

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



GIÁO TRÌNH
MÔN HỌC: DƯỢC LÝ 1
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 Hoá 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 lý 1 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 lý 1 giúp cho người học nắm được những kiến thức cơ bản những kiến thức cơ bản về hoạt động của thuốc trong cơ thể bao gồm các nguyên lý dược động học như: hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ, tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, cách sử dụng các thuốc thiết yếu.

Môn học Dược lý 1 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. Dược động học	7
2. Dược lực học	26
3. Các thuốc tác dụng trên hệ cholinergic	56
4. C Các thuốc tác dụng trên hệ adrenergic	68
5. Các thuốc tác dụng trên sinap thần kinh cơ và các sinap thần kinh thực vật	89
6. Phản ứng có hại của thuốc và ngộ độc thuốc	95
7. Thuốc gây tê	105
8. Thuốc gây mê	111
9. Thuốc chống dị ứng	117
10. Thuốc giảm đau không opi, hạ sốt, chống viêm không steroid	127
11. Thuốc chống rối loạn tâm thần	139
12. Thuốc chống co giật, động kinh.....	151
13. Vitamin và khoáng chất	165
14. Dung dịch điều chỉnh nước, điện giải và cân bằng acid base	183

GIÁO TRÌNH MÔN HỌC

Tên môn học: Dược lý 1

Mã môn học: MH 06

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

- Vị trí: Môn học “Dược lý 1” thuộc khối chuyên ngành, thực hiện sau môn Hóa dược.

- Tính chất: Môn học Dược lý 1 cung cấp cho sinh viên những kiến thức cơ bản về hoạt động của thuốc trong cơ thể bao gồm các nguyên lý dược động học như: hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ, tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn, cách sử dụng các thuốc thiết yếu.

- Ý nghĩa và vai trò của môn học: Dược lý 1 là môn học nền tảng, cung cấp cho sinh viên những kiến thức cơ bản về đặc tính và cách sử dụng của thuốc, phục vụ cho công tác tư vấn sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả.

Mục tiêu của môn học:

- Về kiến thức:
 - + Trình bày được dược động học và các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.
 - + Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và cách sử dụng các thuốc thiết yếu.
- Về kỹ năng:
 - + Nhận thức và hướng dẫn sử dụng hợp lý, an toàn, hiệu quả các thuốc thiết yếu.
- 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: DƯỢC ĐỘNG HỌC

Mã bài: 01

GIỚI THIỆU

Dược động học (Pharmacokinetics) nghiên cứu các quá trình chuyển vận của thuốc từ lúc được hấp thu vào cơ thể cho đến khi bị thải trừ hoàn toàn. Các quá trình đó là:

- Sự hấp thu (Absorption)
- Sự phân bố (Distribution)
- Sự chuyển hóa (Metabolism)
- Sự thải trừ (Excretion)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc.
2. Trình bày được các thông số dược động học cơ bản và ứng dụng trong điều trị.
3. Vận dụng được các thông số dược động học khi lựa chọn sử dụng thuốc hợp lý trên lâm sàng.
4. Chủ động ứng dụng kiến thức và kỹ năng trong các tình huống thực tiễn. Rèn luyện được năng lực tư duy độc lập trong học tập, kỹ năng làm việc độc lập, làm việc nhóm.

NỘI DUNG

1. Hấp thu

Hấp thu là sự xâm nhập của thuốc vào vòng tuần hoàn chung của cơ thể. Để có sự xâm nhập vào vòng tuần hoàn chung, phân bố đến các tổ chức và thải trừ, thuốc phải vượt qua các màng sinh học của các tổ chức khác nhau theo các phương thức vận chuyển khác nhau.

1.1. Vận chuyển thuốc qua màng sinh học

Có nhiều loại màng tế bào khác nhau nhưng chúng đều có những thuộc tính và chức năng cơ bản giống nhau. Màng tế bào rất mỏng, có bề dày từ 7,5 đến 10nm, có tính đàn hồi và có tính thấm chọn lọc.

Thành phần cơ bản của màng là protein và lipid. Màng được chia thành 3 lớp, hai lớp ngoài gồm 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 đặc điểm cấu trúc của các phân tử protein đã tạo thành các kênh (canal) chứa đầy nước xuyên qua màng. Qua các ống đó các chất tan trong nước có phân tử nhỏ dễ dàng khuếch tán qua màng.

