử dụng dược thuốc hợp lý là nhiệm vụ quan trọng của ngành y tế. Để đạt mục tiêu này, trách nhiệm trực tiếp thuộc về ba đối tượng: Người kê đơn (bác sĩ điều trị), dược sĩ lâm sàng và người sử dụng thuốc, trong đó dược sĩ lâm sàng đóng vai trò là cầu nối giữa bác sĩ – người đưa ra y lệnh và người sử dụng- người phải thực hiện y lệnh.

Để sử dụng thuốc hợp lý trước hết phải chọn thuốc hợp lý. Hợp lý là phải cân nhắc sao cho chỉ số Hiệu quả/ Rủi ro và Hiệu quả/ Chi phí đạt cao nhất.

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 ba vấn đề quan trọng 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 thuốc trong ngày ít, khả năng chi trả phù hợp với người bệnh).
- Có chỉ dẫn dùng thuốc đúng.

Muốn sử dụng thuốc hợp lý không chỉ cần đến các kiến thức liên quan đến thuốc và bệnh mà còn phải đưa các kiến thức này lên người bệnh, có nghĩa là phải hiểu rõ các đặc điểm của người bệnh như các bệnh mắc kèm (gan, thận, tim, phổi..) các bất thường về sinh lý (béo phì, có thai...), tuổi tác (trẻ em, người già...) đến các thói quen (nghiện rượu, thuốc lá, ăn kiêng...) và cả hoàn cảnh kinh tế. Như vậy trong quá trình điều trị phải tính đến người bệnh chứ không phải chỉ là bệnh đơn thuần.

Sau đây là một số nội dung cụ thể liên quan đến sử dụng thuốc an toàn - hợp lý

#### 4.1 Các tiêu chuẩn để lựa chọn thuốc an toàn - hợp lý

Bảng 1.1 Bốn tiêu chuẩn cần thiết để lựa chọn được thuốc hợp lý

STT	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

- Hiệu quả là khả năng khỏi bệnh tốt, tỷ lệ bệnh nhân được chữa khỏi cao
- An toàn là khả năng xuất hiện tác dụng không mong muốn thấp, nghĩa là tỷ lệ Hiệu quả/ Nguy cơ rủi ro cao.
- Tiện dụng hay dễ sử dụng bao gồm cách đưa thuốc, số lần dùng thuốc trong ngày... phù hợp, càng đơn giản càng tốt
- Kinh tế có thể tính theo chi phí tiền của loại thuốc đó cho 1 ngày điều trị hoặc cho cả liệu trình điều trị. Giá thuốc có thể chọn là thuốc sản xuất trong nước hoặc của ngoại nhập. Có những trường hợp người ta tính vào chi phí điều trị cả tiền của các xét nghiệm cận lâm sàng cần phải làm khi sử dụng thuốc.

Có nhiều tài liệu còn đưa thêm một tiêu chuẩn “Sẵn có” nghĩa là thuốc phải có ở cơ sở điều trị, như vậy là phải ưu tiên cho những thuốc nằm trong danh mục thuốc thiết yếu.

## **4.2 Các kỹ năng cần có của dược sĩ lâm sàng khi hướng dẫn điều trị**

Hướng dẫn điều trị là nhiệm vụ của dược sĩ lâm sàng. Để hướng dẫn điều trị tốt, người DSLS cần có các kỹ năng sau:

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

Như đã nêu ở 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.

Với những trường hợp điều trị ngắn ngày, sự tuân thủ của người bệnh dễ dàng hơn. Tuy nhiên trong trường hợp bệnh mạn tính hoặc kéo dài nhiều ngày thì vấn đề 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.

### **• Kỹ năng giao tiếp với bệnh nhân:**

Để thực hiện được kỹ năng này, dược sĩ lâm sàng phải tạo lập mối quan hệ gần gũi với bệnh nhân bởi vì 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.

### **• Kỹ năng thu thập thông tin:**

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

### **• Kỹ năng đánh giá thông tin:**

Đánh giá các thông tin liên quan đến việc dùng thuốc trong quá trình điều trị là một việc làm cần thiết trước khi đưa ra kết luận và biện pháp can thiệp.

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).

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 càng cao nên nhiều bệnh mắc kèm 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...).

Khi tìm được nguyên nhân, dược sĩ lâm sàng có thể giúp người bệnh thực hiện lại y lệnh để lập lại một lịch trình điều trị đúng.

- **Kỹ năng truyền đạt thông tin:**

Các thông tin phải truyền đạt có liên quan đến hướng dẫn dùng thuốc và theo dõi điều trị.

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

Ví dụ các thông tin liên quan đến giờ uống thuốc, cách uống thuốc là những thông tin thường gặp nhất. Với bệnh nhân mắc bệnh mạn tính như bệnh lao, bệnh tăng huyết áp... thông tin về độ dài liệu trình điều trị mà bệnh nhân phải thực hiện rất quan trọng. Những thông tin liên quan đến cách thức theo dõi tiến triển của bệnh tại nhà (thí dụ cách kiểm tra huyết áp), chu kì tái khám... là những thông tin phải truyền đạt và phải xác định chắc chắn bệnh nhân đã hiểu và tin tưởng thực hiện.

## **KẾT LUẬN**

Sử dụng thuốc hợp lý là mục tiêu đặt ra với cả ngành y tế, trong đó vai trò của người dược sĩ lâm sàng là rất quan trọng.

Lựa chọn được một thuốc hợp lý là việc làm đầu tiên; nhiệm vụ này không chỉ người kê đơn phải làm mà cả dược sĩ lâm sàng.

Lựa chọn thuốc hợp lý nhằm thiết lập được một phác đồ điều trị hợp lý cho bệnh nhân. Trong khâu này, nhiệm vụ hướng dẫn điều trị thuộc về DSLS.

Một phác đồ điều trị được thiết lập đúng là rất quan trọng nhưng nếu thực hiện không đúng (khoảng cách đưa thuốc, giờ uống thuốc, cách sử dụng các dạng bào chế) thì hiệu quả điều trị sẽ không thể đạt được. Như vậy, vai trò người DSLS xuyên suốt từ khâu đầu đến khâu cuối.

Những nội dung trên chính là nhiệm vụ mà người DSLS phải học hỏi và rèn luyện để góp phần thực hiện mục tiêu sử dụng thuốc an toàn – hợp lý.

## BÀI 2. DƯỢC ĐỘNG HỌC LÂM SÀNG

### MỤC TIÊU

#### 1. Kiến thức

1.1. Nêu được định nghĩa 4 thông số Dược động học: sinh khả dụng F, thể tích phân bố Vd, độ thanh thải Cl và thời gian bán thải T1/2

1.2. Trình bày ý nghĩa của hai thông số sinh khả dụng và thời gian bán thải trong điều trị

1.3. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến hai thông số sinh khả dụng và thời gian bán thải

**2. Kỹ năng:** Hướng dẫn đúng việc sử dụng thuốc an toàn hợp lý cho bệnh nhân

**3. Thái độ:** Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp

### NỘI DUNG

1. Giai đoạn hấp thu

2. Giai đoạn phân bố

3. Giai đoạn chuyển hóa

4. Giai đoạn thải trừ

Ý nghĩa các thông số dược động trong ứng dụng điều trị

DƯỢC LÝ HỌC (Pharmacology) là khoa học nghiên cứu sự tương tác giữa THUỐC và CƠ THỂ, trong đó có hai lĩnh vực quan trọng:

DƯỢC ĐỘNG HỌC (Pharmacokinetics): nghiên cứu ảnh hưởng của cơ thể đối với thuốc (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, bài tiết thuốc tùy thuộc vào cơ thể).

DƯỢC LỰC HỌC (Pharmacodynamics): nghiên cứu tác dụng của thuốc đối với cơ thể (tính chất, cường độ, thời gian).

Riêng DƯỢC ĐỘNG HỌC được định nghĩa là “Khoa học nghiên cứu số phận của thuốc khi thuốc được đưa vào cơ thể sẽ được hấp thu, phân bố, chuyển hóa và đào thải như thế nào để cho tác dụng điều trị, phòng bệnh, chẩn đoán”.

Như vậy, dược động học lâm sàng là môn học tính toán các thông số trong mỗi giai đoạn tuần hoàn của thuốc trong cơ thể và tìm ra mối liên hệ của các thông số này với đáp ứng dược lý của thuốc.

Dược động học lâm sàng có vai trò rất quan trọng trong việc cá thể hóa quá trình điều trị ở từng bệnh nhân, khâu mấu chốt trong việc thực hiện sử dụng thuốc hợp lý- an toàn.

Nhiệm vụ cơ bản của dược động học lâm sàng là giám sát điều trị dựa trên nồng độ thuốc trong máu (huyết tương, huyết thanh), hiệu chỉnh liều và khoảng cách đưa thuốc cho phù hợp với từng cá thể.

Các quá trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể được phản ánh thông qua những thông số dược động học liên quan đến mỗi giai đoạn tuần hoàn của thuốc:

Khả năng thâm nhập của thuốc vào vòng tuần hoàn chung, thể hiện qua thông số sinh khả dụng (SKD, F%).

Khả năng phân bố của thuốc đến các cơ quan và tổ chức của cơ thể, thể hiện qua thể tích phân bố (Vd)

Khả năng chuyển hóa và bài xuất thuốc của cơ thể, thể hiện qua hệ số thanh thải (Clearance = Cl) và thời gian bán thải (hay nửa đời thải trừ,  $t_{1/2}$ ).

## **1. SỰ HẤP THU THUỐC VÀ SINH KHẢ DỤNG F**

Sự hấp thu thuốc là phương thức hoặc toàn bộ các hiện tượng giúp một thuốc từ bên ngoài hoặc từ một vùng nào đó trong cơ thể vào trong hệ tuần hoàn máu. Tức là, cách giúp thuốc đi vào trong máu.

Cơ thể được xem như hệ thống gồm hàng triệu khoang ngăn cách bởi các màng sinh học và thuốc muốn đến nơi tác dụng phải thấm qua các màng sinh học đó. Thuốc đi vào màng theo các cơ chế sau:

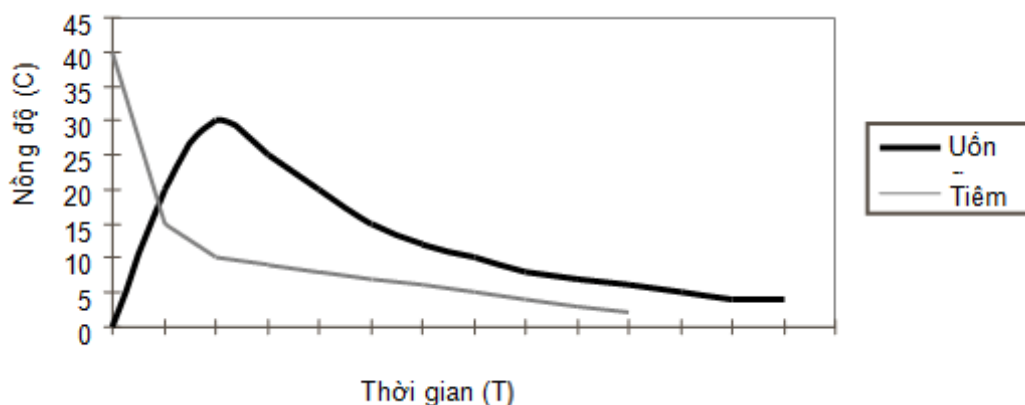
**Khuếch tán:** gồm hai loại, khuếch tán thụ động và khuếch tán bằng chất mang, không cần năng lượng.

**Chuyển vận chủ động:** cần năng lượng

Sự hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa tùy thuộc vào dược chất (tính chất lý hóa), dạng bào chế (rắn hay lỏng) của thuốc nhưng còn tùy thuộc nhiều yếu tố khác như: sự làm trống dạ dày; ảnh hưởng khi thuốc đi qua gan lần đầu (first-pass effect: thuốc sau khi hấp thu vào máu sẽ qua gan và chịu sự chuyển hóa để sự biến đổi sinh học); tương tác thuốc- thức ăn, thuốc – thuốc; bệnh lý đường tiêu hóa...

**NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG HUYẾT TƯƠNG (Cp):** là lượng thuốc sau khi hấp thu vào hệ tuần hoàn chứa trong một đơn vị huyết tương (mcg/ml,  $\mu\text{mol/L}$ ). Sau khi dùng thuốc, định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian và vẽ đường biểu diễn, ta sẽ có đồ thị biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương. Cp là đại lượng rất quan trọng trong DDH vì lý thuyết cơ bản của DDH dựa trên mối liên quan giữa tác dụng dược lý của thuốc (tác dụng điều trị) với nồng độ thuốc tại nơi trong cơ thể thuốc cho tác dụng mà cụ thể và tổng quát là Cp.

**DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC: area under the curve):** phản ánh tổng lượng thuốc được hấp thu vào máu sau thời gian t (đơn vị của AUC là  $\mu\text{g.hr/ml}$ ).



Để có AUC, người dùng thuốc sẽ được lấy máu để đo nồng độ thuốc có trong máu nhiều lần theo những khoảng thời gian kế tiếp nhau để vẽ được đường cong gọi là đồ thị biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian và sau đó tính diện tích dưới đường cong.

Nếu tạm chấp nhận lượng thuốc vào máu ở dạng còn hoạt tính cho tác dụng dược lý thì trị số AUC cho phép đánh giá được chất lượng của dạng bào chế giúp thuốc hấp thu tốt cỡ nào.

**SINH KHẢ DỤNG (Bioavailability, F):** là phần thuốc (tỷ lệ phần thuốc được hấp thu so với liều đã dùng), được hấp thu vào trong máu còn nguyên vẹn để cho tác dụng. Đây là thông số đánh giá sự hấp thu thuốc từ một dạng thuốc, đặc biệt là dạng thuốc uống.

**SINH KHẢ DỤNG TUYỆT ĐỐI:** so sánh nồng độ thuốc đạt được trong máu của dạng thuốc uống với dạng tiêm tĩnh mạch theo công thức sau:

$$F \text{ tuyệt đối} = \frac{AUC (PO)}{AUC (IV)} \times \frac{D (IV)}{D (PO)} \times 100$$

Nếu thuốc được đưa qua đường tĩnh mạch (IV) thì  $F=1$ .

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

### SINH KHẢ DỤNG TƯƠNG ĐỐI

Sinh khả dụng tương đối là tỷ lệ so sánh giữa hai giá trị sinh khả dụng của hai chế phẩm có cùng hoạt chất, cùng hàm lượng, cùng dạng bào chế nhưng của hai hãng sản xuất khác nhau

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

Thực chất khi so sánh, người ta sử dụng hai chế phẩm ở cùng một mức liều, do đó:

$$F\% \text{ tương đối} = \frac{AUC \text{ của hãng A}}{AUC \text{ của hãng B}} \times 100$$



## Ý NGHĨA CỦA SINH KHẢ DỤNG

Sinh khả dụng tuyệt đối thường được công bố với các loại thuốc viên dùng theo đường uống. Những loại thuốc có SKD > 50% được coi là tốt khi dùng theo đường uống. Nếu SKD > 80% thì có thể coi khả năng hấp thu của đường uống tương đương với đường tiêm và những trường hợp này chỉ tiêm trong trường hợp không thể uống được.

Người ta hay dùng SKD tương đối để đánh giá chế phẩm mới hoặc chế phẩm xin đăng ký lưu hành với một chế phẩm có uy tín trên thị trường. Nếu tỷ lệ này từ 80 -125% thì có thể coi hai chế phẩm thuốc tương đương nhau và có thể thay thế nhau trong điều trị. Lưu ý là tương đương điều trị trong nhiều trường hợp còn phải xem xét đến cả  $T_{max}$  và  $C_{max}$ , đặc biệt thuốc có phạm vi điều trị hẹp.

**TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC:** là khái niệm cho biết hai thuốc cùng một dạng bào chế chứa cùng dược chất nhưng được sản xuất ở hai nơi khác nhau tạo mức độ đáp ứng sinh học như nhau.

Hai chế phẩm gọi là tương đương sinh học với nhau khi hai thuốc này sau khi uống cho nồng độ thuốc đạt được trong máu hoàn toàn giống nhau. Muốn vậy, hai chế phẩm phải đạt:

Tương đương bào chế, tức là cùng dạng bào chế, cùng đường sử dụng, cùng loại và hàm lượng dược chất, ví dụ cùng là viên nén diazepam 5mg.

AUC giống nhau (nằm trong khoảng 80%- 125% được chấp nhận)

$C_{max}$ ,  $t_{max}$  giống nhau (nằm trong khoảng 80%- 125% được chấp nhận)

Thuốc gốc (generic) như diclofenac bào chế ở dạng thuốc tác dụng kéo dài cần thử tương đương sinh học so sánh với thuốc biệt dược đầu tiên như Voltarène được dùng làm thuốc chuẩn.

Hai chế phẩm cùng tương đương sinh học sẽ cho hiệu quả trị liệu tương đương.

Nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu tức ảnh hưởng đến F như: tính chất lý hóa của dược chất, dạng bào chế, thức ăn, trạng thái sinh lý (nhu động dạ dày – ruột), bệnh lý (rối loạn hấp thu).

## NHỮNG YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SINH KHẢ DỤNG

**Tương tác thuốc:** Tương tác của thuốc – thuốc, thuốc – thức ăn, thuốc – đồ uống, có thể làm thay đổi sinh khả dụng của các thuốc dùng theo đường uống nếu dùng đồng thời.

**Ảnh hưởng của lứa tuổi:** Các lứa tuổi ở hai cực:

trẻ nhỏ và người già, do các đặc điểm biến đổi của dược động học so với người trưởng thành nên cũng có những khác biệt về sinh khả dụng của một số thuốc khi sử dụng cho các đối tượng này

- **Ảnh hưởng của chức năng gan:** Sự suy giảm chức năng gan làm giảm khả năng chuyển hóa thuốc ở vòng tuần hoàn đầu, do đó có thể làm tăng SKD của những thuốc chuyển hóa mạnh qua gan.

## 2. SỰ PHÂN BỐ VÀ THỂ TÍCH PHÂN BỐ Vd

**SỰ PHÂN BỐ:** Sau khi hấp thu vào máu, thuốc sẽ phân bố đi khắp các cơ quan nhờ sự sai biệt nồng độ thuốc giữa máu và các mô.

- Có 3 cách phân bố thuốc:
- + Chỉ ở huyết tương
  - + Trong huyết tương và gian bào
  - + Trong huyết tương, gian bào và bên trong tế bào

**THỂ TÍCH PHÂN BỐ :** là thể tích biểu kiến trong cơ thể chứa thuốc.

Gọi là biểu kiến (giá trị tương đương) vì toàn bộ nước ở người 70 kg = 42 lít nhưng Vd của digoxin = 645 lít quá lớn, rõ ràng là thể tích biểu kiến.

Công thức tính Vd:  $Vd = \frac{P}{Cp}$  P: tổng lượng thuốc đưa vào cơ thể (liều dùng)

Cp: nồng độ thuốc/ huyết tương

Vd < Vplasma (4-5 lít): thuốc chỉ phân bố trong huyết tương

Vd > Vplasma : thuốc phân bố trong huyết tương và các cơ quan (cơ, mỡ, xương...)

Ý nghĩa của Vd:

- Vd thường được tính sẵn và được sử dụng cho đối tượng bình thường không có bệnh gan thận.
- Tính lượng thuốc đang có trong cơ thể
- Tính liều ban đầu, liều bổ sung
- Dựa vào Vd để chọn thuốc hoặc phân bố nhiều trong huyết tương (điều trị nhiễm trùng huyết) hoặc phân bố nhiều ở mô (trị nhiễm trùng xương)

**2. CHUYỂN HÓA:** là phản ứng biến đổi cấu trúc hóa học của thuốc (thường để cho dễ tan dễ bài tiết qua nước tiểu) do đó có thể làm thay đổi hoạt tính của thuốc để loại trừ thuốc ra khỏi cơ thể.

## 3. SỰ THẢI TRỪ THUỐC VÀ ĐỘ THANH THẢI Cl, THỜI GIAN BÁN THẢI T<sub>1/2</sub>

### 3.1. ĐỘ THANH THẢI CỦA THUỐC (CLEARANCE - CL)

## 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.

Có 2 cách tính độ thanh thải:

### 3.1.1. Tính từ liều lượng và diện tích dưới đường cong

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

Cũng như khi tính độ thanh thải creatinin (Cl<sub>cr</sub>), 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<sub>Thuốc</sub>:

$$Cl_{\text{Thuốc}} = \frac{C_u \times V_u}{C_p}$$

Ở đây:

- Cl<sub>Thuốc</sub>: là độ thanh lọc thuốc (mL/ph)
- C<sub>u</sub>: nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong nước tiểu (mg/mL)
- V<sub>u</sub>: thể tích nước tiểu trong 1 phút (mL/ph)
- C<sub>p</sub>: nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong huyết tương (mg/mL)  
(thường C<sub>p</sub> được đo ở trạng thái thuốc đạt cân bằng - C<sub>ss</sub>).

(C<sub>u</sub> x V<sub>u</sub>) chính là tốc độ bài xuất của thuốc, do đó công thức trên còn được viết dưới dạng:

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

Ở đây:

- U<sub>el</sub>: tốc độ bài xuất của thuốc qua gan và/hoặc thận (mg/ph)  
(el. = elimination - bài xuất)
- C<sub>p</sub>: nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/mL)

### 3.1.2. Tính độ thanh thải thuốc từ tốc độ thải trừ thuốc qua nước tiểu

**3.2. THỜI GIAN BÁN THẢI ( $T_{1/2}$ ):** là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi một nửa so với giá trị ban đầu

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{K}$$

K: hằng số tốc độ thải trừ được tính từ đồ thị bán logarit

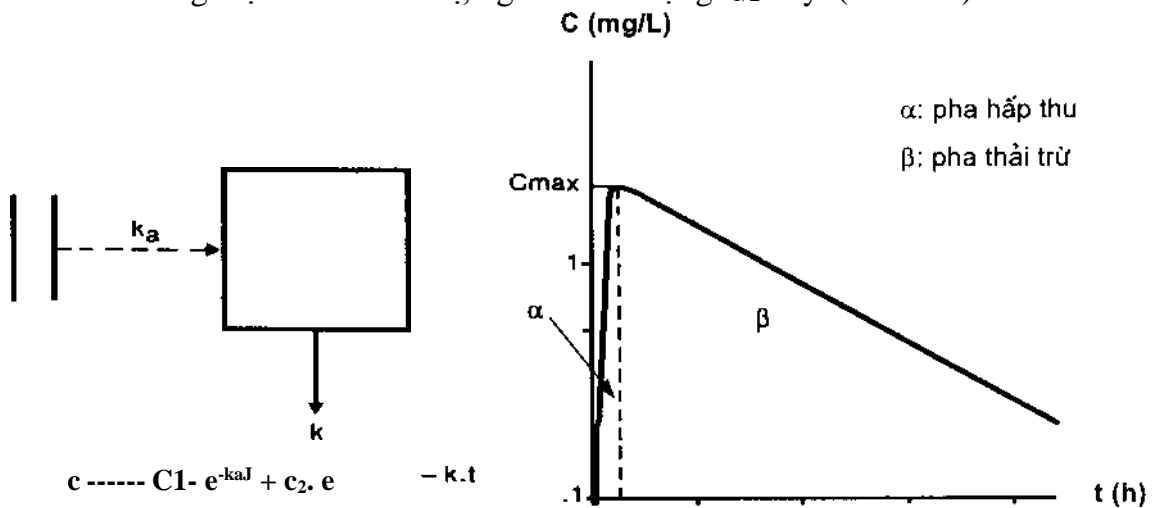
**Định nghĩa**

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

- $T_{1/2\alpha}$  hoặc  $t_{1/2}$  hấp thu là thời gian cần thiết để một nửa lượng thuốc đã uống vào được vòng tuần hoàn.
- Nếu thuốc được đưa qua đường tĩnh mạch hoặc đường tiêm bắp thì pha này không có hoặc không đáng kể, như vậy không có  $t_{1/2\alpha}$ .
- $T_{1/2\beta}$  hay  $t_{1/2}$  bài xuất là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa.

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

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



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

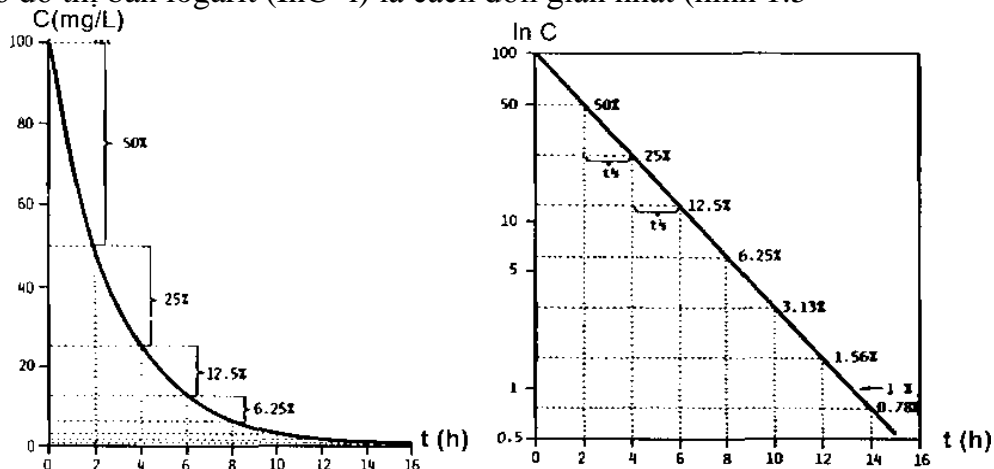
**Cách tính thời gian bán thải**

*Tính từ hằng số tốc độ thải trừ ( $K_{et}$ )*

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

*Tính trực tiếp từ đồ thị*

Dựa vào đồ thị bán logarit ( $\ln C - t$ ) là cách đơn giản nhất (hình 1.5



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

### Ý nghĩa của trị số $t_{1/2}$

#### *Liên quan giữa thời gian bán thải và lượng thuốc được thải trừ*

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

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

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

- Quy tắc  $7 \times t_{1/2}$ : Thuốc được coi là bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau  $7 \times t_{1/2}$  vì lúc này nồng độ thuốc trong máu chỉ còn chưa đầy 1% so với nồng độ ban đầu. Để thay thuốc, người ta phải chờ ít nhất là  $7 \times t_{1/2}$  để tránh hiện tượng tích lũy.
- Trị số  $t_{1/2}$  là một trong những yếu tố quyết định nhịp đưa thuốc. Những thuốc có  $t_{1/2}$  dài sẽ được đưa ít lần hơn những loại ngắn.
- Khi chức năng cơ quan bài xuất thuốc (gan, thận) bị suy giảm thì  $t_{1/2}$  bị kéo dài, có nghĩa là thuốc bị tích lũy lâu hơn trong cơ thể và nguy cơ ngộ độc lớn hơn

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

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

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 ( $C_1$ ).

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

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

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

#### NHỮNG YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN THỜI GIAN BÁN THẢI

- **Ảnh hưởng của tương tác thuốc:** Tương tác thuốc, đặc biệt là tương tác ở giai đoạn thải trừ có thể kéo dài hoặc rút ngắn  $t_{1/2}$  của những thuốc thải trừ phần lớn ở dạng còn hoạt tính qua thận

- **Ảnh hưởng của lứa tuổi:** Các lứa tuổi ở hai cực: Trẻ nhỏ và người già, do sự yếu kém hoặc suy giảm chức năng thận cũng làm thay đổi  $t_{1/2}$  của những thuốc thải trừ phần lớn ở dạng còn hoạt tính qua thận.

- **Ảnh hưởng của chức năng thận:** Sự suy giảm chức năng thận làm chậm bài xuất thuốc, do đó có thể kéo dài  $t_{1/2}$  của những thuốc thải trừ phần lớn ở dạng còn hoạt tính qua thận.

- **Ảnh hưởng của chức năng gan:** Sự suy giảm chức năng gan làm giảm quá trình chuyển hóa thuốc. do vậy những thuốc thải trừ phần lớn nhờ chuyển hóa thành dẫn chất không còn hoạt tính tại gan sẽ bị chậm bài xuất, tích lũy lâu hơn trong cơ thể, dẫn đến kéo dài  $t_{1/2}$ .

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

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

## **KẾT LUẬN**

Những kiến thức liên quan đến Dược động học lâm sàng có vai trò rất quan trọng trong sử dụng thuốc hợp lý – an toàn. Nắm vững được đặc điểm các đường dùng thuốc, các quy luật của tuần hoàn thuốc trong cơ thể sẽ giúp cho các dược sĩ hiểu được y lệnh của thầy thuốc và hướng dẫn bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn.

## BÀI 3. TƯƠNG TÁC THUỐC

### MỤC TIÊU:

#### Kiến thức:

- 1.1. Trình bày được cơ chế tương tác Dược lực học.
- 1.2. Trình bày được cơ chế tương tác thuốc ở giai đoạn hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ.
- 1.3. Nêu được các lợi ích của nước khi uống thuốc. Kể tên 4 loại nước cần tránh khi uống thuốc.
- 1.4. Nêu được 4 yếu tố quyết định thời điểm uống thuốc.

### MỞ ĐẦU

Trong điều trị, việc sử dụng đồng thời nhiều thuốc trên một bệnh nhân là có thể gặp phải do bệnh nhân tự ý mua thêm thuốc ngoài đơn của bác sĩ; cũng có thể do bác sĩ chủ ý kê. Mục đích sử dụng nhiều thuốc cùng một lúc là rất khác nhau:

- Có thể do bệnh nhân mắc một lúc nhiều bệnh.
- Có thể do bác sĩ muốn lợi dụng tác dụng hiệp đồng của các thuốc trong điều trị bệnh.
- Có thể do thầy thuốc muốn phối hợp thêm thuốc để giảm một tác dụng không mong muốn nào đó do thuốc chính gây ra.
- Có thể do muốn sử dụng thêm thuốc nhằm hỗ trợ sức khỏe (các vitamin hoặc thuốc bổ khác).

Điều đáng lưu ý trong trường hợp này là liệu có gặp phải những tác dụng bất lợi nào do phối hợp thuốc không?

*Tương tác thuốc là tác động qua lại giữa các thuốc xảy ra trong cơ thể khi dùng đồng thời dẫn đến thay đổi về tác dụng dược lý hoặc độc tính.*

Tỷ lệ tương tác thuốc tăng theo cấp số nhân so với số thuốc có trong đơn.

Như vậy, việc nắm vững kiến thức về tương tác thuốc sẽ giúp cho việc điều trị đạt kết quả tốt hơn với độ an toàn cao hơn.

Chuyên đề này nhằm mục đích cung cấp những kiến thức về cơ chế tương tác thuốc và hướng xử trí khi gặp tương tác. Các loại tương tác sẽ trình bày bao gồm tương tác dược lực học, tương tác dược động học của thuốc với thuốc, tương tác của thuốc với thức ăn, tương tác thuốc với đồ uống. Chúng tôi không trình bày tương tác thuốc với kết quả xét nghiệm sinh hóa (khả năng gây sai lệch kết quả xét nghiệm do dùng thuốc).



## 1. TƯƠNG TÁC DƯỢC LỰC HỌC

Tương tác loại này xảy ra khi các thuốc phối hợp có vị trí tác dụng trên cùng một thụ thể (receptor) hoặc khác thụ thể nhưng cùng mục đích tác dụng. Hậu quả của tương tác có thể là:

- **Lợi dụng nhằm tạo ra những hiệp đồng có lợi cho điều trị.**

Ví dụ:

- Để diệt vi khuẩn gây loét dạ dày – tá tràng *Helicobacter pylori*, việc phối hợp 2 kháng sinh (ví dụ amoxicilin và clarithromycin) với một thuốc giảm tiết acid dịch vị (ví dụ: omeprazol) sẽ đem lại tỉ lệ thành công cao hơn nhiều so với chỉ dùng một kháng sinh hoặc chỉ dùng thuốc giảm tiết đơn độc.

- Để điều trị lao thường phải phối hợp 2, 3, 4 hoặc thậm chí 5 thuốc nhằm tăng cường hiệu quả và giảm khả năng kháng thuốc của vi khuẩn lao.

- **Lợi dụng tác dụng đối lập nhằm giải độc thuốc**

Ví dụ:

- Naloxon là chất đối kháng với morphin do tranh chấp với thụ thể morphin, được dùng để giải độc morphin.

- Atropin được dùng giải độc physostigmin do tranh chấp thụ thể M.

- **Phối hợp tạo tác dụng đối kháng làm giảm tác dụng dược lý hoặc tăng độc tính**

Ví dụ:

- Sử dụng đồng thời cloramphenicol với erythromycin, tạo ra sự cạnh tranh tại thụ thể 50S của ribosom vi khuẩn, hậu quả giảm tác dụng kháng khuẩn của kháng sinh.

- Dùng furosemid (Lasix) có thể gây giảm  $K^+$  trong máu, làm tăng độc tính của digoxin trên cơ tim.

Vì các tương tác dược lực học được học kỹ trong môn Dược lý nên chuyên đề này chỉ nhắc lại một số nét cơ bản. Các kiến thức về phần này xin xem lại trong phần “Dược lý đại cương”.

## 2. TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của thuốc là quá trình hấp thu (A), phân bố (D), chuyển hóa (M), thải trừ (E), nghĩa là số phận của thuốc từ khi vào cơ thể cho đến khi bị loại trừ ra khỏi cơ thể. Các kiểu phối hợp thuốc làm thay đổi quá trình này gọi là

các tương tác dược động học. Hậu quả tương tác dược động học thường dẫn đến thay đổi nồng độ thuốc trong máu.

## **2.1. Tương tác ảnh hưởng đến hấp thu thuốc**

### **• Tương tác do thay đổi pH của dịch vị**

Dịch vị có pH từ 1 – 2. Sự thay đổi pH từ dạ dày do một thuốc gây ra sẽ ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc dùng đồng thời.

Những thuốc làm thay đổi pH dịch vị theo kiểu làm tăng pH là các thuốc điều trị loét dạ dày – tá tràng như các antacid (Maalox, Phosphalugel...) hoặc các thuốc giảm tiết HCl (omeprazol...). Khi pH dạ dày tăng, một số thuốc như ketoconazol sẽ hấp thu kém hơn.

Thuốc làm pH dịch vị giữ mức độ acid lâu hơn là vitamin C. Khi dịch vị giữ mức độ lâu hơn sẽ ảnh hưởng các thuốc kém bền trong môi trường acid (ampicilin, cephalixin, erythromycin...) làm tăng phân hủy các thuốc này và gây giảm sinh khả dụng.

### **• Tương tác do tạo phức khó hấp thu**

Điều này hay xảy ra khi ta sử dụng các thuốc có chứa các ion kim loại hóa trị cao như  $Al^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  ... 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 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.

### **• Tương tác do cản trở bề mặt hấp thu**

Các thuốc bao niêm mạc như Smecta, Sucralfat...ngăn cản sự vận chuyển nhiều thuốc qua niêm mạc ống tiêu hóa và làm giảm nồng độ thuốc phối hợp.

Để tránh xảy ra tương tác dẫn đến giảm nồng độ thuốc với các trường hợp trên, phải uống các thuốc cách nhau tối thiểu 2 giờ.

### **• Tương tác do thay đổi thời gian tiếp xúc giữa thuốc với niêm mạc do tác dụng trên nhu động của ruột.**

Các chất kháng cholinergic, các chất kháng histamin có tính kháng cholinergic, các chất phong bế hạch, các chất từ thuốc phiện, acid acetylsalicylic làm chậm sự tháo sạch các chất qua dạ dày.

## **2.2. Tương tác ảnh hưởng đến phân bố thuốc**

**Trong giai đoạn dược động học** có nguy cơ tương tác một khi thuốc đã được hấp thu vào máu. Nhưng có nhiều thuốc liên kết với protein huyết tương, đặc biệt với albumin. Sự gắn thuốc vào protein là một quá trình cân bằng thuận nghịch, tương tự một enzym với một cơ chất, trừ khi phức hợp không phân huỷ để tạo ra một chất mới.

