

CHUYÊN ĐỀ VỀ DƯỢC LÝ

SỰ HẤP THU - PHÂN BỐ - CHUYỂN HÓA - THẢI TRỪ THUỐC

1. Hấp thu thuốc: Hấp thu thuốc là phương thức hoặc toàn bộ các hiện tượng giúp một số thuốc từ bên ngoài hay từ một vùng nào đó của cơ thể vào trong hệ tuần hoàn. Thuốc phải vượt qua các màng sinh học của các tổ chức khác nhau trong cơ thể theo các phương thức vận chuyển khác nhau.

1.1. Vận chuyển thuốc qua màng sinh học

1.1.1. Cấu tạo màng tế bào

Có nhiều loại màng tế bào khác nhau, nhưng chúng đều có những thuộc tính và chức năng giống nhau.

Màng tế bào rất mỏng (7,5 - 10nm), có tính đàn hồi và có tính thấm chọn lọc, thành phần cơ bản là protein và lipid. Màng được cấu tạo gồm 3 lớp: hai lớp ngoài các phân tử protein và một số enzym, đặc biệt là enzym phosphatase; lớp giữa gồm các phân tử phospholipid.

Chính bản chất lipid của màng đã cản trở sự khuếch tán qua màng của các chất tan trong nước như glucose, các ion... Ngược lại các chất tan trong lipid dễ dàng chuyển qua màng.

Do cấu trúc protein, màng đã tạo thành các kênh (canal) chứa đầy nước xuyên qua màng, qua đó, các chất tan trong nước có phân tử nhỏ dễ dàng khuếch tán qua màng.

1.1.2. Sự khuếch tán thuốc

- *Khuếch tán thụ động (passive diffusion)*

Khuếch tán thụ động còn gọi là khuếch tán đơn thuần hoặc là sự thẩm là quá trình thuốc khuếch tán từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp. Mức độ và tốc độ khuếch tán tỷ lệ thuận với sự chênh lệch về nồng độ thuốc giữa hai bên màng, diện tích bề mặt của màng, hệ số khuếch tán của thuốc và tỷ lệ nghịch với bề dày của màng.

- *Khuếch tán thuận lợi (facilitated diffusion)*

Là quá trình khuếch tán có sự tham gia của chất vận chuyển hay còn gọi là chất mang (carrier). Giống như khuếch tán đơn thuần, động lực của khuếch tán thuận lợi là sự chênh lệch nồng độ thuốc giữa hai bên màng. Thuốc được gắn với một protein đặc hiệu (chất mang) và chuyển từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp qua các ống chứa nước của màng.

Chất mang có tính đặc hiệu nên chỉ gắn với một số thuốc nhất định và sẽ đạt trạng thái cân bằng khi chất mang không còn các vị trí liên kết tự do.

1.1.3. Vận chuyển tích cực (active transport)

Vận chuyển tích cực là loại vận chuyển đặc biệt, thuốc được chuyển qua màng nhờ có chất mang. Vận chuyển tích cực có một số đặc điểm sau:

- Do có chất mang nên có thể vận chuyển ngược với bậc thang nồng độ
- Đòi hỏi phải có năng lượng cung cấp (chuyển ATP thành ADP)
- Vận chuyển có tính chọn lọc.
- Có sự cạnh tranh giữa những chất có cấu trúc hóa học tương tự.

- Bị ức chế không cạnh tranh bởi những chất độc chuyển hóa do làm hao kiệt năng lượng.

Một số thuốc như acid amin, glycosid tim được vận chuyển theo cơ chế này.

1.1.4. Lọc

Các chất hòa tan trong nước, có phân tử lượng thấp (100 - 600 dalton) có thể chuyển qua màng cùng với nước một cách dễ dàng nhờ các ống chứa đầy nước xuyên qua màng.

Động lực của sự vận chuyển này là do chênh lệch áp lực thủy tĩnh hoặc áp suất thẩm thấu giữa hai bên màng. Sự vận chuyển các thuốc theo cơ chế này gọi là lọc.

Ngoài sự phụ thuộc vào mức độ chênh lệch áp lực thủy tĩnh hoặc áp suất thẩm thấu giữa hai bên màng, mức độ và tốc độ lọc còn phụ thuộc vào đường kính và số lượng của ống dẫn nước trên màng.

Có sự khác nhau về đường kính và số lượng ống dẫn nước giữa các loại màng. Thí dụ: hệ số lọc ở màng mao mạch tiêu cầu thận lớn gấp hàng trăm lần so với màng mao mạch ở bắp thịt...

Ngoài những cơ chế vận chuyển đã nêu trên, thuốc cũng được vận chuyển qua màng theo cơ chế ẩm bào, thực bào.

1.2. Các đường đưa thuốc vào cơ thể và sự hấp thu thuốc: Tùy theo mục đích điều trị, trạng thái bệnh lý và dạng bào chế của thuốc, người ta lựa chọn đường đưa thuốc vào cơ thể cho phù hợp để đạt hiệu quả điều trị cao. Có hai đường chính đưa thuốc vào cơ thể là: đường tiêu hóa và đường ngoài tiêu hóa.

1.2.1. Hấp thu qua niêm mạc miệng

Các thuốc bào chế dưới dạng viên ngậm, đặt dưới lưỡi, có tính chất ưa lipid và không bị ion hóa sẽ nhanh chóng được hấp thu vào cơ thể theo cơ chế khuếch tán đơn thuần.

Niêm mạc miệng, đặc biệt là vùng dưới lưỡi có hệ mao mạch phong phú nằm ngay dưới lớp màng đáy của tế bào biểu mô nên thuốc được hấp thu nhanh, vào thẳng hệ tuần hoàn chung không qua gan, nên tránh được nguy cơ bị phá hủy bởi dịch tiêu hóa và chuyển hóa bước một ở gan.

Trong thực tế lâm sàng, một số thuốc thường đặt dưới lưỡi là:

- Thuốc chống cơn đau thắt ngực: nitroglycerin, isosorbid dinitrat
- Thuốc hạ huyết áp: nifedipin (biệt dược: Adalat).
- Thuốc chống co thắt phế quản: isoprenalin.
- Một số hormon.

1.2.2. Hấp thu qua niêm mạc dạ dày: Niêm mạc dạ dày chủ yếu là niêm mạc tiết, không có nhung mao, khe hở giữa các tế bào biểu mô rất hẹp, hệ thống mao mạch ít nên rất ít thuốc hấp thu qua dạ dày.

1.2.3. Hấp thu qua niêm mạc ruột non: Niêm mạc ruột non là nơi hấp thu tốt nhất ở đường tiêu hóa, vì một số đặc điểm sau:

- Diện tích tiếp xúc lớn. Tế bào có nhiều nhung mao, vì nhung mao.
- Hệ thống mao mạch phong phú.
- Giải pH từ acid nhẹ đến kiềm nhẹ thích hợp cho việc hấp thu.

- Ở ruột non có các dịch tiêu hóa như dịch tụy (chứa các enzym amylase, lipase, esterase, chymotrypsin...), dịch ruột (chứa natri bicarbonat, mucin, lipase, invertase...), dịch mật (chứa acid mật, muối mật có tác dụng nhũ hóa lipid tăng hấp thu).

- Ở niêm mạc ruột non có nhiều chất mang (carrier) nên ngoài cơ chế khuếch tán đơn thuần, ẩm bào, thực bào thì ở đây còn hấp thu theo cơ chế khuếch tán thuận lợi và vận chuyển tích cực.