1.1.1. Khuếch tán thụ động

Khuếch tán thụ động còn gọi là khuếch tán đơn thuần hoặc 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.

Sự khuếch tán thụ động của một chất trong môi trường đồng nhất tuân theo định luật Fick:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K \cdot D}{e} \cdot S \cdot (C_1 - C_2)$$

Trong đó:

dQ: biến thiên về lượng thuốc

dt: biến thiên về thời gian

K: hệ số phân bố lipid/ nước của chất khuếch tán

D: hệ số khuếch tán của chất khuếch tán

S: diện tích bề mặt màng

E: bề dày của màng

(C₁ - C₂): chênh lệch nồng độ giữa 2 bên màng.

Vì màng sinh học được cấu tạo từ những phân tử lipoprotein nên những thuốc có hệ số phân bố lipid/nước lớn sẽ dễ khuếch tán qua màng. Hệ số phân bố lipid/nước của các chất giảm dần theo các nhóm hóa học sau: naphtyl > phenyl > propyl > ethyl > methyl. Đối với những thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu mức độ khuếch tán phụ thuộc vào pKa của chúng và phụ thuộc vào pH của môi trường vì hai yếu tố này quyết định mức độ phân ly của thuốc. Những thuốc có bản chất acid yếu khi pH môi trường càng nhỏ hơn giá trị pKa chúng càng ít phân ly do đó càng dễ khuếch tán qua màng. Những thuốc có bản chất base yếu khi pH môi trường

càng lớn hơn giá trị pKa càng dễ khuếch tán qua màng. Theo phương trình của Henderson – Hasselbach:

- Đối với một acid yếu:

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A]}$$

[HA]: nồng độ thuốc ở dạng phân tử

[A]: nồng độ thuốc ở dạng ion

- Đối với một base yếu:

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH]}{[B]}$$

[BH]: nồng độ thuốc ở dạng ion

[B]: nồng độ thuốc ở dạng phân tử

1.1.2. Khuếch tán thuận lợi

Khuếch tán thuận lợi là quá trình khuếch tán có sự tham gia của chất vận chuyển hay được 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 (Gradient nồng độ). 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. Vì có tính đặc hiệu nên chất mang chỉ gắn với một số thuốc nhất định và sẽ đạt trạng thái bão hòa khi chất mang không còn các vị trí liên kết tự do.

1.1.3. Vận chuyển tích cực

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 thuốc có thể vận chuyển ngược với bậc thang nồng độ và không tuân theo định luật Fick.
- Đòi hỏi phải có năng lượng cung cấp. Năng lượng này được giải phóng ra từ quá trình 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 dạng vận chuyển tích cực gắn liền với sự cặp đôi của các Na^+ với chất được vận chuyển, chất mang và các Na^+ . Sự vận chuyển đối với phức hợp cặp đôi này

được hỗ trợ bởi “bơm Natri” với nguồn năng lượng từ ATP. Một số chất 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 – 200 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 về áp lực thủy tĩnh hoặc áp suất thẩm thấu giữa hai bên màng. Quá trình các chất được vận chuyển qua màng theo cơ chế trên gọi là “lọc”. Ngoài sự phụ thuộc vào mức độ chênh lệch áp suất 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 tiểu cầu thận lớn gấp hàng trăm lần so với màng mao mạch ở bắp thịt,....

Ngoài những cơ chế vận chuyển đã nêu ở trên, thuốc cũng như các chất khác còn được chuyển qua màng theo cơ chế ẩm bào (Pinocytosis) hoặc cơ chế thực bào (Phagocytosis).

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 nhiều đường đưa thuốc vào cơ thể nhưng có thể xếp vào hai loại đường chính là đường tiêu hóa và ngoài đường tiêu hóa.

Đường tiêu hóa tính từ niêm mạc miệng đến hậu môn. Trừ loại thuốc đặt dưới lưỡi và thuốc qua đường trực tràng, còn lại thuốc dùng đường uống sẽ trải qua từ đầu đến cuối ống tiêu hóa và sẽ được hấp thu với mức độ khác nhau ở các phần khác nhau của ống tiêu hóa.

Các đường đưa thuốc vào cơ thể như tiêm, khí dung (Aerosol), v.v... cũng có những đặc điểm hấp thu rất khác nhau.