Phần thuốc liên kết có vai trò như một kho dự trữ để thay mới phần thuốc tự do; nhưng cần ghi nhớ là phần liên kết đó không được phân bố trong cơ thể, không bị chuyển hoá và thải trừ.

Sự cạnh tranh gắn kết chỉ thấy rõ đối với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp; với các thuốc này, sự giải phóng một phần thuốc gắn với protein huyết tương có thể được phát hiện qua các hiện tượng độc hoặc quá liều (nguy cơ xuất huyết với những thuốc chống đông máu, nguy cơ hạ đường huyết với những sulfamid chống đái tháo đường dùng đường uống).

Những hậu quả tức thì của sự giải phóng một phần thuốc hoạt động và sự gắn một thuốc khác vào protein huyết tương, đáp ứng những điều kiện nói trên, có thể như sau:

- Tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh phần hoạt động của thuốc bị đẩy ra.
- Tăng thải trừ thuốc bị đẩy ra do lọc qua cầu thận.
- Tăng tác dụng dược lý của thuốc tại các thụ thể nhạy cảm

### **2.3. Tương tác ảnh hưởng đến sự chuyển hóa thuốc**

Khi một thuốc được hấp thu có thể được thải trừ nguyên vẹn không bị biến đổi, hoặc bị những biến đổi sinh học trước khi bị thải trừ (các chất chuyển hoá tạo thành có thể có hoạt tính hoặc không có hoạt tính), cuối cùng có thể liên hợp với chất khác mà không bị biến đổi trước khi bị thải trừ.

#### ***Những đặc tính của một thuốc cảm ứng enzym***

Sự cảm ứng enzym tế bào gan là một quá trình không đặc hiệu. Quá trình này đòi hỏi một thời gian để hình thành, thời gian này thay đổi tùy theo chất cảm ứng, *từ vài ngày đến vài tuần lễ, và tác dụng cảm ứng còn kéo dài một thời gian sau khi ngừng dùng chất cảm ứng*. Các chất cảm ứng enzym thường là những thuốc tan trong mỡ, có nửa đời trong huyết tương dài, và sự thải trừ tương đối chậm. Chúng thường liên kết mạnh với protein, và tập trung nhiều ở gan.

Hậu quả của sự cảm ứng enzym thường thể hiện qua giảm tác dụng điều trị hoặc giảm độc tính của thuốc được cảm ứng, trừ trường hợp là nếu kết quả của cảm ứng enzym lại dẫn đến các chất chuyển hoá có hoạt tính cao hơn hoặc độc hơn.

Ví dụ trường hợp điều trị động kinh bằng phenobarbital phối hợp với diphenylhydantoin, chất sau sẽ bị chuyển hoá nhanh hơn bình thường, kéo theo là nồng độ của nó trong huyết tương sẽ thấp hơn, do đó có nguy cơ không hiệu quả. Cần thiết phải hiệu chỉnh

lại liều lượng. Một bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng vitamin K và dùng đều đặn các barbituric, khi ngừng dùng barbituric phải giảm liều các thuốc kháng vitamin K (loại bỏ cảm ứng enzym) vài ngày sau đó.

Cuối cùng trong y văn đã mô tả nhiều ca có thai ở phụ nữ đang dùng viên thuốc tránh thai (nhất là với loại liều thấp) và dùng thường xuyên phenobarbital (phụ nữ động kinh hoặc mất ngủ) hay rifampicin (điều trị lao) - Sự cảm ứng enzym gây ra bởi các thuốc trên làm tăng dị hoá các steroid tránh thai, nên không đạt được một nồng độ đủ để ức chế quá trình rụng trứng.

Ví dụ về các tác dụng có lợi của sự cảm ứng enzym:

Điều trị vàng da do bilirubin không liên hợp bằng phenobarbital (kích thích glycuronyl-transferase, enzym đảm nhiệm liên hợp bilirubin).

Điều trị một số hội chứng thể hiện ở sự tăng tiết hormon bằng các chất cảm ứng enzym như: diphenylhydantoin, phenobarbital và OP'DDD (chất chuyển hoá của DDT) đã được dùng trong điều trị hội chứng Cushing thượng thận và trong trạng thái tăng vitamin D.

Điều trị nhiễm độc digital (digitoxin) bằng spironolacton. Thuốc này tác dụng thông qua cảm ứng enzym, chứ không qua thay đổi nồng độ kali trong máu.

Những chất cảm ứng enzym chính: Barbituric (đặc biệt là phenobarbital) glutetimid, thuốc chống co giật (diphenylhydantoin), kháng sinh (rifampicin), steroid (spironolacton, thuốc tăng đồng hoá), ethanol, hydrocacbon thơm đa vòng (đặc biệt benzo (a) pyren, methyl-3-cholanthren), thuốc diệt côn trùng có clo (DDT).

### ***Sự ức chế enzym***

Cơ chế này cũng phức tạp không kém cơ chế cảm ứng. Sự ức chế có thể không chọn lọc, do hiện tượng độc với gan (Ví dụ carbon tetrachlorid) hoặc do giảm tổng hợp enzym gan.

Những ức chế hay gặp nhất thường xảy ra ở các monooxygenase và đặc biệt ở một số cytochrom P<sub>450</sub> (Ví dụ IMAO)

Sự ức chế có thể cạnh tranh, không cạnh tranh, thậm chí hỗn hợp. Trên thực tế tất cả còn cần tìm hiểu tiếp. Vấn đề càng trở nên phức tạp khi người ta biết là một số sản phẩm của chuyển hoá, đặc biệt các chất chuyển hoá hydroxyl hoá, có tác dụng ức chế biến đổi sinh học của chất mẹ hoặc một số cơ chất khác. Như vậy, sự ức chế enzym dẫn đến tăng cường tác dụng của thuốc bị ức chế, thể hiện ở tăng nửa đời của thuốc trong huyết tương, và (hoặc) tăng độc tính.

Cimetidin là một chất ức chế đáng quan tâm, thuốc này làm tăng thời gian tác dụng của diazepam do kéo dài nửa đời và giảm độ thanh thải. Cimetidin ức chế hoạt tính của microsom, hoạt tính này chi phối các phản ứng khử alkyl và hydroxyl hoá các benzodiazepin như diazepam, chlordiazepoxid, di-kali chlorazepat, prazepam và

medazepam. Trái lại, các benzodiazepin khác như oxazepam hay lorazepam do liên hợp với acid glycuronic (hiện tượng này không chịu sự kiểm soát của microsom gan) nên hoạt tính của chúng không bị thay đổi khi dùng đồng thời với cimetidin. Cũng như vậy, cimetidin làm tăng nồng độ của phenylhydantoin, theophylin, carbamazepin trong huyết tương. **Do các thuốc này có phạm vi điều trị hẹp nên cần theo dõi cẩn thận những phối hợp này, hoặc nên tránh.**

### **Cần ghi nhớ:**

- Sự ức chế enzym là một hiện tượng xảy ra sớm hơn nhiều so với sự cảm ứng enzym.
- Sự ức chế enzym có thể xảy ra không chỉ ở tế bào gan, mà còn cả ở ruột.
- Cùng một thuốc có thể có tác dụng cảm ứng hoặc ức chế enzym tùy theo liều lượng dùng và thời gian điều trị (ví dụ rượu)
- Sự ức chế enzym có thể đặc hiệu.

Chất neostigmin ức chế các cholinesterase huyết tương, nên cho phép loại bỏ tác dụng của các cura không khử cực. Những chất ức chế monoamin - oxydase (IMAO) tương tác với nhiều chất như các chất giống thần kinh giao cảm, các thuốc giảm đau kiểu morphin, các barbituric. Các thuốc giảm đau kiểu morphin làm tuỷ thượng thận giải phóng catecholamin vào tuần hoàn. Như vậy nguy cơ cơn tăng huyết áp tăng lên, vì catecholamin trong tuần hoàn không bị enzym MAO phá huỷ sẽ tác động trên những thụ thể alpha không bị kích thích (phong bế bởi các IMAO).

**Một số chất ức chế chuyển hoá thuốc:** Rượu, ở liều rất cao hay ở liều thấp hơn nhưng dùng dài ngày có tác dụng như chất cảm ứng enzym. Cloramphenicol, các estrogen, các chất estro - progestogen dùng đường uống, diltiazem, disulfiram, cimetidin (và ở mức độ thấp hơn là ranitidin) valproat, erythromycin, T.A.O, isoniazid, verapamil, các thuốc kháng nấm azol.

### **2.4. Tương tác do cạnh tranh ở khâu thải trừ thuốc (thải trừ qua thận và mật)**

Lượng thuốc thấy trong nước tiểu tùy thuộc vào cường độ của ba cơ chế thải trừ của thận: lọc qua cầu thận, bài tiết tích cực ở ống thận và tái hấp thu thụ động ở ống thận.

- Sự lọc qua cầu thận: Chỉ có phần thuốc tự do là được lọc qua cầu thận; Hơn nữa, tất cả các thuốc có khả năng làm tăng lưu lượng máu qua cầu thận đều làm cho sự thải trừ các chất khác được dễ dàng hơn.
- Sự bài tiết tích cực ở ống thận: ở ống lượn gần, một số thuốc chuyển từ máu vào nước tiểu ngược với gradien nồng độ. Sự chuyển đó thực hiện được là nhờ một cơ chế tích cực có tiêu thụ năng lượng. Quá trình bài tiết này sử dụng những phân tử vận chuyển nằm trong màng tế bào ống thận.

Người ta phân biệt hai hệ vận chuyển qua màng: Một hệ chịu trách nhiệm thải trừ các thuốc acid, hệ thứ hai thải trừ các thuốc base.

Khi có mặt hai thuốc cùng nhóm, chúng có thể cạnh tranh nhau ở vị trí vận chuyển, thể hiện là sự đào thải chúng bị chậm lại. Hiện tượng này có lợi là duy trì nồng độ thuốc cao trong huyết tương nhưng cũng có thể dẫn đến quá liều.

Như chất probenecid, một sulfamid bài acid uric niệu, trước kia đã được dùng do tác dụng ức chế thải trừ penicilin, có nhược điểm giữ lại nhiều thuốc có tính acid (ví dụ indometacin). Cũng như vậy, phối hợp dicoumarol với một sulfamid chống đái tháo đường (clorpropamid) làm giảm bài tiết tích cực chất này, đến mức có thể gây tai biến do hạ đường huyết nếu không chú ý giảm bớt liều lượng. Hiện tượng này cũng đã được phát hiện với các thuốc chống viêm như acid acetylsalicylic, indometacin, phenylbutazon, oxyphenylbutazon và những thuốc lợi tiểu thiazid.

### 3. TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI ĐỒ UỐNG

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

– 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 già 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 phải từ 100 - 200 ml. Không nên nuốt chửng thuốc không có nước. Ngoại lệ có một số loại thuốc chỉ cần một lượng nước nhỏ chừng 30 – 50 ml để chiêu thuốc. Thí 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 50 ml nước, đủ để đưa viên thuốc xuống ruột. Nếu

uống quá nhiều nước thuốc có thể bị chuyển quá nhanh trong lòng ruột và ra ngoài trước khi hấp thu hoàn toàn tại vị trí đã định.

- **Những loại đồ uống nên tránh:**

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.

- Không dùng sữa để uống thuốc vì bản chất của sữa là caseinat calci. Ion calci có thể tạo phức với nhiều loại thuốc, thí 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...

- Cà phê, chè: tannin trong chè có thể gây tủa nhiều loại thuốc có chứa sắt hoặc alkaloid. Cafein trong 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).

- Rượu (alcol): nhiều bệnh nhân bị 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:

- + *Rượu và các thuốc tác dụng lên thần kinh trung ương:*

- 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 ở rượu làm ảnh hưởng nhiều đến tác dụng điều trị của các nhóm thuốc chống trầm cảm, thuốc ngủ, thuốc chống động kinh.

- + *Rượu và thuốc giảm đau không steroid:* rượu làm tăng tác dụng phụ trên đường tiêu hóa như viêm, loét, chảy máu của các thuốc chống viêm không steroid (aspirin...).

- + *Rượu uống cùng với paracetamol:* làm tăng nguy cơ viêm gan.

- + *Rượu và thuốc kháng histamin:*

- Các loại kháng H1 có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, do đó khi uống cùng với rượu sẽ xuất hiện tác dụng ức chế quá mức ngay ở liều thấp.

- Các loại kháng H2 do tác dụng kìm hãm men ở microsom gan, làm chậm quá trình chuyển hóa rượu và tăng mức alcol trong máu, gây nhức đầu, buồn nôn...

+ Rượu và thuốc chống tăng huyết áp:

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

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

+ Rượu và thuốc chống đái tháo đường:

- Tác dụng hiệp đồng lên chuyển hóa hydratcarbon 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).

+ Rượu và thuốc kháng khuẩn: một số chất khi dùng với rượu sẽ gây phản ứng antabuse (sợ rượu) như các cephalosporin, isoniazid, metronidazol...

#### **4. ẢNH HƯỞNG CỦA THỨC ĂN ĐẾN THUỐC**

Trong chuyên đề này, chúng tôi chỉ đề cập đến ảnh hưởng của thuốc đối với quá trình hấp thu thuốc, làm cơ sở cho việc hướng dẫn cho giờ uống thuốc so với bữa ăn.

– Thức ăn làm thay đổi thời gian rỗng của dạ dày. Nếu uống 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 đến sinh khả dụng của nhiều thuốc.

Ví dụ:

- Các thuốc có độ tan kém (như propoxyphen) sẽ có lợi khi lưu tại 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 tại 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. Do đó nên uống các thuốc loại này trước bữa ăn chừng 30 phút đến 1 giờ hoặc 1 – 2 giờ sau khi ăn.

– Thức ăn làm cản trở sự di chuyển của thuốc trong lòng ruột, do đó nếu uống thuốc sau bữa ăn, thuốc sẽ bị khối thức ăn cản trở và di chuyển chậm trong ống tiêu hóa. Lợi dụng: các thuốc giải phóng chậm, thuốc cần tác dụng tại chỗ trong lòng ruột, nếu uống vào thời điểm sau khi ăn chừng 1 – 2 giờ là thích hợp.

– Thức ăn kích thích sự tiết mật, đặc biệt là thức ăn giàu chất béo. Điều này sẽ có lợi cho việc hấp thu các tan nhiều trong mỡ như griseofulvin; vitamin A, D, E, K...

– Thức ăn hoạt hóa hệ thống men 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 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 số thuốc bị thức ăn làm giảm hấp thu tức là tổng lượng thuốc vào máu nếu uống cùng với bữa ăn sẽ bị 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 dài hơn nếu uống xa bữa ăn (lúc đói), nhưng tổng lượng thuốc vào máu có thể không bị ảnh hưởng. Ví dụ: các sulfamid kháng khuẩn, amoxicilin, digoxin... trường hợp này có thể uống thuốc sau khi ăn để tránh tác dụng phụ do kích ứng đường tiêu hóa (nếu có).

+ 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 tác dụng 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.

## **5. HƯỚNG DẪN THỜI GIAN UỐNG THUỐC HỢP LÝ**

### **5.1. Những yếu tố quyết định thời điểm uống thuốc**

#### **• Mục đích dùng thuốc**

Ví dụ:

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

#### **• Dược lý thời khắc tức là ảnh hưởng của nhịp thời gian đối với tác dụng sinh học của thuốc**

Ví dụ: Các thuốc loại corticoid nên uống vào buổi sáng mỗi 6 – 8 giờ, vì đây là thời điểm nồng độ hydrocortisol 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.

#### **• Tương tác của thuốc - thức ăn**

Những thuốc bị thức ăn làm giảm hấp thu sẽ được uống xa bữa ăn (trước khi ăn từ 30 phút đến 1 giờ). Những thuốc không bị ảnh hưởng của thức ăn nên uống khi ăn để giảm tác dụng phụ trên ống tiêu hóa. Các thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu cũng có thể chọn thời điểm uống vào bữa ăn. Tuy nhiên, một số trường hợp tốc độ hấp thu nhanh quá có thể gây nhiều tác dụng phụ hoặc độc tính thì nên chọn uống xa bữa ăn.

#### **• Tương tác giữa các thuốc với nhau**

Những thuốc khi uống cùng nhau gây cản trở hấp thu lẫn nhau phải được chỉ định uống cách nhau ít nhất 2 giờ và lưu ý thuốc nào cần hấp thu phải được đưa trước.

Ví dụ: khi uống lincomycin cùng Smecta, phải uống lincomycin trước, 2 giờ sau mới uống Smecta, nếu làm ngược lại thì do khả năng gây cản trở bề mặt hấp thu của Smecta kéo dài nên 2 giờ sau vẫn không thể dùng lincomycin được.

### **5.2. Lựa chọn thời điểm để uống thuốc**

#### **• Uống vào bữa ăn**

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, diazepam...

Những thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu như các loại vitamin, muối khoáng, một số kháng sinh chống nấm (ketoconazol).

**• 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 bị giảm hấp thu do thức ăn, thí dụ lincomycin.

Các dạng viên bao tan trong ruột, thí dụ aspirin pH8.

Các thuốc kém bền trong môi trường acid dịch vị, thí dụ erythromycin, ampicilin.

**• Thuốc có thể uống vào thời điểm tùy ý**

Thuộc nhóm này là các thuốc không bị giảm hấp thu do thức ăn hoặc có thể bị thức ăn làm chậm hấp thu. Với những thuốc này 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.

**5.3. Hướng dẫn thời gian uống thuốc (với một số thuốc thông dụng)**

**Bảng 3.1.** Hướng dẫn thời gian uống thuốc

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	x				+	
Ampicilin	X				+	
Oxacilin	X					
Penicilin V-K	X				+	
Pivmecilinam			x	Sữa, alcol		
Amoxicilin A. Clavulanic			x	Sữa		
Cefalor	x					
Cefalexin	x			Sữa, alcol		

Cefadroxil		x				
Cefradin	x			Alcol		
Tất cả tetracyclin thế hệ 1	X			Sữa		Khoảng cách 2 – 3 giờ giữa thuốc và thức ăn có sữa
Doxycylin		X		Sữa		Không uống thuốc ở tư thế nằm
Minocyclin		X		Sữa		
Erythromycin ethylsuccinat			x	Nước quả	+	Kích ứng đường tiêu hóa
Erythromycin propionat	x			Nước quả	+	nt
Josamycin	x					nt
Spiramycin			x			nt
Clindamycin			x	Nước soda		Không uống thuốc ở tư thế nằm
Lincomycin	X			Nước soda		Không uống thuốc ở tư thế nằm
Cloramphenicol			x	alcol		
Co-trimoxazol		x				
Acid nalidixic		x				Không uống về đêm vì gây ngủ
Acid oxolinic		x				nt
Acid pipemidic		x				nt
Peflacin		x				nt
Rosoxacin	x					Uống trước khi đi ngủ để giảm tác dụng phụ
Ethambutol	x					Tất cả thuốc chống lao uống cùng một lúc vào buổi sáng lúc đói
Isoniazid	X			Alcol	Tránh thức ăn có tyramin	
Rifampicin	X					
Amphotericin B	X					
Griseofulvin		X		Alcol		Thức ăn mỡ làm dễ hấp thu
Ketoconazol		x		Alcol	Nhiều nước quả	nt
Metronidazol		x		Alcol		

cloroquin						
Chống đông máu AVK		Vào một giờ cố định		Alcol		Tránh thức ăn giàu vitamin K
Hydralazin		X		Alcol		
Prazosin			x	Alcol		
Captopril	x			Alcol		
Enalapril			x	Alcol		
Ramipril			x	Alcol		
Atenolol	x			Alcol		
Bisoprolol			x	Alcol		Buổi sáng
Celiprolol	x			Alcol		Trước bữa điễm tâm
Labetalol		x		Alcol		Sau khi ăn
Nadolol				Alcol		
Propranolol		x		Alcol		Dạng LP uống vào buổi sáng
Sotalol	x			Alcol		
Oxpenolol	x			Alcol		
Acebutol			x	Alcol		
Hydrocloro thiazid	x					Tác dụng tốt vào buổi sáng
Furosemid			x			nt
Amilorid	X					nt
Carmabazepin		X		Alcol	Không được uống nhiều nước	Luôn uống một giờ nhất định so với bữa ăn
Phenytoin		X		Alcol		
Valproat Natri	X			Soda		
Lithi			x	Alcol	Giữ chế độ muối Na hằng định	nt
L-Dopa		x		Alcol		
D/C sulfunulure	x			Alcol, nước ngọt		
D/C biguanid		X		Alcol, nước ngọt		
Corticoid			x	Nước ngọt		Uống vào buổi sáng (phần lớn)
L-thyroxin	x					

Antacids	X			Alcol		Uống 1 giờ 30 phút sau ăn hoặc lúc đau
Kháng H2	x			cafe		Có thể uống một liều duy nhất lúc ngủ
Sucralfat	X					Uống 1 giờ trước bữa ăn
Aspirin		X		Alcol		Tác dụng giao động theo thời điểm uống
Paracetamol	x			Alcol, nước quả		
Propoxyphen		x		Alcol		
Theophylin	x	x		Sữa		Tác dụng tốt vào buổi sáng
Theophylin LP	x					Như trên nhưng thường uống đêm để bảo vệ giấc ngủ
Thuốc chống ung thư	x					Không nhai hoặc phá vỡ viên
Vitamin + muối khoáng		X				

### Ghi chú:

X: bắt buộc tuân thủ; x: có thể thay đổi thời điểm uống

### KẾT LUẬN

Tương tác thuốc có ý nghĩa quan trọng trong điều trị. Những tương tác có lợi được sử dụng rất nhiều nhằm làm tăng hiệu quả hoặc để làm giảm tác dụng phụ. Ở góc độ dược lâm sàng, những thông tin trên giúp cho người dược sĩ nắm được các tương tác bất lợi để có thể bảo đảm an toàn cho người sử dụng. Mối quan hệ của thuốc – thức ăn, thuốc với đồ uống cũng là những kiến thức cơ bản để hướng dẫn cho người bệnh cách uống thuốc đúng vì việc uống thuốc tùy tiện không đúng nguyên tắc sẽ dẫn đến những hậu quả khó lường, không chỉ gây lãng phí thuốc mà còn có thể gây ngộ độc.

# BÀI 4. CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG

## MỤC TIÊU

### 1. Kiến thức

1.1. Trình bày được đặc điểm và ý nghĩa của các xét nghiệm sinh hóa máu:

Creatinin, ure, acid uric, glucose, bilirubin, các enzym (ASAT, ALAT, CK).

1.2. Trình bày được đặt điểm và ý nghĩa của các xét nghiệm huyết học: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

**2. Kỹ năng:** Hướng dẫn đúng việc sử dụng thuốc an toàn hợp lý cho bệnh nhân

**3. Thái độ:** Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp

## NỘI DUNG

1. Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu và ý nghĩa trong điều trị

2. Các chỉ số xét nghiệm huyết học và ý nghĩa trong điều trị

## MỞ ĐẦU

Xét nghiệm 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. Bên cạnh đó, kết quả một số xét nghiệm lâm sàng còn được sử dụng 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.

Vì xét nghiệm lâm sàng là một lĩnh vực rất rộng, trong chương trình này chỉ đề cập đến một số xét nghiệm sinh hóa và huyết học thường được sử dụng trong lâm sàng.

## 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 gọi là “trị số bình thường” hoặc “trị số quy chiếu”. Những kết quả ra ngoài giới hạn trên gọi là “bất thường”. Mỗi xét nghiệm có thể phân tích nhiều phương pháp

khác nhau, do đó có thể cho kết quả hơi khác nhau. Vì vậy, khi biện luận 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 người ta đã chuyển dần sang dùng hệ thống đơn vị quốc tế SI (Systeme International). Hệ thống SI dựa trên 7 đơn vị cơ sở: mét (độ dài), kilogam (trọng lượng), giây (thời gian), mol (lượng chất), Kelvin (nhiệt độ), ampe (cường độ dòng điện) và candela (cường độ ánh sáng). Từ 7 đơn vị cơ sở này, mở rộng ra các đơn vị dẫn xuất khác như: m<sup>2</sup> – diện tích, m<sup>3</sup> – thể tích, Newton (N) – lực, Pascal (Pa) – áp suất, Joule (L) – công hoặc năng lượng, Hertz (Hz) – tần số. 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 6.1.** Những tiếp đầu ngữ thông dụng trong xét nghiệm lâm sàng

Tiếp đầu ngữ	Ký hiệu	Hệ số
Kilo	k	10 <sup>3</sup>
Mega	M	10 <sup>6</sup>
Giga	G	10 <sup>9</sup>
Mili	m	10 <sup>-3</sup>
Micro	μ	10 <sup>-6</sup>
Nano	n	10 <sup>-9</sup>
Pico	p	10 <sup>-12</sup>

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 vẫn sử dụng cả hai cách biểu thị kết quả cũ và mới. Do vậy, trong nhiều trường hợp, muốn biện luận được kết quả, cần phải chuyển đổi kết quả từ đơn vị cũ sang đơn vị mới và ngược lại. Để làm được điều này, có thể trực tiếp tính toán (ví dụ: Để biện luận kết quả một lượng chất, người ta sử dụng đơn vị SI là mol, nếu muốn chuyển đổi từ đơn vị cũ (g/l, mg/dl)...sang đơn vị SI thì có thể tính toán dựa vào phân tử lượng của chất đó). Tuy nhiên, việc tính toán trực tiếp thường phức tạp, do vậy trong thực tế người ta hay sử dụng hệ số chuyển đổi theo công thức:

$$X (\text{đơn vị cũ}) \times \text{hệ số chuyển đổi} = Y (\text{đơn vị SI})$$

**Bảng 6.2.** 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	
Acid uric	2,0-7,0 mg/dl	120-420 μmol/l	59,48
Alanin amino transperase (ALT, APT)	0-35 U/l	0-0,58 μkat/l	0,01667
Albumin	4,0-5,0 g/dl	40-50 g/l	10



Aspartat amino transperase (ASAT, GOT)	0-35 U/l	0-0,58 $\mu$ kat/l	0,01667
Bilirubin toàn phần	0,1-1,0 mg/dl	2-18 $\mu$ mol/l	17,10
Bilirubin trực tiếp	0-0,2 mg/dl	0-4 $\mu$ mol/l	17,10
Calci	8,8-10,3 mg/dl	2,20-2,58mmol/l	0,2495
Cholesterol toàn phần	160-180 mg/dl	4,1-4,6 mmol/l	0,02586
Cholesterol LDL	50-130 mg/dl	1,3-3,3 mmol/l	0,02586
Cholesterol HDL	30-70 mg/dl	0,8-1,8 mmol/l	0,02586
CO <sub>2</sub> toàn phần	22-28 mEq/l	22-28 mmol/l	1
Clorua	95-105 mEq/l	95-105 mmol/l	1
Creatinin kinase (CK)	0-130 U/l	0-2,16 $\mu$ kat/l	0,01667
Creatinin	0,6-1,2 mg/dl	50-110 $\mu$ mol/l	88,40
Hệ số thanh thải creatinin	75-125 mg/phút	1,24-2,08 ml/phút	0,01667
Globulin	2,3-3,5 g/dl	23-35 g/l	10
Glucose	70-110 mg/dl	3,9-6,1 mmol/l	0,05551
Kali	3,5-5,0 mEq/l	3,5-5,0 mmol/l	1
Lactat dehydrogenase	50-150 U/l	0,82-2,66 $\mu$ kat/l	0,01667
Natri	135-147 mEq/l	135-147 mmol/l	1
Osmol* (áp suất thẩm thấu của huyết tương)		208-300 mOsm/kg	
Phosphat	2,5-5,0 mg/dl	0,8-1,6 mmol/l	0,3229
Phosphatase acid	0-5,5 U/l	0-90 nkat/l	16,67
Phosphatase kiềm	30-120 U/l	0,5-2,0 $\mu$ kat/l	0,01667
Protein toàn phần	6,0-8,0 g/dl	60-80 g/l	10
Transaminase (GOT)	Xem ASAT		
Transaminase (GPT)	Xem ALAT		
Triglycerid	<160 mg/dl	<1,8 mmol/l	0,01129
Ure	20-40 mg/dl	3,3-6,6 mmol/l	0,165

Osmol\*: osmolalite plasmatique – áp suất thẩm thấu của huyết tương do natri, glucose và ure/ máu tạo ra.

## 2. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM SINH HÓA MÁU

### 2.1. Creatinin huyết thanh

#### • Đặc điểm

– Creatin (acid methyl guanidin acetic), được tổng hợp ở gan rồi được máu vận chuyển đến cơ. Tại tế bào cơ, creatin gắn phosphat để tạo thành phosphocreatin – một dạng dự trữ năng lượng sử dụng cho việc co cơ. Đây là một phản ứng thuận nghịch, khi tế bào cơ cần năng lượng, dưới tác dụng xúc tác của creatinkinase, phosphocreatin lại được chuyển thành creatin, giải phóng phosphat giàu năng lượng. Trong quá trình trao đổi này, một phần creatin bị mất nước, đóng vòng tạo thành creatinin. Đây là một sản phẩm cặn bã, không được sử dụng, ra khỏi cơ vào máu rồi đào thải qua thận.

– Mỗi ngày có 1,6 - 1,7% creatin chuyển thành creatinin, sự tạo thành creatinin tương đối hằng định, phụ thuộc chủ yếu vào khối lượng cơ của mỗi người. Do đó, nam giới có creatinin huyết tương cao hơn ở nữ giới. Hàm lượng creatinin trong huyết tương ít thay đổi, không phụ thuộc vào các yếu tố ngoại lai (ví dụ chế độ ăn, chế độ vận động hoặc các thay đổi sinh lý khác).

– Creatinin đào thải chủ yếu do lọc ở cầu thận, bài tiết ở ống thận hoặc tái hấp thu rất ít, coi như không đáng kể.

• **Ý nghĩa:**

– Trị số bình thường: 0,6 - 1,2 mg/dl, SI = 50-110  $\mu\text{mol/l}$

– Tăng: do sự tạo thành tương đối hằng định và gần như thải trừ hoàn toàn qua lọc ở cầu thận, trị số creatinin huyết thường được sử dụng để đánh giá chức năng lọc cầu thận. Khi chức năng của lọc cầu thận giảm, nồng độ creatinin của huyết tương tăng. Để đánh giá chính xác hơn chức năng lọc cầu thận, người ta còn có thể căn cứ vào hệ số thanh thải creatinin.

Được coi là suy thận khi nồng độ creatinin huyết tương lớn hơn 130  $\mu\text{mol/l}$  hoặc khi hệ số thanh thải creatinin dưới 80 ml/ phút. Suy thận được coi là nhẹ nếu hệ số thanh thải creatinin 50 – 80 ml/ phút, là trung bình với trị số từ 15 – 50 ml/ phút và nặng là với trị số thấp dưới 15 ml /phút.

Nhiều thuốc được đào thải hoàn toàn hoặc một phần bởi thận. Hệ số thanh thải creatinin là căn cứ giúp cho việc điều chỉnh liều lượng thuốc thích hợp.

**2.2. Hệ số thanh thải Creatinin (Clearance- creatinin,  $\text{Cl}_{\text{CR}}$ )**

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

Ở nữ bằng 85- 90% của nam.

Mặc dù hệ số thanh thải creatinin là cách đánh giá chức năng cầu thận tốt hơn là căn cứ vào creatinin, nhược điểm của nó là khó thực hiện ở lâm sàng vì phải lấy nước tiểu 24 giờ hoặc ít ra là 8 giờ. Vì vậy, đã có nhiều công thức suy từ creatinin huyết thanh sang hệ số thanh

thải mà không cần phải hứng nước tiểu. Hay dùng nhất là công thức của Cockcroft và Gault cho phép ước tính hệ số thanh thải này.

### 2.3. Urê

#### • Đặc điểm

Urê là sản phẩm thoái hóa chính của protein, được tạo thành ở gan thông qua chu trình urê. Urê có thể khuếch tán dễ dàng qua phần lớn các màng tế bào và phân

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

Cl = hệ số thanh thải tính bằng ml/phút

U = nồng độ chất đó trong nước tiểu

P = nồng độ chất đó trong huyết tương

V = thể tích nước tiểu trong một phút

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

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

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

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Creatinin huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ )
100	110
50	220
25	440

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

Trong đó: Tuổi tính bằng năm,

Thể trọng bằng kg,

Creatinin huyết bằng mg/dL.

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

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

tán rộng khắp các dịch nội và ngoại bào trong cơ thể. Urê được đào thải chủ yếu qua thận, nhưng khác với creatinin, sau khi lọc qua cầu thận, một phần urê được tái hấp thu ở ống thận. Ngoài ra, nó còn được thải trừ một phần nhỏ qua mồ hôi và qua ruột.

#### • Ý nghĩa

- + Trị số bình thường: 20 – 40 mg/dl; SI = 3,3 – 6,6 mmol/l.
- + Giảm: Giảm urê máu hiếm gặp, thường gặp ở giai đoạn cuối của thiếu năng gan do suy giảm tổng hợp urê.
- + Tăng: Urê huyết cao 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 tim, 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.

## 2.4. Glucose

### • Đặc điểm

Glucose được tạo thành từ 3 nguồn chính: thức ăn, do phân hủy glycogen, do quá trình tân tạo đường từ các thành phần khác. Glucose là nguồn năng lượng chủ yếu của não, cơ.

Glucose huyết luôn hằng định do cơ chế điều hòa thần kinh – điều tiết. Các hormon điều hòa glucose huyết được phân thành 2 nhóm đối lập: một bên là insulin làm giảm, một bên là những hormon làm tăng glucose huyết (adrenalin, glucagon, glucocorticoid, somatostatin).

### • Ý nghĩa

- Trị số bình thường: lúc đói 70 – 110 mg/dl; SI = 3,9 – 6,1 mmol/l.
- Tăng: Hay gặp nhất là tăng đường huyết do đái tháo đường. Nồng độ glucose huyết lúc đói cao hơn 126 mg/dl (7,0 mmol/l) được coi là bệnh lý. Đường huyết cao tới 290 – 310 mg/dl (16 – 17 mmol) có nguy cơ gây hôn mê đái tháo đường. Tuy nhiên không thể nêu lên một giới hạn cụ thể vì trị số này thay đổi khá nhiều với từng ca bệnh.
  - Ngoài đái tháo đường, tăng đường huyết còn do một số bệnh nội tiết khác: Hội chứng Cushing (cường năng vỏ thượng thận), tăng năng tuyến giáp. Tăng đường huyết cũng có thể do dùng một số loại thuốc: Glucocorticoid, thuốc lợi tiểu thiazid, phenytoin...
- Giảm: Hạ đường huyết dưới 45 mg/dl (2,5 mmol/l) cũng rất nguy hiểm. Nguyên nhân thường liên quan đến dùng quá liều insulin và các thuốc uống trong điều trị đái tháo đường.

Hạ đường huyết còn do một số nguyên nhân khác như u tụy tạng, suy gan, thiếu năng tuyến yên, thiếu năng tuyến giáp, thiếu năng vỏ thượng thận.

## 2.5. Acid uric

### • Đặc điểm

– Acid uric là sản phẩm thoái hóa cuối cùng của nhân purin trong nucleoprotein. Acid uric không có vai trò gì trong cơ thể, sau khi được tạo thành, khoảng 2/3 được đào thải qua thận (lọc qua cầu thận nhưng sau đó một phần được tái hấp thu ở ống thận) và khoảng 1/3 được đào thải qua ruột.

– Nồng độ bão hòa của acid uric trong huyết thanh là 7 mg/dl (420  $\mu\text{mol/l}$ ), nếu vượt quá ngưỡng này thì các tinh thể urat có thể tích đọng trong sụn, khớp, thận. Đó là nguyên nhân gây bệnh Gout.

– pH nước tiểu tăng sẽ làm tăng độ hòa tan của acid uric, nhưng ngược lại nếu pH nước tiểu hạ, độ hòa tan của acid uric giảm, có thể dẫn đến tạo sỏi, đặc biệt trên các bệnh nhân có nồng độ acid uric trong nước tiểu cao.