1.2.4. Hấp thu qua niêm mạc ruột già

Sự hấp thu thuốc ở niêm mạc ruột già kém hơn nhiều so với ruột non vì diện tích tiếp xúc nhỏ hơn, trên niêm mạc lại không có nhung mao và vi nhung mao, ít enzym tiêu hóa. Chức năng chủ yếu của niêm mạc ruột già là hấp thu nước, Na^+ , Cl^- , K^+ và một số chất khoáng. Ngoài ra một số chất tan trong lipid cũng được hấp thu ở đây.

Đặc biệt ở phần cuối ruột già (trực tràng) có khả năng hấp thu thuốc tốt hơn vì có hệ tĩnh mạch phong phú. Tĩnh mạch trực tràng dưới và giữa đổ máu về tim, không qua gan nên tránh được chuyển hóa bước một ở gan. Cần lưu ý ở trực tràng do chứa lượng dịch ít, nồng độ thuốc đậm đặc nên thuốc được hấp thu nhanh với lượng đáng kể, do đó trong một số trường hợp mạnh hơn đường uống.

1.2.5. Hấp thu qua đường tiêm

Có nhiều đường tiêm khác nhau nhưng thông dụng nhất là đường tiêm dưới da, tiêm bắp thịt, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền.

- Khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thịt thuốc hấp thu nhanh hơn và hoàn toàn hơn đường uống, ít rủi ro hơn đường tiêm tĩnh mạch.

- Tiêm tĩnh mạch là đưa thuốc thẳng vào mạch máu nên thuốc hấp thu hoàn toàn, thời gian tiêm tằng rất ngắn. Dùng đường tiêm tĩnh mạch trong trường hợp cần can thiệp nhanh, khi thuốc không tiêm được ở bắp vì hoại tử như CaCl_2 , Ouabain...

Cần chú ý không tiêm tĩnh mạch các hỗn dịch, các dung dịch dầu, các chất gây kết tủa protein huyết tương, các chất không đồng tan với máu (vì có thể gây tắc mạch), các chất gây tan máu, độc với tim.

Tốc độ tiêm cũng không được quá nhanh vì khi tiêm nhanh sẽ tạo ra một nồng độ cao đột ngột dễ gây trụy tim, hạ huyết áp, thậm chí có thể tử vong.

1.2.6. Hấp thu qua đường hô hấp

Các phế nang các ống dẫn khí ở phổi có có mạng mao mạch phong phú. Đặc biệt bề mặt tiếp xúc của các phế nang rất lớn, thuận lợi cho việc trao đổi khí và hấp thu thuốc.

Phổi là nơi hấp thu thích hợp nhất các loại thuốc mê thể khí, thuốc lỏng bay hơi. Các chất rắn cũng được dùng qua đường hô hấp để điều trị viêm nhiễm đường hô hấp và trị hen; tốc độ hấp thu các thuốc thể rắn tùy thuộc kích thước các tiểu phân.

1.2.7. Hấp thu qua da

Thông thường dùng thuốc bôi ngoài da là để có tác dụng tại chỗ. Da nguyên vẹn (không bị tổn thương) hấp thu kém hơn nhiều so với niêm mạc. Lớp biểu bì sừng hóa là 'hàng rào' hạn chế sự hấp thu thuốc ở da.

Khi da bị tổn thương, mất 'hàng rào' bảo vệ, khả năng hấp thu của da tăng lên rất nhiều, có thể gây ngộ độc nhất là khi tổn thương ở diện rộng. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, lớp tế bào sừng chưa phát triển nên da có khả năng hấp thu thuốc tốt hơn, do đó cần thận trọng khi dùng thuốc ngoài da cho trẻ (các thuốc có chứa corticoid mạnh).

Ngoài việc dùng thuốc bôi trên da để có tác dụng tại chỗ, người ta đã dùng thuốc trên da với tác dụng toàn thân dưới dạng miếng dán. Phương pháp này thường dùng cho những thuốc có hiệu lực mạnh, liều thấp, $t_{1/2}$ ngắn và bị chuyển hóa bước một cao như: nitroglycerin, propranolol...

Dùng thuốc hấp thu qua da dưới dạng miếng dán có ưu điểm là nó có thể duy trì được nồng độ thuốc ở huyết tương ổn định trong một thời gian dài. Tuy nhiên có nhược điểm là có thể gây dị ứng hay kích ứng tại chỗ.

1.2.8. Hấp thu qua các đường khác: Các đường khác gồm: gây tê tủy sống, tiêm vào màng khớp, nhỏ mũi, nhỏ mắt.

2. Phân bố thuốc: Sau khi hấp thu vào máu, thuốc sẽ phân bố đi khắp các cơ quan.

- Thuốc phải đạt nồng độ cao tại cơ quan đích thì mới có tác dụng. Lưu ý một số cơ quan đích rất khó xâm nhập như: Dịch não tủy, mắt, xương. Ví dụ: Thuốc kháng sinh trị viêm màng não phải thấm qua được màng não và đạt nồng độ bằng hoặc lớn hơn nồng độ MIC mới diệt được vi khuẩn viêm màng não. (MIC là nồng độ tối thiểu có hiệu lực điều trị của kháng sinh).

- Cần chú ý các thuốc có khả năng phân bố vào rau thai và sữa mẹ để tính đến tác dụng của thuốc có thể có trên bào thai hay đứa trẻ còn bú.

- Có 3 cách phân bố thuốc:

+ Chỉ ở trong huyết tương.

+ Trong huyết tương và gian bào.

+ Trong huyết tương, gian bào và bên trong tế bào.

- Trong máu thuốc tồn tại ở 2 trạng thái: dạng liên kết với protein và dạng tự do. Albumin là protein liên kết với thuốc là chủ yếu. Trên lý thuyết, thuốc gắn kết với protein thì không có tác dụng (vì phân tử lớn không đi qua được thành mao mạch đến các tổ chức), chỉ có phần thuốc ở dạng tự do mới cho tác dụng. Vì vậy, người ta quan tâm đến tỉ lệ gắn thuốc vào protein huyết tương.

+ Thuốc gắn mạnh (> 75%).

+ Thuốc gắn trung bình (> 35%, < 75%).

+ Thuốc gắn yếu (< 35%).

- Sự phân bố thuốc vào não và dịch não tủy: Bình thường ở người trưởng thành thuốc khó thấm qua mao mạch để vào não hoặc dịch não tủy vì chúng được bảo vệ bởi “hàng rào máu - não” hoặc “hàng rào máu - dịch não tủy”. Nhưng khi tổ chức thần kinh trung ương bị viêm, “hàng rào máu bảo vệ” bị tổn thương, một số thuốc (kháng sinh...) vào não dễ dàng hơn. Còn ở trẻ sơ sinh, hàm lượng myelin ở các tổ chức thần kinh còn thấp nên thuốc dễ dàng xâm nhập vào não hơn.

- Sự phân bố thuốc qua nhau thai: Thuốc cũng như các chất dinh dưỡng từ máu mẹ vào máu thai nhi phải qua “hàng rào nhau thai”. “Hàng rào nhau thai” có diện tích lớn, lưu lượng máu cao và có nhiều chất vận chuyển nên nhiều thuốc từ mẹ có thể qua nhau thai vào thai nhi. Vì vậy, trong thời kỳ mang thai, việc dùng thuốc phải thật thận trọng.