1.2.1. Hấp thu qua niêm mạc miệng

Khi uống thuốc, thuốc chỉ lưu lại ở khoang miệng một thời gian rất ngắn (2-10 giây) rồi chuyển nhanh xuống dạ dày nên hầu như không có sự hấp thu ở đây. Tuy nhiên nếu dùng thuốc dưới dạng viên ngậm hoặc đặt dưới lưỡi thì một số thuốc ưa lipid (Lipophilic) không bị ion hóa sẽ nhanh chóng được hấp thu theo cơ chế khuếch tán đơn thuần. Niêm mạc miệng đặc biệt là vùng dưới lưỡi có hệ mao

mạch phong phú nằm ngay lớp dưới màng đáy của tế bào biểu mô nên thuốc được hấp thu nhanh, vào thẳng vòng tuần hoàn chung không qua gan, tránh được nguy cơ bị phá hủy bởi dịch vị tiêu hóa và chuyển hóa bước một ở gan. Trong thực tế lâm sàng người ta đặt dưới lưỡi một số thuốc chống cơn đau thắt ngực như: Nitroglycerin, Isosorbide dinitrat, Nifedipin (Adalat), thuốc chống co thắt phế quản như: Isoprenaline, một số Hormon, v.v...

Các thuốc dùng qua niêm mạc miệng cần phải tan trong nước, không gây kích ứng niêm mạc và không có mùi khó chịu.

1.2.2. Hấp thu qua niêm mạc dạ dày

Sau khi uống, thuốc từ khoang miệng đi nhanh qua thực quản rồi chuyển xuống 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. Mặt khác, ở dạ dày hệ thống mao mạch ít hơn nhiều so với ruột non, pH dịch dạ dày lại rất thấp nên nói chung chỉ những thuốc có bản chất acid yếu, một số thuốc có hệ số phân bố lipid/nước cao mới hấp thu qua niêm mạc dạ dày.

1.2.3. Hấp thu qua niêm mạc ruột non

Niêm mạc ruột non là nơi hấp thu tốt nhất trong số các niêm mạc đường tiêu hóa và hầu hết các thuốc được hấp thu tại đây vì có một số đặc điểm sau:

- Diện tích tiếp xúc lớn và ruột non bao gồm tá tràng, hồi tràng và hồi tràng.
- Nhiều nhung mao với tổng diện tích tiếp xúc khoảng 40 – 50m². Bờ tự do của các tế bào biểu mô của nhung mao lại chia thành các vi nhung mao nên diện tích hấp thu của niêm mạc ruột non được tăng lên rất nhiều.
- Hệ thống mao mạch phong phú tạo điều kiện cho việc hấp thu.
- Dải pH từ acid nhẹ đến kiềm nhẹ thích hợp cho việc hấp thu các nhóm thuốc có tính kiềm hoặc acid khác nhau.
- Ở tá tràng, môi trường acid nhẹ pH = 5 - 6 nên một số thuốc có bản chất acid yếu tiếp tục được hấp thu. Ngoài ra một số chất khác cũng được hấp thu ở đây như: acid amin, chất điện giải, muối sắttuy nhiên mức độ hấp thu tại đây không lớn do thời gian lưu lại của thuốc ngắn.
- Dịch hồi tràng có pH = 6 - 7, thời gian thuốc lưu lại tương đối lâu, diện tích tiếp xúc lớn. Ngoài ra, đối với thuốc dạng viên bao tan trong ruột sẽ tạo nồng độ cao ở ruột nên hầu hết các thuốc kể cả acid yếu và base yếu đều được hấp thu qua niêm mạc hồi tràng.

- Môi trường dịch hồi tràng kiềm nhẹ với $\text{pH} = 7 - 8$, thời gian thuốc lưu lại cũng khá lâu nên những thuốc còn lại sau khi qua hồng tràng phần lớn được hấp thu tại đây. Nhưng vì nồng độ thuốc ở hồng tràng đã giảm nhiều nên thuốc hấp thu theo cơ chế vận chuyển tích cực hoặc cơ chế ẩm bào.

1.2.4. Hấp thu qua niêm mạc ruột già

Sự hấp thu tại niêm mạc ruột già kém hơn tại ruột non vì diện tích tiếp xúc nhỏ hơn, ít các enzym tiêu hóa. Chức năng chủ yếu của niêm mạc ruột già là hấp thu nước, muối khoáng. Ngoài ra, một số lipid cũng được hấp thu tại đây.

