

**ỦY BAN NHÂN DÂN TỈNH THANH HÓA
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ**



**GIÁO TRÌNH
MÔN HỌC: DƯỢC LÂM SÀNG
NGÀNH/ NGHỀ : DƯỢC**

TRÌNH ĐỘ : CAO ĐẲNG CHƯƠNG TRÌNH 2

*(Ban hành kèm theo Quyết định số: 549/QĐ-CDYT ngày 9 tháng 8 năm 2021
của Hiệu trưởng trường Cao đẳng Y tế Thanh Hóa)*

Thanh Hóa, 2021

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.

TaiLieu.vn

LỜI GIỚI THIỆU

Trường Cao đẳng Y tế Thanh Hóa có bề dày lịch sử đào tạo các thế hệ cán bộ Y - Dược, xây dựng và phát triển hơn 60 năm. Hiện nay, Nhà trường đã và đang đổi mới về nội dung, phương pháp và lượng giá học tập của học sinh, sinh viên nhằm không ngừng nâng cao chất lượng đào tạo.

Để có tài liệu giảng dạy thống nhất cho giảng viên và tài liệu học tập cho học sinh, sinh viên; Đảng uỷ - Ban Giám hiệu Nhà trường chủ trương biên soạn tập bài giảng của các chuyên ngành mà Nhà trường đã được cấp phép đào tạo.

Tập bài giảng Dược lâm sàng được các giảng viên Bộ môn Dược biên soạn dùng cho hệ Cao đẳng Dược Chương trình 2 dựa trên chương trình đào tạo của Trường ban hành năm 2021, Thông tư 03/2017/BLĐTBXH ngày 01 tháng 3 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Lao động thương binh xã hội.

Môn học Dược lâm sàng giúp cho người học nắm được những kiến thức cơ bản liên quan đến dược động học lâm sàng; các chỉ số xét nghiệm lâm sàng; đường dùng thuốc và tương tác thuốc, cũng như những nguyên tắc sử dụng hợp lý, an toàn, hiệu quả một số nhóm thuốc thông dụng.

Môn học Dược lâm sàng giúp học viên sau khi ra trường có thể vận dụng tốt các kiến thức về sử dụng thuốc hợp lý, an toàn đã học vào hoạt động nghề nghiệp.

Tuy nhiên trong quá trình biên soạn tập bài giảng không thể tránh khỏi những thiếu sót. Tập thể biên soạn xin ghi nhận các ý kiến đóng góp xây dựng của các nhà quản lý, đồng nghiệp, độc giả và học sinh, những người sử dụng cuốn sách này để nghiên cứu bổ sung cho tập bài giảng ngày càng hoàn thiện hơn.

Thanh Hóa, ngày tháng năm 2021

Tham gia biên soạn

- 1. Chủ biên ThS. BS Mai Văn Bảy**
- 2. ThS. DS CKI Hoàng Linh**
- 3. ThS.DS Nguyễn Thị Huê**
- 4. DS Nguyễn Thị Yến**

Tailieu.vn

MỤC LỤC**TRANG**

Lời giới thiệu.....	3
1. Đại cương về dược lâm sàng.....	7
2. Dược động học lâm sàng.....	15
3. Tương tác thuốc	25
4. Cảnh giác dược.....	39
5. Một số chỉ số xét nghiệm lâm sàng.....	46
6. Sử dụng vitamin hợp lý, an toàn	63
7. Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt	70
8. Sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn.....	95
9. Sử dụng glucocorticoid hợp lý, an toàn	110
10. Đường dùng thuốc và cách sử dụng.....	123

GIÁO TRÌNH MÔN HỌC

Tên môn học: Dược lâm sàng

Mã môn học: MH 14

Vị trí, tính chất, ý nghĩa và vai trò của môn học:

- Vị trí: Môn học “Dược lâm sàng” thuộc khối chuyên ngành, thực hiện sau môn Dược lý 2; Thông tin thuốc.
- Tính chất: Môn học Dược lâm sàng cung cấp những kiến thức liên quan đến sử dụng thuốc hợp lý như: các thông số dược động học lâm sàng, thông tin thuốc, cảnh giác dược, tương tác thuốc, cách sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt trên lâm sàng...nhằm tối ưu hóa việc sử dụng thuốc trong điều trị và phòng bệnh.
- Ý nghĩa và vai trò của môn học/mô đun: Dược lâm sàng là môn học cần thiết giúp sinh viên tiếp cận và thực hành dược trong môi trường y tế thực tế về công tác tư vấn sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả.