3. Chuyển hóa thuốc

- Chuyển hóa thuốc là biến đổi cấu trúc hóa học của thuốc thành một chất khác, có hoặc không có hoạt tính, hoặc dễ bài xuất hơn, hoặc có thể có độc tính. Ví dụ: chuyển hóa paracetamol thành chất N-acetyl-benzoquinonimin có độc tính.

- Phản ứng chuyển hóa thuốc được chia làm hai pha:
 - + Pha I (pha giáng hóa): gồm các phản ứng oxyd hóa, khử, thủy phân.
 - + Pha II (pha liên hợp): gồm các phản ứng liên kết giữa thuốc hoặc sản phẩm chuyển hóa của thuốc với một số chất nội sinh (acid glucuronic, glycin, glutathion, sulfat...).
- Gan là cơ quan chính cho chuyển hóa thuốc. Rất nhiều thuốc được chuyển hóa tại gan nhờ enzym chuyển hóa. Cần lưu ý các thuốc qua gan lần đầu trước khi vào hệ tuần hoàn có bị chuyển hóa hay không.
- Khi suy giảm chức năng gan, chuyển hóa của thuốc bị suy giảm. Điều này có thể dẫn đến tăng nồng độ thuốc trong máu. Do đó, phải điều chỉnh liều các thuốc chuyển hóa qua gan.

3.1. Cảm ứng enzym

Cảm ứng enzym là hiện tượng tăng cường mức độ enzym chuyển hóa thuốc dưới ảnh hưởng của một chất nào đó. Chất gây tăng cường mức độ enzym được gọi là chất gây cảm ứng enzym. Trong nhóm này gồm các enzym: cytochrom P450 (viết tắt CYP450 hoặc Cyt P₄₅₀), glucuronyl transferase, glutathion-S-transferase, epoxid hydrolase.

- Phần lớn các trường hợp, sau khi chuyển hóa thuốc bị giảm hay mất tác dụng, nên trong trường hợp này cảm ứng enzym làm giảm hay mất tác dụng của thuốc.
- Đối với một số thuốc, chỉ sau khi chuyển hóa mới có tác dụng hoặc tăng độc tính thì cảm ứng enzym làm tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc.
- Một số thuốc sau khi dùng nhắc đi nhắc lại sẽ gây cảm ứng enzym chuyển hóa của chính nó. Đó là hiện tượng “quen thuốc” do cảm ứng enzym.
- Cho đến nay người ta đã tìm thấy trên 200 chất gây cảm ứng enzym, trong đó phenobarbital là chất gây cảm ứng rất mạnh, ảnh hưởng đến chuyển hóa của nhiều thuốc.

Bảng 2.1. Một số chất gây cảm ứng enzym

Chất gây cảm ứng enzym	Chất bị tăng chuyển hóa
Phenobarbital	Diphenhydramin, Warfarin, Dicoumarol, cortisol, griseofulvin, Rifampicin, Clopromazin...
Phenylbutazon	Warfarin, Dicoumarol, cortisol
Rifampicin	Thuốc tránh thai (uống)
Diazepam	Bilirubin, Pentobarbital
Barbital	Dicoumarol
Griseofulvin	Warfarin

3.2. Ức chế enzym

Chất gây ức chế enzym làm giảm quá trình chuyển hóa thuốc dẫn đến tăng tác dụng hoặc tăng độc tính thuốc.

Ức chế enzym chủ yếu là do giảm quá trình tổng hợp enzym ở gan hoặc tăng phân hủy enzym, hoặc do tranh chấp vị trí liên kết của enzym làm mất hoạt tính enzym.

Bảng 2.2. Một số chất gây ức chế enzym

Chất gây ức chế enzym	Chất bị giảm chuyển hóa
Cimetidin	Diazepam, Thuốc chống đông máu (uống), phenytoin, theophylin...

Metronidazol	Thuốc chống đông máu (uống)
Cloramphenicol	Phenytoin, Thuốc chống đông máu (uống)
Isoniazid	Phenytoin

- Ngoài ra, còn các yếu tố ảnh hưởng đến sự chuyển hóa thuốc như: di truyền, sinh lý (tuổi tác, giới tính), bệnh lý (suy gan), đường cho thuốc.

- Thuốc bị chuyển hóa coi như thuốc đã thải trừ nhưng còn ở trong cơ thể.

4. Thải trừ thuốc

- Là quá trình thuốc được loại ra khỏi cơ thể.

- Thận là cơ quan thải trừ chính của cơ thể. Hầu hết thuốc thải trừ qua thận. Một vài thuốc thải trừ qua gan ruột, da, tuyến mồ hôi, nước bọt hoặc phổi.

- Các chất chuyển hóa là dạng thải trừ của thuốc nhưng còn trong cơ thể.

- Các yếu tố ảnh hưởng đến thải trừ thuốc qua thận:

+ Chức năng thận: Giảm chức năng thận dẫn đến giảm thải thuốc.

+ pH nước tiểu: Kiềm hóa nước tiểu tăng thải trừ thuốc có bản chất acid yếu, acid hóa nước tiểu tăng thải trừ thuốc có bản chất kiềm yếu.

+ Thuốc phối hợp: probenecid giảm thải trừ penicilin.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

1. Đại cương

Dược động học (*Pharmacokinetics*) (DĐH): là khoa học nghiên cứu số phận của thuốc khi được đưa vào cơ thể, diễn tả bằng toán học về tốc độ và mức độ của thuốc qua bốn quá trình: hấp thu thuốc, phân bố thuốc, chuyển hóa thuốc, đào thải thuốc.

Thuốc muốn có tác động toàn thân đều phải được hấp thu và trải qua quá trình tuần hoàn máu đến vị trí tác dụng. Tính chất DĐH của thuốc thể hiện qua các thông số gọi là thông số DĐH, đó là :

- Sinh khả dụng (F).
- Thể tích phân bố (Vd).
- Hệ số thanh thải (Cl).
- Thời gian bán thải ($t_{1/2}$).