Đặc biệt phần cuối của ruột già (trực tràng) có khả năng hấp thu thuốc tốt hơn vì có hệ tĩnh mạch phong phú. Dùng thuốc qua đường trực tràng ngoài mục đích tác dụng tại chỗ (điều trị trĩ, táo bón, viêm trực tràng kết,...) còn dùng để có được tác dụng toàn thân như thuốc ngủ, an thần, hạ sốt, giảm đau ... Cần lưu ý ở trực tràng 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 tác dụng mạnh hơn đường uống. Vấn đề này càng phải chú ý đối với trẻ em và người già.

Dạng thuốc dùng qua trực tràng là thuốc đạn hoặc thuốc thụt. Người ta thường dùng đường trực tràng trong những trường hợp không uống được (hôn mê, tắc ruột, co thắt thực quản...) hoặc thuốc có mùi khó chịu.

1.2.5. Hấp thu qua đường tiêm dưới da, tiêm bắp thịt và tiêm tĩnh mạch

Khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thịt thuốc hấp thu nhanh hơn, hoàn toàn hơn so với đường uống và ít nguy cơ rủi ro hơn so với tiêm tĩnh mạch. Tốc độ thuốc hấp thu qua đường tiêm dưới da và tiêm bắp phụ thuộc vào độ tan của thuốc, nồng độ dung dịch tiêm và vị trí tiêm (sự phân bố mao mạch và lưu lượng máu đến nơi tiêm). Tiêm dưới da thuốc hấp thu chậm hơn và đau hơn tiêm bắp vì dưới da có nhiều ngọn dây thần kinh cảm giác hơn và hệ thống mao mạch ít hơn ở bắp thịt. Mặt khác, ở bắp thịt khả năng thiết lập lại cân bằng về áp suất thẩm thấu nhanh hơn ở dưới da.

Tiêm tĩnh mạch là đưa thẳng thuốc vào máu nên thuốc hấp thu hoàn toàn, thời gian tiềm tàng rất ngắn, đôi khi gần bằng 0. Dùng đường tiêm tĩnh mạch trong trường hợp cần có sự can thiệp nhanh của thuốc (giải độc khi bị ngộ độc, truyền máu trong mất máu cấp,...) hoặc đối với những chất gây hoại tử khi tiêm bắp (dung dịch CaCl_2 , Ouabain...) hoặc khi cần đưa một lượng lớn dung dịch thuốc vào cơ thể người ta tiêm truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Lưu ý không tiêm truyền tĩnh mạch với các hỗn dịch, dung dịch dầu, chất gây kết tủa protein huyết tương, chất không đồng tan với máu vì có thể gây tắc mạch. Không tiêm tĩnh mạch với các chất gây tan máu hoặc độc với tim. Tốc độ tiêm tĩnh mạch không được quá nhanh vì khi tiêm nhanh sẽ tạo ra một nồng độ thuốc cao đột ngột dễ gây trụy tim, hạ huyết áp, thậm chí có thể tử vong.

1.2.6. Hấp thu thuốc qua đường hô hấp

Hấp thu qua đường hô hấp tốt nhất với các chất khí rồi đến các chất lỏng bay hơi. Các chất rắn cũng được dùng qua đường hô hấp dưới dạng khí dung để điều trị viêm nhiễm đường hô hấp, cắt cơn hen.

Tốc độ và mức độ hấp thu thuốc qua đường hô hấp phụ thuộc chủ yếu vào kích thước các tiểu phân (thích hợp nhất 1-3 μ).

1.2.7. Hấp thu thuốc qua da

Thông thường dùng thuốc bôi ngoài da với mục đích tác dụng tại chỗ. Khả năng hấp thu thuốc của da nguyên vẹn kém hơn nhiều so với niêm mạc. Lớp biểu bì bị sừng hóa chính là “hàng rào” hạn chế sự hấp thu thuốc của da. Những chất ưa lipid đồng thời lại có tính ưa nước ở mức độ nhất định, được hấp thu một phần qua da. Ngược lại, những chất chỉ ưa lipid mà không ưa nước được hấp thu rất ít qua da.

Khi da bị tổn thương mất lớp “hàng rào” bảo vệ khả năng hấp thu qua da tăng lên rất nhiều có thể gây ngộ độc nhất là khi tổn thương diện rộng.