### • Ý nghĩa

– Trị số bình thường: 2 – 7 mg/dl; SI = 120 – 420  $\mu\text{mol/l}$

– Tăng: Tăng acid uric trong máu có thể do tăng sản xuất (tăng phá hủy nucleoprotein, ăn chế độ ăn giàu protid) hoặc do đào thải kém (suy giảm chức năng thận). Những tác nhân có tác dụng độc tế bào có thể làm tăng acid uric máu (các chất kháng chuyên 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 máu (thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrinic).

– Giảm acid uric máu ít gặp, thường do giảm quá trình tái hấp thu acid uric ở ống thận. Một số thuốc như probenecid, các salicylat, phenylbutazol có thể gây ức chế tái hấp thu acid uric khi dùng với liều thấp, nhưng khi dùng với liều cao lại làm giảm tái hấp thu, dẫn đến giảm acid uric máu. Giảm acid uric còn gặp trong một số trường hợp có tổn thương ống thận như trong bệnh Wilson, hội chứng Fanconi.

## 2.6. 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 i 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 isozym 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 ( $\mu$ kat) bằng 60U.

### 2.6.1. Creatinkinase (CK hoặc creatin phosphokinase CPK)

#### • Đặc điểm

Creatinkinase xúc tác chuyển phosphocreatin thành creatin, giải phóng phosphat giàu năng lượng chủ yếu cho cơ tim và cơ xương. CK là một dime gồm 2 tiểu đơn vị là M (Muscle) và B (Brain). Như vậy sẽ có 3 loại CK: CK - BB, CK - MM, CK - BM. Ba iso này có đặc tính phân bố khác nhau:

- Mô não có khoảng 90% BB và 10% MM.
- Mô cơ tim có 40% MB và 60% MM.
- Mô cơ xương gần như 100% MM.
- 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 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.

#### • Ý nghĩa

- Trị số bình thường: 0 – 130 U/l, SI = 0 – 2,16  $\mu$ kat/l
- Tăng:
  - Tổn thương cơ xương: Mọi tổn thương ở mô cơ xương đều gây tăng CK huyết thanh. Phân hủy cơ xương cấp do chấn thương, do hôn mê kéo dài, các trường hợp tổn thương cơ xương khác như loạn dưỡng cơ, viêm nhiều cơ hoặc thiếu năng tuyến giáp đều có thể gây tăng CK đáng kể. Tiêm bắp cũng có thể làm tăng CK huyết thanh từ 2 đến 6 lần và trở về bình thường sau 48 giờ kể từ khi ngừng tiêm. Nhiều thuốc dùng ở liều điều trị hoặc quá liều có thể gây ra tổn thương cơ xương. Làm tăng CK: Chế phẩm có thuốc phiện, cocain, amphetamin, theophylin, kháng histamin, các fibrat, barbiturat, một số kháng sinh, chloroquin, corticoid, vincristin. Đặc biệt lưu ý với các nhóm thuốc statin nhất là khi kết hợp với một số thuốc khác như fibat, niacin, cyclosporin, erythromycin vì có thể gây ra tiêu cơ nặng, thậm chí dẫn đến tử vong.
  - Tổn thương cơ tim: 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. Vì

lượng cơ tim nhỏ hơn nhiều so với lượng cơ xương nên trong nhồi máu cơ tim, hoạt độ CK thường chỉ tăng nhẹ. Để chẩn đoán phân biệt chính xác, cần dựa vào xét nghiệm isozym, phần CK – MB cao trên 6% hoạt độ CK toàn phần được coi là một dấu hiệu của nhồi máu cơ tim.

### 2.6.2. Aspartat amino transferase (ASAT)

#### • Đặc điểm

Enzym này có tên khác là glutamat oxaloacetat transaminase (GOT). Đây là enzym có vai trò chuyển vận nhóm amin. Enzym này có nhiều nhất ở mô tim và gan, ở mô khác ít gặp.

#### • Ý nghĩa

– Trị số bình thường: 0 – 35 U/l; SI = 0 – 0,58  $\mu$ kat/l.

– Tăng:

+ Nhồi máu cơ tim: Sau CK, ASAT là enzym thứ 2 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.

+ Tổn thương tế bào gan: ASAT tăng trong các bệnh có tổn thương tế bào 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 hủy tế bào.

Nhiều thuốc có thể gây tăng ASAT vì gây tổn thương tế bào gan, thí dụ isoniazid, đặc biệt khi phối hợp với rifampicin. Khi tiếp tục uống thuốc mà enzym vẫn tiếp tục tăng, thí dụ gấp hơn 3 lần giới hạn cao của bình thường thì cần ngừng tạm thời hoặc vĩnh viễn thuốc đó.

### 2.6.3. Alanin amino transferase (ALAT)

#### • Đặc điểm

Enzym này có tên khác là glutamat pyruvat transaminase (GPT). Đây cũng là enzym có vai trò chuyển vận nhóm amin. Enzym này chủ yếu tập trung ở tế bào nhu mô gan.

#### • Ý nghĩa

– Trị số bình thường: 0 – 35 U/l; SI = 0 – 0,58  $\mu$ kat/l.

– Tăng:

Tổn thương tế bào gan: ALAT tăng chủ yếu trong các bệnh có tổn thương tế bào gan. Mặc dù cả hai enzym ASAT và ALAT đều tăng trong các bệnh

về gan nhưng ALAT được coi là enzym đặc hiệu với gan hơn vì ít khi tăng trong các bệnh khác ngoài nhu mô gan.

## 2.7. Bilirubin

### • Đặc điểm

Bilirubin là sắc tố có nhân pyrol và là sản phẩm thoái hóa của nhân porphyrin của hem. Mỗi ngày cơ thể tạo khoảng 50  $\mu\text{mol}$  (hoặc  $50 \times 0,585 = 29$  mg) bilirubin tự do (còn gọi là bilirubin gián tiếp hoặc bilirubin trước gan) với đặc điểm không tan trong nước, tan trong mỡ. Bilirubin tự do vào huyết tương được vận chuyển dưới dạng gắn với albumin. Tới gan, bilirubin liên hợp với hai phân tử acid glucuronic và trở thành bilirubin diglucuronic (còn gọi là bilirubin liên hợp hoặc bilirubin trực tiếp) với đặc điểm tan trong nước, qua ống mật do cơ chế vận chuyển tích cực và được tích ở túi mật. Khi mật đổ vào ruột trong quá trình tiêu hóa, bilirubin bị thủy phân bởi vi khuẩn đường ruột rồi bị khử thành urobilinogen và stercobilinogen. Những sản phẩm này không màu và tiếp tục được chuyển hóa theo 3 con đường:

- Oxy hóa thành urobilin và stercobilin có màu, phần lớn đào thải qua phân
- Qua chu kỳ gan ruột trở về gan và đào thải lại qua mật.
- Một phần nhỏ đào thải qua nước tiểu.

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

### • Ý nghĩa

- Trị số bình thường: Toàn phần  $< 1,5 \text{ mg/dl}$ , trực tiếp  $< 0,5 \text{ mg/dl}$ ,  
(SI: Toàn phần  $< 26 \mu\text{mol/l}$ , trực tiếp  $< 8,6 \mu\text{mol/l}$ )
- Tăng:

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

- + Trước gan: Tan máu
  - + Nguyên nhân gây tăng bilirubin trước gan là do phá hủy hồng cầu nhiều vượt quá khả năng liên hợp của gan, như vậy trong các bệnh lý thiếu máu tan máu, bilirubin tăng và chủ yếu tăng loại gián tiếp. Một số thuốc có thể gây thiếu máu tan máu do cơ chế miễn dịch (methyldopa, penicilin, cephalosporin, quinidin, ibuprophen, triamteren) hoặc do cơ chế gây oxy hóa hemoglobin (dapson, một số thuốc chống sốt rét, sulfonamid...).
- + Tại gan: có 3 nguồn gốc
  - + Nguồn gốc tế bào gan: Do tổn thương tế bào gan, bilirubin tăng chủ yếu là loại trực tiếp, kèm theo transaminase tăng rất cao (ALAT thường cao hơn ASAT). Các nguyên nhân tổn thương tế bào thường gặp: Do virus, do thuốc



(acetaminophen, halothan, tetracyclin, acid valproic, INH, rifampicin, methyldopa...), do rượu.

+ Nguồn gốc tắc mật: Do tắc ống dẫn mật trong gan

+ Nguồn gốc hỗn hợp.

+ Sau gan: Do tắc ống dẫn mật ngoài gan, chủ yếu do sỏi thận, ung thư đầu tụy. Một số thuốc gây vàng da ứ mật: Estrogen, chlopromazin, erythromycin estolat... Bệnh nhân vàng da tắc mật thường có phân trắng bệch màu đất sét và nước tiểu sẫm màu vì có sự nhiều sắc tố mật qua nước tiểu còn ở phân thì không có. Thiếu acid mật trong ống tiêu hóa do tắc mật gây chứng phân mỡ. Transaminase thường tăng ít.

## 2.7. Protein huyết thanh

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

- Protein huyết thanh phân tích bằng điện di chia thành albumin và globulin:
  - *Albumin* là protein chính chiếm 60% protein toàn phần, được tổng hợp bởi gan. Albumin giữ vai trò quan trọng duy trì áp suất keo và trong vận chuyển nhiều hợp chất hữu cơ và vô cơ. Nhiều thuốc không tan trong nước được gắn nhiều với albumin huyết tương, ví dụ phenytoin, salicylat, phenylbutazon, warfarin, sulfonyleure thế hệ 1, acid valproic và một số sulfonamid. Vì thuốc ở dạng tự do là dạng có hoạt tính, nên khi nồng độ albumin thay đổi có thể ảnh hưởng nhiều đến sự phân bố và tác dụng dược lý của thuốc.
  - *Globulin* (2,3-3,5 g/dL; SI=23-35 g/L) có thể tách thành nhiều phân nhóm nhỏ: globulin al.  $\alpha$ 2,  $\rho$  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 hoá, ung thư, suy gan, xơ gan. Đó là do thiếu hụt trong tổng hợp. Protein huyết hạ còn do tăng đào thải: hội chứng thận hư, mất protein theo nước tiểu nhiều, bọng 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...

## 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 và cả những tác dụng không mong muốn của thuốc.

### 3.1. Hồng cầu

Hồng cầu là một trong những thành phần hữu hình của máu với vai trò chủ yếu là vận chuyển hemoglobin (huyết sắc tố) rồi hemoglobin sẽ vận chuyển oxy từ phổi đến các mô. Hồng cầu có hình đĩa lõm hai mặt nên tỷ lệ giữa diện tích của màng bao bọc tế bào so với các thành phần chứa bên trong tế bào là rất lớn. Hồng cầu cũng có thể thay đổi hình dạng khi đi qua các mao mạch. Xét nghiệm về hồng cầu rất phong phú, ở đây chỉ trình bày một số xét nghiệm cơ bản sau:

#### • Số lượng hồng cầu

– Bình thường ở nam có  $4.200.000 \pm 200.000/1 \text{ mm}^3$  (SI:  $4,2 \pm 0,2 \times 10^{12}/L$ ). Ở nữ  $3.850.000 \pm 150.000/1 \text{ mm}^3$  (SI:  $3,85 \pm 0,15 \times 10^{12}/L$ ).

– Hồng cầu giảm: Thiếu máu do nhiều nguyên nhân – có thể do giảm tổng hợp (suy tủy, rối loạn tổng hợp porphyrin...), tăng phá hủy (thiếu máu tan máu) hoặc do mất máu.

– Hồng cầu tăng (đa hồng cầu): trong trường hợp mô bị thiếu oxy, sẽ có quá trình điều hòa kích thích tạo hồng cầu ở tủy xương. Nguyên nhân gây thiếu oxy ở mô có thể do sống ở vùng cao, suy tim, các bệnh đường hô hấp... và những nguyên nhân này có thể gây tăng hồng cầu thứ phát và số lượng hồng cầu có thể tăng đến 6 – 8 triệu/  $1 \text{ mm}^3$ . Bên cạnh đó, còn có các trường hợp tăng hồng cầu do bệnh lý, vì một nguyên nhân nào đó, tủy xương sản xuất ra quá nhiều hồng cầu, trong trường hợp này số lượng bạch cầu và tiểu cầu đều tăng.

#### • Nồng độ hemoglobin

Nồng độ huyết sắc tố người Việt Nam bình thường là: Nam  $14,6 \pm 0,6 \text{ g/dl}$  (SI:  $2,26 \pm 0,09 \text{ mmol/L}$ ); Nữ  $13,2 \pm 0,5 \text{ g/dl}$  (SI:  $2,04 \pm 0,08 \text{ mmol/L}$ ). Được coi là thiếu máu khi nồng độ huyết sắc tố thấp hơn  $13 \text{ g/dl}$  ở nam và  $12 \text{ g/dl}$  ở nữ; nhưng cũng có trường hợp thiếu máu giả tạo do máu bị hòa loãng tăng thể tích huyết tương.

#### • 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. So sánh tỷ lệ phần trăm giữa thể tích huyết cầu với máu toàn phần được gọi là hematocrit. Trên thực tế, để dễ dàng tính toán người ta sử dụng một loại ống ly tâm riêng có khắc các vạch từ 0 đến 100 gọi là ống hematocrit. Sau khi ly tâm, không cần tính thể tích các lớp mà thường tính hematocrit bằng cách so sánh chiều cao của 2 lớp.

– Ở người bình thường, hematocrit có giá trị 39 – 45% hoặc  $0,39 - 0,45$  ở nam; 35- 42% hoặc  $0,35 - 0,42$  ở nữ.

– Hematocrit giảm trong chảy máu cam, tan máu và tăng trong mất nước do ỉa chảy, nôn mửa, sốt kéo dài.

### • **Tốc độ lắng máu**

– Tốc độ lắng máu (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 đứng. Thường lấy kết quả chiều cao của cột huyết tương sau 1 hay 2 giờ đầu.

– Ở người bình thường: tốc độ lắng máu là 3 – 7 mm/ giờ đối với nam và 5 – 10 mm/ giờ đối với nữ.

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

### **3.2. Bạch cầu** (3200 – 9800/ mm<sup>3</sup>; SI: 3,2 – 9,8 x 10<sup>9</sup>/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 đều có rất nhiều hạt đặc trưng trong bào tương nên người ta còn gọi chung là bạch cầu hạt.

#### **Công thức bạch cầu có tỷ lệ % như sau:**

Bạch cầu hạt trung tính	50 – 70%
Bạch cầu hạt ưa base	0 - 1%
Bạch cầu hạt ưa acid	1- 4%
Bạch cầu lympho	20 – 25%
Bạch cầu mono	5 - 7%

Số lượng bạch cầu trên 10.000/ mm<sup>3</sup> được coi là tăng bạch cầu. Khi có số lượng xuống dưới 3.000/ mm<sup>3</sup> coi là giảm bạch cầu.

#### ***Tăng bạch cầu gặp trong các trường hợp:***

- Trong đại đa số các bệnh nhiễm khuẩn gây mủ.
- Trong các bệnh nhiễm độc.
- Khi có sang chấn, thương tổn tế bào, sau phẫu thuật.
- Đặc biệt, bạch cầu tăng rất cao trong bệnh ung thư dòng bạch cầu.

#### ***Giảm bạch cầu gặp trong các trường hợp sau:***

- Sốt rét.
- Thương hàn.
- Bệnh do virus.
- Chứng mất bạch cầu hạt, giảm sản hoặc suy tủy xương.

### 3.3. Tiểu cầu

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

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

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

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

Giảm tiểu cầu có thể do suy 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.

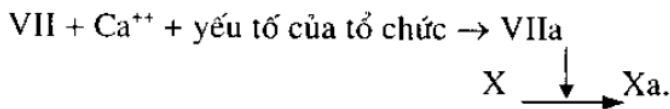
### 3.4. Một số xét nghiệm đông máu

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 thành mạch hoặc các tổ chức xung quanh; con đường nội sinh bắt đầu từ trong máu tổn thương.

#### - Con đường ngoại sinh

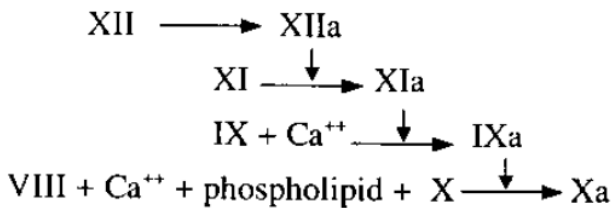
Những phospholipid của màng các tế bào bị vỡ của tổ chức (gọi là yếu tố ngoại) đi vào máu và hoạt hoá các yếu tố đông máu. Yếu tố VII sẽ gắn với các phospholipid thành yếu tố VIIa, sau đó VIIa sẽ hoạt hoá yếu tố X với sự có mặt của ion  $Ca^{++}$ :



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

#### - Con đường nội sinh

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



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

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

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

### 3.4.1. Thời gian prothrombin (PT)

Bình thường là 10 - 14 giây.

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

PT cho biết hoạt tính của con đường ngoại sinh.

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

*Chỉ số bình thường hoá Quốc tế (INR - International 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 là không đồng nhất nên để cho kết quả thống nhất, người ta dùng chỉ số INR.

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

Vậy:

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

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

*Chỉ số INR kéo dài khi:*

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

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

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

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

Bình thường: 25 đến 30 giây.

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

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

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

## **KẾT LUẬN**

Trên đây là một số kiến thức cơ bản về các xét nghiệm sinh hóa và huyết học thường hay sử dụng trong lâm sàng. Các kiến thức này cũng chỉ chủ yếu tập trung vào những vấn đề có liên quan đến sử dụng thuốc, đặc biệt là nhằm đánh giá hiệu quả của thuốc và theo dõi ADR trong quá trình điều trị. Để có được đánh giá chính xác, ít khi chỉ theo dõi một xét nghiệm đơn lẻ mà cần nhận định tổng hợp nhiều kết quả xét nghiệm khác nhau. Đồng thời cũng phải tùy từng trường hợp cụ thể để cân nhắc các thời điểm cần thiết phải tiến hành theo dõi đánh giá các xét nghiệm lâm sàng: Trước khi có quyết định dùng thuốc, trong suốt quá trình điều trị và cá biệt có những trường hợp ngay cả sau khi đã ngừng thuốc.

# BÀI 5. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC – DỊ ỨNG THUỐC

## MỤC TIÊU

### 1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được định nghĩa và ba cách phân loại ADR
- 1.2. Trình bày được hai nhóm yếu tố liên quan đến sự phát sinh ADR
- 1.3. Trình bày được bốn biện pháp hạn chế ADR
- 1.4. Trình bày được ba lĩnh vực ưu tiên của cảnh giác thuốc.
- 1.5. Trình bày được nguyên tắc xử trí và nhóm thuốc sử dụng trong điều trị dị ứng

### Kỹ năng

- 2.1. Có khả năng nắm bắt, khai thác, sử dụng các thông tin liên quan đến sử dụng thuốc.
- 2.2. Hướng dẫn đúng việc sử dụng thuốc an toàn hợp lý cho bệnh nhân.

**Thái độ:** Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp.

## MỞ ĐẦU

### 1. Phản ứng bất lợi của thuốc (Adverse Drug reaction - ADR)

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 thầy thuốc 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. Thầy thuốc lâm sàng có trách nhiệm nhận ra ADR, hướng dẫn, cảnh báo bệnh nhân về khả năng xảy ra ADR và báo cáo các ADR cho cơ quan có trách nhiệm.

#### 1.1. Định nghĩa và phân loại ADR

##### 1.1.1. Định nghĩa

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO): Phản ứng bất lợi của thuốc là một phản ứng độc hại, không được định trước và xuất hiện ở liều thường dung 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).

### **1.1.2. Phân loại ADR**

#### **a. Phân loại theo tần suất gặp:**

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

#### **b. Phân loại theo mức độ nặng của bệnh do ADR 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.

Các cách phân loại này giúp người thầy thuốc cân nhắc trước khi kê đơn một thuốc có tỷ lệ ADR cao hoặc có thể gây các tổn thương trầm trọng để có biện pháp theo dõi, xử trí thích hợp.

#### **c. 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, ...
  - Là tác dụng điều trị nhưng ở vị trí hoặc cơ quan khác hoặc do tính chất không chọn lọc trên các thụ thể, ví dụ: Tác dụng trên hệ tiêu hóa của các chất ức chế cyclooxygenase không chọn lọc (các NSAID).
  - Là tác dụng dược lý khác của thuốc nhưng không phải là tác dụng điều trị, ví dụ: Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng thể hiện cả tác dụng kháng thụ thể muscarinic,

không có vai trò trong điều trị chống trầm cảm nhưng thường gây khô miệng, giảm thị lực... hoặc tác dụng kháng androgen của cimetidin.

### • Typ B

Các ADR typ B có các đặc điểm sau:

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

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

Tuy không tiên lượng được nhưng có thể hạn chế sự xuất hiện của dị ứng thuốc nếu các nhân viên y tế có biện pháp theo dõi chặt chẽ và phát hiện sớm.

## 1.2. Những yếu tố liên quan đến sự phát sinh ADR

### 1.2.1. Yếu tố thuộc về bệnh nhân

#### a. Tuổi

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

##### • Người cao tuổi:

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

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

##### • Trẻ sơ sinh

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

#### b. 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.

### **c. Đa dạng về gen và chủng tộc**

Nhiều phản ứng trước đó được mô tả là các phản ứng đặc ứng ngày nay đã được làm sáng tỏ là có các nguyên nhân về gen. Ví dụ ở những người thiếu hụt men G6PD do di truyền khi dùng những thuốc có tính oxy hóa thì có thể bị thiếu máu tan máu.

### **d. 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.

### **e. 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 như các trường hợp dị ứng với kháng sinh penicillin cũng có thể có dị ứng chéo với kháng sinh nhóm cephalosporin.

## **1.2.2. Yếu tố thuộc về thuốc**

### **a. Đặc tính của thuốc**

- ảnh hưởng của kỹ thuật bào chế: Kích thước tiểu phân, lượng thuốc trong chế phẩm, tính chất và khối lượng tá dược... có thể dẫn tới thay đổi tốc độ giải phóng hoạt chất, gây ADR typ A. Sử dụng một số tá dược cho các nhóm bệnh nhân nhạy cảm như các bệnh nhân hen, các trẻ sơ sinh nhẹ cân và sự thay đổi hỗn hợp tá dược làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc như digoxin và phenytoin cũng gây ra một số ADR.
- ảnh hưởng của chất lượng sản phẩm: Trong phần lớn các trường hợp, khi dùng một thuốc đã bị phân hủy thì dẫn đến thất bại điều trị, nhưng một số sản phẩm phân hủy của thuốc có thể gây độc hoặc thậm chí gây tử vong (ví dụ như sử dụng diethylen glycol làm dung môi cho cồn thuốc sulphanilamid đã gây ra 105 ca tử vong tại Mỹ năm 1937, sản phẩm phân hủy của tetracyclin gây hội chứng Fanconi,...). Các tá dược

hay gây phản ứng quá mẫn là: Polypropylen glycol, carboxymethyl cellulose và tartrazin.

## **b. Tương tác thuốc**

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.

Vì thế, khi điều trị nhiều thuốc trong cùng một thời điểm thì tần suất gặp ADR tăng lên theo cấp số nhân với số lượng thuốc.

## **c. 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 hoặc corticoid kéo dài...

### **1.3. Biện pháp hạn chế ADR**

#### **1.3.1. Hạn chế số thuốc dùng**

- Chi 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.
- Kiểm tra và hỏi bệnh nhân về những thuốc bệnh nhân tự dùng.

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

- Hiểu rõ tính chất dược lý, tương tác, cơ chế chuyển hoá và ADR của thuốc. Chỉ nên kê đơn những thuốc đã biết đầy đủ thông tin.
- Thường xuyên tham khảo, cập nhật các thông tin về thuốc và tương tác thuốc.
- Thận trọng khi kê đơn những thuốc dễ xảy ra tương tác, đặc biệt là các tương tác do vô tình như tương tác của thuốc với thức ăn, với rượu...

#### **1.3.3. Nắm vững thông tin về các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao**

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

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

### **1.4. Báo cáo ADR**

#### **1.4.1. Sự cần thiết phải giám sát và báo cáo ADR**

Các thông tin về tính an toàn trong quá trình nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể ghi nhận tất cả các ADR có thể xảy ra do các nguyên nhân sau:

- Các thử nghiệm trên động vật không đủ để xác định độ an toàn của thuốc trên người.
- Những bệnh nhân tham gia thử nghiệm là những đối tượng đã qua lựa chọn và có số lượng hạn chế, điều kiện thử nghiệm thuốc có khác biệt so với thực tế sử dụng trên lâm sàng và thời gian thử nghiệm thường là ngắn. Do vậy những dữ liệu về tính an toàn trên những đối tượng này chưa phản ánh đầy đủ các ADR của thuốc.
- Tại thời điểm lưu hành thuốc, thông tin về các ADR, các tương tác thuốc... thường không đầy đủ do số lượng người đã sử dụng thuốc chưa đủ lớn, khó phát hiện được các ADR có tần suất thấp.

Do vậy, việc giám sát sau khi lưu hành thuốc rất quan trọng, cho phép phát hiện các ADR không phổ biến nhưng đôi khi rất nghiêm trọng và để thực hiện tốt công việc giám sát này, việc báo các ADR cho các cơ quan có trách nhiệm là một trong những nhiệm vụ của các cán bộ y tế.

#### **1.4.2. Vai trò của các báo cáo ADR**

- Cung cấp thông tin giúp thu hồi các thuốc có độc tính cao: Trước đây, trải qua thời gian dài, người ta mới xác định rõ ràng ADR của các thuốc như aspirin, phenacetin, amidopyrin... và phải mất vài năm mới liên quan giữa dị tật bẩm sinh mất chi và thalidomid mới trở nên rõ ràng. Sau thảm họa thalidomid, nhiều quốc gia đã thiết lập hệ thống theo dõi thuốc để sớm phát hiện và ngăn ngừa ADR và tử vong do thuốc, do vậy đã giúp thu hồi các thuốc gây nguy hiểm trên thị trường hoặc hạn chế việc sử dụng chúng như bromfenac, temafloxacin, terfenadin,...
- Thay đổi thông tin trên nhãn của sản phẩm: Rất nhiều thuốc đã phải thay đổi hoặc bổ sung thêm thông tin ghi nhãn của sản phẩm sau khi ghi nhận những thông tin mới từ các báo cáo ADR.

Ví dụ:

- + Losartan được đưa ra thị trường Mỹ năm 1995. Sau khi thuốc được lưu hành, một số ADR mới đã được phát hiện và được bổ sung như viêm mạch, ban xuất huyết dị ứng, sốc phản vệ, phản ứng kiểu phản vệ.
- + Levofloxacin được lưu hành tại Mỹ năm 1997, đến tháng 2/2000, thông tin ghi nhãn của thuốc đã bổ sung thêm ADR mới là gây xoắn đỉnh.

#### **1.4.3. Vai trò của các nhân viên y tế trong việc báo cáo ADR**

Các cán bộ y tế là những người trực tiếp chăm sóc bệnh nhân hàng ngày và có điều kiện tốt nhất để báo cáo các nghi ngờ về một ADR xảy ra ở bệnh nhân. Tất cả những người tham gia vào hệ thống chăm sóc sức khỏe nhân dân như bác sĩ, nha sĩ, dược sĩ,

y sĩ, y tá, điều dưỡng viên... đều cần phải báo cáo các ADR và việc làm này trở thành một phần trong trách nhiệm chuyên môn của họ, ngay cả khi ADR bị nghi ngờ chưa có mối quan hệ rõ ràng với việc điều trị.

#### **1.4.4. Những ADR (hoặc nghi ngờ ADR) cần báo cáo**

- Đối với các thuốc mới được đưa ra thị trường, phải báo cáo mọi phản ứng đáng ngờ, kể cả các phản ứng nhẹ (nhiều nước coi một thuốc là mới khi thời gian đưa ra thị trường chưa quá 5 năm).
- Đối với những thuốc đã được biết rõ hoặc nghiên cứu đầy đủ: Báo cáo tất cả các nghi ngờ về một ADR nghiêm trọng hoặc chưa được ghi nhận trước đó (bất thường).
- Báo cáo khi thấy một ADR nào đó xuất hiện ngày càng nhiều.
- Báo cáo tất cả các ADR nghi ngờ liên quan đến tương tác thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn, hoặc thuốc - thực phẩm bổ sung (kể cả các sản phẩm làm từ dược liệu và thuốc bổ).
- Báo cáo các ADR trong những lĩnh vực được quan tâm đặc biệt: Lạm dụng thuốc, dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú, về ADR liên quan đến việc ngừng thuốc.
- Báo cáo các phản ứng xảy ra do dùng quá liều hay do sai sót trong điều trị.
- Báo cáo khi thuốc không có hiệu quả hoặc do nghi ngờ có sai sót về sản phẩm.

Như vậy, cần báo cáo càng sớm càng tốt tất cả các nghi ngờ về ADR được coi là quan trọng trên lâm sàng.

#### **1.4.5. Cách báo cáo ADR**

Mẫu báo cáo do trung tâm ADR quốc gia (hoặc trung tâm cảnh giác thuốc) phát hành (xem phụ lục). Mỗi quốc gia có một mẫu báo cáo ADR riêng, nhưng bao giờ cũng có 4 phần như sau:

##### **a. Thông tin về bệnh nhân**

- Thông tin xác định bệnh nhân (họ và tên, địa chỉ...).
- Tuổi bệnh nhân tại thời điểm có ADE (Biến cố bất lợi) hoặc ngày sinh.
- Giới tính.
- Trọng lượng cơ thể.

##### **b. Thông tin về ADR (hoặc ADE) hoặc các vấn đề về dược phẩm**

- Mô tả sự cố hoặc vấn đề về sản phẩm.
- Thời gian xảy ra sự cố.

- Thời gian làm báo cáo.
- Các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng có liên quan đến sự cố (nếu có).
- Thông tin khác của bệnh nhân (lịch sử dùng thuốc, tiền sử bệnh...) có liên quan.
- Hậu quả của ADE trên bệnh nhân.

### **c. Thông tin về dược phẩm bị nghi ngờ**

- Tên thuốc (tên quốc tế và biệt dược).
- Liều dùng, số lần dùng và đường dùng.
- Ngày bắt đầu điều trị.
- Lý do dùng thuốc.
- Kết quả sau khi ngừng dùng thuốc hoặc sau khi giảm liều.
- Số lô.
- Hạn dùng.
- Sự cố xuất hiện sau khi tái sử dụng thuốc đó.
- Các thuốc khác dùng kèm và thời gian điều trị các thuốc này.

### **d. Thông tin về người báo cáo**

- Họ và tên, địa chỉ và số điện thoại.
- Chuyên môn và nghề nghiệp. Các báo cáo sau khi hoàn thành, cần gửi đến trung tâm ADR quốc gia hoặc đến nhà sản xuất của d-ợc phẩm bị nghi ngờ.

## **2. Cảnh giác thuốc (pharmacovigilance)**

### **2.1. Khái niệm về cảnh giác thuốc**

#### **2.1.1. Định nghĩa**

Cảnh giác thuốc là một khoa học và những hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, xử lý và ngăn ngừa phản ứng bất lợi hoặc bất kỳ sự cố nào liên quan đến thuốc.

Gần đây định nghĩa này được mở rộng không chỉ đối với thuốc mà cả đối với các sản phẩm sinh học, dược liệu, thuốc y học cổ truyền, thuốc bổ, sản phẩm máu, dụng cụ y tế và vaccin.

Như vậy thực chất cảnh giác thuốc là một môn khoa học nghiên cứu giám sát tính an toàn của thuốc, vì vậy phạm vi của cảnh giác thuốc không chỉ dừng lại ở ADR mà còn bao gồm cả các vấn đề:

- Thuốc kém chất lượng.
- Ngộ độc thuốc.

- Tử vong liên quan đến thuốc.
- Lạm dụng hoặc dùng sai thuốc.
- Tương tác bất lợi của thuốc.

### **2.1.2. Mục tiêu của hoạt động cảnh giác thuốc**

- Phát hiện sớm những phản ứng bất lợi hoặc tương tác thuốc chưa biết.
- Phát hiện sự thay đổi tần suất của các phản ứng bất lợi đã biết.
- Xác định các yếu tố nguy cơ và cơ chế của các phản ứng bất lợi.
- Đánh giá chỉ số lợi ích/nguy cơ và phổ biến những thông tin cần thiết để cải thiện việc kê đơn và quản lý thuốc.

## **2.2. Một số lĩnh vực ưu tiên của cảnh giác thuốc**

Để thực hiện các mục tiêu hoạt động của chương trình cảnh giác thuốc, các hoạt động sau được chú trọng tăng cường:

### **2.2.1. Phát hiện các ADR**

- Phát triển và bổ sung hệ thống giám sát ADR ở các cơ sở điều trị cũng như trong cộng đồng nhằm phát hiện và chẩn đoán chính xác các ADR trên lâm sàng.
- Thực hiện các nghiên cứu về vấn đề an toàn thuốc như: Nghiên cứu ca đối chứng, nghiên cứu dịch tễ học, ...
- Xác định độ an toàn của các sản phẩm chuyên khoa như vaccin, sản phẩm sinh học, thuốc thú y, dược liệu, các sản phẩm của công nghệ sinh học và các thuốc dùng để thăm dò, chẩn đoán. Việc xác định tính an toàn của các sản phẩm này khá khó khăn và đòi hỏi sự hợp tác của nhiều chuyên gia trong các lĩnh vực khác nhau.
- Cải thiện hệ thống phát hiện “dấu hiệu” bằng cách cho phép tiếp cận thuận tiện hơn các dữ liệu về ADR có sẵn. (“Dấu hiệu” là thông tin được báo cáo về một biến cố bất lợi liên quan đến một thuốc. Biến cố này, trước đó chưa được biết hoặc chưa được đề cập đầy đủ. Thông thường, phải cần nhiều báo cáo để phát hiện ra một dấu hiệu, phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của sự cố và chất lượng của thông tin).

### **2.2.2. Đánh giá ADR**

Việc đánh giá các ADR thường được thực hiện tại các trung tâm ADR quốc gia hoặc quốc tế. Để thực hiện công việc này, cần tăng cường hơn nữa hệ thống phát hiện các “dấu hiệu” trong các chương trình giám sát tự nguyện và cần sự hợp tác chặt chẽ giữa các quốc gia, khu vực trên thế giới để chia sẻ thông tin về các dấu hiệu thu thập được và để có các hợp tác hành động khi xảy ra các sự cố về an toàn thuốc.

### **2.2.3. Dự phòng ADR**



Để dự phòng tốt các ADR trên lâm sàng cần chú trọng thực hiện các công việc sau:

- Cung cấp các thuốc hiệu quả và an toàn trong điều trị các bệnh thường gặp ở các nước đang phát triển, đặc biệt là trong các chương trình y tế lớn (ví dụ: Chương trình chống lao quốc gia, chương trình chống sốt rét, tiêm chủng mở rộng,...).
- Tăng cường nhận thức về an toàn thuốc và sử dụng thuốc hợp lý đối với các chuyên gia y tế và cộng đồng, kể cả các thuốc y học cổ truyền và dược liệu. Cung cấp thông tin thuốc chính xác cho các nhân viên y tế.
- Kết hợp các hoạt động cảnh giác thuốc với chính sách thuốc quốc gia và các chương trình y tế khác (ví dụ: Các hướng dẫn điều trị chuẩn, danh mục thuốc thiết yếu...).
- Đưa các nguyên tắc cảnh giác dược vào thực hành lâm sàng và đào tạo y - dược khoa.

### **2.3. Vai trò và nhiệm vụ của các tổ chức và cá nhân để thực hiện công tác cảnh giác thuốc**

#### **2.3.1. Cơ quan đảm bảo chất lượng và an toàn thuốc của WHO**

Đây là một bộ phận của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phụ trách về thuốc thiết yếu và chính sách y tế. Cơ quan này có nhiệm vụ cung cấp các hướng dẫn và hỗ trợ cho các quốc gia về vấn đề an toàn thuốc.

#### **2.3.2. Trung tâm theo dõi Uppsala (Thụy điển)**

Chức năng chính của trung tâm là quản lý cơ sở dữ liệu quốc tế về các báo cáo ADR nhận được từ các trung tâm ADR quốc gia. Gần đây, trung tâm này đã mở rộng vai trò như là một trung tâm đào tạo tuyên truyền về an toàn thuốc thông qua các bản tin thư (Newsletters), hội nghị hàng năm của các trung tâm ADR quốc gia, các nhóm thảo luận, trang web,...