Mục tiêu của môn học:

- Về kiến thức:
 - + Trình bày được những kiến thức cơ bản liên quan đến dược động học lâm sàng; các chỉ số xét nghiệm lâm sàng; đường dùng thuốc và tương tác thuốc.
 - + Trình bày được nguyên tắc sử dụng hợp lý, an toàn, hiệu quả một số nhóm thuốc thông dụng.
- Về kỹ năng:
 - + Thực hiện được một số kỹ năng cơ bản trong hướng dẫn sử dụng thuốc cho người dùng.
 - + Áp dụng được các thông số dược động học lâm sàng; đọc được các chỉ số xét nghiệm trong thực hành lâm sàng.
- Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:
 - + Nhận thức được tầm quan trọng của thuốc trong điều trị từ đó có thái độ nghiêm túc, cẩn trọng trong quá trình hướng dẫn và tư vấn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.
 - + Chủ động ứng dụng kiến thức trong các tình huống thực tiễn và có khả năng tự nghiên cứu, tự đọc tài liệu.

Nội dung của môn học:

BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LÂM SÀNG

Mã bài: 01

GIỚI THIỆU

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

Sự ra đời của môn dược lâm sàng xuất phát từ cả 2 yếu tố khách quan và chủ quan.

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm và mục tiêu cơ bản của Dược lâm sàng.
2. Phân tích được 4 tiêu chuẩn cần thiết trong lựa chọn thuốc an toàn, hợp lý.
3. Nhận thức được tầm quan trọng của thuốc trong điều trị từ đó có thái độ nghiêm túc, cẩn trọng trong quá trình hướng dẫn và tư vấn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

NỘI DUNG

1. Đại cương

1.1. Định nghĩa

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

Mục tiêu cơ bản của môn học

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

Sử dụng thuốc hợp lý là cải thiện hiệu quả sử dụng, nâng cao độ an toàn và bảo đảm tính kinh tế khi dùng thuốc cho từng cá thể bệnh nhân. Tính hợp lý phải cân nhắc sao cho *chỉ số Hiệu quả /Rủi ro (không an toàn)* và *Hiệu quả / Kinh tế đạt cao nhất*. *Phòng ngừa phản ứng có hại do thuốc gây ra* bao gồm việc kiểm soát liều lượng, để phòng tác dụng phụ và các biện pháp giáo dục cộng đồng nhằm tránh lạm dụng thuốc.

Yêu cầu đối với sinh viên sau khi học xong môn học là:

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

1.2. Vài nét về sự ra đời và phát triển của môn Dược lâm sàng.

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

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

- *Khách quan:*

Sự phát triển nhanh chóng trong lĩnh vực sản xuất thuốc làm cho thị trường thuốc vừa phong phú về số lượng dược phẩm với sự ra đời nhiều dạng dược chất

mới, vừa đa dạng về các dạng bào chế với sự ra đời nhiều dạng bào chế mới khác hẳn các dạng kinh điển đã gây không ít lúng túng cho thầy thuốc kê đơn. Từ đó nảy sinh yêu cầu từ phía thầy thuốc về sự có mặt bên cạnh họ các dược sĩ với vai trò tư vấn về thuốc. Sự chuyển đổi này đã “đòi” vị trí làm việc của người dược sĩ từ khoa dược lên bệnh phòng, cùng làm việc với thầy thuốc; do đó dược sĩ lâm sàng còn được gọi nôm na là “người dược sĩ bên cạnh giường bệnh” (Pharmacien au lit du malade).

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

- *Chủ quan:*

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

1.3. Vài nét về hoạt động dược lâm sàng tại Việt Nam và trên thế giới.

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

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

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

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

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

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

Cũng như các nước “đang phát triển” khác, dược lâm sàng được giới Y Dược

Việt Nam biết đến qua sách báo, qua các chương trình hợp tác quốc tế trong lĩnh vực Y tế và qua các cán bộ Y tế di học hoặc công tác từ nước ngoài trở về.