Đối với trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh, lớp tế bào sừng hóa chưa phát triển nên da có khả năng hấp thu tốt hơn do đó cần thận trọng khi dùng thuốc ngoài da cho trẻ.

Ngoài việc dùng thuốc bôi trên da với tác dụng tại chỗ, ngày nay 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 dùng thấp, nửa đời sinh học ngắn hoặc chuyển hóa bậc một cao. 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 thời gian dài. Tuy nhiên, nhược điểm là có thể gây dị ứng hoặc kích ứng tại chỗ. Trong trường hợp này nên thay đổi vị trí dán khoảng 3 ngày/ lần, thậm chí có thể ngắn hơn.

1.2.8. Hấp thu qua các đường khác

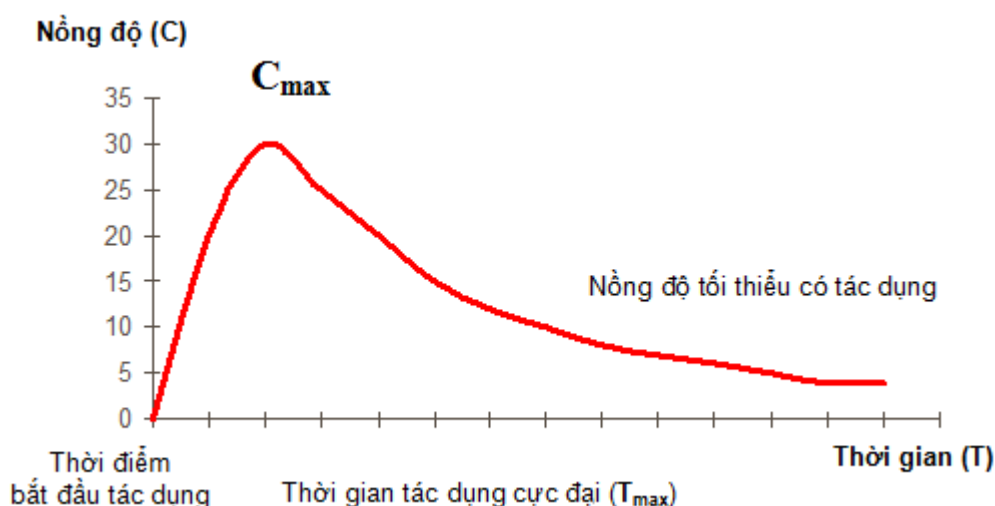
Ngoài các đường dùng trên thuốc còn được sử dụng theo nhiều đường khác như: gây tê tủy sống, tiêm ngoài màng khớp, niêm mạc mũi (thuốc nhỏ mũi), niêm mạc mắt (thuốc nhỏ mắt).

1.3. Một số thông số dược động học liên quan đến quá trình hấp thu

1.3.1. Diện tích dưới đường cong (AUC)

AUC là diện tích nằm dưới đường cong của đồ thị biểu diễn sự biến thiên của nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian.

AUC biểu thị lượng thuốc được hấp thu vào cơ thể sau những khoảng thời gian nhất định (tính theo đơn vị mg.h.L^{-1} hoặc $\mu\text{g.h.mL}^{-1}$)



1.3.2. Sinh khả dụng của thuốc

Sinh khả dụng của thuốc (F) là mức độ và tốc độ xâm nhập của thuốc vào vòng tuần hoàn chung của cơ thể ở dạng còn hoạt tính so với liều dùng.

Đối với cùng một thuốc khi dùng đường dùng khác nhau sẽ có sinh khả dụng khác nhau. Đưa thuốc vào cơ thể theo đường tiêm tĩnh mạch coi như thuốc xâm nhập tức thời và hoàn toàn vào máu nên $F = 1$ (100%), khi dùng đường uống $F < 1$.

1.3.2.1. Sinh khả dụng tuyệt đối

Sinh khả dụng tuyệt đối (F_1) là tỷ lệ giữa sinh khả dụng của các đường dùng khác so với sinh khả dụng đường tiêm tĩnh mạch của cùng một thuốc.

1.3.2.2. Sinh khả dụng tương đối

Sinh khả dụng tương đối (F_2) là tỷ lệ giữa sinh khả dụng của hai dạng bào chế khác nhau của cùng một thuốc dùng qua đường uống.