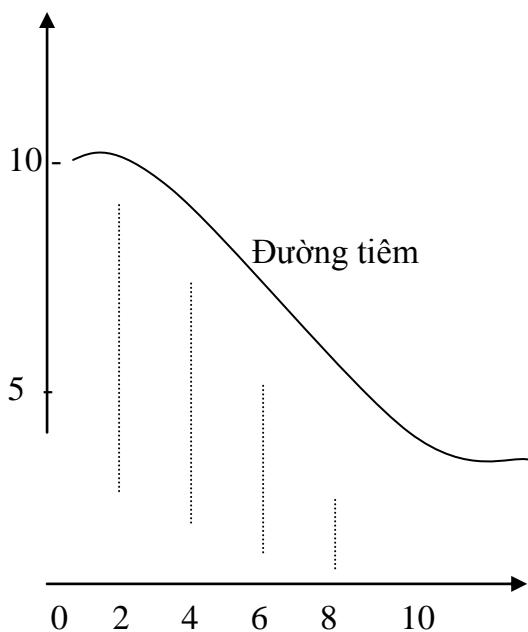
2. Các thông số Dược động học cơ bản

2.1. Diện tích dưới đường cong, ký hiệu AUC (Area Under the Curve)

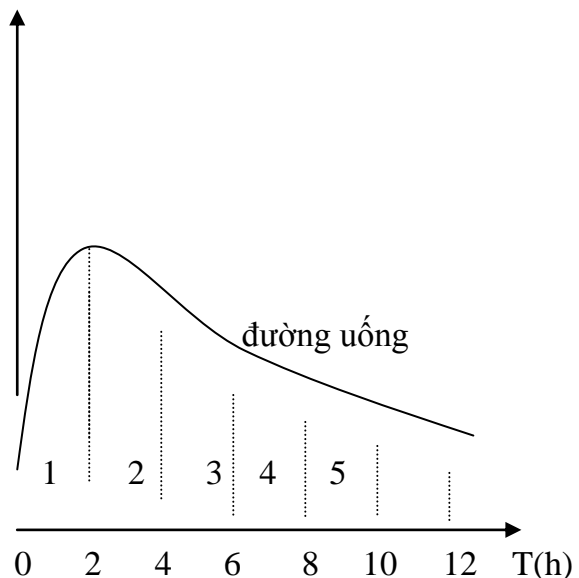
- Diện tích dưới đường cong biểu thị tương trưng cho lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau một thời gian t.

- Cách tính AUC: Có nhiều cách tính AUC. Quy tắc tính diện tích hình thang tương đối đơn giản: chia diện tích đường cong thành nhiều hình thang rồi tính diện tích các hình thng đó. AUC là tổng diện tích các hình thang.

C (mg/L)



C (mg/L)



Đơn vị tính AUC là: **mg/L.h** hoặc **µg/mL.h**

Ý nghĩa AUC: Từ giá trị diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian, có thể tính được trị số sinh khả dụng của thuốc.

2.2. Sinh khả dụng (*bioavailability*)

- Sinh khả dụng (SKD) ký hiệu là F (fraction of the dose).
- Sinh khả dụng là tỉ lệ lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng.

- Đối với thuốc có clearance (Cl) không đổi thì sinh khả dụng được tính dựa vào so sánh AUC của đường hấp thu cần nghiên cứu; ví dụ đường uống (AUC_{po}) với đường tiêm tĩnh mạch (AUC_{IV}).

$$F = \frac{\text{Lượng thuốc được hấp thu}}{\text{Liều sử dụng}} = \frac{AUC_{po}}{D_0} = \frac{AUC_{po}}{AUC_{IV}}$$

- Dựa trên thực nghiệm có thể tính F theo AUC theo công thức sau:

$$F = \frac{AUC \times Cl}{D}$$

(D: liều dùng; Cl: độ thanh lọc)

- Đây là thông số đánh giá sự hấp thu thuốc, đặt biệt thuốc uống.
- Nếu thuốc đưa qua đường tĩnh mạch thì $F = 1$.
- Nếu thuốc đưa ngoài đường TM thì F luôn luôn < 1 bởi nhiều lý do : thuốc được hấp thu không hoàn toàn, có thể bị chuyển hóa ở ruột, gan...

2.2.1. Sinh khả dụng tuyệt đối

Là tỷ lệ giữa sinh khả dụng của cùng một thuốc đưa qua đường uống (hoặc đường khác) so với đưa qua đường tĩnh mạch.

$$F \text{ tuyệt đối} = \frac{\text{AUC đường uống (po)}}{\text{AUC tiêm tĩnh mạch (IV)}} (\%)$$

Trong các tài liệu dược học cho sẵn cũng như trong tính toán, giá trị của sinh khả dụng chính là giá trị của sinh khả dụng tuyệt đối.

2.2.2. Sinh khả dụng tương đối

Là tỷ lệ so sánh giữa 2 giá trị sinh khả dụng của cùng một thuốc nhưng khác nhau về dạng bào chế (viên nén, viên sủi, dung dịch uống) và cùng đưa qua đường uống.

$$F \text{ tương đối} = \frac{\text{AUC viên nén (tab)}}{\text{AUC viên sủi, dung dịch uống}} \text{ hoặc } \frac{\text{AUC thuốc thử}}{\text{AUC thuốc chuẩn}} (\%)$$

2.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng SKD

- Tính chất lý hóa của thuốc.
- Tương tác thuốc: Giữa Thuốc - Thuốc, Thuốc - Thức ăn đồ uống.
- Lứa tuổi: Trẻ em và người già có SKD khác người trưởng thành.
- Bệnh lý: rối loạn hấp thu.
- Chức năng gan: Suy chức năng gan làm giảm khả năng chuyển hóa thuốc ở vòng tuần hoàn đầu có thể làm tăng SKD các thuốc chuyển hóa mạnh qua gan.

2.2.4. Ý nghĩa của SKD

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

- **Sinh khả dụng tương đối:** để đánh giá chế phẩm mới hay chế phẩm xin đăng ký lưu hành với một chế phẩm có uy tín trên thị trường. Còn gọi là đánh giá tương đương sinh học của các thuốc.

2.2.5. Tương đương sinh học: (bioequivalence)

Là khái niệm cho biết hai thuốc, cùng một dạng bào chế chứa cùng một dược chất nhưng được sản xuất ở hai nơi khác nhau, tạo được mức độ đáp ứng sinh học như nhau.

Hai chế phẩm, cùng hoạt chất của hai hãng khác nhau, để được gọi là tương đương sinh học theo FDA (Mỹ) đòi hỏi:

- Tương đương bào chế.
- AUC giống nhau (không khác biệt quá 20%)
- Cmax và Tmax giống nhau.

Hai chế phẩm tương đương sinh học sẽ cho hiệu quả điều trị tương đương, vì vậy, có thể thay thế cho nhau trong điều trị.

Ví dụ: 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 (innovator) như Voltaren được dùng làm thuốc chuẩn (reference product).

2.3. Thể tích phân bố (Vd)

- Người ta thường dùng thể tích phân bố Vd để biểu thị cho sự phân phối thuốc trong cơ thể.

$$V_d = \frac{\text{Tổng lượng thuốc đưa vào cơ thể}}{\text{Nồng độ thuốc trong huyết tương}} \quad (\text{lít/kg hoặc lít/70kg})$$

- Thể tích phân bố Vd không biểu thị một thể tích sinh lý thực, mà đó chỉ là một trị số tưởng tượng nên còn gọi là thể tích phân bố biểu kiến, biểu thị một thể tích cần phải có để toàn bộ lượng thuốc được đưa vào cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương.

- Gọi là biểu kiến (giá trị tưởng tượng) vì toàn bộ nước ở người 70kg = 42 lít, nhưng Vd của nhiều thuốc quá lớn. Ví dụ: Vd của Digoxin là 645 lít. Thể tích này gấp 9 lần thể tích toàn cơ thể của một người nặng 70kg. Thực sự Digoxin phân phối nhiều vào cơ vân và mô mỡ, chỉ ở lại huyết tương với lượng rất nhỏ.

- Trị số Vd thường được tính sẵn có thể áp dụng cho bệnh nhân không có bất thường về sinh lý hay bệnh gan thận.

- Công thức tính Vd:

$$V_d = \frac{D}{C_p}$$

D: Tổng lượng thuốc đã đưa vào cơ thể (g hoặc mg).

Cp: Nồng độ thuốc trong huyết tương (g/L hoặc mg/ml).

Đơn vị của Vd là L hoặc L/Kg.