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

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

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

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

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

Nhận thức được tầm quan trọng của dược lâm sàng và vai trò cần thiết của Trường đại học Dược phải đi tiên phong trong việc triển khai môn học mới này, PGS. Nguyễn Thành Đô, nguyên hiệu trưởng của trường, với vai trò chủ trì dự án hợp tác Australia - Việt Nam về "Sử dụng thuốc hợp lý và thông tin thuốc" đã tổ chức một nhóm cán bộ biên soạn thí điểm tài liệu cho chương trình đào tạo lại và cho ra đời tạp chí chuyên ngành có tên "Thông tin dược lâm sàng" (Clinical Pharmacy Information) góp phần cung cấp thông tin về sử dụng thuốc hợp lý cho cán bộ cơ sở. Từ năm 1992 đến năm 1995, dự án hợp tác dược triển khai tại Quảng Nam - Đà Nẵng đối với dược tá, trưởng trạm y tế của 80 xã và đến cả người dân, trước hết là cán bộ phụ nữ xã. Cũng trong thời gian này, Trường Đại học Dược Hà Nội cũng đã tổ chức một loạt lớp đào tạo lại cho dược sĩ ở nhiều tỉnh, thành trong cả nước. Các chương trình đều đem lại kết quả rất đáng khích lệ cho thấy chủ trương chuyển hướng đào tạo trên cơ sở đặt trách nhiệm "Hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý" lên hàng đầu trong chương trình đào tạo là thích hợp với giai đoạn phát triển mới

của ngành.

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

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

2. Những nội dung phải thực hiện để đạt được mục tiêu sử dụng thuốc an toàn – hợp lý.

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

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

2.1. Các tiêu chuẩn để lựa chọn thuốc an toàn – hợp lý.

Tiêu chuẩn để lựa chọn thuốc hợp lý là:

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

Hiệu quả (H)

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

An toàn (A)

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

Tiện dụng (T)

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

Kinh tế(K)

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

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

Sẵn có

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

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

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

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

Lựa chọn thuốc trong điều trị đau thắt ngực

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

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

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

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

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

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

2.2. Các kỹ năng cần có của dược sĩ lâm sàng khi hướng dẫn điều trị.

Muốn điều trị thành công thì ngoài yếu tố nắm vững thuốc và bệnh còn phải

biết rõ về bệnh nhân và tạo được sự hợp tác của họ trong điều trị.

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

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

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

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

Kỹ năng giao tiếp với người bệnh

Để thực hiện được kỹ năng này, DSLS phải tạo lập mối quan hệ gần gũi với bệnh nhân bởi vì để điều trị tốt không thể không có sự hợp tác từ phía bệnh nhân. Muốn làm được như vậy phải làm cho bệnh nhân hiểu được lý do điều trị, phương thức điều trị và những việc mà họ cần làm để tham gia vào điều trị thành công.

Khi bệnh nhân hiểu về bệnh thì họ sẽ tự giác chấp hành y lệnh và nhiều trường hợp giúp bác sĩ tìm ra nguyên nhân thất bại do quan hệ cởi mở với thầy thuốc. Nguyên nhân thất bại trong điều trị rất phức tạp, trong đó việc bệnh nhân tự ý bỏ thuốc hoặc sử dụng không đúng liều, không đủ thời gian là rất thường gặp. Những nguyên nhân này có thể liên quan đến tác dụng phụ của thuốc, cũng có thể do giá thành thuốc quá cao so với điều kiện kinh tế. Thất bại điều trị cũng có thể do phác đồ cũ không còn phù hợp do bệnh tiến triển nặng thêm (với người cao tuổi, do tuổi tác ngày một cao nên mắc kèm nhiều bệnh hơn, ví dụ xuất hiện thêm bệnh tiểu đường hoặc xơ vữa động mạch cũng làm cho huyết áp không thể bình ổn với mức liều cũ được nữa...).

Kỹ năng thu thập thông tin

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

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

Kỹ năng đánh giá thông tin

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

- Do tác dụng phụ của thuốc?
- Do chưa ý thức được tầm quan trọng của việc phải dùng thuốc đều đặn...

Nếu đánh giá được đúng những thông tin liên quan đến việc thất bại điều trị thì sẽ

có hướng giải quyết đúng.

Kỹ năng truyền đạt thông tin

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

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

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

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

GHI NHỚ

- *Khái niệm và mục tiêu cơ bản của Dược lâm sàng.*
- *4 tiêu chuẩn cần thiết trong lựa chọn thuốc an toàn, hợp lý.*

LƯỢNG GIÁ

Câu 1: “Dược lâm sàng là một môn học của ngành Dược nhằm tối ưu hóa việc sử dụng thuốc trong điều trị và phòng bệnh trên cơ sở những kiến thức về ...”