2. Phân bố

Sau khi được hấp thu vào máu, thuốc có thể tồn tại dưới dạng tự do, một phần liên kết với protein huyết tương hoặc một số tế bào máu, ngoài ra đối với một số thuốc có thể bị thủy phân ngay trong máu. Từ máu, thuốc được vận chuyển đến các tổ chức khác nhau của cơ thể.

2.1. Liên kết thuốc với protein huyết tương

Liên kết thuốc với protein huyết tương có ảnh hưởng rất lớn đến sự phân bố thuốc trong các tổ chức do đó có ý nghĩa quan trọng đối với tác dụng của thuốc.

Trong đa số các trường hợp protein huyết tương liên kết với thuốc chủ yếu là Albumin, nhưng cũng có trường hợp là Globulin.

Tùy theo cấu trúc hóa học của thuốc, liên kết thuốc với protein huyết tương có thể theo những cơ chế khác nhau như liên kết ion, liên kết hydrogen, liên kết lưỡng cực,...liên kết thuốc với protein huyết tương thường có tính thuận nghịch, chỉ một số ít trường hợp là không thuận nghịch.

Ở dạng liên kết thuốc không có tác dụng, chỉ dạng tự do mới có tác dụng. Giữa dạng tự do và dạng liên kết luôn có sự cân bằng động. Khi nồng độ thuốc ở dạng tự do trong huyết tương giảm, thuốc ở dạng liên kết sẽ được giải phóng ra dưới dạng tự do. Vì thế có thể coi dạng liên kết của thuốc với protein huyết tương là phần dự trữ của thuốc trong cơ thể.

Liên kết thuốc với protein huyết tương không có tính đặc hiệu nhưng do vị trí liên kết có giới hạn nhất định nên khi dùng đồng thời hai thuốc có thể có cạnh tranh liên kết, đặc biệt khi hai thuốc có sự chênh lệch lớn về ái lực đối với protein huyết tương. Trong thực tế lâm sàng đã có những trường hợp tai biến xảy ra do cạnh tranh liên kết với protein huyết tương.

Trong trường hợp bệnh lý hoặc sinh lý, số lượng và chất lượng protein huyết tương thay đổi sẽ làm thay đổi sự gắn thuốc vào protein.

2.2. Phân bố thuốc đến các tổ chức

Thuốc ở dạng tự do trong huyết tương sẽ đi qua thành mao mạch để đến các tổ chức. Sự phân bố thuốc đến các tổ chức phụ thuộc vào nhiều yếu tố:

- Cấu trúc hóa học và lý hóa tính của thuốc.
- Lưu lượng máu đến tổ chức
- Trong trường hợp bệnh lý quá trình phân bố thuốc có thể bị thay đổi do sự rối loạn của một số chức năng sinh lý nào đó của cơ thể.

2.2.1. 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 lớp “hàng rào máu – não” và “hàng rào máu – dịch não tủy”.

Tuy nhiên, những chất tan trong dầu mỡ có thể thấm qua các hàng rào này để vào não hoặc dịch não tủy. Các acid amin, glucose và các chất dinh dưỡng khác được chuyển vào hệ thần kinh trung ương nhờ các chất vận chuyển.

Khi tổ chức thần kinh bị viêm, “hàng rào bảo vệ” bị tổn thương, một số thuốc có thể vào não dễ dàng hơn. Ở trẻ sơ sinh do hàm lượng Myelin ở tổ chức thần kinh còn thấp nên thuốc cũng dễ xâm nhập vào não hơn.

2.2.2. Phân bố thuốc qua rau thai

Thuốc cũng như các chất dinh dưỡng từ máu mẹ vào máu thai nhi phải qua “hàng rào nhau thai” bao gồm hợp lá bào nuôi, nhung mao đệm và nội mô các mao mạch rốn. “Hàng rào rau thai” rất mỏng, diện tích trao đổi lớn, lưu lượng máu cao và có nhiều chất vận chuyển nên nhiều thuốc từ mẹ qua rau thai vào thai nhi. Vì vậy, thời kỳ mang thai người mẹ cần thận trọng khi dùng thuốc để tránh ảnh hưởng xấu đến thai nhi. Đặc biệt trong 12 tuần đầu thai kỳ một số thuốc gây độc cho phôi hoặc có thể gây quái thai.

2.3. Thông số dược động học liên quan đến quá trình phân bố, thể tích phân bố **Vd**

Là thể tích giả định của các dịch cơ thể mà thuốc có trong cơ thể phân bố với nồng độ bằng nồng độ thuốc trong huyết tương.