#### **2.3.3. Trung tâm cảnh giác thuốc (trung tâm ADR) quốc gia**

- Thu thập và phân tích các báo cáo về ADR.
- Phát hiện các “dấu hiệu” từ các thông tin thu được.
- Cảnh báo thầy thuốc kê đơn, các nhà sản xuất dược phẩm và cộng đồng biết về các phản ứng có hại mới.

#### **2.3.4. Cơ quan quản lý**

Quan tâm đến chất lượng, hiệu quả và độ an toàn của thuốc (các thuốc mới trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng và cả các thuốc trong giai đoạn sau cấp phép lưu hành) thông qua việc giám sát tích cực và theo dõi các ADR tiềm ẩn và lâu dài của thuốc, qua đó đưa ra các biện pháp quản lý như thu hồi, hạn chế sử dụng hoặc bổ sung thông

tin ghi nhãn của sản phẩm...Nhiệm vụ của các cơ quan quản lý là giám sát các thử nghiệm lâm sàng

thông qua hoạt động của hội đồng đạo đức, giám sát thực hiện tiêu chuẩn thử nghiệm lâm sàng tốt (GCP), giám sát các hoạt động quảng cáo thuốc, tăng cường tuyên truyền về an toàn thuốc cho các nhân viên y tế và cho người bệnh...

### **2.3.5. Bệnh viện, viện nghiên cứu, cơ sở đào tạo**

- Thiết lập hệ thống giám sát phản ứng bất lợi và các sai sót trong trị liệu tại các khoa, phòng khám, phòng cấp cứu và điều trị.
- Tiến hành các nghiên cứu để xác định những ADR của thuốc sau khi lưu hành.
- Giảng dạy, đào tạo và xây dựng chính sách về an toàn thuốc.

### **2.3.6. Cán bộ y tế**

Xử trí và tích cực báo cáo những tai biến liên quan đến việc sử dụng thuốc cho các tổ chức, cơ quan có thẩm quyền.

### **2.3.7. Nhà sản xuất dược phẩm**

Các nhà sản xuất dược phẩm có trách nhiệm cao nhất đối với độ an toàn của thuốc từ khi bắt đầu nghiên cứu triển khai đến khi kết thúc đời sống của sản phẩm và có trách nhiệm thiết lập hệ thống theo dõi chất lượng thuốc và tăng cường trao đổi thông tin với các cơ quan quản lý.

## **KẾT LUẬN**

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. Khi áp dụng các biện pháp hạn chế ADR, các cán bộ y tế đã hạn chế được tần suất xuất hiện cũng như mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi này trên từng người bệnh cụ thể. Đồng thời khi phát hiện và báo cáo đầy đủ các sự cố bất lợi của thuốc cho các cơ quan có trách nhiệm, các cán bộ y tế đã tham gia vào hệ thống cảnh giác thuốc nhằm hạn chế các ADR ở tầm quốc gia và quốc tế. Bên cạnh đó, chính những thông tin thu thập được từ các báo cáo này lại giúp các cán bộ y tế sử dụng thuốc an toàn hợp lý hơn cho bệnh nhân. Chính vì vậy, bất kỳ cán bộ y tế nào cũng cần ý thức về trách nhiệm của mình trong hệ thống hoạt động cảnh giác thuốc nhằm hướng tới mục tiêu sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

### **Tự lượng giá**

Điền từ thích hợp vào chỗ trống (từ câu 1 đến câu 12)

1. Theo định nghĩa của WHO: Phản ứng bất lợi của thuốc là một phản ứng ...(A)... không được...(B)...và xuất hiện ở liều...(C)... cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc chữa bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý.

2. Trong định nghĩa ADR của WHO, yếu tố ....(A) .... là rất quan trọng.
3. ADR nhẹ: Không cần ....(A)...., không cần ...(B)... và thời gian nằm viện không kéo dài.

# DI ỨNG THUỐC

## MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại dị ứng thuốc.
2. Liệt kê được ba nhóm thuốc thường dùng trong điều trị dị ứng thuốc và nêu cơ chế điều trị dị ứng thuốc của mỗi nhóm.
3. Liệt kê được 5 nguyên tắc xử trí khi gặp dị ứng thuốc
4. Nêu được 3 việc cần làm để xử trí sốc phản vệ.
5. Nêu được các biện pháp cần làm để phòng tránh dị ứng thuốc.

## NỘI DUNG

Dị ứng thuốc (DUT) là một kiểu dị ứng mà tác nhân gây ra là thuốc với hậu quả là các phản ứng, các hội chứng xuất hiện trong hoặc sau quá trình sử dụng thuốc, ảnh hưởng tới sức khỏe hoặc đe dọa tính mạng người bệnh.

Những năm gần đây do nền kinh tế thị trường tác động, thuốc chữa bệnh nhập vào nước ta ngày càng nhiều, việc quản lý thuốc không chặt chẽ, việc sử dụng thuốc không đúng chỉ định đã đưa đến hậu quả nghiêm trọng, thậm chí tử vong, trong đó có nguyên nhân do dị ứng thuốc.

Chuyên đề này sẽ trình bày những kiến thức cơ bản về định nghĩa, phân loại dị ứng thuốc, các nguyên tắc xử trí và các biện pháp dự phòng nhằm hạn chế các trường hợp dị ứng thuốc.

### 1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI DỊ ỨNG THUỐC

#### 1.1. Định nghĩa

**"Dị ứng thuốc là một loại phản ứng phụ của thuốc xảy ra thông qua hệ miễn dịch của cơ thể"**

Dị ứng thuốc có những biểu hiện đặc trưng của phản ứng dị ứng với tính đa dạng và không phụ thuộc vào liều lượng thuốc. Do bản chất là phản ứng dị ứng nên bao giờ cũng cần có thời gian "cảm ứng" trước, gọi là thời gian "ủ".

DUT thường do các phân tử thuốc có cấu trúc phân tử lớn và có tính kháng nguyên như các thuốc có bản chất là polypeptid, polysaccharid...

Cũng có trường hợp DUT không phải do chính phân tử thuốc gây ra mà do tác động của phân tử thuốc gây biến dạng cấu trúc protein nội sinh, tạo thành chất lạ của cơ thể hoặc DUT do các chất lẫn vào thuốc khi thuốc không tinh khiết, thường gặp với các thuốc có nguồn gốc từ phủ tạng động vật (hormon tăng trưởng, hormon tuyến giáp trạng...) hoặc là chế phẩm chiết xuất từ môi trường nuôi cấy (các kháng sinh).

#### 1.2. Phân loại

Có nhiều cách phân loại về dị ứng thuốc, dưới đây chúng tôi giới thiệu 2 cách phân loại:

##### 1.2.1. Căn cứ vào tốc độ xuất hiện các phản ứng dị ứng:

- Phản ứng dị ứng cấp tính:

Xuất hiện trong vòng một giờ sau khi dùng thuốc, bao gồm: sốc phản vệ, mày đay cấp, phù Quincke, cơn hen phế quản, thiếu máu dung huyết cấp, giảm bạch cầu hạt.

- *Phản ứng dị ứng bán cấp:*

Xuất hiện trong ngày đầu sau khi dùng thuốc, gồm có: chứng mất bạch cầu và giảm tiểu cầu, ngoại ban sẩn hạt...

- *Phản ứng dị ứng muộn:*

Xuất hiện trong vòng vài ngày hoặc vài tuần sau khi dùng thuốc, là những phản ứng kiểu bệnh huyết thanh, viêm mạch dị ứng và ban xuất huyết, các quá trình viêm trong các khớp và hạch bạch huyết, ở nội tạng khác (viêm gan dị ứng, viêm thận...).

### 1.2.2. *Dựa trên cơ chế của quá trình miễn dịch*

(theo phân loại của Gell và Coombs)

Theo cách phân loại này, các phản ứng dị ứng thuốc được chia thành 4 typ:

- *Typ 1: Phản ứng kiểu phản vệ (anaphylactic):*

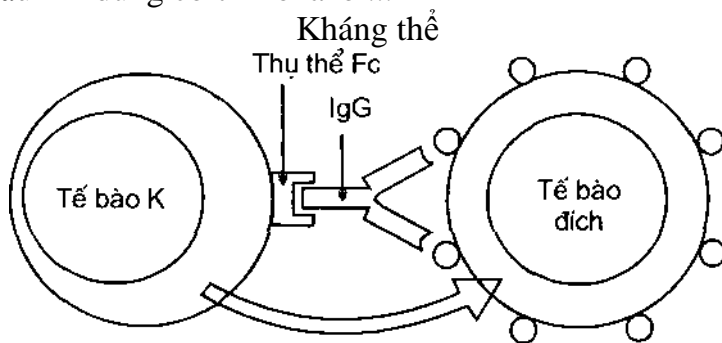
Phản ứng kiểu phản vệ là những phản ứng thông qua kháng thể IgE. Đây là loại phản ứng nhanh, thời gian ủ khoảng 24h nên còn gọi là phản ứng quá mẫn tức thì. Phản ứng có thể xuất hiện ở đường tiêu hoá (viêm miệng, lưỡi, ỉa chảy, xuất huyết tiêu hoá), trên đường hô hấp (viêm mũi, hen), da (mày đay, viêm da tróc vảy, ngứa sẩn), trên mạch máu (choáng phản vệ, trụy mạch).

- *Tuýp 2: Phản ứng độc tế bào (cytotoxic reactions):*

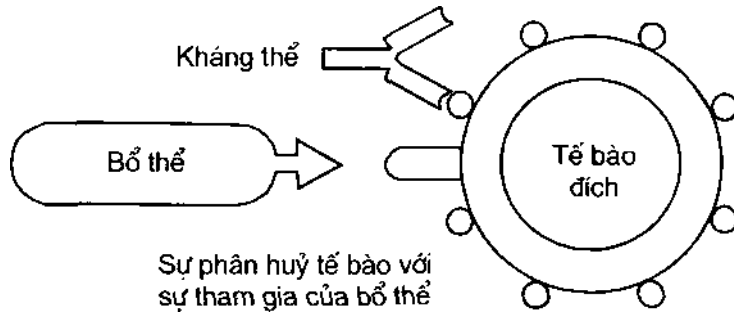
Là những phản ứng qua trung gian kháng thể IgG và IgM, phức hợp kháng nguyên (KN) - kháng thể (KT) gây hoạt hoá hệ thống bổ thể và làm vỡ tế bào. Mô đích là các tế bào máu.

Ví dụ:

Thiếu máu do tan máu khi dùng primaquin, thiếu máu tự miễn do alpha-methyl dopa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu do quinidin, giảm bạch cầu hạt hoặc giảm toàn thể huyết cầu khi dùng co-trimoxazol...



Độc tính



**Hình 6.2.** Cơ chế phản ứng độc tế bào (Typ II)

- *Typ 3: Phản ứng phức hợp miễn dịch (immune complex reactions)*

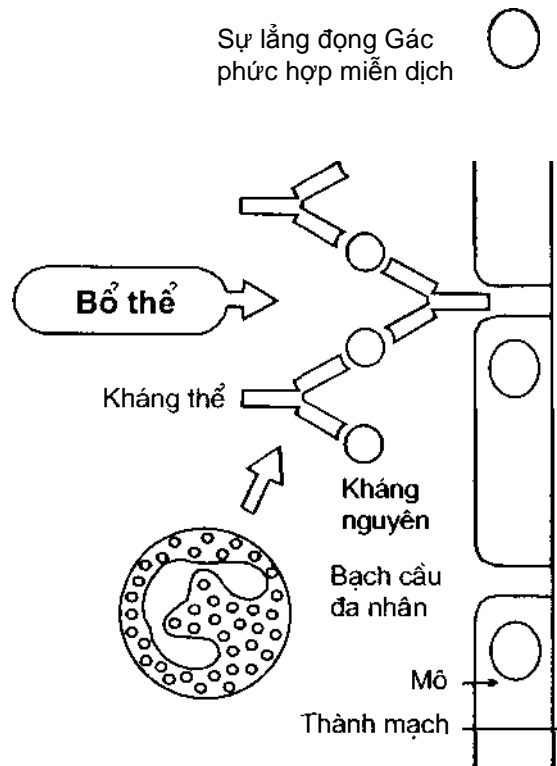
Là những phản ứng qua trung gian kháng thể IgG. Phức hợp miễn dịch được tạo thành do sự kết hợp của KN-KT, lắng đọng ở nội mô mạch máu và gây các biểu hiện lâm sàng tùy theo vị trí tổn thương:

- Màng tim: viêm màng tim
- Màng phổi: viêm màng phổi
- Da: Input ban đỏ, viêm da, xơ cứng bì

Khớp: viêm da khớp dạng thấp

- Mao mạch: viêm mạch miễn dịch (ví dụ hội chứng Stevens-Johnson)

Ví dụ: về thuốc gây phản ứng typ III là các kháng sinh nhóm beta-lactam, các dẫn chất sulfonamid, streptomycin, một số thuốc chống động kinh...



### Hình 6.3. Cơ chế phản ứng phức hợp miễn dịch (Typ III)

- *Typ IV: Phản ứng muộn qua tiling gian tế bào (cell-mediated, delayed reactions):*

Loại này xảy ra thông qua trung gian tế bào lympho T. Lympho bào T đã được cảm ứng tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu, tạo ra tổn thương miễn dịch do tác dụng độc trực tiếp hoặc thông qua sự giải phóng lymphokin/cytokin khi tiếp xúc với kháng nguyên, tạo ra phản ứng viêm tại chỗ, gây tổn thương tổ chức.

*Biểu hiện lâm sàng:* viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, chàm hoá, sần ngứa, u hạt.

*Thuốc gây dị ứng thường gặp là:* các dẫn chất sulfonamid, dẫn chất phenothiazin, streptomycin, các tetracyclin, các penicillin...

Các biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất đa dạng, một thuốc có thể gây nhiều triệu chứng lâm sàng và ngược lại, các thuốc khác nhau có thể gây cùng một triệu chứng lâm sàng; mặt khác biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc với các trạng thái dị ứng không phải do thuốc (do thực phẩm, do hoá chất, do bụi nhà, phấn hoa,..) cũng rất khó phân biệt, Những biểu hiện của dị ứng được trình bày ở phần phụ lục cuối bài,

## 2. CÁC NHÓM THUỐC SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ DỊ ỨNG THUỐC

Thuốc dùng trong điều trị khi gặp dị ứng thuốc chỉ là một biện pháp bởi vì trong nhiều trường hợp, tính mạng bệnh nhân có thể bị đe dọa nghiêm trọng đòi hỏi phải tiến hành ngay các biện pháp hỗ trợ khác cần thiết theo tính chất riêng biệt của từng loại triệu chứng. Hơn nữa chính bản thân thuốc sử dụng để điều trị dị ứng thuốc cũng có thể gây ra dị ứng, do đó việc sử dụng thuốc lúc này gặp rất nhiều khó khăn đòi hỏi người thầy thuốc phải rất thận trọng; chính vì vậy vai trò tư vấn của dược sĩ lâm sàng trong trường hợp này là rất quan trọng.

Trong phần này chúng tôi chỉ giới thiệu 3 nhóm thuốc thường dùng nhất trong mọi loại dị ứng thuốc,

### 2.1. Corticoid

Corticoid là nhóm thuốc sử dụng nhiều trong dị ứng thuốc nhờ tác dụng ức chế các phản ứng miễn dịch (vốn là bản chất của dị ứng thuốc). Ngoài ra, khả năng chống viêm mạnh của corticoid cũng rất cần cho các trường hợp viêm cấp đe dọa tính mạng như phù Quinck thanh quản dẫn đến nghẽn tắc đường hô hấp.

Trong điều trị sốc phản vệ, corticoid có giá trị ngăn ngừa phản ứng quá mẫn muộn (tác dụng chậm) nhưng bao giờ cũng phải tiêm, càng sớm càng tốt ngay sau khi tiêm adrenalin để ngăn chặn tình trạng bệnh tiến triển xấu hơn

## 2.2. Kháng histamin H1

Trong quá trình xảy ra dị ứng, histamin là một trong nhiều chất trung gian hoá học được sản sinh và gây ra các triệu chứng tại nhiều cơ quan, tổ chức trong cơ thể; chính vì vậy vai trò bảo vệ của các kháng histamin là rất quan trọng. Hiệu quả của kháng histamin tùy thuộc trạng thái dị ứng mà nó gây ra: một số biểu hiện như phù nề và ngứa thường dễ được kiểm soát, tuy nhiên, một số triệu chứng khác như hạ huyết áp, co thắt phế quản thì hiệu quả rất hạn chế.

Các kháng histamin H1 là những thuốc có tác dụng tốt nhất trong các phản ứng dị ứng cấp tính biểu hiện bởi các triệu chứng như sổ mũi, nổi ban đỏ, viêm mô liên kết. Tuy nhiên, tác dụng của chúng chỉ dừng lại ở mức kìm hãm sự tác động của histamin gây ra bởi phản ứng kết hợp giữa kháng nguyên và kháng thể.

Sốc phản vệ, viêm mao mạch xảy ra tại khí quản với hiện tượng phù Quinck có thể dẫn đến tử vong, nguyên nhân do các chất trung gian hoá học khác histamin đóng vai trò quan trọng thì phác đồ điều trị chủ yếu là epinephrin còn các kháng histamin chỉ có tác dụng hỗ trợ.

Viêm mao mạch dị ứng cũng đáp ứng tốt đối với phác đồ dùng các thuốc kháng histamin H1, tuy nhiên trong trường hợp này vai trò quan trọng lại thuộc về epinephrin, đặc biệt là trong các trường hợp nguy hiểm đến tính mạng liên quan đến phế quản, ở đây có thể là hợp lý nếu dùng thêm một thuốc kháng H1 bằng đường tiêm tĩnh mạch.

Kháng H1 còn cho kết quả điều trị tốt ở nhiều bệnh nhân viêm da biểu bì, viêm da tiếp xúc do thuốc mặc dù trong các trường hợp này các corticosteroid dùng ngoài có tác dụng tốt hơn.

Các thuốc kháng H1 có tác dụng với các biểu hiện mày đay và phù nề do bệnh huyết thanh nhưng không giải quyết được các triệu chứng sốt và đau khớp, lúc này phải dùng các NSAID



Cần lưu ý là các dạng thuốc kháng HI dùng ngoài cũng có khả năng gây viêm da dị ứng.

Các thuốc kháng HI có thể sử dụng để điều trị dự phòng khi sử dụng một thuốc mà biết trước là sẽ giải phóng histamin vì thuốc có thể làm giảm nhẹ được các triệu chứng.

Tất cả các kháng histamin thế hệ 1 đều có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, an thần nhẹ và còn được dùng để chống say tàu xe.

Những chất kháng histamin thế hệ 2 ít qua hàng rào máu não nên ít có tác dụng an thần.

Ngoài 2 nhóm thuốc trên, rất nhiều thuốc được sử dụng trong điều trị dị ứng thuốc tùy theo triệu chứng bệnh lý mà thuốc đó gây ra.

Việc điều trị các triệu chứng cũng rất quan trọng trong điều trị dị ứng thuốc, đặc biệt đối với những trường hợp dị ứng nặng như sốc phản vệ; những trường hợp như vậy thì các biện pháp hồi sức cấp cứu. các thuốc trợ tim, dịch truyền... là vô cùng cần thiết; còn với các trường hợp Stevens - Johnson và Lyell thì ngoài việc truyền dịch, các chăm sóc hộ lý đối với da giống như đối với những trường hợp bỏng nặng lại rất quan trọng. Vitamin, đặc biệt là vitamin c cũng là thuốc hay được dùng.

### **2.3. Adrenalin và nor-adrenalin**

Đây là những thuốc có tác dụng kích thích hậu hạch giao cảm. Adrenalin tác dụng cả lên thụ thể alpha và beta nên vừa kích thích hoạt động của tim lại vừa gây co mạch còn nor-adrenalin chỉ tác dụng lên thụ thể alpha nên tác dụng chủ yếu trên mạch máu gây co mạch.

#### **2.3.1. Adrenalin (epinephrin)**

*Chỉ định:* Sốc phản vệ, phù mạch, hồi sức tim mạch.

*Thận trọng:* Tăng năng tuyến giáp, đái tháo đường, thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp, người cao tuổi.

*Tương tác thuốc:*

Người bị phản vệ nặng đang dùng thuốc chẹn beta không chọn lọc (thí dụ propranolol) có thể không đáp ứng với adrenalin, lúc này thuốc thay thế có thể là thuốc kích thích chọn lọc thụ thể beta 1, thí dụ: salbutamol.

Người đang dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng dễ bị tác dụng không mong muốn loạn nhịp tim, do đó phải dùng adrenalin liều thấp hơn nhiều liều thông thường.

*Liều lượng và cách dùng*

Adrenalin tiêm bắp hấp thu nhanh hơn tiêm dưới da trong sốc phản vệ. Tiêm tĩnh mạch chỉ dành cho trường hợp tối cấp.

Liều adrenalin tiêm bắp lặp lại cách nhau 10 phút, tùy theo mức huyết áp và mạch cho tới khi đỡ. Chỉ tiêm tĩnh mạch khi bệnh rất nặng, hoặc nghi ngờ hấp thu chậm khi tiêm bắp. Tiêm tĩnh mạch chậm với liều 500 microgam (5 ml dung dịch 1/10.000) với tốc độ 100 microgam/kg (1 mg dung dịch 1/10.000) mỗi phút, ngừng khi đã đạt kết quả mong muốn. Trẻ em có thể cho liều 10 microgam/kg (0,1 ml dung dịch 1/10.000) tiêm tĩnh mạch trong vài phút. Cần chú ý dùng đúng nồng độ. Trong

bộ cấp cứu, 2 loại dung dịch 1:1000 và 1:10.000 phải để riêng rẽ, ghi rõ để tránh nhầm lẫn.

### 2.3.2. *Nor-adrenalin (nor-epinephrin)*

Chất này rất ít ảnh hưởng trên tim, chủ yếu gây co mạch nên làm tăng huyết áp; tác dụng tăng huyết áp mạnh hơn adrenalin khoảng 1,5 lần. Không có tác dụng trên phế quản vì không tác dụng trên thụ thể beta-2.

Đường đưa thuốc là truyền tĩnh mạch. Không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì gây co mạch kéo dài làm hoại tử chỗ tiêm.

### 2.4. Thuốc khác

- Các thuốc kháng thụ thể histamin H<sub>2</sub> cũng được dùng nếu huyết áp hạ trở lại: cimetidin 300 mg hoặc ranitidin 50 mg tiêm tĩnh mạch trong 3-5 phút.
- Nếu bệnh nhân là người lớn bị sốc phản vệ do dùng thuốc chẹn thụ thể *beta'*. Tiêm tĩnh mạch atropin (0,5 mg) mỗi 5 phút hoặc isopreterenol (isoprenalin) 2-20 pg/phút cho đến khi mạch trên 60 lần/phút hoặc glucagon 0,5 mg/kg tiêm ngay, sau đó tiếp tục truyền 0,07 mg/kg/giờ.

## 3. NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ VÀ CÁC BIỆN PHÁP PHÒNG TRÁNH DỊ ỨNG THUỐC

### 3.1. Nguyên tắc xử trí

- (1) . Loại bỏ ngay thuốc gây dị ứng nếu đang dùng.
- (2) . Xử trí các triệu chứng tùy trường hợp: thuốc trợ tim- mạch, hô hấp, chống dị ứng, giảm miễn dịch... như đã nêu trên tùy trường hợp.
- (3) . Tăng cường chức năng gan thận bằng cách truyền dịch hoặc các thuốc phù hợp.
- (4) . Chống bội nhiễm nếu có (phải lưu ý chọn nhóm kháng sinh an toàn, ít gây dị ứng).
- (5) . Nâng đỡ sức khỏe cho bệnh nhân (cung cấp dinh dưỡng, bảo đảm thân nhiệt, vệ sinh cá nhân...).

### 3.2. Những việc cần làm để xử trí sốc phản vệ

#### 3.2.1. *Phục hồi ngay các chức năng sống*

Giám sát chức năng sống (nếu có thể phải làm liên tục trong suốt quá trình điều trị). Bệnh nhân được để ở tư thế nằm, đầu thấp và kê cao chân.

*Hô hấp:* Bảo đảm thông khí đường hô hấp bằng cách mở thông khí quản hoặc hô hấp nhân tạo, cho thở oxy tùy tình trạng bệnh. Nếu bị co thắt khí quản, dùng aminophylin.

*Hồi sức tim mạch:* adrenalin là thuốc chủ lực. Thường dùng tiêm dưới da hoặc tiêm bắp dung dịch 1:1000 0,3-0,5 ml cho người lớn và 0,01 ml/kg cho trẻ em. Nếu dùng đường tĩnh mạch thì dùng dung dịch 1/10.000. Nếu người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta, thì thay adrenalin bằng salbutamol hoặc isoprenalin (kích thích cả thụ thể beta-1 và beta-2). Nếu tụt huyết áp, noradrenalin được truyền tĩnh mạch để duy trì huyết áp; sau đó có thể truyền tĩnh mạch dopamin để tăng cường hoạt động của tim.

Truyền dịch NaCl 0,9%, Ringer lactat hoặc dung dịch keo như albumin 5%, hetastarch 4%... cũng rất quan trọng.

### **3.2.2. Ngăn cản sự thâm nhập tiếp tục của kháng nguyên vào cơ thể**

Kháng nguyên ở đây là thuốc gây phản ứng. Phản ứng phản vệ có thể gặp với mọi đường đưa thuốc nhưng đường tiêm thường nguy hiểm hơn. Nếu thuốc dùng đường tiêm thì phải làm chậm sự thâm nhập của thuốc vào máu bằng cách đặt garo gần chỗ tiêm (nới lỏng sau từng khoảng 10-15 phút) và sau đó có thể tiêm adrenalin vào ngay vết tiêm của thuốc đã gây phản ứng nếu đường dùng trước đó là tiêm bắp hoặc dưới da (adrenalin dung dịch nước 1:1000, tiêm 0,15-0,25 ml cho người lớn và 0,005 ml/kg cho trẻ em, tiêm dưới da). Nếu là đường uống thì có thể rửa dạ dày hoặc dùng các chất hấp phụ (than hoạt).

### **3.2.3. Ngăn chặn phản ứng quá mẫn muộn bằng corticoid**

Hydrocortison sodium succinat 100 mg tiêm tĩnh mạch trực tiếp, sau đó cứ 2 - 4 giờ một lần tiếp tục tiêm tĩnh mạch 100 mg pha trong NaCl 0,9%.

Sốc phản vệ là phản ứng dị ứng thuốc nghiêm trọng nhất, dễ dẫn đến tử vong, do đó xử trí sốc phản vệ cần phải được coi là một quy trình bắt buộc thành thực ở mọi cơ sở điều trị. Xử trí sốc phản vệ ngoài adrenalin còn cần rất nhiều thuốc khác.

Phần thiếu sót hay gặp khi xử trí sốc phản vệ là bỏ qua quá trình ngăn cản sự xâm nhập của thuốc vào máu, do đó sau khi xử trí thành công thì thuốc lại tiếp tục vào máu gây phản ứng. Do đó việc nắm vững các bước tiến hành sẽ giúp cho việc điều trị thành công hơn.

## **3.3. Các biện pháp phòng tránh dị ứng thuốc**

### **3.3.1. Tuyên truyền sử dụng thuốc hợp lý an toàn cho người dân**

- Không tự ý dùng thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Khi có dấu hiệu bất thường trong khi dùng thuốc, phải hỏi ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Dùng thuốc đúng chỉ định, đúng liều.

### **3.3.2. Phía người kê đơn**

- Nắm vững tiền sử dị ứng, đặc biệt là dị ứng thuốc ở người bệnh.
- Hạn chế kết hợp nhiều thuốc.
- Nắm vững quy trình xử trí khi gặp dị ứng thuốc và sốc phản vệ.

### **3.3.3. Với dược sĩ lâm sàng**

- Thông báo đầy đủ về thông tin liên quan đến ADR của thuốc.
- Cung cấp thuốc bảo đảm chất lượng.
- Hướng dẫn người bệnh cách dùng và các dấu hiệu nhận biết dị ứng thuốc.

Dị ứng thuốc là một loại phản ứng bất lợi của thuốc, do đó các nguyên nhân gây dị ứng thuốc, các yếu tố ảnh hưởng đến sự phát sinh dị ứng thuốc và các biện pháp hạn chế dị ứng thuốc có thể tham khảo bài "Các phản ứng bất lợi của thuốc".

#### **4. KẾT LUẬN**

Dị ứng thuốc là một phản ứng xảy ra bất ngờ, khó dự đoán trước, kể cả khi dùng thuốc đúng. Tuy nhiên, việc nắm vững các kiến thức về thuốc (ADR, liều lượng, cách dùng, tương tác thuốc...) và về người bệnh (cơ địa dị ứng, tiền sử dùng thuốc, khả năng chấp hành y lệnh...) sẽ góp phần quan trọng vào việc hạn chế tai biến này.

Theo dõi sát việc dùng thuốc trong bệnh viện để nắm vững các trường hợp gặp dị ứng thuốc sẽ giúp cho dược sĩ lâm sàng loại bỏ kịp thời các lô thuốc có nhiều nguy cơ và thông báo cho toàn bệnh viện để các bác sĩ điều trị rút kinh nghiệm.

Báo cáo về trung tâm ADR các trường hợp dị ứng thuốc cũng là việc phải làm không chỉ của bác sĩ mà cả dược sĩ lâm sàng.

Nếu phối hợp tốt giữa 3 phía: bác sĩ, dược sĩ lâm sàng và người bệnh thì sẽ giảm được tỷ lệ cũng như mức độ nghiêm trọng của các phản ứng do dị ứng thuốc gây ra

# BÀI 6. THÔNG TIN THUỐC

## MỤC TIÊU

### 1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được các cách phân loại thông tin thuốc.
- 1.2. Liệt kê được 5 yêu cầu của một thông tin thuốc.
- 1.3. Trình bày được những nội dung và kỹ năng cần thiết khi thông tin thuốc cho bệnh nhân.

### 2. Kỹ năng

- 2.1. Có khả năng nắm bắt, khai thác, sử dụng các thông tin liên quan đến sử dụng thuốc.
- 2.2. Hướng dẫn đúng việc sử dụng thuốc an toàn hợp lý cho bệnh nhân.

**3. Thái độ:** Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp

## NỘI DUNG

Khái niệm thông tin thuốc

Một số vấn đề trong thông tin thuốc

Các kỹ năng thông tin thuốc

Thông tin thuốc tại bệnh viện

### 1. Ý NGHĨA VÀ VAI TRÒ CỦA THÔNG TIN THUỐC

- Tin lực (IEC: Information- Education- Communication) gồm có thông tin- giáo dục- truyền thông) đã trở thành một trong bốn nguồn lực cơ bản (nhân lực, vật lực, tài lực, tin lực) để triển khai hoạt động của bất cứ chương trình dự án nào. - Riêng đối với ngành Dược, thông tin thuốc là một hoạt động thiết yếu.

Tiếp cận và cập nhật thông tin y dược để nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe là điều không thể thiếu trong thực hành lâm sàng và trong nhà thuốc.

- Để nhấn mạnh vai trò của công tác thông tin, có một định nghĩa về thuốc theo công thức:

$D = S + I$  ( D: Drug, S: Substance, I: Information),

tức là Thuốc = Dược chất + Thông tin

- Thông tin thuốc là một trong những hoạt động của Dược lâm sàng và là một lĩnh vực của Chăm sóc Dược khoa (giám sát kê đơn hợp lý, tham vấn sử dụng thuốc, theo dõi dùng thuốc, thông tin thuốc...)

- Người Dược sĩ dù ở cương vị nào, trực tiếp trên lâm sàng hay không trực tiếp trên lâm sàng phải có kiến thức thông tin về thuốc và có trách nhiệm cung cấp thông tin thuốc.

- Riêng đối với Dược sĩ lâm sàng (Clinical Pharmacist) phải đồng thời là người tư vấn về thuốc.

- Chìa khóa để sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, kinh tế chính là thông tin thuốc.

- Hoạt động ở nhà thuốc phải bao hàm thông tin thuốc.

## **2. THÔNG TIN THUỐC**

### **2.1 Đối tượng của thông tin thuốc**

- Những người cung ứng dịch vụ chăm sóc sức khỏe (bác sĩ, điều dưỡng, dược sĩ, nhân viên bán thuốc).

- Những người thụ hưởng dịch vụ chăm sóc sức khỏe (bệnh nhân, người dùng thuốc)

Tùy theo đối tượng, nội dung thông tin có khác nhau:

- Thông tin nâng cao dân trí về thuốc và sức khỏe nói chung.

- Thông tin cơ bản về thuốc, trong đó có sử dụng thuốc an toàn, hợp lý.

- Thông tin cho bệnh nhân, người dùng thuốc (thuốc tác dụng ra sao, khi nào dùng thuốc, dùng bao nhiêu, tác dụng không mong muốn có thể gặp là gì, cần tránh dùng thuốc với thuốc khác hay thực phẩm nào...)

- Thông tin cho Bác sĩ, dược sĩ (cơ chế tác dụng, dạng bào chế, dược động học, chỉ định, chống chỉ định, tương tác thuốc, phản ứng có hại, giá cả...)

### **2.2 Vai trò của dược sĩ trong cung cấp thông tin thuốc:**

Do được đào tạo chuyên môn liên quan đến thuốc, người dược sĩ có vai trò chính yếu và quan trọng trong công tác thông tin thuốc. Tại cơ sở điều trị, người dược sĩ không những cung cấp thông tin mà còn có trách nhiệm huấn luyện, đào tạo, giáo dục kiến thức thông tin thuốc.

Thông tin thuốc cung cấp từ người dược sĩ có thể theo hai cách:

- Cung cấp thông tin theo kiểu phản ứng: được hỏi và trả lời về một chuyên đề nào đó

- Cung cấp thông tin theo kiểu hỗ trợ: không cần được hỏi vẫn cung cấp thông tin (góp ý đơn thuốc, tư vấn bệnh nhân dùng thuốc, in ấn tài liệu về thuốc mới nhất ở cơ sở điều trị).

## 2.3 Nguồn và phương tiện thông tin

- Tư liệu in ấn: sách, tạp chí, từ điển, thông báo, kỷ yếu công trình nghiên cứu
- Tư liệu không in ấn: băng hình, băng tiếng, CD-ROM...
- Internet

### PHÂN CẤP THÔNG TIN

Trong kỷ nguyên bùng nổ thông tin như hiện nay, cần có sự phân cấp để xem thông tin có được thuộc loại đáng tin cậy ở mức độ nào. Sự phân cấp phải dựa trên Y học chứng cứ. Trong Y học chứng cứ, độ tin cậy của thông tin thuộc tùy thuộc vào độ mạnh của thiết kế nghiên cứu thuốc (như thử nghiệm dược lý trên động vật không đáng tin cậy bằng thử nghiệm lâm sàng. Thử nghiệm lâm sàng vài ca không đáng tin cậy bằng thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm soát, thuộc nhiều trung tâm).

**Tìm trong tài liệu in ấn**, chia làm 3 cấp:

- Nguồn cấp 1 : các bài báo đăng trong tạp chí chuyên ngành, kỷ yếu công trình, luận án...(ví dụ tạp chí Dược học, Lancet...)
- Nguồn cấp 2: tóm tắt, tổng quan (Medline...)
- Nguồn cấp 3: sách giáo khoa, sách ấn bản (textbook, handbook...), hướng dẫn điều trị...