- A. Dược
- B. Dược và Sinh học
- C. Dược và Y – Sinh học
- D. Dược và Y – Sinh – Hóa học

Câu 2: Mục tiêu cơ bản của dược lâm sàng là:

- A. Đảm bảo việc sử dụng thuốc hợp lý và phòng ngừa ADR
- B. Đảm bảo việc sử dụng thuốc an toàn và hướng dẫn cho bệnh nhân sử dụng thuốc hợp lý
- C. Đánh giá việc kê đơn có hợp lý hay không và tránh lạm dụng thuốc

Câu 3: 4 tiêu chuẩn cần thiết để lựa chọn thuốc hợp lý là:

- A. Hiệu quả, rẻ, sẵn có, ít rủi ro
- B. Hiệu quả, dễ dùng, rẻ, sẵn có
- C. Hiệu quả, kinh tế, an toàn, tiện dụng
- D. Hiệu quả, sẵn có, an toàn, đắt

Câu 4: Sự ra đời của môn Dược lâm sàng xuất phát từ cả nguyên nhân chủ quan lẫn khách quan.

- A. Đúng
- B. Sai

Câu 5: Phòng ngừa các phản ứng có hại do thuốc gây ra là một trong những mục tiêu cơ bản của Dược lâm sàng.

A. Đúng

B. Sai

Câu 6: Sử dụng thuốc hợp lý là mục tiêu đặt ra với cả ngành y tế, trong đó vai trò của dược sĩ lâm sàng là rất quan trọng.

A. Đúng

B. Sai

Câu 7: 5 tiêu chuẩn HATKS trong lựa chọn thuốc có nghĩa là:

A. Hiệu quả, an toàn, tiện dụng, kinh tế, sẵn có

B. Hợp lý, an toàn tiện dụng, kinh tế, sử dụng được

C. Hướng dẫn sử dụng đúng, an toàn, thời gian phù hợp, kinh tế, sẵn có

D. Hướng dẫn sử dụng đúng, an toàn, tiện dụng, khỏi bệnh, sẵn có

E. Hướng dẫn sử dụng đúng, an toàn, tiện dụng, kinh tế, sẵn có

Câu 8: Cách đưa thuốc tiện dụng nhất cho bệnh nhân trong các trường hợp sau là:

A. Đặt hậu môn

B. Cấy dưới da

C. Tiêm tĩnh mạch

D. Uống

E. Nhỏ tai

Câu 9: Tiêu chuẩn kinh tế đặt ra khi lựa chọn thuốc hợp lý có nghĩa là:

A. Chi phí tiền thuốc hợp lý cho 1 ngày điều trị

B. Chi phí tiền thuốc hợp lý cho 1 tuần điều trị

C. Chi phí tiền thuốc hợp lý cho 1 tháng điều trị

D. Chi phí tiền thuốc hợp lý cho 1 quý điều trị

E. Chi phí tiền thuốc hợp lý cho 1 năm điều trị

Câu 10: Môn học Dược lâm sàng được khai sinh ở vào những năm 60 của thế kỷ XX.

A. Pháp

B. Anh

C. Đức

D. Mỹ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Bộ Y tế (2011), *Dược lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 2: DƯỢC ĐỘNG HỌC LÂM SÀNG

Mã bài: 02

GIỚI THIỆU

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

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

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

Thông qua các thông số này, chúng ta có thể quyết định liều lượng cần đưa vào của mỗi thuốc, khoảng cách giữa các lần đưa thuốc hoặc hiệu chỉnh lại liều lượng trong các trường hợp bệnh nhân có những bất thường về sinh lý, bệnh lý. Đối với ngành dược, các thông số này là những gợi ý tốt cho việc lựa chọn và cải tiến dạng bào chế để tạo được những dạng thuốc có các thông số dược động học mong muốn.

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, cách tính và ý nghĩa của AUC, Vd, Cl và $t_{1/2}$.
2. Tính toán được các thông số dược động học trong các tình huống thực tế lâm sàng.
3. Chủ động ứng dụng kiến thức trong các tình huống thực tiễn và có khả năng tự nghiên cứu, tự đọc tài liệu.