Ví dụ: phụ thuộc nhiều yếu tố: pKa của thuốc, mức độ liên kết thuốc với protein, hệ số phân bố lipid/ nước của thuốc, trạng thái bệnh lý, lứa tuổi,... thể tích phân bố lớn có nghĩa là thuốc có khả năng phân bố cao trong các tổ chức, hoặc tập trung ở các tổ chức đặc biệt.

3. Chuyển hóa

Là quá trình biến đổi của thuốc trong cơ thể dưới ảnh hưởng của các Enzym tạo nên những chất ít nhiều khác với chất mẹ, gọi là chất chuyển hóa.

Những chất tan trong nước thường không bị biến đổi và thải trừ nguyên vẹn như: Kháng sinh nhóm Aminoglycosid (AG), các chất vô cơ thân nước.

Phần lớn các thuốc đều bị chuyển hóa trước khi thải trừ.

Chuyển hóa thuốc chủ yếu bởi hệ Enzym gan, một số ít được chuyển hóa bởi thận, phổi, huyết tương.

Bản chất của quá trình chuyển hóa: chuyển thuốc từ không phân cực thành phân cực, ít phân cực thành phân cực nhiều, cuối cùng giúp thuốc dễ đào thải (không bị tái hấp thu ở tế bào ống thận).

3.1. Ảnh hưởng của chuyển hóa đối với tác dụng sinh học và độc tính của thuốc

Đa phần qua chuyển hóa thuốc không còn hoạt tính.

Ví dụ: Procain bị thủy phân thành acid Para aminobenzoic và Diethylamino ethanol vì thế không còn tác dụng gây tê.

Mặt khác, một số thuốc sau chuyển hóa sẽ dễ đào thải và giảm độc tính. Vì vậy, chuyển hóa được xem là quá trình thải độc của cơ thể.

Tuy nhiên:

- Một số thuốc sau chuyển hóa vẫn có tác dụng như chất mẹ.
- Một số thuốc sau chuyển hóa mới có tác dụng. Ví dụ: Levodopa có tác dụng điều trị Parkinson là do khi vào cơ thể bị chuyển hóa tạo thành Dopamin.
- Một số chất sau chuyển hóa tăng độc tính. Ví dụ: Paracetamol được chuyển hóa tại gan tạo sản phẩm chuyển hóa là NAPQI, khi dùng liều cao kéo dài sẽ gây tích lũy NAPQI và gây độc với gan, phá hủy các tế bào gan.

3.2. Những phản ứng chuyển hóa

Phase I:

- Phản ứng oxy hóa: là phản ứng quan trọng và phổ biến nhất không những đối với các chất ngoại lai mà cả đối với một số chất sinh lý của cơ thể như Testosteron, Cortison,...
- Phản ứng khử: phản ứng xảy ra dưới ảnh hưởng của nhiều loại Enzym và Coenzym như NADH, NADPH,...các enzym này xúc tác cho quá trình khử hóa các chất có các nhóm Aldehyd, Ceton thành Alcol hoặc khử các chất có nhóm Nitro ở nhân thơm thành các Amin tương ứng.
- Phản ứng thủy phân: xảy ra ở huyết tương, gan, ruột và một số tổ chức khác của cơ thể đối với các chất có hóa chức Este, Amid và các Glycosid trợ tim dưới ảnh hưởng của các Esterase hoặc Amidase. Thông thường hoạt tính của các Amidase kém hơn Esterase nên các thuốc có hóa chức Amid bị thủy phân chậm hơn và tác dụng kéo dài hơn. Ví dụ: Lidocain gây tê dài hơn Procain.

Phase II: Phản ứng liên hợp

- Phản ứng liên hợp với Acid Glucuronic. Enzym này có nhiều chủ yếu ở gan, ngoài ra có ở thận và ruột. Những nhóm thuốc có nhóm Hydroxyl, Carbonyl, Amin ... dễ liên hợp với Acid glucuronic tạo sản phẩm Glucuro liên hợp. Các sản phẩm này đa phần phân cực mạnh hơn chất ban đầu, ít được tái hấp thu qua tế bào ống thận nên được thải trừ dễ dàng.

- Phản ứng liên hợp với Glycin: thường xảy ra với các thuốc có hóa chức Carboxyl mạch thẳng hoặc thơm (Acid benzoic, Acid isonicotinic...) được xúc tác bởi enzym Acyltransferase tạo thành những Amid tương ứng.