- Ý nghĩa của Vd:

- + Tính lượng thuốc đang có trong cơ thể.
- + Dựa vào Vd để chọn thuốc hoặc phân bố nhiều trong huyết tương (để trị nhiễm trùng huyết), hoặc phân bố nhiều ở mô (để trị nhiễm trùng xương).

+ Từ thể tích phân bố cho trước, ta có thể tính được liều dùng của thuốc cần đưa vào để đạt được một nồng độ C_p nào đó.

$$D = \frac{Vd \times C_p}{F} \quad F: \text{ Sinh khả dụng của thuốc (\%)}$$

Ví dụ: Thể tích phân bố Vd của Digoxin là 7L/Kg. Tính liều Digoxin cần đưa vào theo đường tĩnh mạch để đạt được nồng độ điều trị trong máu là 1mcg/ lít.

Cách giải: $F = 1$ (vì tiêm tĩnh mạch) $\rightarrow D = Vd \times C_p$

$$\text{Vậy: } D = 7 \text{ L/Kg} \times 1 \text{ mcg/L} = 7 \text{ mcg/Kg}$$

2.4. Hệ số thanh thải (Cl : Clearance)

Hệ số thanh thải hay còn gọi là độ thanh lọc hay độ bài xuất biểu thị khả năng của một cơ quan nào đó (thường là gan và thận) lọc sạch thuốc ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua cơ quan đó.

Clearance: là thể tích huyết tương (ml) chứa thuốc được một cơ quan (gan, thận) loại bỏ hoàn toàn (lọc sạch) thuốc đó trong thời gian 1 phút.

Có thể tính độ thanh lọc theo biểu thức sau:

$$Cl = \frac{K \cdot D}{C_p} = K \cdot Vd$$

K: hằng số thải trừ = $0,693 / t_{1/2}$.

C_p : nồng độ thuốc trong huyết tương.

D: liều dùng.

Ví dụ: Cl cefalexin là 300ml/min, Cl propranolol là 840ml/min.

Đây không phải là thể tích huyết tương thực tế đi qua gan thận trong 1 phút, mà có nghĩa là sau 1 phút có 300ml huyết tương được lọc sạch cephalexin và có 840ml huyết tương được lọc sạch propranolol.

Ý nghĩa của clearance:

- Độ thanh thải cho phép tính toán hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy chức năng thận. Thận là cơ quan chính trong quá trình bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể. Khi chức năng thận bị suy giảm, thuốc bị ứ lại gây độc cho cơ thể, do đó phải điều chỉnh liều.

- Ở mức liều điều trị, trị số clearance thường tỉ lệ nghịch với thời gian bán thải, nghĩa là: + Khi thuốc có clearance lớn là thuốc được thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể và $t_{1/2}$ sẽ ngắn. + Khi thuốc có clearance nhỏ là thuốc được thải trừ chậm ra khỏi cơ thể và $t_{1/2}$ sẽ dài.

2.5. Thời gian bán thải (half-life: $t_{1/2}$): nửa đời thải trừ, nửa đời sinh học.

2.5.1. Khái niệm

- Là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi một nửa (= Là thời gian cần thiết để một nửa lượng thuốc bài xuất ra khỏi cơ thể).

Ví dụ: Một thuốc có thời gian bán thải là 8 giờ có nghĩa là sau 8 giờ bị mất 50% liều dùng, sau 16 giờ bị mất 75% liều dùng, sau 24 giờ bị mất 87,5% liều dùng. Và như vậy có nghĩa là sau 24 giờ, lượng thuốc còn lại chỉ bằng 12,5% liều dùng.

- Quy tắc $5 \times t_{1/2}$: sau thời gian này, thuốc sẽ bảo hòa các mô trong cơ thể. Lúc này, lượng thuốc vào tổ chức và lượng thuốc thải trừ bằng nhau và như vậy nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng (Css).

- Quy tắc $7 \times t_{1/2}$: là thời gian cần thiết để thuốc được bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể.

- Những thuốc có $t_{1/2}$ dài sẽ được đưa ít lần trong ngày hơn thuốc có $t_{1/2}$ ngắn.

2.5.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến $t_{1/2}$

- Tương tác thuốc: đặc biệt là tương tác ở giai đoạn thải trừ có thể kéo dài hay rút ngắn $t_{1/2}$ của thuốc.

- Lứa tuổi: các lứa tuổi ở hai cực là trẻ nhỏ và người già, do sự yếu kém hay suy giảm chức năng thận cũng thay đổi $t_{1/2}$.

- Chức năng gan thận: khi chức năng gan thận bị suy giảm thì $t_{1/2}$ kéo dài, nghĩa là thuốc bị tích lũy lâu hơn trong cơ thể, có cơ ngộ độc lớn hơn.

2.5.3. Ý nghĩa của trị số $t_{1/2}$

- Giúp dự đoán được nồng độ thuốc trong máu ở một thời điểm nào đó.

- Giúp xác định khoảng cách giữa các liều dùng (hay nhịp đưa thuốc vào cơ thể).

- Giúp điều chỉnh liều dùng cho những người suy thận.

Bảng 3.1. Số lần $t_{1/2}$ và lượng thuốc còn lại trong cơ thể giúp dự đoán nồng độ thuốc trong cơ thể

Số lần $t_{1/2}$	Lượng thuốc còn lại trong cơ thể (%)
1	50
2	25
3	12,5
4	6,25
5	3,13
6	1,56
7	0,8

Bảng 3.2. Trị số $t_{1/2}$ giúp xác định khoảng cách giữa các liều dùng

Kháng sinh	$T_{1/2}$	Khoảng cách đưa thuốc
Cefotaxim	1,1 giờ	Cứ mỗi 4-8 giờ
Ceftazidim	1,6 giờ	Cứ mỗi 8 giờ
Ceftriaxon	7,3 giờ	Cứ mỗi 12- 24 giờ

1. Tương tác Thuốc - Thuốc

Tương tác thuốc (TTT) là hiện tượng xảy ra khi sử dụng đồng thời hai hay nhiều thuốc, thuốc này làm thay đổi tác dụng hoặc độc tính của thuốc kia đưa đến hậu quả có lợi hoặc bất lợi đối với cơ thể người dùng thuốc.

Trong lâm sàng, thầy thuốc muốn phối hợp thuốc để:

- Làm tăng tác dụng điều trị.
- Giảm các tác dụng không mong muốn.
- Giải độc thuốc.

Tương tác thuốc được phân biệt: Tương tác Dược động học và Tương tác Dược lực học.

1.1. Tương tác Dược lực học: Đây là tương tác xảy ra tại các thụ thể (receptor) của thuốc, có thể trên cùng một receptor hoặc trên các receptor khác nhau, dẫn đến tăng hoặc giảm tác dụng điều trị hoặc độc tính của thuốc.

1.1.1. Tương tác trên cùng receptor: tương tác cạnh tranh

1.1.1.1. Tương tác đối kháng

Là tương tác xảy ra giữa hai thuốc làm giảm hoặc mất tác động của thuốc này đối nghịch với tác động của thuốc kia.

Thường được sử dụng để giải độc thuốc.

Ví dụ: Naloxon giải độc morphin.

1.1.1.2. Tương tác hiệp lực

Là tương tác giữa hai thuốc làm tăng tác dụng.

Đây là tương tác thường được khai thác nhiều nhằm tăng tác dụng điều trị. Ví dụ:

- Phối hợp Codein và Paracetamol. Paracetamol giảm đau bậc 1, khi phối hợp với codein thành giảm đau bậc 2.