NỘI DUNG

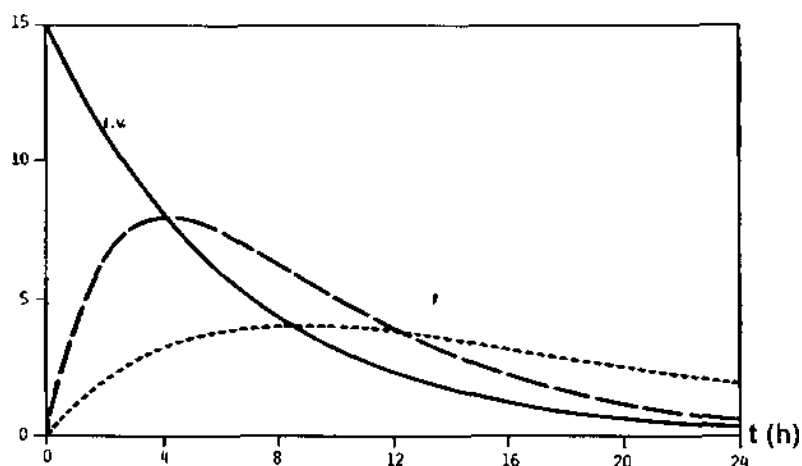
1. Diện tích dưới đường cong (AUC)

1.1. Định nghĩa và cách tính

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

Đơn vị tính AUC là mg.h/L hoặc $\mu\text{g.h.m/L}$

Nếu ta tạm chấp nhận tất cả lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính sẽ phát huy tác dụng dược lý thì trị số AUC cho phép đánh giá được chất lượng của dạng bào chế (mg/L)

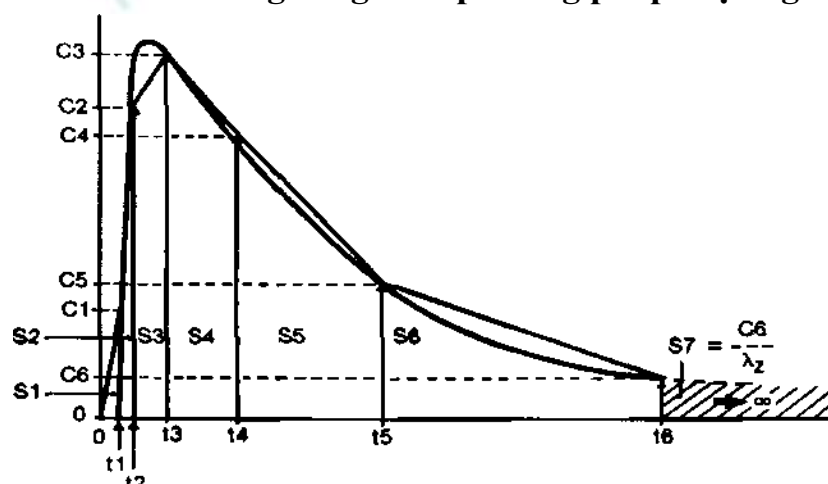


Hình 1.1. Sự biến đổi nồng độ thuốc theo thời gian

Ghi chú:

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

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



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

Vậy:

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

$$(S_7 = \frac{C_6}{\lambda_z} \quad \text{Ở đây: } \lambda_z = \ln 2 / t_{1/2})$$

1.2. Ý nghĩa

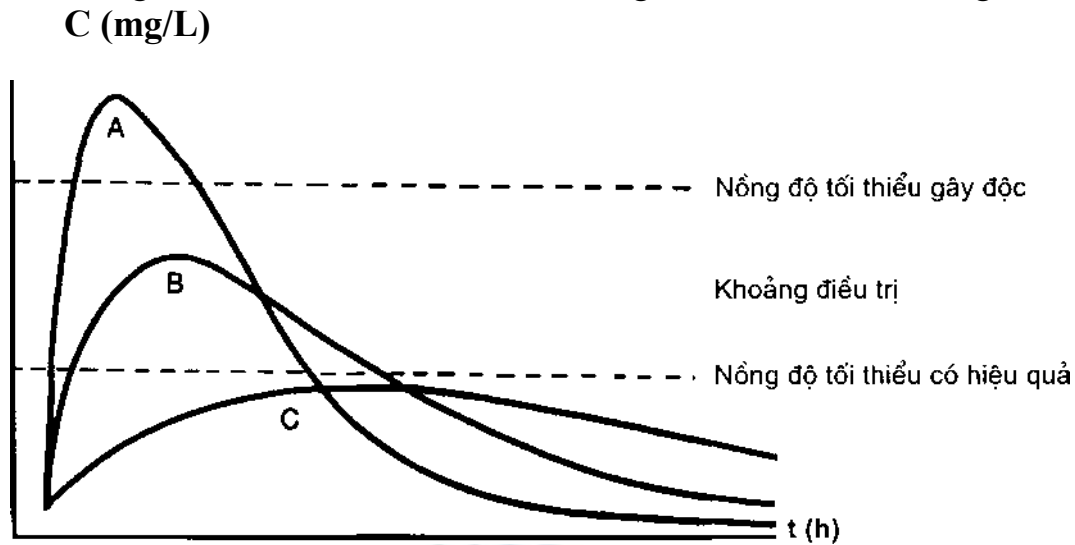
1.2.1. Từ giá trị diện tích dưới đường cong ta có thể tính được sinh khả dụng của thuốc

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

Như vậy, khi nói đến SKD ta đề cập đến 3 đại lượng: F %, Tmax và Cmax.