**Hình:** Độ mạnh của các thiết kế nghiên cứu

Quy trình tìm tài liệu tham khảo

- Để có thông tin đạt độ tin cậy cao: Cấp 3 → Cấp 2 → Cấp 1. Lấy thông tin từ sách giáo khoa trước, nếu không có mới tìm đến các tóm tắt đăng trong Medline (cấp

## 2) Cuối cùng tìm trong một tạp chí cụ thể (cấp 3)

- Để có thông tin cập nhật: theo quy trình ngược lại

### **Tìm trên Internet:**

- Nguyên phát: nguyên thủy như lúc đăng, chưa qua đánh giá
- Thứ phát: đã đánh giá chất lượng thông tin bởi một nhóm chuyên viên, cơ quan hoặc các hướng dẫn sử dụng thuốc đã được đồng thuận (Guidelines)

### **2.4. Yêu cầu của thông tin thuốc**

Thông tin thuốc phải: chính xác, khách quan, trung thực, đầy đủ, cập nhật, hệ thống hóa, định hướng cho đối tượng cần đến.

Đối với thông tin thuốc trong quảng cáo, cần đạt các tiêu chuẩn đạo đức cần thiết (Bộ Y tế đã ban hành “Quy chế thông tin, quảng cáo thuốc dùng cho người, mỹ phẩm ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe con người vào ngày 4/72002 ấn định các quy định về thông tin thuốc).

#### **Đối với công chúng:**

- Nội dung ngắn gọn, dễ hiểu, đơn giản.
- Nhằm có sự hiểu biết đối với thuốc không cần đơn (OTC).
- Kiến thức liên quan đến nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc (tên thương mại, tên gốc, công dụng, chỉ định...).

Sự cung cấp thông tin cho đối tượng công chúng rất cần thông tin phản hồi của người nhận thông tin ( tuổi, giới tính, tình trạng bệnh, tình trạng gan, thận, các thuốc đang dùng...).

#### **Đối với cán bộ y tế:**

- Nội dung phải đúng với các dữ liệu khoa học thừa nhận.
- Nhằm đến các vấn đề liên quan đến dùng thuốc theo đơn,
- Lĩnh vực quan tâm: sự lựa chọn thuốc cho các đối tượng đặc biệt, dạng bào chế, liều dùng, thời gian dùng, ADR, tương tác thuốc, dược động học, dược lực học, ngộ độc...).

## **3.THÔNG TIN THUỐC TẠI BỆNH VIỆN**

### 3.1 Mục tiêu

- Đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả.
- Giúp Hội đồng Thuốc và Điều trị đánh giá, xây dựng danh mục thuốc.
- Đảm bảo sự tuân thủ quy chế dược chính trong thực hành điều trị.



- Giáo dục bệnh nhân về sử dụng thuốc hợp lý, an toàn.

### **3.2 Vai trò của dược sĩ tại bệnh viện**

Dược sĩ có vai trò then chốt trong cung cấp thông tin thuốc cho bác sĩ kê đơn, điều dưỡng, bệnh nhân, cán bộ quản lý liên quan đến thuốc và cộng đồng.

Để làm tốt công tác thông tin thuốc, người dược sĩ phải làm công việc gọi là “tiếp cận lâm sàng” (theo dõi bệnh nhân, nghiên cứu ca lâm sàng...), cần có phương pháp và thái độ đúng mực trong giao tiếp (khiêm tốn, tự tin, chu đáo, thận trọng...)

Truy cập thông tin theo y học chứng cứ, chọn nguồn dữ liệu y học chứng cứ theo cách “khoan từ trên xuống” để đạt độ tin cậy cao.

# BÀI 7. SỬ DỤNG THUỐC TRÊN CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Thời gian: 06 giờ

## MỤC TIÊU

### 1. Kiến thức

- 1.1. Giải thích được lý do thận trọng trong sử dụng thuốc ở người có cơ địa đặc biệt.
- 1.2. Trình bày được đặc điểm của các đối tượng: trẻ em, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, người cao tuổi, bệnh nhân suy thận, suy gan trong phương diện sử dụng thuốc
- 1.3. Phân tích được những điều lưu ý, biện pháp xử trí trong sử dụng thuốc ở các đối tượng có cơ địa đặc biệt.

**2. Kỹ năng:** Phân tích được việc sử dụng thuốc trên những đối tượng bệnh nhân cụ thể.

**3. Thái độ:** Rèn luyện tác phong làm việc khoa học, thận trọng, chính xác, trung thực trong hoạt động nghề nghiệp.

## NỘI DUNG

1. Sử dụng thuốc cho trẻ em
2. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai
3. Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú
4. Sử dụng thuốc cho người cao tuổi

### I. SỬ DỤNG THUỐC CHO TRẺ EM

#### 1.1 Phân loại trẻ em theo lứa tuổi

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) cho nên sự hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc không hoàn toàn thuận lợi, dễ xảy ra hiện tượng thuốc gây độc tính.

Hoàn toàn không thể xem trẻ con là người lớn thu nhỏ. Bởi vì nếu xem trẻ con là người lớn thu nhỏ sẽ đi đến chỗ cho rằng bất cứ thuốc gì người lớn dùng được trẻ con sẽ dùng được, chỉ có việc giảm liều. Điều này hoàn toàn sai, có những thuốc trẻ con không thể dùng được.

Trong lĩnh vực Nhi khoa ở Mỹ, người ta chia trẻ em ra nhiều lứa tuổi

Bảng 1: Các lứa tuổi ở trẻ

Lứa tuổi	Tuổi
Trẻ sinh non (premature)	<38 tuần thai nghén
Trẻ sơ sinh (newborn)	Trong vòng 1 tháng sau khi sinh
Trẻ con (infant, baby)	1-24 tháng
Trẻ em nhỏ (young child)	2-5 tuổi
Trẻ em lớn (older child)	6-12 tuổi
Trẻ vị thành niên (adolescent)	13-18 tuổi

## 1.2 Những khác biệt về dược động học ở trẻ em

Những khác biệt về dược động học của thuốc chủ yếu gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 năm tuổi.

### 1.2.1 Hấp thu thuốc

- **Thuốc dùng đường uống:**

Đây là đường dùng thuốc thông dụng cho trẻ, Trẻ sơ sinh có sự khác biệt rất nhiều về khả năng hấp thu thuốc do sự bài tiết ít HCl và sự chậm rỗng của dạ dày. Thời gian lưu thuốc ở dạ dày kéo dài, chỉ đạt mức như ở người lớn khi trẻ được 6 tháng, do đó những thuốc hấp thu tại dạ dày sẽ có thời gian lưu lại lâu hơn, hấp thu nhiều hơn và tăng tác dụng so với người lớn. Nhu động ruột của trẻ thất thường, niêm mạc ruột chưa phát triển đủ nên hấp thu thuốc ở ống tiêu hóa của trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ rất kém. Điều này cũng ảnh hưởng tới hấp thu của một số thuốc và dạng chế phẩm đặc biệt.

- **Thuốc dùng đường tiêm:**

Trẻ sơ sinh khối cơ vân còn nhỏ, co bóp cơ kém, lưu lượng tưới máu không đều, lượng nước nhiều nên hấp thu thuốc theo đường tiêm bắp chậm và thất thường. Vì vậy, với trẻ sơ sinh, nếu cần tiêm thuốc nên chọn tiêm tĩnh mạch. Với trẻ lớn hơn, khả năng hấp thu khi tiêm bắp tốt hơn, nhưng cũng nên lựa chọn tiêm bắp đùi hơn là tiêm mông và tay. Trong thực tế, đường tiêm bắp gây đau cho trẻ nên nếu có thể thì tránh dùng đường này.

- **Thuốc dùng đường trực tràng:**

Ít có sự khác biệt về sinh lý ảnh hưởng tới hấp thu thuốc đường trực tràng ở trẻ em

- **Thuốc dùng ngoài:**

Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có khả năng hấp thu thuốc qua da rất lớn, đặc biệt là ở vùng bẹn hoặc mắt. nguyên nhân là do tỷ lệ diện tích da trên cân nặng ở trẻ lớn, lớp sừng mỏng, hàng rào biểu mô chưa trưởng thành. Vì vậy bôi thuốc dễ bị kích ứng, có trường hợp ngộ độc toàn thân.

- **Thuốc dùng qua đường hô hấp:**

Niêm mạc mũi trẻ mỏng, nhiều mạch máu, thuốc hấp thu rất nhanh, nguy cơ ngộ độc cao. Cần thận trọng khi dùng thuốc co mạch nhỏ mũi cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ vì thuốc này rất hay co phản xạ co mạch toàn thân và ngừng hô hấp.

### ***1.2.2 Phân bố thuốc***

Trẻ sơ sinh có tỉ lệ nước trong cơ thể lớn. Vì vậy các thuốc tan nhiều trong nước, có phạm vi điều trị hẹp như aminosid, theophylin... liều tính theo cân nặng cao hơn người lớn để thu được nồng độ tương tự trong huyết tương. Ví dụ liều 1 lần gentamicin cho người lớn là 1-1,5mg/kg, trẻ lớn là 2,5mg/kg và trẻ sơ sinh là 3mg/kg.

### ***1.2.3 Chuyển hóa thuốc***

Đa số các hệ thống enzym cần cho chuyển hóa thuốc ở trẻ sơ sinh hoặc chưa có, hoặc chưa hoàn thiện so với người lớn. Thêm vào đó, lưu lượng máu ở gan yếu nên tốc độ chuyển hóa thuốc chậm hơn rõ rệt so với người lớn. Tuy nhiên, khả năng này ở các lớp tuổi khác nhau, ví dụ ở trẻ 1-9 tuổi đối với một số thuốc lại nhanh hơn người lớn. Do tính thất thường này, liều dùng ở trẻ em phải tính theo từng lớp tuổi. Với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp thì phải tính theo diện tích bề mặt da của cơ thể.

### ***1.2.4 Thải trừ thuốc qua thận***

Trước 3-6 tháng tuổi, tốc độ lọc cầu thận vẫn chưa đạt được bằng như người lớn. Chức năng của ống thận đạt bằng người lớn khi trẻ được 8-12 tháng. Do vậy, các thuốc thải trừ nhiều qua cơ chế bài tiết ở ống thận cần giảm liều cho trẻ sơ sinh (ví dụ penicillin).

Từ 9 tháng tuổi trở lên, thận của trẻ hoạt động bình thường như của trẻ lớn và người lớn nên không có sự điều chỉnh liều theo chức năng thận nữa.

## **1.3 Những thay đổi trong đáp ứng thuốc ở trẻ em**

Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ nhạy cảm hơn với thuốc do các cơ quan trong thể còn chưa hoàn chỉnh. Những điểm khác biệt có thể là:

- Hệ thống thần kinh trung ương của trẻ hoàn thiện chậm, đến 8 tuổi mới được như người lớn. Tỉnh thẩm ở hàng rào máu não ở trẻ cao hơn so với người lớn. Vì vậy, trẻ em đặc biệt nhạy cảm với tác dụng ức chế thần kinh của phenobarbital, morphin...

- Hệ thống điều hòa thân nhiệt của trẻ chưa hoàn thiện và không ổn định. Nhiều thuốc làm thân nhiệt trẻ dao động rất nhiều. Ví dụ: liều thông thường của aspirin và paracetamol dùng để hạ sốt nhưng liều cao lại có thể gây tăng thân nhiệt.
- Da của trẻ mỏng, tính thấm cao nên trẻ dễ bị dị ứng, ngộ độc khi dùng thuốc bôi trên da. Các thuốc hay gây phản ứng trên da ở trẻ là sulfamid, tetracyclin, penicillin...

Sau đây là một số tác dụng phụ cần lưu ý của một số thuốc khi dùng cho trẻ em:

- + Chậm lớn do tetracyclin và corticoid.
- + Dậy thì sớm do androgen
- + Độc thần kinh do hexachloraphen
- + Tăng áp lực nội sọ do corticoid, vitamin A, vitamin D
- + Vàng da do novobiocin, sulfamid, vitamin K
- + Phồng thóp và hồng răng với tetracyclin.

#### **1.4 Liều lượng thuốc dùng cho trẻ em**

Trong lĩnh vực bào chế, người ta thường quan tâm bào chế ra các loại thuốc với liều lượng và dạng thuốc đã được tính toán cho phù hợp với trẻ. Trên nguyên tắc, đối với trẻ dưới 2 tuổi phải dùng loại thuốc “dành cho trẻ sơ sinh”, trẻ từ 2 đến 15 tuổi dùng thuốc “dành cho trẻ em”. Trẻ trên 15 tuổi có thể dùng thuốc dành cho người lớn (nhưng phải giảm liều).

Về việc phân liều thuốc, bởi vì trẻ con không phải là người lớn thu nhỏ nên liều thuốc cho trẻ phải tính trên nhiều yếu tố: tuổi, cân nặng, diện tích cơ thể và tính cả sự kém chức năng gan, thận của chính lứa tuổi này (trong bệnh viện có các công thức tính sẵn).

Cách tính liều cho trẻ thông thường được tính theo số mg thuốc/ kg thể trọng.

Đối với nước ta hiện nay, có tình trạng khá phổ biến là trẻ em phải dùng dạng thuốc dùng cho người lớn và từ liều đó phân nhỏ ra, tính liều cho trẻ. Phải xem việc này là bất đắc dĩ và chỉ nên áp dụng đối với thuốc thông thường.

Nếu phải dùng thuốc dành cho người lớn và thuốc rất ít độc tính, có thể tính liều lượng cho trẻ như sau:

- Trẻ dưới 12 tháng: 1/8 đến 1/6 liều người lớn
- Trẻ từ 1-3 tuổi: dùng 1/6 đến 1/3 liều người lớn
- Trẻ từ 3-12 tuổi: dùng 1/3 đến 2/3 liều người lớn
- Trẻ trên 12 tuổi: dùng 3/4 liều người lớn

Cần lưu ý, việc bẻ nhỏ viên nén, cà nhuyễn hoặc dùng dụng cụ nghiền thuốc phân liều là việc không nên làm. Nhiều thuốc dạng viên nén, viên nang đòi hỏi phải giữ nguyên

vận viên khi uống, nếu phân liều, tháo nang có khi là có hại hoặc làm mất, giảm tác dụng của thuốc.

Một số thuốc không nên dùng cho trẻ:

- **Trẻ dưới 6 tuổi không nên dùng:**
  - Thuốc trị ho có chứa CODEIN như thuốc viên (Néo-codein, eucalyptine, terpin-codein...)
  - Thuốc trị tiêu chảy có chứa dẫn chất thuốc phiện (Còn anticholergic, paregoric)
  - Thuốc kháng sinh TETRACYCLIN, không dùng bừa bãi CLORAMPHENICOL, SULFAMID.
  - Không dùng bừa bãi CORTICOID (ngoại trừ có chỉ định của bác sĩ)
  - Thuốc nhuận tràng loại kích thích
  - ASPIRIN (ngoại trừ có chỉ định của bác sĩ)
- **Trẻ dưới 2 tuổi không nên dùng các loại thuốc không dùng cho trẻ dưới 6 tuổi và:**
  - Thuốc tiêu chảy làm liệt nhu động ruột tổng hợp như DIPHENOXYLAT (Lomotil), LOPERAMID (Imodium)
  - Thuốc trị nôn ói METOCLOPRAMID (Primperan)
  - Thuốc trị cảm, sổ mũi có chứa hoạt chất co mạch: PHENYLPROPANOLAMIN, EPHEDRIN...
- **Trẻ sơ sinh không nên dùng các thuốc kể ở hai lứa tuổi trên và:**
  - Các loại dầu gió, cao xoa có chứa LONG NÃO (camphor), BẠC HÀ (menthol) do có tính kích ứng mạnh có thể làm ngưng hô hấp.
  - Thuốc co mạch để nhỏ mũi EPHEDRIN, NAPHTAZOLIN

## II. SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI

### 2.1 Ảnh hưởng của thuốc đối với thai nhi

Khi người mẹ mang thai dùng thuốc, hầu hết các thuốc đều qua được rau thai ở mức độ khác nhau và xâm nhập vào vòng tuần hoàn của thai nhi. Các chất được vận chuyển theo hai chiều, nhưng chủ yếu là từ mẹ sang thai nhi. Lợi dùng điều này, đôi khi thuốc có thể được dùng cho người mẹ để điều trị những rối loạn của thai nhi. Ví dụ: Flecainid dùng cho mẹ để xử trí nhịp tim nhanh của thai.

Tuy nhiên vấn đề đáng quan tâm khi dùng thuốc ở phụ nữ có thai là thuốc vào được vòng tuần hoàn của thai và gây hại cho thai nhi. Thuốc dùng cho mẹ có thể gây tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp cho thai nhi. Ví dụ người mẹ dùng liều cao corticoid (prednisolon trên 10mg/ngày) có thể trực tiếp gây ức chế tuyến thượng thận của thai. Thai nhi cũng có thể chịu ảnh hưởng một cách gián tiếp như khi người mẹ dùng thuốc chống tăng huyết áp, nếu huyết áp của mẹ giảm quá mạnh sẽ gây thiếu oxy cho thai nhi. Các tác dụng loại này thường phụ thuộc liều và có thể dự đoán được.

Trong nhiều trường hợp, ảnh hưởng của thuốc lên thai nhi không phụ thuộc liều, không thể dự đoán trước và liên quan đến đặc điểm di truyền của thai nhi.

Tác dụng có hại của thuốc đối với thai nhi khi dùng cho người mẹ phụ thuộc các yếu tố như: bản chất và cơ chế gây tác dụng có hại của thuốc, liều lượng và thời gian dùng thuốc cho người mẹ; khả năng vận chuyển thuốc từ mẹ vào thai nhi; khả năng thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể mẹ và thai nhi; đặc điểm di truyền của thai nhi và giai đoạn phát triển của thai nhi khi người mẹ dùng thuốc

## **2.2 Thời điểm dùng thuốc trong thai kì và ảnh hưởng của thuốc**

Đối với phụ nữ có thai, cần lưu ý rằng thuốc được sử dụng trong thời kỳ thai nghén có thể gây ra tác dụng xấu đến bất cứ giai đoạn phát triển nào của thai kỳ, đặc biệt 3 tháng đầu của thai kỳ. Thời gian từ khi thụ thai đến khi đứa trẻ được sinh ra gọi là thời kỳ bào thai. Thời kỳ này chia làm 3 giai đoạn (một số tài liệu chỉ chia 2 giai đoạn, gộp giai đoạn 1 & 2 lại):

- **Thời kỳ tiền phôi:** từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 17, thường không nhạy cảm với các yếu tố có hại vì các tế bào chưa bắt đầu biệt hóa. Độc tính của thuốc đối với thai nhi tuân theo quy luật “tất cả hoặc không có gì”, tức là hoặc phôi bào chết, hoặc phát triển bình thường

- **Thời kỳ phôi:** từ ngày thứ 18 đến ngày 56, hầu hết các cơ quan của cơ thể được hình thành trong thời kỳ này. Sự tạo hình xảy ra rất nhanh, các tế bào đang nhân lên rất mạnh, nên độ nhạy cảm và độc tính của thuốc là lớn nhất. Dùng thuốc trong giai đoạn này có thể gây ra những bất thường nặng nề về hình thái cho đứa trẻ. (ví dụ như một số thuốc an thần, thuốc kháng sinh, thuốc nội tiết tố, thuốc chống ung thư...) có thể gây quái thai, dị tật bẩm sinh.

- **Giai đoạn phát triển nhau thai:** từ tuần thứ 9 trở đi, kéo dài cho tới lúc sinh. Trong thời kỳ này, các bộ phận trong cơ thể tiếp tục phát triển và hoàn thiện. Một số thuốc có thể gây ảnh hưởng xấu đến chức năng của các cơ quan sau này do gây độc tính lên các mô đang phát triển của bào thai. Thí dụ như thuốc kháng sinh TETRACYCLIN gây ảnh hưởng xấu đến mô xương và răng, thuốc kháng sinh AMINOSID gây độc tính với cơ quan thính giác và thận.

Ngay trước khi trở dạ, một số thuốc vẫn có thể tác động đến thai nhi như: MORPHIN, RESERPIN...

Như vậy, tốt nhất không nên dùng thuốc đối với phụ nữ có thai. Tuy nhiên, vẫn có trường hợp phải dùng thuốc, nếu không dùng thuốc chữa bệnh cho thai phụ sẽ nguy hiểm cho thai nhi hoặc có thể gây quái thai. Đó là trường hợp thai phụ mắc các bệnh như: tiểu đường, động kinh, một số bệnh nhiễm khuẩn, hen suyễn, tăng huyết áp...

## **2.3 Phân loại các mức độ an toàn của thuốc đối với phụ nữ có thai**

Năm 1979, FDA (mỹ) đưa ra hệ thống phân loại thuốc có nguy cơ ảnh hưởng xấu đến thai nhi như sau:

- **Loại A:** thử lâm sàng có kiểm soát cho thấy thuốc không có nguy cơ độc với bào thai trong suốt quá trình thai kỳ (được xem là an toàn trong sử dụng). 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 kì thời điểm nào của thai kỳ.

- **Loại B:** Không có bằng chứng về nguy cơ đối với bào thai người. Thử trên súc vật không thấy có nguy cơ nhưng chưa đủ nghiên cứu tin cậy để chứng minh an toàn cho người; hoặc thử trên súc vật thấy có nguy cơ nhưng các nghiên cứu lâm sàng đủ lớn có kiểm soát trên phụ nữ có thai không chứng minh có nguy cơ.

- **Loại C:** Có nguy cơ cho bào thai. Nghiên cứu trên người chưa đủ nhưng thử trên súc vật thấy có nguy cơ gây tổn hại và khuyết tật cho bào thai hoặc chưa có nghiên cứu trên động vật và nghiên cứu trên người cũng chưa 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.

## **2.4 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. Nếu cần thiết phải dùng thuốc để chữa bệnh, đặc biệt có những bệnh cần phải dùng thuốc để chữa trị kịp thời, thì **TỐT NHẤT LÀ ĐẾN KHÁM Ở BÁC SĨ ĐỂ ĐƯỢC CHỈ ĐỊNH THUỐC**. Khi đó, bác sĩ sẽ cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích sức khỏe của bà mẹ và mức ảnh hưởng đến bào thai để chọn những thuốc hiện diện trên thị trường nhiều năm được công nhận là an toàn đối với phụ nữ có thai.

- Tránh không dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ. Có nhà y học cẩn thận hơn, khuyên thêm rằng: nếu có thể, trong phân nửa cuối chu kỳ kinh nguyệt (tức là lúc rụng trứng cho đến có kinh nguyệt) tránh dùng mọi thứ thuốc ở bất kỳ phụ nữ nào còn trong độ tuổi hoạt động sinh dục, có khả năng thụ thai.

- 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.

## **3. SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CHO CON BÚ**

Phụ nữ cho con bú phải thận trọng khi dùng thuốc, bởi vì các thuốc có tác dụng toàn thân khi dùng cho mẹ đang cho con bú đều bài tiết qua sữa, hoặc ít hoặc nhiều. Nếu thuốc bài tiết qua sữa ít, nồng độ thuốc trong sữa thấp, có thể không đủ để gây tác dụng lâm sàng ở trẻ. Một số thuốc tuy bài tiết qua sữa ít nhưng lại có hoạt tính mạnh, có thể gây tác dụng nghiêm trọng đối với trẻ. Ví dụ về thuốc bài tiết qua sữa nhiều là



thuốc chứa dẫn chất iod (dung dịch LUGOL) thuốc này đặc biệt tiết qua sữa nhiều, làm cho nồng độ thuốc trong sữa cao hơn so với trong máu mẹ, do đó người mẹ không bị gì nhưng trẻ bị ức chế tuyến giáp có thể đưa đến nguy hiểm. Một số thuốc khác tuy nồng độ thuốc trong sữa thấp nhưng lại có thể gây hiện tượng quá mẫn ở trẻ. Đó là trường hợp mẹ uống thuốc kháng sinh PENICILLIN thì không việc gì nhưng ở trẻ bú mẹ thì bị dị ứng.

Như vậy, người mẹ đang cho con bú cần tránh dùng những thuốc độc đối với trẻ. Hơn thế nữa, người mẹ còn tránh dùng những thuốc ngăn cản sự tiết sữa hoặc ức chế phản xạ bú của trẻ. Rõ ràng là đối với trẻ còn đang bú, đặc biệt là trẻ dưới 1 tuổi, sữa mẹ là nguồn thức ăn bổ và hoàn chỉnh nhất, nếu nguồn sữa mẹ bị hạn chế hoặc mất đi (do thuốc ngăn cản tiết sữa) hoặc trẻ bỏ bú (do thuốc ức chế phản xạ bú), chắc chắn sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ.

### **3.1 Những thuốc ảnh hưởng đến khả năng bài tiết sữa khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú**

Việc tiết sữa được điều hòa bằng prolactin, giảm lượng prolactin trong má hoặc giảm số lượng thụ thể đều làm giảm bài tiết sữa. Hai loại thuốc ảnh hưởng đến sản xuất 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. Vì vậy phụ nữ cho con bú nên dùng thuốc tránh thai chứa progesteron đơn độc.

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

### **3.2 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 tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương thấp, có thời gian bán thải ngắn
- Ánh dùng liều cao, nên dùng liều thấp 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 một thời gian thích hợp (4 lần  $t_{1/2}$ ) rồi mới cho trẻ bú mẹ
- Cân 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 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

## **4. SỬ DỤNG THUỐC Ở NGƯỜI CAO TUỔI**

Người cao tuổi được xem là 60 hay 65 tuổi trở lên) chiếm tỷ lệ ngày càng cao trong dân số hiện nay, số lượng thuốc dùng cho người cao tuổi đặc biệt cao hơn so với các đối tượng khác, dẫn đến tỉ lệ các tai biến do sử dụng thuốc cũng tăng lên

#### **4.1 Đặc điểm dược động học ở người cao tuổi**

##### **4.1.1 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 bị loét dạ dày khi dùng thuốc chống viêm không steroid.

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

Thuốc tiêm bắp: Khối lượng cơ giảm, hấp thu thuốc theo đường này giảm và không ổn định

##### **4.1.2 Phân bố thuốc**

Do có sự giảm khối lượng nước toàn bộ cơ thể, những thuốc tan trong nước như digoxin, morphin bị giảm thể tích phân bố, tăng nồng độ trong máu và trong mô. Các thuốc gắn mạnh vào mô như digoxin sẽ kéo dài thời gian tác dụng.

Tỉ lệ mỡ trong cơ thể tăng làm tăng khả năng phân bố của các thuốc tan trong mỡ như barbiturat, thiopental, 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, furosemid, wafarin) sẽ tăng lượng thuốc ở dạng tự do, tăng tác dụng.

##### **4.1.3 Chuyển hóa thuốc tại gan**

Khối lượng gan và lưu lượng máu qua gan ở người cao tuổi giảm nên một số thuốc bị chuyển hóa qua gan sẽ bị kéo dài thời gian tác dụng, dễ tích lũy và ngộ độc. Thông thường, thuốc chuyển hóa nhiều qua gan khi dùng cho người cao tuổi nên giảm 1/2 - 1/3 liều và theo dõi chặt chẽ.

##### **4.1.4 Thải trừ qua thận**

Do khối lượng thận, số lượng nephron lưu lượng máu qua thận giảm, khả năng lọc của cầu thận và ống thận giảm nên thời gian bán thải của nhiều thuốc, đặc biệt là những thuốc thải trừ yếu dưới dạng còn hoạt tính tăng lên, làm tăng tác dụng phụ và độc tính. Do đó, cần giảm liều các thuốc có phạm vi điều trị hẹp như digoxin, aminosid ở người cao tuổi.

Thay đổi chức năng thận rất khác nhau giữa các cá thể người cao tuổi nên cần có suk chính liều thích hợp cho từng bệnh nhân cụ thể, dựa vào độ thanh thải creatinin.

#### 4.2 Thay đổi về dược lực học ở người cao tuổi

- *Đễ bị tụt huyết áp thể đứng*: Một số thuốc như hạ huyết áp, thuốc có tác dụng chẹn  $\alpha$  giao cảm, thuốc ức chế giao cảm thần kinh trung ương, thuốc chống Parkinson... dễ gây tụt huyết áp thể đứng ở người cao tuổi.

- *Đễ bị ngã do mất thăng bằng tư thế*: Cơ thể có thể thăng bằng được là nhờ khả năng điều chỉnh thăng bằng. Cùng với tuổi tác, khả năng giữ thăng bằng của cơ thể bị giảm; chính vì thế khi dùng một số thuốc như thuốc ngủ, thuốc an thần... tỉ lệ ngã ở người cao tuổi cao hơn ở thanh niên

- *Khả năng điều hòa thân nhiệt giảm*: Hạ nhiệt bất thường có thể gặp khi dùng các thuốc an thần gây ngủ, chống trầm cảm 3 vòng, chế phẩm thuốc phiện và rượu...

- *Giảm chức năng nhận thức*: Hệ thống thần kinh trung ương có sự thay đổi lớn về cấu trúc và chất trung gian hóa học ở người cao tuổi. Vì vậy một số thuốc hay gây lú lẫn ở người cao tuổi như thuốc kháng cholin, kháng thụ thể  $H_2$ , chẹn thụ thể beta 2.

#### 4.3 Đặc điểm bệnh lý liên quan đến sử dụng thuốc

- Tình trạng đa bệnh lý: Người cao tuổi mắc nhiều bệnh một lúc, do đó phải dùng nhiều thuốc đồng thời. Điều này dẫn đến tăng nguy cơ gặp tương tác thuốc – thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc (tỉ lệ ADR gặp ở lứa tuổi 60 -70 gấp đôi lứa tuổi 30 – 40).

- Sự suy giảm chức năng gan – thận gây giảm thải trừ thuốc. Các tai biến về thuốc ở người cao tuổi thường là liên quan đến quá liều hơn là do đặc tính của thuốc.

- Thay đổi đáp ứng với thuốc liên quan đến tuổi tác do các tổn thương của những bệnh lý mạn tính. Người cao tuổi cũng nhạy cảm hơn với một số tác dụng bất lợi của thuốc như: dễ bị tụt huyết áp hơn, dễ bị trầm cảm hơn.

#### 4.4 Những vấn đề cần lưu ý khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi:

- Rối loạn tiêu hóa (táo bón), do đó người cao tuổi hay sử dụng thuốc nhuận tràng, điều này làm giảm hấp thu thuốc.

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

- Mất 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

- Có xu hướng 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.

# Bài 8. SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG VIÊM GLUCOCORTICOID (GC)

Thời gian: 06 giờ

## MỤC TIÊU

### 1. Kiến thức

- 1.1. Liệt kê được các tác dụng không mong muốn của Glucocorticoid.
- 1.2. Trình bày được cách khắc phục các tác dụng phụ của Glucocorticoid.
- 1.3. Kể được các chống chỉ định của Glucocorticoid.

**2. Kỹ năng:** Hướng dẫn đúng việc sử dụng Glucocorticoid an toàn, hợp lý cho bệnh nhân.

**3. Thái độ:** Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

## NỘI DUNG

### 1. ĐẠI CƯƠNG GLUCOCORTICOID

Có nguồn gốc ban đầu từ vỏ thượng thận, chống viêm mạnh và toàn diện. Một loạt chế phẩm tổng hợp ra đời có tác dụng chống viêm mạnh hơn nhiều mà lại giảm giữ muối và nước. Tuy nhiên, việc sử dụng nhóm thuốc này liên qua đến tác dụng phụ, trong đó có thể nghiêm trọng

### 2. TÁC DỤNG CỦA GLUCOCORTICOID ĐỐI VỚI CƠ THỂ

#### 2.1. Tác dụng trên chuyển hoá các chất

GC ảnh hưởng nhiều nhất trên chuyển hoá glucose: tăng tạo glycogen tại gan, tăng tổng hợp glucose từ nhiều nguồn, đặc biệt là từ các acid amin, mặt khác ngăn cản việc chuyển glucose vào trong tế bào và do đó giảm sử dụng glucose ở các tổ chức ngoại vi; điều này giúp cho cơ thể tiết kiệm tiêu thụ năng lượng ở các mô ngoại vi để ưu tiên cho các cơ quan sinh mạng tại trung tâm trong trường hợp phải tăng khẩn cấp lượng glucose cho các tổ chức này nhưng chính điều này lại gây hậu quả tăng đường huyết khi điều trị bằng nhóm thuốc này, gây bệnh đái đường do thuốc (diabet steroid). Với chuyển hoá protein, GC ngăn cản tổng hợp protein từ các acid amin, thúc đẩy việc chuyển các acid amin vào chu trình tổng hợp glucose như đã nêu trên; hậu quả gây tăng dị hoá protein, tăng hàm lượng nitơ thải ra theo nước tiểu và dần 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 hoà 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 trên mô liên kết**

GC ức chế hình thành tế bào sợi, giảm tạo collagen, giảm sự hình thành mô liên kết. Tác dụng này cũng Là hậu quả của sự ức chế tổng hợp protein. Hậu quả của quá trình này là làm chậm liền sẹo và làm mỏng da và mất collagen trong tổ chức xương. Trong điều trị có sử dụng tác dụng này trong xử lý sẹo lồi hoặc ngăn cản sự phát triển của tổ chức sừng trong một số bệnh về da.

## **2.3. Tác dụng trên sự tạo máu**

GC ít ảnh hưởng đến sự tạo hồng cầu và nồng độ hemoglobin ở liều sinh lý nhưng lại tăng hồng cầu khi dung liều cao hoặc khi bị Cushing và giảm hồng cầu trong hội chứng Addison? Nguyên nhân có lẽ do ảnh hưởng lên chuyển hoá androgen.

Với bạch cầu: làm tăng bạch cầu đa nhân, nhưng lại rút ngắn đời sống của bạch cầu (giảm  $t_{1/2}$  của bạch cầu), giảm sự tạo lympho và chức năng hoạt động của bạch cầu (giảm sự thoát bạch cầu khỏi lòng mạch, giảm sự di chuyển của bạch cầu đến tổ chức viêm).

Các tác dụng này thường được dùng trong điều trị ung thư bạch cầu hoặc làm tăng nhanh lượng hồng cầu sau xạ trị và 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 có tác dụng chống viêm mà còn ngăn chặn sự xuất hiện viêm. Các GC tổng hợp, đặc biệt loại có gắn fluor như dexamethason, betametason... có tác dụng mạnh hơn HC (bảng 14.1).

## **2.5. Tác dụng trên hệ miễn dịch**

GC ảnh hưởng chủ yếu lên các đáp ứng miễn dịch kiểu tế bào (lympho T) nhiều hơn kiểu miễn dịch dịch thể (lympho B).

GC còn ức chế sự sản xuất ra các interferon miễn dịch - một sản phẩm của lympho T hoạt hoá. Thực chất tác dụng trên hệ miễn dịch của GC nhằm ngăn cản việc phản ứng quá mức của cơ thể trước một tác động của yếu tố ngoại lai để bảo vệ cơ thể. Tác dụng này được áp dụng trong ghép cơ quan để ngăn cản sự thải ghép hoặc điều trị các bệnh liên quan đến cơ chế miễn dịch như bệnh thận hư nhiễm mỡ, Lupus ban đỏ, hen, hoặc phối hợp trong xử lý sốc quá mẫn do thuốc.

Mặt trái của tác dụng này là giảm sức đề kháng của cơ thể, do đó tăng khả năng nhiễm trùng, nhiễm nấm.

## 2.6. Các tác dụng khác

Các tác dụng kích thích thần kinh trung ương, tăng cường tiết dịch vị, gây tăng huyết áp... chỉ nguy hiểm khi dùng liều cao. Các tác dụng này không được áp dụng trong điều trị mà trở thành tác dụng không mong muốn.

Bảng 14.1 cho hình ảnh so sánh độ mạnh của các chế phẩm so với HC và các mức liều khi chuyển đổi từ chế phẩm này sang chế phẩm khác trong điều trị.