- Phối hợp thuốc chẹn beta với lợi tiểu thiazid để trị tăng huyết áp.

- Tác dụng kìm khuẩn + Kìm khuẩn → Diệt khuẩn

(sulfamethoxazol + Trimethoprim → Co-trimoxazol)

- Tác dụng diệt khuẩn + Diệt khuẩn → Diệt khuẩn mạnh hơn

(Penicilin + Aminocyclitol → Trị nhiễm khuẩn nặng)

1.1.2. Tương tác trên các receptor khác nhau: tương tác chức phận

- Có cùng đích tác dụng: do đó làm tăng hiệu quả điều trị. Ví dụ: trong điều trị bệnh cao huyết áp, phối hợp thuốc giãn mạch, an thần và lợi tiểu; trong điều trị lao, phối hợp nhiều kháng sinh (DOTS) để tiêu diệt vi khuẩn ở các vị trí và các giai đoạn phát triển khác nhau.

- Có đích tác dụng đối lập, gây ra được chức phận đối lập, dùng để điều trị nhiễm độc. Ví dụ:

+ Strychnin liều cao, kích thích tủy sống gây co cứng cơ, cura do ức chế dẫn truyền ở tằm vận động, làm mềm cơ.

+ Histamin tác động trên receptor H_1 gây giãn mạch, tụt huyết áp, trong khi nor-adrenalin tác động lên receptor α_1 gây co mạch, tăng huyết áp.

1.2. Tương tác Dược động học: là các tương tác ảnh hưởng lẫn nhau thông qua các quá trình hấp thu, phân phối, chuyển hóa và thải trừ vì thế nó không mang tính đặc hiệu.

1.2.1. Tương tác ở giai đoạn hấp thu

- Nơi thuốc được hấp thu nhiều nhất là ruột, vì nơi đây diện tích hấp thu rất rộng, cơ chế hấp thu tốt, lượng máu tưới rất nhiều để thuốc có thể hấp thu vào hệ tuần hoàn chung.

- Tương tác thuốc ở giai đoạn hấp thu có thể làm chậm hay giảm hấp thu. Quan trọng nhất là giảm hấp thu làm giảm nồng độ thuốc trong máu nên không đạt hiệu quả điều trị.

- Tương tác ở giai đoạn hấp thu do các nguyên nhân sau:

1.2.1.1. Do thay đổi pH ở dạ dày - ruột

Sự hấp thu thuốc qua màng ruột chủ yếu theo cách khuếch tán thụ động nên đòi hỏi thuốc phải tan trong lipid và không ion hóa. Sự thay đổi pH của thuốc ở dạ dày-ruột do các thuốc dùng kèm hay do thức ăn thức uống có thể ảnh hưởng đến hấp thu thuốc khác. Ví dụ: sự tăng pH do antacid hay do ranitidin làm giảm hấp thu enoxacin.

1.2.1.2. Do tạo phức khó hấp thu giữa các thuốc phối hợp.

Ví dụ:

- Than hoạt có tính hấp phụ nên được dùng giải độc các chất độc ở ruột. Tuy nhiên, không thể tránh khỏi than hoạt hấp phụ các thuốc dùng đồng thời.

- Thuốc kháng acid (antacid) có chứa Al^{3+} , Mg^{2+} có thể hấp phụ một số thuốc dùng chung. Vì vậy nên dùng các thuốc cách antacid tối thiểu 2 giờ.

- Tetracyclin tạo phức chất khó hấp thu với các ion kim loại hóa trị 2 và 3 như : Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , làm giảm tác dụng kháng khuẩn của tetracyclin. Các ion này có trong sản phẩm của sữa. Vì vậy nên tránh dùng các sản phẩm có sữa chung với tetracyclin.

- Cholestyramin làm tủa muối mật, ngăn cản hấp thu lipid, dùng làm thuốc hạ cholesterol máu.

- Do cản trở cơ học: Sucralfat, Smecta, Maalox (Al^{3+}) tạo màng bao niêm mạc đường tiêu hóa, làm khó hấp thu các thuốc khác. Để tránh sự tạo phức hoặc cản trở hấp thu, hai thuốc nên uống cách nhau ít nhất 2 giờ.

1.2.1.3. Do thay đổi nhu động đường tiêu hóa

- Hầu hết các thuốc được hấp thu chủ yếu ở phần trên ruột non. Về mặt nguyên tắc, một thuốc được đưa nhanh ra khỏi dạ dày sẽ có lợi cho sự hấp thu vì ruột là vị trí hấp thu tối ưu với mọi loại thuốc; ngược lại, một loại thuốc bị tống nhanh ra khỏi ruột sẽ bị giảm hấp thu.

- Các thuốc tác động trên hệ thần kinh thực vật (như: adrenalin, propranolol, physostigmin, atropin...) có thể làm tăng hoặc giảm nhu động ống tiêu hóa, vì vậy, khi sử dụng các thuốc này cần lưu ý đến các thuốc dùng phối hợp, đặc biệt là các thuốc giải phóng chậm, thuốc bao tan trong ruột, thuốc tủy nhuận tràng.

- Với các thuốc dùng theo đường tiêm bắp, dưới da:

+ Procain là thuốc tê, khi trộn với adrenalin là thuốc co mạch thì procain sẽ chậm bị hấp thu vào máu do đó thời gian gây tê sẽ được kéo dài.

+ Insulin trộn với protamin và kẽm (protamin - zinc- insulin - PZI) sẽ làm kéo dài thời gian hấp thu insulin vào máu, kéo dài tác dụng hạ đường huyết của insulin.

1.2.2. Tương tác ở giai đoạn phân bố thuốc

- Các thuốc được vận chuyển trong máu dưới dạng liên kết với protein của huyết tương. Trong đa số trường hợp, protein liên kết với thuốc chủ yếu là albumin, nhưng có một số trường hợp là globulin.

- Thuốc liên kết protein không có tác dụng dược lý. Chỉ có thuốc ở dạng tự do mới có tác dụng dược lý.

- Liên kết 'Thuốc-Protein' huyết tương được xem như kho dự trữ thuốc sẽ phóng thích thuốc tự do khi cần, hoặc khi liên kết bị cắt thì dạng thuốc tự do vào tuần hoàn.

- Các thuốc có ái lực cao với protein sẽ đẩy thuốc có ái lực yếu ra khỏi protein huyết tương làm cho dạng tự do của thuốc bị đẩy tăng, dẫn đến tăng tác dụng dược lý. Sẽ nguy hiểm nếu thuốc bị đẩy có phạm vi điều trị hẹp và thường tồn tại ở dạng liên kết cao > 80%.

- Chú ý các tương tác của các thuốc có phạm vi điều trị hẹp và tỷ lệ liên kết protein cao, ví dụ:

+ Thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K: warfarin, dicoumarol.

+ Thuốc hạ đường huyết: tolbutamid (96%), clopropamid.

+ Thuốc trị động kinh: phenytoin (90%).

Các thuốc đẩy được 3 loại thuốc trên mạnh nhất là Miconazol và các NSAID, có thể gây nhiễm độc.

1.2.3. Tương tác ở giai đoạn chuyển hóa

- Phần lớn thuốc được thải trừ chính trong cơ thể bằng sự chuyển hóa thuốc. Sự chuyển hóa chủ yếu xảy ra ở gan.