Hai chế phẩm của cùng một hoạt chất, cùng liều dùng, cùng đường đưa

thuốc được coi là tương đương sinh học (Bioequivalence) khi 3 đại lượng này giao động ở mức độ cho phép (thường trong khoảng từ 80 đến 125%); Tuy nhiên, quy định thường chỉ đối với AUC còn 2 đại lượng Tmax và Cmax không bắt buộc.



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

1.2.2. Có 2 loại sinh khả dụng

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Thể tích phân bố (Vd)

2.1. Định nghĩa và cách tính.

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

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

Ví dụ:

- Các thuốc gây mê thường có chỉ số lipid/nước cao nên thấm được vào tế bào thần kinh, Tác dụng gây mê càng mạnh khi chỉ số này càng cao. Cũng vì mối liên quan này nên lượng thuốc gây mê cần đưa cho những người béo phì thường cao hơn người bình thường có cùng cân nặng và quá trình hồi phục sau khi gây mê ở người béo phì cũng chậm hơn.

- Các thuốc có chỉ số lipid/nước thấp như theophylin, gentamicin... khuếch tán tốt vào các tổ chức có nhiều nước; ở trẻ sơ sinh, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, tỷ lệ nước của cơ thể chiếm tới 70-75%, do đó thể tích phân bố của những loại thuốc này là rất lớn.

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

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

Vd = Tổng lượng thuốc vào được cơ thể / Nồng độ thuốc trong huyết tương

Đơn vị của Vd là L hoặc L/kg .

Định nghĩa:

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

Thể tích phân bố không biểu thị một thể tích sinh lý thực; thể tích này không có liên quan gì đến thể tích máu, huyết tương, huyết thanh hoặc phần nước của cơ thể. Trị số Vd thường được tính sẵn và có thể sử dụng với những đối tượng không có những bất thường về sinh lý hoặc không có bệnh gan, thận trầm trọng.

2.2. Ý nghĩa

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

Ở đây:

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

D: liều thuốc cần đưa (g, mg).

F : là sinh khả dụng của thuốc (%)

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

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

Cách giải:

Vì trường hợp này thuốc đưa qua đường tĩnh mạch nên sinh khả dụng của thuốc

(F) bằng 1.0 như vậy:

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

3. Độ thanh thải của thuốc (Cl)

3.1. Định nghĩa và cách tính

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.

Công thức tính độ thanh thải của thuốc

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

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

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

Cl_{Thuốc}: là độ thanh lọc thuốc (mL/ph)

Cu: nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong nước tiểu (mg/mL)

Vu: thể tích nước tiểu trong 1 phút (mL/ph)

Cp: nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong huyết tương (mg/mL) (thường cp được đo ở trạng thái thuốc đạt cân bằng - C_{ss}).

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

$$Cl_{\text{thuốc}} = \frac{vel}{Cp}$$

Ở đây

vel: tốc độ bài xuất của thuốc qua gan và/hoặc thận (mg/ph)

(el. = elimination - bài xuất)

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

* Chú ý:

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

$$Cl_{\text{thuốc}} = \frac{vel}{Cb}$$

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

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

Trị số Cl_{Thuốc} thực chất cũng chỉ là một trị số ảo, có tính lý thuyết vì sự tuần hoàn của máu qua các cơ quan là hồi lưu, lặp đi lặp lại liên tục và thực tế thuốc chỉ

được lọc sạch hoàn toàn ra khỏi huyết tương sau một khoảng thời gian $7 \times t_{1/2}$ (xem "thời gian bán thải").

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

Tính từ liều lượng và diện tích dưới đường cong

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

Ở đây:

F: là sinh khả dụng

D: là liều dùng

AUC: là diện tích dưới đường cong

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

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

Ví dụ:

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

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

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

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

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

3.2. Ý nghĩa

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

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