**Bảng 14.1.** So sánh hoạt lực của một số glucocorticoid thông dụng

Tên quốc tế	t 1/2 (h)	ĐDTD (h)	Chống viêm	Giữ Na*	Mức sinh lý (mg)	Liều chống viêm (mg)
Hydrocortison	1,5	8 - 12	1	1	20	80
Cortison	0,5	8- 12	0,8	0,8	25	100
Prednison	1,0	12-36	4	0,8	5	20
Prednisolon	2,5	12-36	4	0,8	5	20
metyl-prednisolon	2,5	12-36	5,0	0,5	4	15
Triamcinolon	3,5	12-36	5,0	0	4	15
Dexamethason	3,5	36-72	25	0	0,75	3
Betamethason	5,0	36-72	25	0	0,75	3

*Ghi chú:*

- ĐDTD: Độ dài tác dụng (chính là  $t_{1/2}$  sinh học) căn cứ vào ĐDTD, người ta chia corticoid làm 3 nhóm:
  - + Tác dụng ngắn: 8 - 12 h
  - + Tác dụng trung bình: 12 - 36h
  - + Tác dụng dài: 36 - 72h
- Mức sinh lý: lượng GC cần cho 24h

Chống viêm, giữ Na<sup>+</sup>: con số trong cột này là so sánh cường độ tác dụng của các glucocorticoid (GC) với hydrocortison nếu coi cường độ của hydrocortison là 1

## 3. CHỈ ĐỊNH VÀ LỰA CHỌN THUỐC

### 3.1. Điều trị thay thế khi thiếu hormon

Thường dùng khi suy thượng thận cấp hoặc mạn tính.

Việc dùng hormon trong trường hợp này cũng chỉ để xử lý triệu chứng, do đó vấn đề cơ bản vẫn phải tìm nguyên nhân để giải quyết thì mới cho phép không phải dùng kéo dài.

#### 3.1.1. Với suy thượng thận mạn

Liều dùng căn cứ vào đáp ứng ở từng bệnh nhân và cố gắng dùng ở mức thấp nhất có tác dụng. Thường thì mức liều trong trường hợp này là 20- 30 mg HC mỗi ngày tương ứng với lượng HC tiết trong ngày; phải phối hợp thêm một mineralocorticoid như fludrocortison (0,1- 0,2 mg/ ngày).

Nên dùng chế độ điều trị cách ngày bằng cách tăng liều một ngày lên gấp đôi và ngày tiếp theo sẽ nghỉ; làm như vậy sẽ hạn chế được suy thượng thận khi ngừng điều trị.

### **3.1.2. Với suy thượng thận cấp**

Liều dùng thường cao hơn. ví dụ 100 mg HC lúc đầu, sau đó cách 8h lặp lại 1 lần cho đến khi triệu chứng được cải thiện, Điều quan trọng là phải kết hợp bù điện giải, nước và glucose.

Chế phẩm sử dụng nên chọn chính dạng hormon thiên nhiên là HC và đường đưa thuốc là tiêm tĩnh mạch vì khi suy thượng thận cấp thì việc mất nước và điện giải làm mất dịch ngoại bào nên nếu tiêm bắp sẽ ít hiệu quả. Trường hợp này nên chọn HC dạng succinat hoặc phosphat. Cần lưu ý tránh những dạng bào chế có dùng tá dược là 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.

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

Một số bệnh về da nhờ tác dụng tiêu sừng, làm mỏng da và biểu bì hoặc ức chế miễn dịch. Tác dụng này chỉ để chữa triệu chứng. Thường dùng trong điều trị các bệnh có hiện tượng tăng sừng hoá da hoặc sẹo lồi, lichen, eczema, viêm da tiếp xúc, viêm da dị ứng. Chống chỉ định trong tổn thương có loét, nhiễm virus; phải phối hợp thuốc kháng sinh hoặc chống nấm nếu tổn thương có kèm nhiễm khuẩn, nhiễm nấm

## **4. TÁC DỤNG PHỤ VÀ CÁCH KHẮC PHỤC**

### **4.1. Tác dụng trên sự tăng trưởng ở trẻ em**

Các mức liều từ 45 mg/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 của hormon tuyến giáp, ức chế hoạt động của tuyến 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 hàng ngày để giảm bớt hiện tượng ức chế tuyến thượng thận, sinh dục và giáp triển miên. Khuyến khích trẻ vận động, chơi thể dục thể thao và tăng cường chế độ dinh dưỡng giàu chất đạm và calci. tốt nhất là dùng các chế phẩm chế biến từ sữa.

### **1.1. 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 huỷ xương, nhưng lại ức chế quá trình tạo xương, do đó ngăn cản sự đổi mới của mô xương và làm tăng quá trình tiêu xương. Tác dụng này đối lập với hormon sinh dục, calcitonin và fluor. Các tác dụng này cộng thêm với việc ngăn cản hấp thu calci từ ruột và tăng thải calci qua nước tiểu làm xương 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 (  $1,25(\text{OH})_2\text{-cholecalciferol}$  ) vẫn ở mức bình thường hoặc cao nên việc bổ sung calci và vitamin D chỉ nên ở mức liều theo nhu cầu hàng ngày (RDA), nếu đưa cao quá sẽ dẫn đến tăng calci máu và nguy cơ sỏi tiết niệu lớn. Để giảm bớt nguy cơ này, biện pháp tăng vận động để kích thích tạo xương và tăng dinh dưỡng như vừa nêu trên cũng nên áp dụng cho trường hợp này.

Với người cao tuổi, do sự giảm sút lượng hormon sinh dục nên càng dễ 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

### **1.2. Loét dạ dày- tá tràng**

Tỷ lệ gây tai biến đường tiêu hoá tuy không nhiều (khoảng 1,8%) nhưng nếu gặp thường rất nặng, thậm chí có thể gây thủng dạ dày hoặc tử vong. Các tai biến loại này thường gặp nhiều ở bệnh nhân cao tuổi. Tác dụng phụ này có nhiều trường hợp không phụ thuộc loại corticoid và liều nhưng đa phần tăng theo liều và độ dài điều trị.

Loét và thủng xảy ra cả khi dùng thuốc ngoài đường tiêu hoá (tiêm, viên đặt...). Có thể dùng thuốc trung hoà dịch vị (antacid) nhưng không được uống đồng thời với GC. Một số tác giả đề nghị dùng các chất kháng thụ thể  $\text{H}_2$  (famotidin, ranitidin...). một số khác lại khuyên không cần dùng thuốc hỗ trợ vì ít có tác dụng mà nên theo dõi chặt chẽ và xử lý sớm hoặc ngừng thuốc kịp thời khi có tai biến

### **1.3. Tác dụng phụ do dùng corticoid tại chỗ**

Các dạng bôi ngoài hoặc nhỏ mắt-mũi có chứa corticoid rất nhiều. Tai biến thường gặp bao gồm: teo da, xơ cứng bì, viêm da ứng đỏ, mụn trứng cá hoặc bội nhiễm nấm và vi khuẩn, virus. Hiện tượng chậm liền sẹo không chỉ gặp với dạng bôi

ngoài mà cả khi dùng đường toàn thân. Đục thủy tinh thể hoặc tăng nhãn áp hay gặp khi dùng dạng nhỏ mắt và do đó trên nhãn thuốc có chứa corticoid phải ghi chống chỉ định cho những trường hợp này.

Không được nhỏ mắt các chế phẩm chứa GC khi nhiễm virus hoặc nấm.

Hạn chế bôi kéo dài và khám kỹ bệnh nhân trước khi kê đơn. Không tự ý dùng thuốc là biện pháp tốt nhất để giảm tác dụng phụ này.

#### **1.4. Hiện tượng ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (HPA)**

Khi dùng những loại GC có tác dụng kéo dài như dexamethason, nồng độ thuốc trong máu luôn ở mức cao nên trục HPA bị ức chế mạnh hơn những loại có  $t_{1/2}$  ngắn như hydrocortison hoặc prednisolon. Sử dụng GC một liều duy nhất vào buổi sáng tạo sự ức chế HPA ít hơn khi chia thuốc làm 2- 3 lần trong ngày. Trong điều trị kéo dài, nếu dùng lối uống cách ngày sẽ tạo được khoảng nghỉ cho tuyến và ít bị rối loạn trục HPA hơn lối dùng hàng ngày. Độ dài của đợt điều trị là quan trọng hơn cả vì nếu dùng liều cao, thậm chí rất cao nhưng chỉ trong vài ngày thì khi ngừng thuốc trục HPA cũng không bị ảnh hưởng; nhưng chỉ cần những liều thấp, thí dụ 5 - 20 mg prednisolon trong nhiều tháng thì khi ngừng thuốc dễ gặp hiện tượng suy thượng thận đột ngột.

Mối liên hệ giữa vùng dưới đồi (Hypothalamus) - tuyến yên (Pituitary) - tuyến thượng thận (Adrenocortical) tạo nên hệ HPA (Hypothalamic - Pituitary - Adrenocortical System).

Sự tác động tương hỗ tuân theo quy tắc liên hệ ngược (feedback) của các tuyến nội tiết nghĩa là khi mức hormon trong máu tăng sẽ gây ức chế tuyến yên và vùng dưới đồi; ngược lại khi mức hormon giảm sút sẽ gây kích thích sự hoạt động của tuyến.

Khi dùng GC, sự tiết CRF và ACTH bị ức chế. Mức độ ức chế của trục HPA phụ thuộc một số yếu tố bao gồm: liều lượng, khoảng cách đưa thuốc, thời điểm sử dụng, độ dài của đợt điều trị và đường đưa thuốc.

#### **Hình 14.2. Mối liên quan giữa vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận**

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.

#### **1.3. 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 vẫn phải tuân theo quy tắc giảm liều từng bậc chứ không được ngừng đột ngột. Sau khi ngừng thuốc, nếu bệnh tái phát thì nên sử dụng các thuốc đặc hiệu điều trị triệu chứng tốt hơn là quay lại dùng GC; thí dụ giải quyết hen bằng thuốc giãn khí quản, giảm đau khớp bằng thuốc chống viêm không steroid...

## 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Loét dạ dày tá tràng tiến triển.
- Các trường hợp nhiễm nấm và virus mà chưa có thuốc điều trị đặc hiệu.
- Tiêm chủng vaccin virus sống.

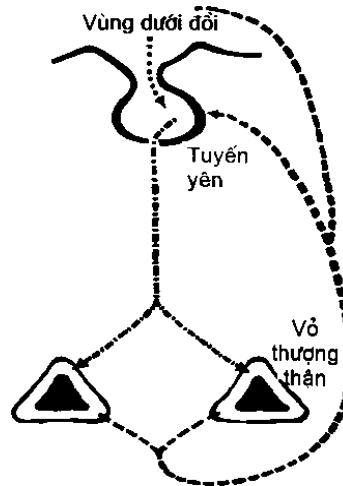
Không có chống chỉ định tuyệt đối cho những trường hợp điều trị ngắn ngày hoặc để điều trị các bệnh đe dọa tính mạng.

## 6. THẬN TRỌNG

Theo dõi chặt chẽ 'khí phải sử dụng GC cho các bệnh nhân mắc bệnh tâm thần, đái tháo đường, tăng huyết áp, xẹp 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 rất thấp nhưng với thời gian kéo dài (0,1 mg/ kg/ 24h tức tương đương với khoảng 1 - 2 viên prednisolon 5mg).
- Có thể gặp hiện tượng chán ăn, mệt mỏi hoặc trầm cảm sau khi ngừng thuốc. Những hiện tượng này sẽ phục hồi sau một thời gian. Nếu cần có thể dùng các thuốc điều trị triệu chứng nhưng cố gắng không đưa lại corticoid.

- Lượng Na<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 10 mg prednisolon/ ngày.
  - Kiêng muối hoàn toàn nếu dùng liều cao (> 0,5 mg/ kg/ 24h tính theo liều prednisolon) hoặc khi gặp phù, tăng huyết áp, tăng ượng.
  - 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 thân, 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

**Bảng 14.2:** Cách giảm liều để chuyển sang chế độ điều trị cách ngày  
(Giả thiết liều ban đầu là 60 mg prednisolon mỗi ngày)

\* Giảm mỗi lần 5 mg, chu kỳ 3 ngày cho tới khi đạt liều 20 mg/ ngày

Ngày	Liều (mg)	Ngày	Liều (mg)
1	55	13	35
2	55	14	35
3	55	15	35
4	50	16	30
5	50	17	30
6	50	18	30
7	45	19	25
8	45	20	25
9	45	21	25
10	40	22	20

11	40	23	20
12	40	24	20

\* Giảm mỗi lần 2,5 mg, chu kỳ 3 ngày cho đến 0 mg ở ngày định cắt thuốc

Ngày	Liều (mg)	Ngày	Liều (mg)
25	20	49	20
26	17,5	50	7,5
27	20	51	20
28	17,5	52	7,5
29	20	53	20
30	17,5	54	7,5
31	20	55	20
32	15	56	5
33	20	57	20
34	15	58	5
35	20	59	20
36	15	60	5
37	20	61	20
38	12,5	62	2,5
39	20	63	20
40	12,5	64	2,5
41	20	65	20
42	12,5	66	2,5
43	20	67	20
44	10	68	0
45	20	69	20
46	10	70	0
47	20	71	20
48	10	72	0

( Theo Clin.Phar. 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 Cushing, gây chậm lớn. Cũng có thể gặp suy thượng thận cấp sau khi ngừng bôi thuốc nhưng rất hiếm.

Tác dụng phụ tại chỗ bao gồm:

- Teo da -thường gặp nhất khi bôi ở mặt và vùng quanh miệng.
- Da ửng đỏ hoặc có nhiều vết hằn, 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 (trúng 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 thẩm qua da của chế phẩm.

Khi điều trị bệnh ngoài da, da 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
- Dạng kem
- Dạng gel

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 14.3) là cơ sở cho lựa chọn thuốc. Nhìn vào bảng 14.3. ta thấy: độ mạnh - yếu của chế phẩm phụ thuộc vào loại hoạt chất sử dụng, hàm lượng hoạt chất có trong công thức và đặc biệt là thành phần tá dược.

**Bảng 14.3.** Phân loại một số corticoid dùng ngoài theo độ mạnh

Độ mạnh	Hoạt chất	Biệt dược	Hàm lượng ( % )
Rất mạnh	Betametason dipropionat/ giycol	<i>*Diprolen</i>	0,05
	Clobetason propionat	<i>Eumovate</i>	0,05
Mạnh	Betametason dipropionat valerat	<i>Diproson</i> <i>Betneval</i>	0,05 0,10
	Fluocinolon acetonid	<i>Synalar.</i>	0.025
	Hydrocortison aceponat butirat	<i>Efficort</i> <i>Locoid</i>	0,127 0,10
	Desoximetason	<i>Topicort</i>	0 25
	Betametason valerat	<i>Celestoder</i>	0,05
Vừa	Fluocinolon acetonid	<i>Synalar</i>	0,01
	Clobetason butyrat	<i>Flucort</i>	0 05
	Hydrocortison acetat	<i>Hydracort</i>	0,50
Yếu	Prednisolon acetat	<i>Prednisolon</i>	0,50
	Dexamethason	<i>~ Dexamethason</i>	0,10

## 10. KẾT LUẬN

Glucocorticoid là một nhóm thuốc được sử dụng rất rộng rãi hiện nay. Với áp dụng chủ yếu trong lâm sàng là chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch, các chế phẩm tổng hợp đã có nhiều lợi thế hơn hydrocortison về cường độ tác dụng và tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, nếu xét về khía cạnh tác dụng không mong muốn thì nhóm thuốc này có nhiều hạn chế hơn nhóm chống viêm không steroid do gây nhiều ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người sử dụng như ảnh hưởng

đến tâm thần, rối loạn sinh dục, rối loạn chuyển hoá, gây suy giảm miễn dịch, loãng xương trầm trọng...



# BÀI 9. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG SINH AN TOÀN

Thời gian: 06 giờ

## MỤC TIÊU

### 1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được định nghĩa về kháng sinh đồ và áp dụng của kháng sinh đồ trong sử dụng kháng sinh.
- 1.2. Nêu được định nghĩa của sự kháng kháng sinh và biện pháp hạn chế sự kháng kháng sinh.
- 1.3. Trình bày được tác dụng không mong muốn (ADR) và chống chỉ định (CCĐ) của 9 nhóm thuốc kháng sinh và kháng khuẩn thông dụng.
- 1.4. Liệt kê và phân tích được các nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh và kháng khuẩn hợp lý trong điều trị.

### 2. Kỹ năng

Hướng dẫn đúng việc sử dụng kháng sinh an toàn hợp lý cho bệnh nhân.

**3. Thái độ:** Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

## NỘI DUNG

1. Một số khái niệm cơ bản
2. Tác dụng không mong muốn và chống chỉ định
3. Nguyên tắc sử dụng kháng sinh trong điều trị

## MỞ ĐẦU

Lịch sử ra đời của kháng sinh cho đến nay đã gần 1 thế kỷ. Với sự phát triển nhanh chóng của kỹ thuật tổng hợp hóa dược, nhiều chất trước đây chỉ có thể tổng hợp bằng con đường nuôi cấy vi sinh vật thì nay đã có thể tổng hợp toàn phần như các kháng sinh nhóm phenicol, tetracyclin...; bên cạnh đó các chất kháng khuẩn tổng hợp ra đời với hoạt lực mạnh không thua kém các kháng sinh có nguồn gốc tự nhiên làm cho danh mục các chất kháng sinh và kháng khuẩn (KS&KK) ngày một nhiều. Sự ra đời hàng loạt chế phẩm mới gây không ít khó khăn cho cả người kê đơn và người sử dụng. Đây là một nhóm thuốc bán theo đơn ở nhiều nước nhưng ở Việt Nam chưa làm được điều này.

Chuyên đề này sẽ giúp các học viên hệ thống hóa lại các kiến thức đã học ở chương trình hóa dược- dược lý, làm cơ sở để hiểu các nguyên tắc sử dụng KS&KK (sau đây chúng tôi gọi chung là KS) an toàn – hợp lý.

## 1. NHẮC LẠI MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG KHÁNG SINH

Việc đánh giá hoạt tính của kháng sinh trên vi khuẩn đơn giản nhất được thực hiện ngoài cơ thể, trên các môi trường nuôi cấy vi khuẩn (in vitro) ở điều kiện nhiệt độ thích hợp (thường khoảng 28°C đến 37°C).

Sau đây là một số khái niệm liên quan đến hoạt tính kháng khuẩn của kháng sinh in vitro.

### **1.1. Nồng độ kìm khuẩn tối thiểu**

Gọi tắt theo tiếng Anh là MIC (Minimum Inhibitory Concentration): Là mức nồng độ thấp nhất làm cho vi khuẩn không nhân lên được, số lượng tế bào vi khuẩn không thay đổi kể từ khi tiếp xúc với kháng sinh nhưng vi khuẩn không chết; để vi khuẩn chết cần phải tăng nồng độ (nếu có thể) hoặc có sự tham gia của cơ thể (in vivo nếu cơ thể có đủ sức đề kháng).

### **1.2. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu**

Gọi tắt theo tiếng Anh là MBC (Minimum Bactericid Concentration): Là nồng độ thấp nhất có khả năng tiêu diệt vi khuẩn. Số lượng tế bào vi khuẩn sẽ giảm dần theo thời gian tiếp xúc giữa kháng sinh với vi khuẩn.

Từ các giá trị MIC và MBC, nhà sản xuất sẽ đưa ra các mức liều và khoảng cách đưa thuốc phù hợp (liều khuyến cáo) sao cho nồng độ kháng sinh đạt được trong huyết tương sau khi sử dụng phải đạt ở mức lớn hơn MIC và khoảng thời gian để duy trì ở mức trên MIC là bao nhiêu tùy thuộc loại kháng sinh.

### **1.3. Kháng sinh kìm khuẩn và kháng sinh diệt khuẩn**

Khi tỉ lệ  $MBC/MIC > 4$ , kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn, còn khi tỉ lệ này bằng 1, kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn.

Kháng sinh kìm khuẩn thường được sử dụng trong những trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình, trên cơ địa bệnh nhân có đủ sức đề kháng. Các nhóm kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn là: Macrolid, tetracyclin, phenicol, lincosamid.

Kháng sinh diệt khuẩn được dùng cho các bệnh nhiễm khuẩn nặng, trên những bệnh nhân yếu, suy giảm miễn dịch. Các nhóm kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn là: Beta-lactamin, aminosid, fluoroquinolon, 5-nitroimidazol, Co-trimoxazol.

### **1.4. Kháng sinh đồ**

Kháng sinh đồ là phương pháp đánh giá độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh trên thử nghiệm in vitro.

Kháng sinh đồ thường được làm khi điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn nặng, với tác nhân gây bệnh có độ kháng kháng sinh cao, đã kháng với nhiều loại kháng sinh thông dụng. Kháng sinh đồ giúp ta lựa chọn được kháng sinh phù hợp với vi khuẩn gây bệnh trên một bệnh nhân cụ thể.

### **1.5. Sự kháng kháng sinh**

Những trường hợp sử dụng kháng sinh ở mức liều khuyến cáo thông thường không đem lại kết quả được gọi là kháng kháng sinh.

Có 2 loại kháng thuốc:

- **Kháng giả:** Đây là trường hợp thường gặp khi dùng kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn. Với kháng sinh loại này, nhiệm vụ tiêu diệt vi khuẩn thuộc về cơ thể vật chủ (người) nhưng do cơ thể bị suy yếu (già yếu, do dùng thuốc điều trị ung thư, thuốc ức chế miễn dịch kéo dài...). Kháng giả cũng gặp trong trường hợp nồng độ kháng sinh tại ổ nhiễm khuẩn không đủ do kháng sinh thâm nhập kém vào ổ nhiễm khuẩn (do bản chất của phân tử, do tổ chức nhiễm khuẩn khó kháng thuốc...). Những trường hợp này nên thay bằng kháng sinh diệt khuẩn, kháng sinh có đặc tính dược động học thích hợp.

- **Kháng thật:** Do vi khuẩn tạo ra men phá hủy kháng sinh hoặc tạo ra gen kháng kháng sinh. Kháng thật xuất hiện do sử dụng kháng sinh không hợp lý (không đủ liều, không đủ thời gian quy định...). Để kháng sinh có tác dụng trong trường hợp này, cần phối hợp kháng sinh, chọn kháng sinh theo kháng sinh đồ.

## 2. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Các nhóm kháng sinh và kháng sinh cụ thể đã được trình bày trong học phần Hóa dược – Dược lý I và II. Học phần này (Hóa dược – Dược lý III tức Dược lâm sàng) giới thiệu tập trung vào các kiến thức liên quan đến sử dụng thuốc hợp lý. Sử dụng thuốc hợp lý không chỉ nói đến hiệu quả mà phải đảm bảo được độ an toàn. Để đạt được mục tiêu này, việc tôn trọng chống chỉ định (CCĐ) và phòng ngừa phản ứng có hại (ADR) do thuốc gây ra là rất quan trọng.

Phần này tóm tắt một số CCĐ và ADR của một số nhóm kháng sinh và kháng khuẩn thông dụng. Các kháng sinh được nêu trong cột 2 được nêu theo tên quốc tế và chỉ là những ví dụ vì không thể kể hết các đại diện với mỗi nhóm.

**Bảng 8.1.** Tác dụng không mong muốn và chống chỉ định

	<b>Thuốc thường gặp</b>	<b>ADR và CCĐ</b>
<b>Các penicillin</b>	Pen. G, pen. V, Ampicillin, Amoxicillin	-Dị ứng: Ban da, sốc quá mẫn CCĐ: Tiền sử dị ứng beta-lactam
<b>Các cephalosporin</b>	C1G: Cephalexin, Cephalothin C2G: Cefaclor, Cefuroxim C3G: Cefotaxim, Ceftriaxon	-Dị ứng: Ban da, sốc quá mẫn (tỷ lệ ít hơn penicillin) -Độc với thận CCĐ: Tiền sử dị ứng cephalosporin
<b>Aminosid</b>	Streptomycin, Kanamycin, Gentamicin, Amikacin	-Suy thận -Giảm thính lực, điếc

		CCĐ: Tiền sử dị ứng aminosid, nhược cơ
<b>Fluoroquinolon</b>	Nofloxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin, Ofloxacin	-Mẫn cảm với ánh sáng -Co giật -Tổn thương mô sụn -Viêm gân, đứt gân CCĐ: Trẻ em < 15 tuổi, có thai, cho con bú, suy gan, suy thận nặng, động kinh
<b>TMP/SMZ</b>	Co-trimoxazol	-Dị ứng -Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, suy tủy -Sỏi đường niệu CCĐ: Mẫn cảm, có thai, cho con bú, trẻ sơ sinh, bệnh về máu
<b>5-nitro imidazol</b>	Metronidazol, Tinidazol	-Buồn nôn, chán ăn, ỉa lỏng -Viêm đa dây thần kinh, co giật CCĐ: có thai, cho con bú, rối loạn TKTU
<b>Macrolid</b>	Erythromycin Clarythromycin Spiramycin Azithromycin	-Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa lỏng -Viêm gan, vàng da do ứ mật CCĐ: Mẫn cảm, suy gan nặng
<b>Lincosamid</b>	Lincomycin Clindamycin	-Viêm ruột kết mạc giả CCĐ: Suy gan, nhược cơ
<b>Phenicol</b>	Cloramphenicol Thiamphenicol	-Suy tủy -Hội chứng xám ở trẻ sơ sinh CCĐ: Mẫn cảm, trẻ sơ sinh, có thai, đang cho con bú, suy tủy
<b>Tetracyclin</b>	Tetracyclin Oxycyclin Doxycyclin	-Tổn hại xương và răng -Rối loạn tiêu hóa CCĐ: Trẻ em dưới 9 tuổi, có thai, cho con bú

Ghi chú: C1G, C2G, C3G là cephalosporin thế hệ 1, 2, 3;

TMP/SMZ là Trimethoprim và Sulfamethoxazol

### 3. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ

Trong phần này chúng ta sẽ đề cập đến 3 nguyên tắc sau:

- Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn.
- Phải biết lựa chọn kháng sinh hợp lý.
- Phải sử dụng kháng sinh đúng thời gian quy định.

#### 3.1. 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 (amip, trichomonas...) hoặc ký sinh vật (giun, sán...). Các kháng sinh đề cập ở phần này chỉ có tác dụng với vi khuẩn, do đó trước khi chỉ định kháng sinh, phải tiến hành những bước sau đây để xác định đúng là bệnh do nhiễm khuẩn trước khi quyết định sử dụng kháng sinh:

- 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°C – 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...

- Các xét nghiệm lâm sàng thường qui: Bao gồm công thức bạch cầu, X quang và các chỉ số sinh hóa sẽ góp phần khẳng định chẩn đoán của thầy thuốc.

- Tìm vi khuẩn gây bệnh: 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 huyết, viêm màng não, thương hàn... khi mà thăm khám lâm sàng không tìm thấy dấu hiệu đặc trưng hoặc nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện, ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch không có sốt hay chỉ sốt nhẹ.

Việc phân lập vi khuẩn gây bệnh không phải ở đâu cũng làm được, lại phải mất thời gian và tốn kém nên mặc dầu chính xác nhưng không phải là ưu tiên hàng đầu. Hơn nữa ở nước ta việc bán kháng sinh tràn lan không cần đơn cũng làm khó khăn cho việc phát hiện vi khuẩn khi nuôi cấy.

### 3.2. 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

#### 3.2.1. Lựa chọn kháng sinh phải phù hợp với vi khuẩn gây bệnh

Mỗi kháng sinh chỉ có tác dụng lên một số loại vi khuẩn nhất định, cho dù kháng sinh được coi là phổ rộng. Vì vậy muốn chỉ định kháng sinh hợp lý thì phải chọn được kháng sinh phù hợp với tác nhân gây bệnh. Việc định danh vi khuẩn như phần trên đã nói là rất tốn kém, mất thời gian và không phải lúc nào, nơi nào cũng làm được, do đó chủ yếu dựa vào kinh nghiệm lâm sàng là chính.

Ví dụ:

- Trên bề mặt da hay gặp các vi khuẩn Gram (+) như liên cầu (*Streptococcus*), tụ cầu (*Staphylococcus*).
- Vùng khoang miệng, hầu, họng hay gặp liên cầu nhóm A (*Streptococcus pyogenes*).
- Trong đại tràng có nhiều *E. coli*.

Tuy nhiên, nhiều khi tại những vị trí trên vẫn gặp những vi khuẩn khác do sự di chuyển của vi khuẩn từ vị trí này sang vị trí khác; do đó việc kết hợp thêm các xét nghiệm là không thể thiếu được khi lựa chọn kháng sinh.

#### 3.2.2. 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 đặc tính dược động học của thuốc mới có thể chọn được kháng sinh thích hợp.

Điều này rất quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn tại các tổ chức khó thấm thuốc như màng não, tủy tiết, xương – khớp mắt.

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

Cơ quan, tổ chức	Kháng sinh
Tủy tiết	Erythromycin, Co-trimoxazol, FQ, C3G
Xương – khớp	Lincomycin, clindamycin, rifampicin, FQ, C1G...
Dịch não tủy	Cloramphenicol, rifampicin, metronidazol, C3G...

Ghi chú: C1G, C2G, C3G là cephalosporin thế hệ 1, 2, 3;

FQ là fluoroquinolon.

Các kháng sinh bôi tại chỗ, nhỏ hoặc tra mắt, nhỏ vào tai... cũng có ích nhằm tăng nồng độ tại ổ nhiễm khuẩn. Kháng sinh dùng ngoài rất đa dạng và thường là những kháng sinh có độc tính cao khi dùng toàn thân như colistin, framycetin, polymycin-B.

Với các vị trí cho phép bôi thuốc như nhiễm khuẩn da và mô mềm, nên tận dụng lợi thế của thuốc sát khuẩn (cồn 70°C, chlorohexidin, iod hữu cơ, bạc sulfadiazin...).

### 3.2.3. Lựa chọn kháng sinh theo cơ địa bệnh nhân

Những đối tượng cần lưu ý khi lựa chọn kháng sinh bao gồm:

- Trẻ em (đặc biệt là trẻ sơ sinh), người cao tuổi, người suy giảm chức năng gan thận là những đối tượng dễ bị tích lũy thuốc do chức năng thải trừ thuốc kém.
- Phụ nữ có thai, đang cho con bú là những đối tượng mà việc dùng thuốc có thể ảnh hưởng đến thai nhi hoặc trẻ bú mẹ.
- Người có cơ địa dị ứng là những đối tượng mà việc dùng thuốc dễ gặp dị ứng, đặc biệt là sốc quá mẫn.

Bảng 8.3 trình bày ví dụ về độc tính trên gan và thận của một số kháng sinh. Bảng 8.4 trình bày khuyến cáo lựa chọn kháng sinh cho phụ nữ có thai để minh họa cho nguyên tắc lựa chọn kháng sinh theo cả thể.

**Bảng 8.3.** Khả năng gây độc với thận của một số kháng sinh

Kháng sinh	Mức độ độc với thận
Aminosid	++
Các penicilin	00
Các cephalosporin	+
Tetracyclin	+
Doxycyclin	0
Phenicol	0

Ghi chú: Ký hiệu (0): không độc hoặc chưa có báo cáo

(+): thỉnh thoảng, (++) : gặp thường xuyên

**Bảng 8.4.** Sử dụng kháng sinh ở phụ nữ có thai

Kháng sinh	3 tháng đầu	3 tháng giữa	3 tháng cuối
Pen. G	+	+	+
Pen. M	+	+	0
Pen. A	+	+	+
Cephalosporin	+	+	+
Macrolid	+	+	+
Aminosid	0	0	0
Tetracyclin	0	0	0

Phenicol	0	0	0
Lincosamid	0	0	0
Co-trimoxazol	0	0	0
Quinolon	0	0	0

Ghi chú: Ký hiệu (0): không sử dụng được, (+) sử dụng được (Theo Mouton Y 1994)

### 3.3. Phải sử dụng kháng sinh đúng thời gian qui định

Không có qui định cụ thể về độ dài của đợt điều trị với mọi loại nhiễm khuẩn nhưng nguyên tắc chung là sử dụng kháng sinh đến khi hết vi khuẩn trong cơ thể cộng thêm 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 nuôi 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 ngăn ngừa cũng phải kéo dài tới 8 tháng.

Ngày nay, với sự xuất hiện nhiều kháng sinh hoặc các dạng chế phẩm có thời gian bán thải kéo dài đã cho phép giảm được đáng kể số lần dùng thuốc trong đợt điều trị, làm dễ dàng hơn cho việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Ví dụ:

- Dùng doxycyclin trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp do Rickettsia, Mycoplasma và các vi khuẩn nội bào khác chỉ cần một đợt điều trị kéo dài 3 ngày trong khi nếu dùng các tetracyclin cổ điển phải mất ít nhất 7-10 ngày.
- Dùng ceftriaxon để điều trị bệnh thương hàn, liều 1-2 g/lần, đợt 5 ngày thay cho dùng cloramphenicol 30-50 mg/kg mỗi ngày, kéo dài 14 ngày.

## KẾT LUẬN

Mối liên hệ tam giác “kháng sinh → vi khuẩn → người bệnh” rất khăng khít. Chọn được kháng sinh phù hợp với loại vi khuẩn gây bệnh đã khó nhưng đồng thời lại phải phù hợp với người bệnh lại càng khó hơn. Trong khuôn khổ chương trình trung học, chúng tôi chỉ chú trọng đến những nét liên quan đến sử dụng kháng sinh trong điều trị, còn phần sử dụng kháng sinh cho dự phòng sẽ học trong chương trình đại học. Những nội dung liên quan đến sử dụng kháng sinh trong điều trị cũng trình bày tóm tắt, tập trung vào một số nhóm kháng sinh thông dụng. Các kiến thức rộng hơn sẽ được học ở chương trình đại học.



# BÀI 10. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG VITAMIN AN TOÀN HỢP LÝ

Thời gian: 04 giờ

## GIỚI THIỆU

Vitamin là các chất hữu cơ có sẵn trong thực phẩm, ngũ cốc, rất cần thiết cho cuộc sống hằng ngày. Vitamin luôn tồn tại cùng với các chất khoáng (Ca, Mg, Fe, Cu, Zn...). Nhóm các chất này không tạo ra năng lượng cho cơ thể hoạt động như glucid, lipid, cũng không tham gia vào việc tạo các tế bào cho cơ thể như protid, lượng cần đưa vào hằng ngày rất nhỏ (thường chỉ tính bằng miligram) nhưng lại vô cùng quan trọng cho sự sống. Vitamin và chất khoáng tham gia tạo nên các enzym cần thiết cho chuyển hóa các chất hoặc bản thân là những chất sinh học có hoạt tính mạnh nên khi thiếu hoặc thừa so với nhu cầu hằng ngày thì đều có thể gây bệnh.

## MỤC TIÊU

### 1. Kiến thức

1.1. Trình bày được các nguyên nhân gây thiếu vitamin, các biểu hiện thiếu và cách khắc phục

1.2. Trình bày được các nguyên nhân gây thừa vitamin, các biểu hiện thừa và cách khắc phục

1.3. Nắm vững các điểm cần lưu ý khi lựa chọn hay sử dụng các chế phẩm có chứa vitamin và chất khoáng

### 2. Kỹ năng

Hướng dẫn đúng việc sử dụng vitamin dạng thuốc an toàn hợp lý cho bệnh nhân.

3. Thái độ: Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

## NỘI DUNG

1. Nhu cầu hằng ngày về vitamin

2. Thiếu Vitamin

3. Thừa Vitamin

4. Lựa chọn các chế phẩm và một số lưu ý khi sử dụng

## 1. NHU CẦU HÀNG NGÀY VỀ VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

Nhu cầu hàng ngày về vitamin và chất khoáng đối với người bình thường không nhiều. Bổ sung vitamin và chất khoáng chỉ cần thiết khi thiếu. Bảng 9.1 là lượng vitamin và chất khoáng cần bổ sung hàng ngày khi thiếu hoàn toàn dưới dạng thuốc.