- Hệ thống enzym chuyển hóa thuốc ở gan có tên cytochrom P450 (viết tắt: CYP450). Tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hóa thường là gây cảm ứng hoặc ức chế enzym gan này.

- Các thuốc gây cảm ứng enzym: là các thuốc làm tăng hoạt tính CYP450 tức là làm tăng quá trình chuyển hóa thuốc dẫn đến làm giảm hoạt tính của thuốc dùng đồng thời. Ví dụ: Thuốc phenylbutazon là thuốc gây cảm ứng enzym sẽ làm giảm hoạt tính các thuốc dùng chung như: digoxin, phenytoin, propranolol... (Xem thêm bảng 2.1.).

- Các thuốc ức chế enzym: là các thuốc làm giảm hoạt tính CYP450 tức là làm giảm quá trình chuyển hóa thuốc dẫn đến làm tăng hoạt tính của thuốc dùng đồng thời. Ví dụ: Cimetidin, Ketoconazol ức chế enzym sẽ làm tăng tác dụng của thuốc dùng chung là diazepam, terfenadin. Amiodaron làm tăng hoạt tính của warfarin lên 50 → 100% nguy hiểm tính mạng, bắt buộc phải giảm liều (Xem thêm bảng 2.1.).

Bảng 4.1. Một số thuốc cảm ứng và ức chế enzym gan

Cảm ứng (kích thích)	Ức chế (kìm hãm)
Phenobarbital	Alopurinol
Phenytoin	Erythromycin, Clarithromycin
Carbamazepin	Dicoumarol
Spironolacton	Cimetidin
Griseofulvin	Isoniazid
Rifampicin	Amiodaron
Rượu (dùng lâu)	Ketonazol, Fluconazol

Thuốc lá

Ciprofloxacin

Metronidazol, Rượu (mới dùng)

Các thuốc cần lưu ý khi kết hợp với các chất trong bảng trên là: Các hormon (thyroid, corticoid, estrogen...), theophylin, thuốc chống động kinh, thuốc chống đông máu dạng uống, thuốc hạ đường huyết, thuốc tim mạch.

1.2.4. Tương tác ở giai đoạn đào thải

Hầu hết thuốc được đào thải qua thận, vì vậy tương tác thuốc ở đây có thể làm thuốc bị tích lũy nhiều trong cơ thể hay bài tiết nhanh khỏi cơ thể. Ví dụ:

- Probenecid tương tranh trong sự bài tiết với Penicilin làm kéo dài thời gian tác dụng của penicilin.

- Natri bicarbonat (NaHCO_3) là thuốc kháng acid gây kiềm hóa nước tiểu làm giảm sự đào thải các thuốc là alcaloid (Quinidin, Theophylin...) dẫn đến nguy cơ quá liều.

- Vitamin C liều cao làm acid hóa nước tiểu làm tăng thải trừ các thuốc alcaloid dẫn đến giảm tác dụng.

Thải trừ (elimination) thuốc gồm 2 quá trình là: chuyển hóa thuốc ở gan (đã nói ở phần trên) và bài xuất (excretion) thuốc qua thận. Nếu thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính thì sự tăng/giảm bài xuất sẽ có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

2. Tương tác giữa thuốc và thức ăn: Thường hay gặp là thức ăn làm thay đổi dược động học của thuốc.

2.1. Thức ăn làm thay đổi hấp thu thuốc

Sự hấp thu phụ thuộc vào thời gian rỗng của dạ dày. Dạ dày không phải là nơi có chức năng hấp thu của bộ máy tiêu hóa. Tuy nhiên, do pH rất acid (khi đói, pH # 1; khi no pH ≥ 3) cho nên cần lưu ý:

- Uống thuốc lúc đói, thuốc chỉ giữ lại trong dạ dày khoảng 10 - 30 phút.

- Uống thuốc lúc no, thuốc bị giữ lại trong dạ dày khoảng 1 - 4 giờ, do đó:

+ Các thuốc kém bền trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin) nếu bị giữ lâu ở dạ dày sẽ bị phá hủy nhiều.

+ Viên bao tan trong ruột sẽ bị vỡ (cần uống trước bữa ăn 0,5 - 1h hoặc sau bữa ăn 1 - 2 giờ).

+ Những thuốc dễ kích ứng đường tiêu hóa, nên uống vào lúc no.

Sự hấp thu còn phụ thuộc vào dạng bào chế: aspirin viên nén uống sau khi ăn sẽ giảm hấp thu 50%, trong khi viên sủi bọt lại được hấp thu hoàn toàn.

Cần phân biệt thuốc làm chậm hấp thu và giảm hấp thu như sau:

+ Một thuốc bị thức ăn làm giảm hấp thu tức là tổng lượng thuốc vào máu nếu uống cùng với bữa ăn sẽ giảm so với nếu uống xa bữa ăn. Trường hợp này nên uống thuốc xa bữa ăn (*trước bữa ăn 1 giờ hoặc sau bữa ăn 2 giờ*). Ví dụ: Một số thuốc bị phân hủy mất hoạt tính nếu ở lâu trong môi trường acid dạ dày như: Ampicilin, Erythromycin, Lincomycin... bị giảm sinh khả dụng.

+ 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 khi ăn (hay ngay sau ăn) sẽ chậm hơn nếu uống xa bữa ăn (lúc bụng rỗng), nhưng tổng lượng thuốc vào máu không đổi. Trường hợp này có thể uống thuốc sau khi ăn để tránh tác dụng phụ do kích ứng đường tiêu hóa (nếu có).

+ Lợi dụng thức ăn cản trở sự di chuyển của thuốc trong lòng ruột, các thuốc giải phóng chậm, các thuốc tác dụng tại chỗ trong lòng ruột, uống 1-2 giờ sau bữa ăn là tốt nhất.

- Thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn có thể uống lúc nào cũng được, nhưng nên uống vào bữa ăn hay ngay sau khi ăn để tránh kích ứng dạ dày.

- Thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu nên uống vào bữa ăn hay ngay sau khi ăn để tăng SKD.

- Thức ăn kích thích sự tiết mật, điều này sẽ có lợi với các thuốc 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 dinh dưỡng như vitamin, glucose, acid amin, các muối khoáng... sẽ dễ dàng hơn.

- Hợp phần thức 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 ảnh hưởng đến 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.

2.2. Thức ăn làm thay đổi chuyển hóa và thải trừ thuốc

Thức ăn có thể ảnh hưởng đến enzym chuyển hóa thuốc của gan, ảnh hưởng đến pH của nước tiểu, và qua đó ảnh hưởng đến chuyển hóa và bài xuất thuốc. Tuy nhiên ảnh hưởng không lớn.

3. Tương tác Thuốc - Đồ uống

3.1. Nước

- Nước là đồ uống (dung môi) thích hợp nhất cho mọi loại thuốc vì không xảy ra tương kỵ khi hòa tan thuốc.

- Nước là phương tiện để dẫn thuốc (dạng viên) vào dạ dày - ruột, làm tăng tan rã và hòa tan hoạt chất, giúp hấp thu dễ dàng. Vì vậy cần uống đủ nước (100 - 200 mL cho mỗi lần uống thuốc) để tránh đọng viên thuốc tại thực quản, có thể gây kích ứng, loét.