**Bảng 9.1.** Liều khuyến cáo bổ sung vitamin và chất khoáng hàng ngày

Vitamin và chất khoáng	Đơn vị	Dưới 1 tuổi	Từ 1-4 tuổi	Trên 4 tuổi và người lớn	Có thai và cho con bú
Vitamin A	Đvqt	1.500	2.500	5.000	8.000

- D	Đvqt	400	400	400	400
- E	Đvqt	5	10	30	30
- C	Mg	35	40	60	60
- B <sub>1</sub>	Mg	0,5	0,7	1,5	1,7
- B <sub>2</sub>	Mg	0,6	0,8	1,7	2
- PP (B <sub>3</sub> )	Mg	8	9	20	20
- B <sub>6</sub>	Mg	0,4	0,7	2	2,5
- B <sub>12</sub>	µg	2,0	3	6	8
A. folic (B <sub>9</sub> )	Mg	0,1	0,2	0,4	0,8
Biotin (B <sub>8</sub> )	Mg	0,5	0,15	0,3	0,3
A. pantothenic (B <sub>5</sub> )	Mg	3	5	10	10
Calci (Ca)	Mg	600	800	1.000	1.300
Sắt (Fe)	Mg	15	10	18	18
Phospho (P)	Mg	500	800	1.000	1.300
Iod (I <sub>2</sub> )	µg	45	70	150	150
Magnesi (Mg)	Mg	70	200	400	450
Kẽm (Zn)	Mg	5	8	15	15
Đồng	Mg	0,6	1	2	2

Số liệu trong bảng 9.1 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 lựa chọn bổ sung vitamin và chất khoáng, vì vậy lượng ghi trong bảng là lượng bổ sung trong trường hợp thiếu hụt vitamin.

Bình thường liều dùng của các vitamin và chất khoáng chỉ nên trong phạm vi từ 3 đến 5 lần lượng ghi trong bảng. Dùng kéo dài những lượng lớn hơn 10 lần nhu cầu thực tế có thể dẫn đến những trạng thái bệnh lý do thừa vitamin và chất khoáng.

Hai vitamin có phạm vi an toàn hẹp nhất là vitamin A và D. Liều tối đa cho phép chỉ gấp 10 lần nhu cầu trong bảng. Vitamin A đặc biệt nguy hiểm khi dùng liều cao cho phụ nữ có thai vì nguy cơ gây quái thai hoặc tăng áp lực nội sọ ở thai nhi. Phụ nữ có thai nếu cần bổ sung chỉ được dùng những liều bằng lượng ghi trong bảng.

Trong bảng không trình bày nhu cầu vitamin K vì thực tế lượng vitamin K cần cho nhu cầu hàng ngày có thể đảm bảo nhờ hệ vi khuẩn ruột. Bổ sung vitamin này chỉ cần thiết đối với trẻ sơ sinh vì ở đối tượng này hệ vi khuẩn ruột chưa phát triển đầy đủ hoặc với bệnh nhân sử dụng kéo dài kháng sinh đường uống do hệ vi khuẩn ruột bị kháng sinh hủy hoại. Do vitamin K được dự trữ trong gan nên việc bổ sung cũng đơn giản: Dùng 1 liều 0.5 – 1 mg qua đường tiêm bắp hoặc uống.

Nhìn vào bảng 9.1 có thể thấy lượng cần bổ sung vitamin và chất khoáng hàng ngày tùy thuộc lứa tuổi, trạng thái sinh lý,...

Nhu cầu tăng có thể gặp trong các trường hợp sau:

- Trạng thái sinh lý: Nhu cầu hàng ngày sẽ tăng không chỉ theo lứa tuổi, khi có thai... mà cả theo hoạt động thể lực (lao động nặng, hoạt động thể thao...).
- Trạng thái bệnh lý: Khi bị bệnh kéo dài, đặc biệt là những trạng thái bệnh lý liên quan đến hệ tiêu hóa – nơi hấp thu vitamin (tắc mật, cắt đoạn dạ dày, ỉa chảy kéo dài...), khi gặp stress (sốt cao, sau mổ, nhiễm khuẩn nặng...). Các số liệu trong bảng 9.2 là ví dụ về một số trường hợp cần bổ sung vitamin và lượng cần bổ sung.

**Bảng 9.2.** Lượng vitamin cần bổ sung khi gặp stress (sốt cao, sau mổ, bỏng nặng, nhiễm khuẩn nặng...)

Vitamin	%US RDA	Lượng cần bổ sung
Vitamin C	500	300 mg
Vitamin B <sub>1</sub>	667	10 mg
Vitamin B <sub>2</sub>	588	12 mg
Vitamin B <sub>6</sub>	200	20 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	61	1,8 mcg
Acid folic	375	1,5 mg

## 2. THIẾU VITAMIN

### 2.1. Nguyên nhân gây thiếu

Các vitamin luôn có sẵn trong ngũ cốc và thực phẩm (gạo, mì, thịt, cá, trứng, sữa, rau...), vì vậy đối với những người không có quá trình rối loạn hấp thu ở đường tiêu hóa (ỉa chảy, 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. Nói chung, các vitamin tan trong nước dễ bị hỏng hơn các vitamin tan trong dầu và không có dự trữ nên dễ gặp hiện tượng thiếu hơn.

Nên nhớ rằng vitamin luôn tồn tại song song với chất khoáng và các nguyên tố vi lượng (sắt, đồng, kẽm, calci, phospho...) nên những trường hợp thiếu vitamin cũng thường kèm theo thiếu cả chất khoáng và do đó khi bổ sung cũng cần tính đến cả chất khoáng. Tuy nhiên, chất khoáng khá bền và ít hao hụt nên nguy cơ thiếu cũng ít hơn; việc bổ sung chất khoáng cần thận trọng vì phạm vi an toàn hẹp, dễ dẫn đến ngộ độc do quá liều.

Thiếu các chất này có thể do những nguyên nhân sau:

#### 2.1.1. Do cung cấp thiếu

- Chất lượng thực phẩm không bảo đảm: Ngũ cốc để lâu ngày hoặc bị mốc sẽ giảm lượng các vitamin nhóm B có trong lớp vỏ áo của hạt (gạo, mì...). Rau quả úa, héo hoặc bảo quản lạnh lâu ngày làm giảm hàm lượng vitamin C.

- Khâu chế biến không đúng cũng có thể làm giảm lượng vitamin mặc dù chất lượng thực phẩm ban đầu tốt. Ví dụ các vitamin nhóm B và C đều dễ hỏng trong môi trường kiềm, khi tiếp xúc với kim loại, với nhiệt độ cao hoặc với các chất oxy hóa.
- Nghiện rượu: Nghiện rượu gây xơ gan dẫn đến giảm khả năng dự trữ vitamin của gan, gây tắc mật làm giảm hấp thu vitamin A tan trong dầu, thiếu albumin làm giảm hấp thu vitamin A...
- Do chất đất và nguồn nước ở từng địa phương: Chất đất và nguồn nước ở một số vùng có hàm lượng iod hoặc fluorid thấp gây bệnh bướu cổ địa phương, hỏng răng...

### **2.1.2. Do rối loạn hấp thu**

- Suy dinh dưỡng, ỉa chảy kéo dài, nghiện rượu,... đều làm giảm hấp thu các chất, trong đó có vitamin và chất khoáng.
- Ở người cao tuổi, sự thiếu vitamin và chất khoáng 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 việc dùng thuốc nhuận tràng kéo dài cũng là nguyên nhân cản trở hấp thu các chất, trong đó có vitamin và chất khoáng.
- 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 vitamin và chất khoáng tăng hơn bình thường. Những trường hợp này nếu được bổ sung bằng chế độ ăn uống thì không cần dùng thêm vitamin và chất khoáng dạng thuốc chỉ cần khi không ăn được do rối loạn tiêu hóa hoặc ăn không đủ (do mệt mỏi, chán ăn...).

## **2.2 Xử trí khi thiếu vitamin**

- 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 nếu thiếu trầm trọng...
- Bổ sung vitamin và chất khoáng:
  - + Bổ sung hợp lý nhất là từ thực phẩm vì đó là nguồn cung cấp đầy đủ và cân đối nhất.

- + Bổ sung dưới dạng thuốc chỉ khi thiếu trầm trọng hoặc trong trường hợp chưa có điều kiện sửa đổi lại chế độ ăn, ví dụ thiếu vitamin A, thiếu sắt ở bệnh nhân nghèo, những người mà hợp phần dinh dưỡng chủ yếu là ngũ cốc và rau.

### ***Chọn chế phẩm:***

Tất cả các yếu tố gây thiếu vitamin và chất khoáng đã nêu trên gây ra những rối loạn chuyển hóa các chất. Thường thì ít có hiện tượng thiếu đơn độc một chất trừ nguyên nhân thiếu do khuyết tật di truyền hoặc do tương tác thuốc, vì vậy việc bổ sung vitamin hoặc chất khoáng 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. Chế phẩm vitamin có kèm chất khoáng ít phổ biến hơn. Dạng đơn lẻ của vitamin và chất khoáng thường rẻ hơn. Vì vậy nếu biết chắc chắn thiếu chất nào thì chỉ bù chất đó để ít nguy cơ thừa chất khác mà lại tiết kiệm. Tuy nhiên các dạng đơn lẻ thường có hàm lượng cao hơn nên dễ dẫn đến nguy cơ thừa hơn dạng phối hợp.

### ***Chú ý:***

Một số trường hợp chỉ định vitamin không hề liên quan đến tác dụng sinh lý của chúng và thường dùng ở liều rất cao:

- Hỗn hợp vitamin nhóm B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) với hàm lượng vitamin gấp hàng trăm, hàng nghìn lần nhu cầu sinh lý dùng để giảm đau trong các chứng đau thần kinh không rõ nguyên nhân. Chỉ định này hoàn toàn theo kinh nghiệm chứ không hề có chứng minh thực nghiệm. Nên nhớ rằng vitamin B<sub>12</sub> tuy thuộc nhóm tan trong nước nhưng có dự trữ ở gan và liều cao cũng gây tích lũy, dẫn đến thừa như đối với các vitamin tan trong dầu, do đó cần tính đến hậu quả này khi sử dụng.
- Vitamin B<sub>12</sub> dưới dạng hydroxocobalamin với liều rất cao (0,1 g/kg, tiêm tĩnh mạch) được dùng để giải độc cyanua.

## **3. THỪA VITAMIN**

### **3.1. Nguyên nhân gây thừa và hậu quả**

#### ***3.1.1. Do lạm dụng vitamin dưới dạng thuốc***

Đây là nguyên nhân hàng đầu hay gặp nhất. Cần cân nhắc lại rằng những người khỏe mạnh, không có rối loạn hấp thu và ăn với chế độ đủ các chất thì không bao giờ phải dùng thêm vitamin 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. Bổ sung iod dưới dạng thuốc (tiêm dầu, Lipiodol) hiện tại không áp dụng để bù khi thiếu iod nữa cũng do dễ gây thừa. Biện pháp bổ sung iod bằng cách trộn vào muối ăn an toàn hơn. Sắt và calci cũng hay bị lạm dụng liều cao.

Hậu quả:

- Trẻ em dưới 4 tuổi thường xuyên uống vitamin A có hàm lượng  $\geq 5.000$  đvqt/ngày có thể bị ngộ độc mạn tính với triệu chứng đau xương, ban đỏ, viêm da tróc vảy, viêm miệng...
- Liều vitamin A  $\geq 100.000$  đvqt/ngày có thể gây phồng thóp, co giật, tăng áp lực nội sọ ở trẻ nhỏ.
- Phụ nữ có thai dùng kéo dài  $> 5.000$  đvqt/ngày trong khi vẫn ăn uống đầy đủ và hấp thu tốt sẽ có nguy cơ thừa vitamin A, gây quái thai.
- Vitamin C tuy thuộc nhóm tan trong nước nhưng khi dùng thường xuyên đặc biệt ở liều cao cũng gây không ít tai biến: Ỉa chảy, loét đường tiêu hóa, viêm đường tiết niệu, và đặc biệt là sỏi thận (tỷ lệ gặp cao ở những 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 B<sub>6</sub> với các biểu hiện rối loạn thần kinh cảm giác, thừa vitamin B<sub>12</sub> với triệu chứng thừa cobalt gây tăng sản tuyến giáp, bệnh cơ tim và tăng hồng cầu quá mức.

### **3.1.2. Thừa do ăn uống**

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 sự 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.

### **3.2 Biện pháp tránh thừa vitamin**

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 lớn hơn 5 lần nhu cầu hàng ngày. Loại này thường gặp với hỗn hợp vitamin nhóm B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> và B<sub>12</sub>) hoặc các công thức dùng với tác dụng chống lão hóa (anti-oxidant).
- Nếu biết đích xác thiếu vitamin nào thì tốt nhất nên dùng dạng đơn lẻ để tránh hiện tượng thừa các chất khác, đặc biệt các vitamin tan trong dầu và chất khoáng. Các công thức phối hợp nên dành cho các trường hợp thiếu do rối loạn hấp thu, do ốm kéo dài (ví dụ ung thư).

- Chọn lựa thuốc ở dạng hỗn hợp vitamin phải phân biệt các công thức dành cho trẻ em dưới 1 tuổi, cho trẻ em dưới 4 tuổi và cho người lớn.
- Trong nuôi dưỡng nhân tạo hoàn toàn ngoài đường tiêu hóa, việc bổ sung vitamin là bắt buộc để duy trì khả năng chuyển hóa các chất nhưng liều lượng chất cần đưa phải được tính toán dựa trên tình trạng bệnh lý của từng bệnh nhân. Có thể dùng những ống hỗn hợp vitamin đóng sẵn hoặc lấy riêng lẻ từng chất rồi phối hợp theo tỉ lệ mong muốn.
- Bệnh nhân thẩm tích máu chỉ nên bổ sung hỗn hợp vitamin tan trong nước vì trong trường hợp này vitamin tna trong dầu không bị mất trong quá trình thẩm tích.
- Đường đưa thuốc ưu tiên trong mọi trường hợp là đường uống vì tránh được nguy cơ thừa nhờ quá trình tự điều chỉnh khi hấp thu. 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).

## **KẾT LUẬN**

Chuyên luận này nhằm giúp các dược sĩ có được kiến thức khi sử dụng một nhóm thuốc được bán rất rộng rãi không cần đơn. Có được hiểu biết tốt sẽ giúp đỡ người bệnh trong chọn lựa chế phẩm và giúp họ phát hiện sớm những trường hợp thiếu để bù kịp thời. Mặc khác hiện nay việc lạm dụng vitamin và chất khoáng rất phổ biến nên việc tư vấn nhằm ngăn chặn nguy cơ thừa cũng rất quan trọng. Đó chính là mục tiêu của sử dụng vitamin an toàn và hợp lý dành cho dược sĩ.

# BÀI 11. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ HÔ HẤP

Thời gian: 04 giờ

## MỤC TIÊU

### 1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được nguyên nhân bệnh sinh và các yếu tố thúc đẩy đưa đến viêm loét dạ dày tá tràng
- 1.2. Mô tả được cơ chế tác động của các nhóm thuốc dùng điều trị VLDDTT
- 1.3. Trình bày được nguyên tắc điều trị bệnh táo bón và tiêu chảy.
- 1.4. Trình bày được các thuốc được sử dụng, cách sử dụng hợp lý các thuốc trong điều trị táo bón - tiêu chảy.
- 1.5. Nêu được cơ chế và tác dụng của 4 nhóm thuốc thường dùng trong điều trị hen phế quản.
- 1.6. Liệt kê được các biện pháp điều trị hỗ trợ hen bằng thuốc và không dùng thuốc.

### 2. Kỹ năng

Hướng dẫn đúng việc sử dụng điều chỉnh rối loạn tiêu hóa và hô hấp an toàn hợp lý cho bệnh nhân.

### 3. Thái độ: Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

## NỘI DUNG

1. Thuốc điều trị viêm loét dạ dày – tá tràng
  2. Nguyên nhân bệnh sinh viêm loét dạ dày – tá tràng
  3. Các loại thuốc dùng trong điều trị
  4. Thuốc điều trị táo bón – tiêu chảy
  5. Táo bón
  6. Tiêu chảy
- Thuốc điều trị hen phế quản  
Vài nét về bệnh hen phế quản  
Thuốc điều trị hen phế quản

## MỞ ĐẦU

### 1. Vài nét về bệnh Hen phế quản

#### 1.1. Định nghĩa

"Hen phế quản (HPQ) là trạng thái lâm sàng của sự phản ứng cao độ ở phế quản do nhiều kích thích khác nhau, biểu hiện đặc trưng là cơn khó thở với tiếng cò cử hậu quả của co thắt cơ trơn phế quản, phù nề niêm mạc phế quản và tăng tiết dịch nhày phế quản. Cơn khó thở có thể hồi phục". (Bài giảng Bệnh học nội khoa - Nhà xuất bản Y học).

#### 1.2. Nguyên nhân và điều trị



## • Nguyên nhân

Hen phế quản có thể do dị ứng khi tiếp xúc với một dị nguyên, gây nên mẫn cảm, đặc biệt với người có cơ địa dị ứng như bị mề đay, viêm mũi, phù Quincke... Các dị nguyên thường là bụi nhà, các loại lông, bọ chét, phấn hoa, nấm mốc, hoá chất, thuốc, đặc biệt là aspirin, các hương liệu, khí hậu và mùa, thức ăn và đồ uống, vi khuẩn...

Hen có thể do nội tại, do các bệnh hô hấp khác như viêm phế quản, gắng sức (thể dục thể thao), nội tiết, do tâm lý...

Người ta chia thành 4 mức độ hen:

- Mức độ 1: Con hen ngắn, không liên tục, cơn hen xuất hiện < 2 lần/tuần.
- Mức độ 2: Con hen xuất hiện > 2 lần/tuần nhưng < 1 lần/ngày.
- Mức độ 3: Con hen xuất hiện hàng ngày, hoạt động thể lực và giấc ngủ bị ảnh hưởng.
- Mức độ 4: Con hen liên tục, hoạt động thể lực bị hạn chế, cơn thường trầm trọng.

## • Điều trị hen phế quản

Căn cứ vào hiệu quả điều trị người ta chia thành 3 mức độ là chữa khỏi hoàn toàn, điều trị các cơn hen nguy kịch phải cấp cứu và điều trị kéo dài suốt đời.

Điều trị tận gốc: Có rất nhiều nguyên nhân bệnh sinh của hen phế quản, vì vậy việc điều trị tận gốc là rất khó khăn, người ta chỉ có thể cắt cơn được một thời gian ngắn.

Điều trị những cơn nguy kịch: Tùy thuộc vào từng tình trạng cụ thể, tuy nhiên phải sử dụng những thuốc đặc hiệu, đó là corticosteroid, các thuốc

cường giao cảm beta 2 gây giãn phế quản ... Các thuốc nhóm xanthin cũng thường được sử dụng, tuy nhiên cần lưu ý tương tác của nhóm này với các thuốc dùng cùng khác.

## 2. Các thuốc điều trị hen phế quản

### 2.1. Thuốc giãn phế quản

#### 2.1.1. Thuốc kích thích thụ thể beta - adrenergic

##### Các chất kích thích thụ thể beta không chọn lọc

Chất thường dùng là adrenalin (epinephrine). Adrenalin kích thích cả thụ thể alpha và beta - adrenergic. Trong trường hợp khẩn cấp, adrenaline được tiêm, hiệu quả giãn phế quản rất nhanh, nhưng có nhiều nguy cơ tai biến do tác dụng phụ với hệ tim mạch và hệ thần kinh, nhất là có thể gây ra những tai biến nguy hiểm với tim. Có thể tiêm dưới da 0,3 mg (1/3 ống loại 0,1%), nhưng chỉ có bác sĩ chuyên khoa mới được chỉ định. Hiện nay ít dùng.

## Các chất kích thích chọn lọc thụ thể beta - 2 adrenergic

Các chất kích thích chọn lọc thụ thể beta - 2 adrenergic như salbutamol hoặc terbutalin, metoproterenol... ít tác dụng phụ hơn các thuốc kích thích beta - 2 không chọn lọc như isoprenalin hoặc adrenalin. Các chất này ít ảnh hưởng đến tim. Phần lớn các cơn hen từ nhẹ đến vừa đều đáp ứng nhanh với các thuốc kích thích chọn lọc beta - 2 adrenergic ở dạng khí dung (dạng xịt) như salbutamol hoặc terbutalin.

**Bảng 11.1.** Các thuốc kích thích beta dùng điều trị hen phế quản

Tên hoạt chất	Tên biệt dược
Adrenalin (Epinephrin)	Primatene
Bitolterol	Tornalate
Ephedrin	Coderin
Fenoterol	Berodual, Berotec
Isoetharin	Bronkometer, Bronkosol
Isoprenalin (Isoproterenol)	Medihaler-Iso, Duo-Medihaler, Mistometer
Metaproterenol	Alupent, Metaprel
Noradrenalin (Norepinephrine)	Bronkephrine
Pirbuterol	Maxair
Procaterol	Pro - air
Salbutamol (albuterol)	Asthalin, Apo-Salvent, Combivent, Durasal-CR, Ventolin, Proventil
Salmeterol xinafoat	Seretide accuhaler, Serevent inhaler
Terbutalin	Brethaire, Brethine, Bricanyl

### 2.1.2. Thuốc giãn phế quản theo cơ chế kháng cholinergic

Các thuốc nhóm này có hiệu quả tốt trong viêm phế quản mạn do giảm co thắt phế quản. Thuốc thường dùng là ipratropium (Atrovent). Oxitropium cũng có tác dụng tương tự như ipratropium. Dạng bào chế thường dùng là khí dung dưới dạng bình xịt định liều hoặc dịch phun khí dung; tác dụng tối đa đạt được sau khi phun 30 - 60 phút và kéo dài từ 3 đến 6 giờ, có thể duy trì giãn phế quản với cách dùng 3 lần mỗi ngày.

Hiệu quả giãn phế quản của ipratropium không bằng các thuốc thuộc nhóm kích thích beta - 2 và adrenalin. Hiệu quả sẽ tốt hơn nếu dung ipratropium kết hợp với các chất kích thích beta - 2. Dùng hai thứ cùng một lúc có hiệu quả hơn dùng xen kẽ từng thứ một. Hiện tại có dạng bào chế phối hợp sẵn 2 thuốc tạo hỗn hợp để hít cùng một lúc (ipratropium và salbutamol). Nói chung, các thuốc kháng cholinergic có lợi trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease) hơn là đối với hen. Các thuốc kháng cholinergic dùng theo dạng uống gây nhiều tác dụng phụ hơn dạng khí dung, trong số đó quan trọng nhất là làm giảm tiết

dịch đường hô hấp, vì vậy mà mặc dù chúng được phát hiện trước các thuốc thuộc loại kích thích beta - 2 và adrenalin nhưng đến nay rất ít sử dụng trong điều trị hen.

### **2.1.3. Thuốc giãn phế quản nhóm xanthin**

Là nhóm thuốc được sử dụng trong cả cơn hen cấp tính và mạn tính, có tác dụng giãn cơ trơn khí phế quản, đồng thời ức chế giải phóng histamin. Thuốc điển hình của nhóm này là theophyllin, được dùng dưới hai dạng: tiêm và uống. Dẫn chất của theophyllin là aminophyllin được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch, được chỉ định trong những cơn hen cấp, khi người bệnh khó dùng thuốc qua đường uống. Dạng tĩnh mạch cắt cơn nhanh nhưng nguy hiểm vì dễ quá liều, vì vậy sau khi cắt cơn nên chuyển sang đường uống ngay.

Triệu chứng ngộ độc theophyllin do quá liều bao gồm: Nhức đầu, khó ngủ, bồn chồn, kích động, mạch nhanh, buồn nôn, nôn; nếu trầm trọng có thể mê sảng, co giật, thậm chí có thể tử vong.

Theophyllin là thuốc có phạm vi điều trị hẹp, vì vậy cần phải theo dõi sát, chỉ định đúng liều và tránh tương tác thuốc. Việc xác định nồng độ thuốc trong máu sẽ bảo đảm cho điều trị an toàn hơn (nhất là đối với trẻ nhỏ bị hen) nhưng hiện tại nước ta chưa làm được.

Theophyllin tác dụng kéo dài (loại 12 giờ hoặc 24 giờ) giữ nồng độ điều trị ổn định, được dùng cả trong điều trị và dự phòng để ngăn chặn các cơn hen.

Lưu ý khi sử dụng theophyllin:

- Các tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hoá (hay gặp khi dùng đồng thời với erythromycin hoặc các kháng sinh họ macrolid) dẫn đến tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương.
- Khi sử dụng theophyllin, tác dụng kích thích thần kinh trung ương tăng nếu người bệnh uống đồ uống có chứa cafein (cà phê, trà đặc, Coca-cola) hoặc ăn sôcôla.

## **2.2. Corticoid**

Ngoài các loại thuốc giãn phế quản, các corticoid đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị bệnh hen phế quản với cơ chế chống viêm. Thuốc có thể dùng ở dạng uống, tiêm hoặc khí dung.

Sử dụng thuốc khí dung là biện pháp đưa thuốc đến thẳng các vùng bị viêm bên trong đường hô hấp, nhờ đó giảm bớt liều lượng và vì vậy giảm được tác dụng không mong muốn của corticoid.

Khi phải dùng kéo dài, nên dùng thuốc cách nhật để giảm tác dụng suy thượng thận khi ngừng thuốc (xem Bài 10 Nguyên tắc sử dụng thuốc chống viêm cấu trúc steroid và không steroid").

Một số corticoid dạng khí dung:

Beclometason dipropionat

Beclometason monopropionat

Budesonid

Flunisolid

Fluticason propionat

Flunicação

Fluticason

Triamcinolon

### **2.3. Thuốc kháng histamin H1**

Các kháng histamin ngăn chặn sự tiếp xúc của histamin với thụ thể mà hậu quả của sự tiếp xúc này gây ra phản ứng co thắt phế quản, tức là các kháng histamin chặn ngay từ mắt xích đầu tiên của phản ứng.

Tuy nhiên histamin chỉ là một trong các yếu tố gây co thắt phế quản, do đó các kháng histamin chỉ ngăn chặn được cơn hen phế quản trong một số trường hợp nhất định.

Với người hen, các kháng histamin gây một tác dụng khó chịu là làm giảm tiết dịch, khiến cho các dịch nhầy trong phế quản người hen quánh đặc lại, giảm thải đờm. Để khắc phục tác dụng phụ này người ta dùng đồng thời uống nhiều nước trong ngày để bù trừ tác dụng khô quánh do thuốc gây ra.

### **2.4. Thuốc bảo vệ tế bào mast (Dưỡng bào) (cromolyn, nedocromil)**

Do cơ chế bảo vệ tế bào mast khỏi phản ứng kháng nguyên - kháng thể, các chất này ngăn cản sự giải phóng chất trung gian hoá học. Cả 2 chất đều có tác dụng tương tự nhau: Tác dụng chống viêm nhẹ, tác dụng giãn phế quản là không đáng kể. Các thuốc này chỉ có tác dụng dự phòng, ít có tác dụng trong điều trị.

Phổ biến là cromolyn; dạng bào chế mới dùng để hít, chứa một liều lượng định sẵn cho một lần hít, giống như những loại thuốc khí dung khác dùng cho người hen, mỗi liều cho một lần là 800 microgam. Một dạng khác có tên là Tilade (khí dung nedocromil sodium) hiệu lực hơn cromolyn nhưng chỉ dùng được cho trẻ trên 12 tuổi và người lớn.

## **3. Các biện pháp điều trị hỗ trợ hen bằng thuốc và không dùng thuốc**

### **3.1. Thuốc long đờm**

Loại thuốc này có mục đích làm lỏng, làm loãng các dịch tiết ở đường hô hấp, nhờ đó dễ tống đờm rãi ra ngoài.

### **3.2. Oxy**

Oxy liệu pháp thường không dùng ở nhà riêng, chỉ dùng trong bệnh viện. Trong điều kiện bình thường, không khí trong phòng chứa khoảng 20% oxy. Với người hen kéo dài và mức độ nặng, cần một nồng độ oxy gấp đôi như thế. Dấu hiệu tím tái ở môi, ở tai, ở mặt, ở dưới các móng tay chứng tỏ phổi không đưa đủ oxy vào máu, cần đưa ngay vào bệnh viện để cho thở oxy và thực hiện các biện pháp điều trị tích cực.

### **3.3. Bù nước**

Mất nước là một biến chứng do hen gây ra vì trong quá trình hen suyễn, nhịp thở của người bệnh có thể nhiều gấp 5 lần hoặc hơn nữa so với người thường, do đó lượng nước mất cũng gấp nhiều lần như thế. Không bù đủ lượng nước ấy thì sẽ xảy ra biến chứng mất nước. Đáng lưu ý rằng với những người đang cơn hen, rất khó cho uống

nước qua miệng vì họ không muốn uống, sợ uống nước vì nuốt nước vào rất khó, vì vậy càng làm tăng nguy cơ mất nước nhanh hơn. Vấn đề khắc phục chủ yếu vẫn là làm sao cho người bệnh uống được, bản thân người bệnh phải tập để uống, uống từng ngụm nhỏ vài chục ml mỗi lần, thậm chí 10ml cũng được và cứ 5 đến 10 phút nhấp một lần, lựa những thời điểm tốt có thể uống.

## **KẾT LUẬN**

Hen phế quản là một bệnh mạn tính. Nguyên nhân gây hen không phải lúc nào cũng có thể biết, vì vậy điều trị hen chủ yếu là các thuốc giãn phế quản để cắt cơn hen. Việc dùng thuốc dự phòng cũng rất quan trọng vì sẽ làm giảm được số cơn. Các biện pháp điều trị hỗ trợ giúp cho bệnh nhân dễ chịu hơn, khả năng vượt qua các cơn hen dễ dàng hơn, đặc biệt trong những trường hợp nặng. Phối hợp thuốc, sử dụng thuốc đúng cách, đúng lúc, phối hợp các biện pháp điều trị hỗ trợ sẽ làm tăng tỷ lệ điều trị thành công bệnh này

## B- SỬ DỤNG THUỐC TRỊ VIÊM LOÉT DẠ DÀY- TÁ TRÀNG

$$c \text{ ----- } C1- e^{-kaJ} + c_2. e$$

### 1. NGUYÊN NHÂN BỆNH SINH VIÊM LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG

VLDDTT là bệnh phổ biến trên thế giới. ở nước ta, riêng miền Bắc, bệnh loét dạ dày-tá tràng chiếm 5-7% dân số.

- Trước đây người ta cho rằng, nguyên nhân dẫn đến VLDDTT là do tăng tiết acid dịch vị, thậm chí tác giả Schwatz có quan điểm rất dứt khoát: “không có acid, không có loét”. Hiện nay, xuất hiện quan điểm không phủ nhận sự tăng tiết acid dịch vị mà chỉ bổ sung cho đầy đủ hơn: “Sự tăng tiết acid dịch vị là cần để gây viêm loét nhưng chưa đủ. Nguyên nhân là do có sự **MẤT CÂN BẰNG GIỮA QUÁ TRÌNH HỦY HOẠI VÀ QUÁ TRÌNH BẢO VỆ NIÊM MẠC DẠ DÀY – TÁ TRÀNG**, quá trình hủy hoại chiếm ưu thế hơn dẫn đến làm tổn hại hoặc mất chất liệu niêm mạc gây viêm loét.

- Quá trình hủy hoại niêm mạc: là quá trình tạo bởi các yếu tố có khả năng ăn mòn, hủy hoại niêm mạc dạ dày- tá tràng. Đó là acid hydrochloric (HCl) và pepsin là thành phần chính của dịch vị do dạ dày tiết ra nhằm tiêu hóa thức ăn (nếu tiêu hóa được thức ăn thì cũng có nghĩa là tiêu hóa được niêm mạc). Đó là sự nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori*. Đó là những chất từ ngoài đưa vào như: rượu, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuốc chống viêm corticoid...

- Quá trình bảo vệ niêm mạc: là quá trình tạo bởi các yếu tố có khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày- tá tràng. Đó là chất nhầy và natri bicarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) được tiết ra từ tế bào nhầy nằm rải rác khắp niêm mạc dạ dày. Đó là prostagladin- chất sinh học cũng do cơ thể tiết ra có tính bảo vệ niêm mạc bằng cách kích thích tế bào nhầy tiết ra chất nhầy và  $\text{NaHCO}_3$ . Chính chất nhầy và  $\text{NaHCO}_3$  tạo thành một lớp dày hơn 1mm có tính nhầy sệt và kiềm bao phủ toàn bộ niêm mạc. Lớp chất nhầy này có tác dụng như hàng rào phòng ngự vừa làm trơn chống lại các tác hại cơ học gây ra do sự cọ mòn của quá trình nhào trộn thức ăn vừa bảo vệ niêm mạc tránh khỏi tác động ăn mòn của acid dịch vị và các tác nhân gây hủy hoại khác.

Đối với người khỏe mạnh, có sự cân bằng giữa quá trình hủy hoại và quá trình bảo vệ. Khi quá trình hủy hoại chiếm ưu thế hơn thì niêm mạc sẽ có nguy cơ bị viêm loét. Ở đây chia làm hai trường hợp. Trường hợp thứ nhất, không có sự tăng tiết acid dịch vị, tức là sự tiết acid dịch vị vẫn ở mức bình thường, nhưng sự tiết chất nhầy lại không đủ bảo vệ,

chủ yếu là gây loét dạ dày. Trường hợp thứ hai, có sự tăng tiết quá mức acid dịch vị, dẫn đến tăng tiết chất nhầy, chủ yếu là loét tá tràng.

Góp phần làm mất cân bằng giữa quá trình hủy hoại và quá trình bảo vệ, người ta còn đề cập đến yếu tố xung đột tâm lý, sự căng thẳng thần kinh (stress). Vì thế trong điều trị viêm loét có đặt vấn đề hóa giải stress, an định thần kinh người bệnh.

## **VAI TRÒ CỦA HELICOBACTER PYLORI**

Năm 1983, Marshall và Warren công bố phát hiện một loại xoắn khuẩn gram âm hiện diện ở niêm mạc dạ dày, trước đặt tên là *Campylobacter pyloridis*, sau này định danh là *Helicobacter pylori* (HP). Hiện nay người ta đã xác lập được mối quan hệ giữa loại vi khuẩn này với viêm dạ dày, loét dạ dày-tá tràng, kể cả ung thư dạ dày, và đặt vấn đề diệt trừ HP như liệu pháp quan trọng trong điều trị viêm loét.

Người ta ghi nhận có khoảng 50-80% dân số trên thế giới nhiễm HP và 70% bệnh nhân loét dạ dày, 90% bệnh nhân loét tá tràng có sự hiện diện của vi khuẩn này ở niêm mạc dạ dày. Đối với nhiều người, nhiễm HP không có dấu hiệu hoặc triệu chứng và không dẫn đến bất kỳ biến chứng. Nhưng đối với những người khác, HP có thể dẫn đến biến chứng nghiêm trọng, chẳng hạn như viêm loét và ung thư dạ dày.

Vi khuẩn HP sinh sống được tại niêm mạc bởi vì chúng thường xuyên tiết ra men urease phân giải ure có ở niêm mạc tạo thành ammoniac, ammoniac trung hòa acid dịch vị. Chính do tiết urease đồng thời với các men khác như protease, lipase mà HP làm thoái biến, giảm độ nhầy của lớp nhầy tức làm suy yếu hàng rào bảo vệ niêm mạc.

## **2. CÁC LOẠI THUỐC DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ**

Có thể chia các thuốc dùng trong điều trị VLDDTT thành hai nhóm lớn:

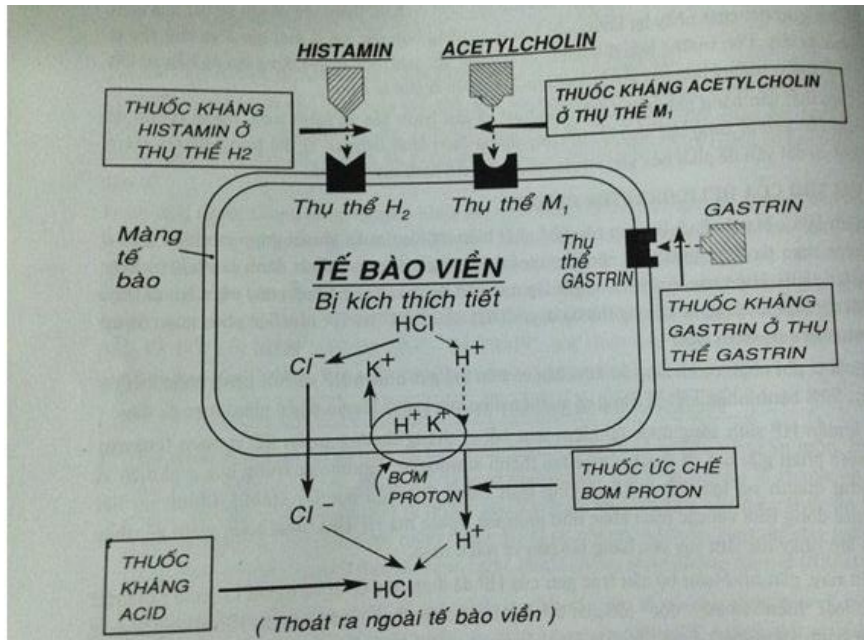
- Nhóm thuốc tác dụng theo cơ chế tác động vào sự tiết acid dịch vị (tác động vào quá trình hủy hoại)
- Nhóm thuốc tác dụng theo cơ chế bảo vệ tế bào (bảo vệ niêm mạc- tác động vào quá trình bảo vệ).

### **2.1 Nhóm thuốc tác động vào sự tiết acid dịch vị**

Đảm nhận việc tiết ra HCl là do các tế bào viền (còn gọi là tế bào thành) nằm ở các tuyến acid, có khắp ở thân và đáy dạ dày. Có ba loại thụ thể nằm trên tế bào viền: thụ thể  $H_2$ , thụ thể  $M_1$  (hoặc  $M_3$ ), thụ thể gastrin tương ứng với ba chất sinh học là : histamin, acetylcholin, và gastrin gắn vào sẽ làm cho tế bào viền bị kích thích tiết ra HCl.

Khi 3 chất sinh học kể trên gắn vào thụ thể tương ứng chỉ làm cho tế bào viền bị kích thích tạo ra HCl và vẫn còn nằm bên trong tế bào chứ chưa được chuyển vận xuyên qua màng để theo các kênh đổ vào lòng dạ dày. Đến đây phải có sự hoạt động của một enzym có tên là  $H^+,K^+-ATPase$  hay còn gọi là “bơm proton” thì sự tiết HCl để tạo thành acid dịch vị mới hoàn thành.





Tóm lại sự tiết acid dịch vị gồm hai giai đoạn: đầu tiên, nhờ các chất sinh học gắn vào thụ thể để tế bào viền tiết HCl, sau đó, nhờ hoạt động của enzym có tên “bơm proton” phóng thích HCl từ bên trong tế bào viền ra bên ngoài lòng dạ dày.

Hiểu rõ sự tiết acid dịch vị từ tế bào viền như trên giúp ta hiểu được cơ chế của các thuốc tác động vào sự tiết acid dịch vị như sau:

- Thuốc kháng acid: trung hòa acid tức làm giảm nồng độ HCl có sẵn trong dịch vị xuống đến mức không còn gây hại.
- Thuốc kháng thụ thể: đối kháng tương tranh, ngăn các chất sinh học gắn vào thụ thể tương ứng, làm cho tế bào viền không tiết ra acid. Ở đây có ba loại thuốc kháng thụ thể: thuốc kháng histamin ở thụ thể  $H_2$  (thường gọi tắt là thuốc kháng thụ thể  $H_2$ ), thuốc kháng acetylcholin ở thụ thể  $M_1$  và thuốc kháng gastrin ở thụ thể gastrin. Trong đó, thuốc kháng thụ thể  $H_2$  được dùng phổ biến hơn cả.
- Thuốc ức chế bơm proton: ức chế làm bất hoạt enzym  $H^+,K^+$ -ATPase trên màng tế bào viền, ngăn cản sự vận chuyển ion  $H^+$  xuyên qua màng, tức làm cho HCl không phóng thích ra khỏi tế bào viền để đổ vào lòng dạ dày.

### 2.1.1 Thuốc kháng acid:

Thường là các hợp chất vô cơ có tính base yếu, có khả năng trung hòa HCl, làm giảm nồng độ  $H^+$  trong dịch vị, gồm hai loại:

- Kháng acid anionic: gồm có natri bicarbonat ( $NaHCO_3$ ) và calci carbonat ( $CaCO_3$ ), hiện nay ít được dùng đơn độc mà dùng như một thành phần phụ trợ của thuốc.

Hai thuốc trên có nhược điểm: gây hiệu ứng bật lại (hiệu ứng tăng tiết acid hồi ứng, lúc đầu trung hòa acid nhưng sau lại kích thích tiết ra nhiều acid hơn và gây quá tải ion, dẫn đến nhiều tác dụng phụ do có thể hấp thu vào máu.

- Kháng acid cationic: gồm có nhôm hydroxyd, maggesi hydroxyd, hoặc các muối của Al, Mg dạng phosphat, carbonat, trisilicat. Thuốc có tác dụng kháng acid tại chỗ, hầu như không hấp thu vào máu nên ít gây tác dụng toàn thân. Thuốc kháng acid chứa maggesi có tác dụng nhuận tràng, ngược lại thuốc chứa nhôm có thể gây táo bón. Vì vậy, các chế phẩm kháng acid chứa cả hai muối maggesi và nhôm có thể làm giảm tác dụng không mong muốn trên ruột của hai thuốc này. Nếu chức năng thận bình thường, rất ít nguy cơ tích lũy maggesi và nhôm. Tránh dùng thuốc có chứa nhôm lâu dài do làm giảm lượng phosphat trong máu.

Các thuốc kháng acid có tác dụng nhanh nhưng ngắn, chỉ là thuốc điều trị triệu chứng, cắt cơn đau.

Khi dạ dày rỗng, các thuốc kháng acid thoát khỏi dạ dày sau 30 phút, khi có thức ăn thì khoảng 2 giờ.

Dùng thuốc kháng acid tốt nhất là sau bữa ăn 1 - 3 giờ và trước khi đi ngủ, 3- 4 lần (hoặc nhiều hơn) trong một ngày. Các chế phẩm dạng lỏng có hiệu quả hơn dạng rắn nhưng thời gian tác dụng ngắn hơn.

Do làm tăng pH dạ dày, các thuốc kháng acid làm ảnh hưởng đến sự hấp thu của nhiều thuốc khác, phải dùng các thuốc này cách xa thuốc kháng acid ít nhất 2 giờ.

Một số chế phẩm phối hợp thuốc kháng acid với simeticon là chất diện hoạt có tác dụng phá bọt, chống đầy hơi, để làm giảm sự đầy hơi hoặc làm nhẹ triệu chứng nấc.

### **Tương tác thuốc**

Các thuốc giảm hấp thu khi dùng cùng thuốc kháng acid: tetracyclin, digoxin, indomethacin, các muối sắt, isoniazid, benzodiazepin, ranitid in

Các thuốc tăng tác dụng do giảm thải trừ khi dùng cùng thuốc kháng acid: amphetamin, quinidin.

#### **2.1.1. Thuốc kháng thụ thể $H_2$**

Các thuốc đang sử dụng:

THUỐC KHÁNG THỤ THỂ $H_2$	Liều thông thường	Mức độ ức chế tiết acid dịch vị
CIMETIDIN	400mg× 2l/ngày hoặc liều duy nhất 800mg khi ngủ	
RANITIDIN	150mg× 2l/ngày hoặc liều duy nhất 300mg khi ngủ	5-10 lần mạnh hơn Cimetidin

FAMOTIDIN	20mg× 2l/ngày hoặc liều duy nhất 40mg khi ngủ	20 lần mạnh hơn Cimetidin
NIZATIDIN	150mg× 2l/ngày hoặc liều duy nhất 300mg khi ngủ	Tương đương Ranitidin

- Mặc dù thời gian bán hủy tương đối ngắn, thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub> có thể dùng liều cao hoặc 2 lần/ngày. Đặc biệt, có khuynh hướng dùng một liều duy nhất vào ban đêm trước khi ngủ để ức chế sự tiết acid dịch vị xảy ra nhiều khi ngủ.

- Cimetidin nếu dùng lâu dài có thể có nguy cơ gây hai tác dụng phụ bất lợi. Kháng androgen ở một số bệnh nhân (tức là ức chế hoạt động của hormon sinh dục nam) gây bất lực, giảm ham muốn tình dục, giảm tinh trùng, chứng vú to ở nam giới. Cimetidin cũng gây tương tác thuốc với nhiều thuốc khác nếu dùng chung, do cimetidin ức chế cytocrom P-450 là enzym chuyển hóa thuốc ở gan.

Các thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub> khác được ghi nhận là ít gây hai tác dụng phụ bất lợi kể trên. Ranitidin có gây độc tính ở gan nhưng hiếm gặp.

### **2.1.2 Thuốc ức chế bơm proton (PPI: Proton Pump Inhibitors)**

Các thuốc đang sử dụng: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol

PPI bị phân hủy ở môi trường acid nên được bao tan ở ruột. Là các dẫn chất của benzimidazol và được xem là “tiền thuốc” (prodrug), bởi vì các PPI cần được hấp thu vào máu, di chuyển trở lại đến các tế bào viêm, biến đổi thành hợp chất sulfenamid mới có khả năng gắn kết với nhóm SH của H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase, làm bất hoạt enzym này.

Ức chế tiết acid mạnh và kéo dài hơn thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub>. Thường dùng một liều duy nhất vào buổi sáng, uống 30 phút trước khi ăn sáng.

Liều dùng Omeprazol: 20-40mg, Lansoprazol 15-30mg, Pantoprazol: 40mg, Esomeprazol 20-40mg.

Các thuốc ức chế bơm proton cũng được dùng phối hợp với các kháng sinh trong phác đồ diệt trừ HP, dùng 2 lần/ngày.

Pantoprazol và esomeprazol có dạng thuốc tiêm tĩnh mạch.

### **2.1.4 Chỉ định của các thuốc chống tiết acid dịch vị:**

Loét tá tràng, loét dạ dày lành tính, hội chứng Zollinger-Ellison, viêm thực quản trào ngược (thường dùng PPI), loét do thuốc NSAID, loét sau phẫu thuật.

## **2.2 Nhóm thuốc bảo vệ tế bào**

Quan điểm mới trong điều trị VLDDTT chú ý đến “quá trình bảo vệ niêm mạc” thay vì chỉ tìm cách chống lại “quá trình phá hủy”. Nguyên nhân do ghi nhận được những trường hợp như sau:

- Có một số người bị loét do hàng rào bảo vệ niêm mạc suy yếu chứ không phải do thừa HCl.
- Nhiều thuốc chống tiết acid mạnh không bảo vệ, phòng ngừa niêm mạc bị tổn thương bởi các yếu tố không phải là acid như: thuốc NSAID, rượu, acid mật (từ ruột trào ngược lên dạ dày)
- Một số prostaglandin (PG) như PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ niêm mạc DD-TT.

Chính các nguyên nhân trên đưa đến quan điểm mới trong điều trị viêm loét bằng cách sử dụng các thuốc gọi là THUỐC BẢO VỆ TẾ BÀO hay THUỐC BẢO VỆ NIÊM MẠC.

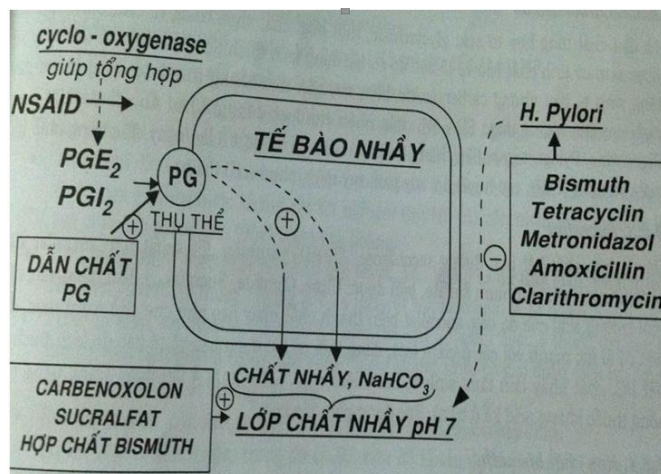
Cơ chế tác động:

- Kích thích tế bào nhầy tăng tiết chất nhầy và NaHCO<sub>3</sub>.
- Tăng cường máu đến niêm mạc để đảm bảo cung cấp đầy đủ oxy và chất dinh dưỡng.
- Làm tăng sinh tế bào mới ở niêm mạc.

Đảm nhận sự tiết chất nhầy, NaHCO<sub>3</sub> là các tế bào nhầy hiện diện ở niêm mạc. Trên màng tế bào nhầy có các thụ thể của prostaglandin (thụ thể PG). Khi PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> gắn vào thụ thể PG sẽ làm tế bào nhầy tiết ra chất nhầy và NaHCO<sub>3</sub>, Các yếu tố gây hại lớp chất nhầy bảo vệ gồm có: 1) thuốc kháng viêm NSAID ức chế sự sinh tổng hợp PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> (do ức chế enzym cyclo-oxygenase), 2) vi khuẩn H.pylori tiết các enzym làm lỏng lớp chất nhầy.

Các thuốc bảo vệ tế bào sẽ tăng quá trình bảo vệ bằng cách:

- Gắn vào thụ thể PG để kích thích tế bào nhầy tiết ra chất nhầy (các dẫn chất của prostaglandin như misoprotol).
- Tăng cường tác động bảo vệ của lớp chất nhầy (carbenoxolon, sucralfat và các hợp chất bismuth).



- Tiệt trừ H.pylori là tác nhân làm hại lớp chất nhầy (các kháng sinh như tetracyclin, metronidazol, clarithromycin...)

### 2.2.1 Thuốc là dẫn chất prostaglandin

Điển hình nhóm thuốc này là MISOPROTOL, là dẫn chất PGE<sub>1</sub> tổng hợp. Misoprotol thường được dùng để phòng ngừa VLDDTT do sử dụng NSAID dài hạn.

Liều thường dùng: 200mcg × 2-4 lần/ngày.

Tác dụng phụ: tiêu chảy, co thắt tử cung. CCĐ: phụ nữ có thai

### 2.2.2 Sucralfat

Đây là hợp chất kết hợp đường saccharose, Al(OH)<sub>3</sub> và nhiều gốc sulfat. Khi uống vào, nhờ môi trường acid của dạ dày, sucralfat biến thành chất nhầy bao phủ che chở niêm mạc, đặc biệt có ái lực mạnh với các ổ viêm loét, đồng thời có tác dụng bảo vệ tế bào do kích thích sự tiết PG, chất nhầy làm tăng sinh tế bào niêm mạc.

Liều 1g × 4 lần/ngày (cách uống như thuốc kháng acid kể trên)

Tác dụng phụ: táo bón

### 2.2.3 Hợp chất bismuth

Trước đây, các hợp chất bismuth được sử dụng khá phổ biến nhưng sau đó, do tác dụng phụ tích lũy, gây ngộ độc cho não nên hiện nay chỉ còn hai hợp chất bismuth được dùng (tuy nhiên ở một số nước châu Âu vẫn không dùng): bismuth subsalicylat, bismuth subcitrat.

Hợp chất bismuth cũng có tác dụng bảo vệ giống sucralfat: che chở niêm mạc, làm tăng tiết chất nhầy. Đặc biệt, hợp chất bismuth có tác dụng kháng H.pylori (kháng yếu, phải kết hợp với kháng sinh).

Liều dùng: 2 viên × 2 lần/ngày, uống nửa giờ trước bữa ăn, dùng trong 2-4 tuần, tối đa 8 tuần, sau đó phải ngưng 8 tuần nếu muốn dùng tiếp tục.

Tác dụng phụ: táo bón, phân màu xám đen (do Bismuth kết hợp với khí H<sub>2</sub>S có trong ruột tạo bismuth sulfid màu đen).

### 2.3 Tiệt trừ *Helicobacter pylori*

Do HP hiện diện trong đa số trường hợp bị VLDDTT (70-90%) nên trong điều trị viêm loét hiện nay thường đặt vấn đề tiệt trừ vi khuẩn này.

- Thử trong ống nghiệm (in vitro) có rất nhiều kháng sinh (KS) nhạy cảm nhưng trong điều trị lâm sàng chỉ có một số ít KS tỏ ra hiệu quả như: tetracyclin, amoxicillin, metronidazol, clarithromycin, tinidazol.

- Không dùng một KS mà phải kết hợp hai KS trở lên để tiệt trừ HP.

- Một số KS bị đề kháng rất nhanh như Metronidazol.

- Các phác đồ điều trị bằng KS hiện nay vẫn còn tiếp tục được nghiên cứu. Chưa có phác đồ nào tỏ ra hiệu quả 100%. Trong tiệt trừ HP cần lưu ý:

+ Trước khi điều trị cần làm xét nghiệm chẩn đoán xem có sự hiện diện HP hay không.

+ Phải dùng thuốc theo phác đồ về số loại thuốc, liều lượng và đủ thời gian. Để tiệt trừ HP, thời gian dùng thuốc thường là 7-14 ngày (ở Mỹ luôn luôn là 14 ngày).

+ Phác đồ hiện nay thường kết hợp : 3 thuốc hoặc 4 thuốc. Sau thời gian điều trị tấn công bằng kháng sinh, có giai đoạn điều trị duy trì kéo dài với thuốc chống tiết acid.

+ Sau khi điều trị cần làm xét nghiệm để xem tiệt trừ HP hay chưa.

Sau đây là một số phác đồ tiệt trừ HP đã được sử dụng

**1/Phác đồ 3 thuốc chuẩn ban đầu:** PPI+Clarithromycin+Amoxicillin

**2/Phác đồ 4 thuốc gói đầu liên tục:**

-5 ngày đầu : PPI+Amoxicilin

-5 ngày tiếp theo: PPI+Clarithromycin+Tinidazole

**3/Phác đồ 4 thuốc chuẩn:**

PPI + tetracyclin + Metronidazole +Bismuth

**4/Phác đồ cứu vãn đề nghị sau đây khi thất bại các phác đồ trên**

- PPI-levofloxacin-amoxicillin
- PPI-rifabutin-levofloxacin
- PPI-rifabutin-amoxicillin
- PPI-bismuth-tetracycline-amoxicillin
- PPI-furazolidone-amoxicillin
- PPI-bismuth-doxycycline-amoxicillin

- PPI-amoxicillin (liều cao 1g x 3lần/ngày)
- PPI-bismuth-tetracycline-furazolidone
- Phác đồ 1 không nên dùng cho bệnh nhân đã dùng Macrolide hoặc vùng đề kháng Clarithromycin cao lúc đó nên phác đồ 2 hoặc 3.
- Khi bệnh nhân dị ứng Amoxicilin, nên chọn phác đồ 3.
- Thất bại phác đồ 1,2 và 3 xem xét phác đồ cứu vãn, tuy nhiên nơi có có điều kiện nên cấy và làm kháng sinh đồ xác định kháng sinh chọn lựa trước

#### **2.4 Thuốc dùng hỗ trợ**

Trong điều trị VLDDTT, ngoài các thuốc kể trên, người bệnh còn có thể được chỉ định dùng thêm:

- Thuốc chống co thắt: như drotaverin (No-spa), Buscopan để giúp giảm đau nhanh.
- Thuốc an thần: để chống stress là yếu tố làm mất sự cân bằng giữa quá trình hủy hoại và quá trình bảo vệ niêm mạc (stress làm tăng tiết acid dịch vị). Các thuốc được dùng như: diazepam, sulpirid...

# C - SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ TÁO BÓN VÀ TIÊU CHẢY

Sự lắng đọng Góc phức hợp miễn dịch

## MỞ ĐẦU

Táo bón và tiêu chảy là những rối loạn tiêu hóa mà hầu hết mỗi người trong cuộc đời đều có lúc mắc phải. Thông thường, các triệu chứng này tự hết, tuy nhiên đôi khi cũng cần sử dụng thuốc để điều chỉnh những rối loạn này. Trên thị trường có rất nhiều loại thuốc không cần kê đơn để điều trị các triệu chứng táo bón và tiêu chảy, và lời khuyên của các dược sĩ trong sử dụng các thuốc này là vô cùng quan trọng để đảm bảo việc sử dụng các thuốc hợp lý cho bệnh nhân.

### 1. Táo bón

#### 1.1. Vài nét về bệnh

Táo bón là hiện tượng đi ngoài ít hơn 3 lần một tuần và hoặc lượng phân trung bình ít 30 g/ngày (bình thường là 150 g/ngày đối với người lớn).

Người cao tuổi là đối tượng dễ bị táo bón nhất, ngoài ra cần kể đến trẻ em, phụ nữ có thai, bệnh nhân bị bệnh phải nằm lâu.

Có rất nhiều nguyên nhân gây táo bón. Đa số là do trường hợp không cung cấp đủ thành phần chất xơ trong thức ăn. Các trường hợp mất nước (uống ít, ra quá nhiều mồ hôi), ít vận động (người già, bị bệnh nằm lâu) đều dẫn đến táo bón. Những người có thói quen không đại tiện đúng giờ giấc hoặc quên đại tiện (trẻ nhỏ, người cao tuổi, người bị bệnh trĩ, nứt hậu môn sợ đau) cũng gây táo bón. Táo bón cũng có thể là thứ phát do một số bệnh ở đường tiêu hóa hay toàn thân; hoặc do thuốc (chẹn kênh calci, chống trầm cảm 3 vòng, lợi tiểu...).

Triệu chứng của táo bón bao gồm: đại tiện khó khăn, nhiều ngày mới đi một lần, đi ngoài đau hay đi ngoài không hết, phân rắn, lộn nhôn, có thể có đau bụng, cứng bụng, đau đầu và chán ăn nhẹ. Nếu táo bón mạn tính hoặc trong trường hợp táo bón nặng phân có thể có máu hoặc chất nhày.

#### 1.2. Điều trị

##### 1.2.1. Nguyên tắc điều trị



- Mục đích điều trị là làm tăng thành phần nước trong phân, nhờ đó làm mềm và tăng khối lượng phân, và kích thích làm tăng cường nhu động ruột.

- Táo bón dù do bất kỳ nguyên nhân nào cũng bắt đầu điều trị bằng biện pháp dùng thuốc thay đổi chế độ ăn và lối sống.

- Các trường hợp xác định được táo bón là thứ phát do một bệnh nào đó cần điều trị đặc hiệu theo nguyên nhân; hoặc nếu xác định được là do thuốc cần cân nhắc việc dùng thuốc hoặc giảm liều.

- Chỉ dùng thuốc nhuận tràng khi áp dụng các biện pháp trên không đỡ, chú ý tránh tình trạng lạm dụng thuốc nhuận tràng vì lâu dài sẽ làm cho bệnh nặng thêm, khó chữa, thuốc gây mất điện giải và kém hấp thu.

### 1.2.2. Biện pháp điều trị không dùng thuốc

- Tăng lượng xơ trong khẩu phần ăn hàng ngày tới ít nhất là 14g chất xơ trong một ngày. Không nên tăng thành phần xơ quá nhiều vì có thể làm chướng bụng khó tiêu. Cần bổ sung đủ nước để tránh tắc ruột. Các thức ăn chứa nhiều xơ là rau quả, ngũ cốc, tránh thức ăn dễ gây táo bón (ổi, sim).

- Uống nhiều nước: ít nhất 1,5 lít/ngày.

- Tăng cường vận động như chạy bộ, đi bộ (đặc biệt là người cao tuổi, sức yếu, người ít vận động).

- Luyện tập : xoa bụng kết hợp với đi bộ, tạo thói quen đi ngoài đúng giờ.

- Cần áp dụng biện pháp điều trị không dùng thuốc này liên tục trong ít nhất một tháng trước khi đánh giá hiệu quả và cân nhắc việc dùng thuốc.

### 1.2.3. Thuốc điều trị táo bón

Các thuốc điều trị táo bón thường được phân loại theo cơ chế tác dụng.

*Bảng. Một số thuốc điều trị táo bón*

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Đường dùng	Thời gian bắt đầu tác dụng	Liều dùng
Thuốc làm tăng khối lượng phân	Methylcellulose Cám	U U	12 - 72 giờ	4 – 6 g/ngày
Thuốc nhuận tràng thẩm thấu	Lactulose Glycerin Sorbitol Muối maginesi Muối phosphat	U, TT TTT, ĐTT U U	15 - 30 giờ 30phút- 6 giờ	15 – 30 ml 30 – 50 g/ngày
Thuốc kích thích	Bisacodyl	U ĐTT	6 - 12 giờ 15 phút-2 giờ	10 mg

Thuốc làm mềm phân	Docusat	U, TTT	12 - 17 giờ	50-300 mg/ngày
Thuốc bôi trơn	Dầu parafin	U, TTT	6 - 8 giờ	15 – 30 ml

Ghi chú: U : uống    TTT : thụt trực tràng    ĐTT : đặt trực tràng

- **Thuốc làm tăng khối lượng phân**

Là các dẫn chất cellulose và polysaccharid không tiêu hóa được và không hấp thu. Chúng hút nước, trương nở, làm tăng khối lượng phân, nhờ đó kích thích nhu động ruột và làm giảm thời gian lưu chuyển các chất trong ống tiêu hóa. Tác dụng xuất hiện sau khi uống 12 - 24 giờ, có tác dụng tối sau 2 - 3 ngày. Mỗi liều thuốc cần uống cùng khoảng 500ml nước để cho thuốc trương nở hết, tránh gây tắc ruột, thực quản.

Thuốc khá an toàn, ít tác dụng phụ. Là thuốc lựa chọn hàng đầu trong trường táo bón đơn thuần. Thuốc dùng được cho phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú vì không hấp thu. Không dùng thuốc làm tăng khối lượng phân cho bệnh nhân bị hẹp, loét, dính ruột, mất trương lực đại tràng.

- **Thuốc nhuận tràng thẩm thấu**

Gồm 2 nhóm: + Glycerin, lactulose, sorbitol...

+ Các muối vô cơ (magnesi sulfat, natri sulfat...)

Thuốc nhuận tràng thẩm thấu làm tăng áp suất thẩm thấu trong lòng ruột, giữ nước trong lòng ruột, nhờ vậy làm mềm phân. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng kích thích nhu động ruột.

Glycerin có tác dụng sau 15 - 30 phút, lactulose cần 20 - 28 giờ, các muối magnesi và natri tác dụng sau 15 phút - 6 giờ (thuốc thụt trực tràng chứa muối phosphat có tác dụng sau 2 - 15 phút). Bệnh nhân cần uống nhiều nước khi dùng các thuốc nhóm này.

Không nên dùng kéo dài các thuốc nhuận tràng muối vì có thể gây rối loạn dịch và điện giải. Không dùng muối magnesi cho bệnh nhân có bệnh tim, thận vì thuốc có thể hấp thu gây buồn ngủ, lú lẫn. Liều cao có thể gây tăng huyết áp.

- **Thuốc nhuận tràng kích thích**

Gồm các dẫn chất anthraquinon (casanthrol, danthrol, senna...) và diphenylmethan (bisacodyl...)

Thuốc kích thích vào các dây thần kinh ở thành ruột là tăng nhu động ruột, đồng thời giữ nước ở đại tràng. Thuốc có tác dụng 6 - 12 giờ nên thích để dùng trước khi đi ngủ và tạo cảm giác cần đi ngoài vào sáng hôm sau.

Không nên dùng các thuốc này kéo dài vì có thể gây rối loạn nước, điện giải và mất trương lực chức năng đại tràng.

- **Thuốc làm mềm phân và thuốc làm trơn**

Các thuốc này có tác dụng làm giảm độ cứng của khối phân, làm cho phân dễ lưu chuyển trong ruột.

Thuốc tác dụng tốt trong trường hợp đi ngoài đau, ví dụ như bệnh nhân bị trĩ hay nứt hậu môn. Thuốc được khuyên dùng cho những bệnh nhân cần tránh gắng sức rặn khi đi ngoài (hồi phục sau đột quỵ, nhồi máu cơ tim, phẫu thuật trực tràng...); phù hợp với táo bón ở người cao tuổi.

- Thuốc làm mềm phân: gồm các muối calci, kali, natri của dioctyl sulfosuccinat (Docusat). Chúng có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt, nước dễ thấm vào phân, làm mềm phân, dễ đi ngoài. Thuốc có tác dụng sau 1 - 2 ngày khi dùng đường uống, sau 2-15 phút nếu dùng đường trực tràng. Thuốc chủ yếu được dùng để đề phòng táo bón.

- Thuốc làm trơn lòng ruột: hay được dùng là dầu parafin lỏng. Thuốc làm giảm hấp thu các vitamin tan trong dầu A, D, E, K nên hiện ít được dùng. Dầu parafin có thể hấp thu gây ra những u parafin ở màng treo của ruột. Thuốc có thể hít vào phổi gây viêm phổi nên cần tránh dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi, người cao tuổi, ốm yếu và không được dùng thuốc ngay trước khi đi nằm ngủ. Thuốc có thể rỉ ra qua hậu môn gây viêm, ngứa hậu môn.

## **2. TIÊU CHẢY**

### **2.1. Vài nét về bệnh**

Tiêu chảy là hiện tượng đi ngoài nhiều lần ( $\geq 3$  lần) trong ngày, sự tổng phân nhanh và phân nhiều nước. Có thể kèm theo sốt, đau bụng và buồn nôn.

Trên thế giới hàng năm có tới 5 triệu người tử vong vì mất nước do tiêu chảy, đặc biệt hay gặp ở trẻ dưới 5 tuổi. Người cao tuổi và ốm yếu cũng bị tiêu chảy.

Tiêu chảy có thể là hậu quả của sự ứ trệ dịch ruột trong lòng ruột hoặc rối loạn nhu động ruột. Bệnh nhân có thể bị tiêu chảy đơn thuần, tự khỏi (cấp tính) hoặc tiêu chảy mãn tính, thứ phát do một bệnh nào đó (viêm ruột, đái tháo đường...). Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (do virus, vi khuẩn, ký sinh trùng đường ruột) là nguyên nhân gây tiêu chảy hay gặp nhất. Một số thuốc như methotrexat, thuốc chống viêm không steroid, các kháng sinh phổ rộng (ampicilin, erythromycin, lincomycin...).

Tiêu chảy kéo dài có thể gây hậu quả nghiêm trọng. Mất nước và giảm  $\text{Na}^+$  do mất dịch khá phổ biến, giảm  $\text{K}^+$  có thể dẫn tới loạn nhịp tim và tắc liệt ruột. Mất bicarbonat qua phân cùng sự giảm bài tiết acid qua thận có thể gây toan chuyển hóa.

### **2.2. Điều trị**

#### **2.2.1. Nguyên tắc điều trị**

- Mục đích điều trị là làm tăng quá trình hấp thu các dịch trong lòng ruột, đồng thời làm giảm nhu động ruột.

- Việc điều trị bao gồm cũng 2 phần: bù nước và điện giải; điều trị triệu chứng. Với các trường hợp tiêu chảy cấp tính, không cần thiết phải dùng thuốc điều trị, chỉ cần bù nước và điện giải là đủ. Chỉ nên dùng thuốc trong trường hợp tiêu chảy mãn tính, là triệu chứng của những bệnh nghiêm trọng như viêm loét đại tràng, bệnh Crohn... Trường hợp tiêu chảy do nhiễm khuẩn phải điều trị bằng kháng sinh, thuốc diệt ký sinh trùng...

### 2.2.2. Bù nước và điện giải cho bệnh nhân tiêu chảy

Đặc biệt quan trọng đối với trẻ nhỏ và người cao tuổi. Dung dịch uống để bù nước và điện giải được khuyến cáo bởi Tổ chức Y tế thế giới (Oréol-viết tắt là ORS) có chứa glucose,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  trong dung dịch đẳng trương (thành phần cụ thể được kê trong bảng 12.2)

*Bảng. Thành phần dung dịch ORS*

Thành phần	Nồng độ mol/l	Thành phần/1 lít nước
Glucose	111	20g(glucose)
Natri	90	3,5g(NaCl)
Kali	20	1,5g(KCl)
Clorid	80	-
Bicarbonat	30	2,5g( $\text{NaHCO}_3$ )

Liều dùng tùy thuộc vào mức độ mất nước, tuổi và cân nặng của bệnh nhân. Mỗi lần đi ngoài người lớn cần được bù 400ml, trẻ em 100ml và trẻ nhỏ 50ml. Bệnh nhân nên cứ 5 -10 phút uống 1 hớp hơn là 1 lượng nhiều nhưng không thường xuyên.

Các trường hợp mất nước nặng cần nhập viện và điều trị bằng truyền tĩnh mạch các dung dịch như Ringer lactat, NaCl 0,9%, glucose 5%...

### 2.2.3. Thuốc điều trị tiêu chảy

Hai nhóm thuốc cơ bản để cầm tiêu chảy là nhóm thuốc làm giảm nhu động ruột và nhóm thuốc hấp phụ. Ngoài ra, một số thuốc làm tăng khối lượng phân như methylcellulose dùng với ít nước cũng được dùng để điều trị tiêu chảy mạn tính. Các chế phẩm thay thế hệ vi khuẩn ruột (lactobacillus acidophilus, lactobacillus bulgaricus) cũng được dùng điều trị tiêu chảy loạn khuẩn ruột do dùng kháng sinh phổ rộng. Trong các trường hợp tiêu chảy có kèm theo sốt, nhiễm độc, phải sử dụng kháng sinh tùy theo nguyên nhân gây bệnh (xem Bài 8. nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh và kháng khuẩn).

- **Thuốc hấp phụ**

Thuốc có tác dụng hấp phụ nước làm giảm tỷ lệ nước trong phân, tạo khuôn cho phân và làm giảm số lần đi ngoài. Cần chú ý là khi dùng các thuốc hấp phụ sẽ khó đánh giá lượng nước và dịch bệnh nhân bị mất do đi ngoài.

Các thuốc này điều không hấp thu nên không gây tác dụng phụ toàn thân.

Thuốc làm giảm hấp thu các thuốc dùng đồng thời.

- **Thuốc làm giảm nhu động ruột**

Còn được gọi là các thuốc opioid điều trị tiêu chảy.

Thuốc làm giảm nhu động ruột, làm tăng quá trình hấp thu nước và điện giải ở ống tiêu hóa, làm giảm thành phần nước trong phân.

Các thuốc này làm chậm quá trình thải các yếu tố gây nhiễm khuẩn (vi khuẩn, virus...) ra khỏi cơ thể, làm kéo dài triệu chứng. Vì vậy chỉ nên dùng khi thật cần thiết, ví dụ khi số lần đi ngoài quá nhiều lần gây phiền phức cho bệnh nhân.

Loperamid hấp thu chậm và không hoàn toàn sau khi uống, chậm và ít qua được hàng rào máu não nên rất ít tác dụng đến thần kinh trung ương. Codein, diphenoxylat có thể gây nghiện nên ít được dùng hơn. Các thuốc này không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi.

*Bảng 12.3. Một số thuốc điều trị tiêu chảy*

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Dạng dùng	Liều dùng
Hấp phụ	Attapulgit Polycarbophil	Viên nén 300 mg, 600 mg Hỗn dịch uống 300 mg/7,5 ml Viên nén 500 mg	1,2 - 1,5g sau mỗi lần đi ngoài, tối đa 9 g/ngày 1g x 4 lần/ngày, tối đa 6 g/ngày
Giảm nhu động ruột	Loperamid Diphenoxylat Codein	Viên nang 2 mg Viên nén 2,5 mg Viên nén (phối hợp chất khác)	2mg sau mỗi lần đi ngoài, tối đa 16mg/ngày 5mg x 4 lần/ngày, tối đa 20 mg/ngày 30 - 60mg x 3 - 4 lần/ngày, tối đa 240 mg/ngày

## KẾT LUẬN

Táo bón và tiêu chảy là những rối loạn tiêu hóa hay gặp và thường tự khỏi. Việc thay đổi chế độ ăn và lối sống trong nhiều trường hợp có thể giải quyết được bệnh táo bón. Nếu cần thiết phải sử dụng các thuốc nhuận tràng, các thuốc phải lựa chọn phù hợp với tình trạng riêng của từng bệnh nhân. Với tiêu chảy cấp, việc bù nước và điện

giải là cần thiết để tránh mất nước, rối loạn điện giải. Có thể sử dụng các thuốc hấp phụ hoặc giảm nhu động ruột cho bệnh nhân tiêu chảy. Các dược sĩ lâm sàng, bằng kiến thức và kinh nghiệm của mình sẽ đóng vai trò quan trọng trong việc tư vấn cho bệnh nhân tự điều trị các rối loạn tiêu hóa này một cách hợp lý và hiệu quả nhất.