- Đặc biệt cần chú ý:

+ Uống nhiều nước trong quá trình dùng thuốc (1,5 - 2L/ ngày) để làm tăng tác dụng của thuốc (các loại thuốc tẩy), để làm tăng thải trừ và làm tan các dẫn xuất chuyển hóa của thuốc (sulfamid, cyclophosphamid).

+ Uống ít nước hơn bình thường để duy trì nồng độ thuốc cao trong ruột khi uống thuốc tẩy sán, tẩy giun (niclosamid, mebendazol).

+ Tránh dùng nước quả, nước khoáng base hoặc các loại nước ngọt đóng hộp có gas vì các loại nước này có thể làm hỏng thuốc hoặc gây hấp thu quá nhanh.

3.2. Sữa

Sữa chứa calci caseinat. Nhiều thuốc tạo phức với calci của sữa sẽ không được hấp thu (tetracyclin, lincomycin, muối Fe...).

Những thuốc dễ tan trong lipid sẽ tan trong lipid của sữa chậm được hấp thu. Protein của sữa cũng gắn thuốc, làm cản trở hấp thu.

Sữa có pH khá cao nên làm giảm sự kích ứng dạ dày của các thuốc acid.

3.3. Cà phê, chè

- Hoạt chất cafein trong cà phê, nước chè làm tăng tác dụng của thuốc hạ sốt giảm đau aspirin, paracetamol; nhưng lại làm tăng tác dụng phụ như nhức đầu, tăng nhịp tim, tăng huyết áp ở những bệnh nhân đang dùng thuốc loại MAOI.

- Tanin trong chè gây tủa các thuốc có Fe hoặc alcaloid

- Cafein cũng gây tủa aminazin, haloperidol, làm giảm hấp thu; nhưng lại làm tăng hòa tan ergotamin, làm dễ hấp thu.

3.4. Rượu ethylic

Rượu (*Alcol*) có rất nhiều ảnh hưởng đến thần kinh trung ương, hệ tim mạch, sự hấp thu của đường tiêu hóa. Người nghiện rượu còn bị giảm protein huyết tương, suy giảm chức năng gan, nhưng lại gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc của gan, vì thế rượu có tương tác với rất nhiều thuốc và các tương tác này đều là bất lợi. Do đó khi đã dùng thuốc thì không uống rượu.

Với người nghiện rượu mà cần phải dùng thuốc, thầy thuốc cần kiểm tra chức năng gan, tình trạng tâm thần... để chọn thuốc và dùng liều lượng thích hợp, trong thời gian dùng thuốc cũng phải ngừng uống rượu. Một số tương tác thuốc và rượu:

- *Alcol + NSAID như Salicylat, Aspirin*: Tăng tác dụng phụ ở đường tiêu hóa như viêm loét, chảy máu. Nếu + Paracetamol → nguy cơ viêm gan.

- *Alcol + Thuốc kháng Histamin H₂ như Cimetidin*: Cimetidin tác dụng kìm hãm men ở microsom gan, làm chậm quá trình chuyển hóa alcol → tăng alcol máu → nhức đầu, buồn nôn...

- *Alcol + Thuốc giãn mạch, chống tăng huyết áp*: Do tác dụng giãn mạch ngoại vi của rượu, nếu + thuốc giãn mạch hay + thuốc chống tăng huyết áp, → tụt huyết áp. Ví dụ: Alcol + Nitroglycerin → chóng mặt, ngất xỉu vì alcol cũng làm giãn mạch.

- *Alcol + Isoniazid* → tăng viêm gan.

4. Thời điểm uống thuốc

Việc chọn thời điểm uống thuốc hợp lý để đạt được nồng độ cao trong máu, đạt được hiệu quả mong muốn và giảm được tác dụng phụ là rất cần thiết. Nên nhớ rằng:

- Uống thuốc vào lúc đói, thuốc chỉ bị giữ lại ở dạ dày 10 - 30 phút.

- Uống lúc no (sau ăn), thuốc bị giữ lại 1 - 4 giờ.

Như vậy, tùy theo tính chất của thuốc, mục đích của điều trị, có một số gợi ý để chọn thời điểm uống thuốc như sau:

4.1. Thuốc nên uống vào lúc đói (*trước bữa ăn 1/2 - 1 giờ*)

- Thuốc “bọc” dạ dày để chữa loét trước khi thức ăn có mặt, như sucralfat.

- Các thuốc không nên giữ lại lâu trong dạ dày như: các thuốc kém bền vững trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin), các loại viên bao tan trong ruột hoặc các thuốc giải phóng chậm.

4.2. Thuốc nên uống vào lúc no (*trong hoặc ngay sau bữa ăn*)

- Thuốc kích thích bài tiết dịch vị (rượu khai vị), các enzym tiêu hóa (pancreatin) chống đái tháo đường loại ức chế gluconidase nên uống trước bữa ăn 10 - 15 phút.

- Thuốc kích thích dạ dày, dễ gây viêm loét đường tiêu hóa: các thuốc chống viêm phi steroid, muối kali, quinin.

- Những thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu, hoặc do thức ăn làm chậm di chuyển thuốc nên kéo dài thời gian hấp thu: các vitamin, các viên nang amoxicilin, cephalexin, các viên nén digoxin, sulfamid.

- Những thuốc được hấp thu quá nhanh lúc đói, dễ gây tác dụng phụ: levodopa, thuốc kháng histamin H₁.

4.3. Thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn, uống lúc nào cũng được: Prednisolon, theophylin, augmentin, digoxin.

4.4. Thuốc nên uống vào buổi sáng, ban ngày

- Các thuốc kích thích thần kinh trung ương, các thuốc lợi niệu để tránh ảnh hưởng đến giấc ngủ.

- Các corticoid: thường uống 1 liều vào 8 giờ sáng để duy trì được nồng độ ổn định trong máu.

4.5. Thuốc nên uống vào buổi tối, trước khi đi ngủ.

- Các thuốc an thần, thuốc ngủ.

- Các thuốc kháng acid, chống loét dạ dày. Dịch vị acid thường tiết nhiều vào ban đêm, cho nên ngoài việc dùng thuốc theo bữa ăn, các thuốc kháng acid dùng chữa loét dạ dày nên được uống một liều vào trước khi đi ngủ.

Cần nhớ rằng không nên nằm ngay sau khi uống thuốc, mà cần ngồi 15 - 20 phút và uống đủ nước (100 - 200 mL nước) để thuốc xuống được dạ dày.

Dược lý thời khắc (chronopharmacology) đã cho thấy có nhiều thuốc có hiệu lực hoặc độc tính thay đổi theo nhịp ngày đêm. Tuy nhiên, trong điều trị, việc cho thuốc còn tùy thuộc vào thời gian xuất hiện triệu chứng.

5. Ý nghĩa của tương tác thuốc

Trong lâm sàng, hiểu được tương tác thuốc, thầy thuốc dùng thuốc phối hợp với mục đích:

- Làm tăng tác dụng của thuốc chính (hiệp đồng tăng mức).
- Làm giảm tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị.
- Giải độc (thuốc đối kháng, thuốc làm tăng thải trừ, giảm hấp thu, trung hòa...).
- Làm giảm sự quen thuốc và kháng thuốc.

Tuy nhiên, nếu không hiểu rõ tác dụng phối hợp, thầy thuốc có thể làm giảm tác dụng điều trị hoặc tăng tác dụng độc của thuốc. Trong các sách hướng dẫn dùng thuốc, thường có mục tương tác của từng thuốc.