- Phản ứng liên hợp Methyl (Methyl hóa): xảy ra ở các nhóm chức năng có chứa Oxygen, Nitrogen hoặc Sulfur tạo nên những chất chuyển hóa thường phân cực kém hơn chất mẹ và ít có ý nghĩa về mặt thải trừ.

Ngoài ra còn có một số phản ứng liên hợp khác như: Liên hợp Sulfat, liên hợp Acetyl, liên hợp Glutathion.

3.3. Cảm ứng Enzym gan và ức chế Enzym gan

3.3.1. Cảm ứng Enzym

Là hiện tượng tăng cường mức độ Enzym chuyển hóa thuốc dưới ảnh hưởng một chất (thuốc) nào đó.

Hậu quả:

- Tăng cường sinh tổng hợp Enzym chuyển hóa.
- Tăng hoạt động của Enzym chuyển hóa.
- Tăng chuyển hóa các thuốc, làm thuốc mất tác dụng và nhanh thải trừ.
- Chỉ một số thuốc sau chuyển hóa mới có tác dụng và độc tính thì việc gây cảm ứng Enzym sẽ dễ gây tăng tác dụng và độc tính hơn. Ví dụ: Phenobarbital & thuốc tránh thai, Warfarin ...

3.3.2. Ức chế Enzym

Hậu quả: giảm chuyển hóa thuốc, từ đó làm tăng tác dụng và tăng độc tính của thuốc. Ví dụ: Cimetidin ức chế Enzym chuyển hóa Diazepam.

4. Thải trừ

Quá trình thải trừ hay bài tiết dẫn đến sự giảm nồng độ thuốc trong cơ thể.

90% các thuốc trong cơ thể được thải trừ qua thận. Ngoài ra thuốc còn được thải trừ qua các đường như: hô hấp, tiêu hóa, mồ hôi, da,...

Thuốc sau khi thải trừ có thể còn hoặc không còn hoạt tính, có thể gây độc đối với cơ thể tại nơi thải trừ.

- + Dạng Acetyl hóa của sulfamid gây tổn thương ống thận.
- + Natri benzoat thải trừ qua dịch phết quản có tác dụng long đờm.

4.1. Thải trừ qua thận

- Xảy ra với thuốc dạng tự do. Quá trình này gồm 3 giai đoạn:
- + Lọc qua cầu thận

- + Tái hấp thu qua ống thận
- + Bài xuất trở lại qua ống thận.
- Ảnh hưởng pH nước tiểu đến sự thải trừ của thuốc qua thận được ứng dụng giải độc thuốc. Mục đích làm thuốc dễ phân ly và ít bị tái hấp thu ở cầu thận.
- + Thuốc có bản chất acid yếu thải trừ tốt khi pH nước tiểu kiềm
- + Thuốc có bản chất base yếu thải trừ tốt khi pH nước tiểu acid

4.2. Một số đường thải trừ khác của thuốc

4.2.1. Thải trừ qua đường tiêu hóa

Tất cả các chất không tan (than hoạt, dầu Parafin...) hoặc tan nhưng không có khả năng hấp thu mà dùng đường uống (Magnesi sulfat, Streptomycin...) đều thải trừ trực tiếp qua đường tiêu hóa. Tuy nhiên một số thuốc sau khi hấp thu được bài tiết qua các dịch của hệ thống đường tiêu hóa như mật, dịch dạ dày, nước bọt.

- Bài tiết qua mật: những thuốc có trọng lượng phân tử < 300 thường được bài tiết qua nước tiểu còn những thuốc có trọng lượng phân tử cao hơn thường được bài tiết qua mật. Sự vận chuyển thuốc từ các tế bào gan vào mật được thực hiện theo cơ chế khuếch tán đơn thuần hoặc vận chuyển tích cực. Từ mật các thuốc sẽ được đổ vào ruột, một phần chúng sẽ được tái hấp thu ở ruột rồi đổ vào gan tạo thành chu kỳ gan - ruột.

- Bài tiết qua dịch dạ dày: một số thuốc từ máu có thể qua niêm mạc dạ dày trở về dịch dạ dày. Với các chất có bản chất là base yếu sẽ có nồng độ ở dịch dạ dày cao hơn nồng độ ở huyết tương ngay cả khi dùng đường tiêm vì pH của dịch dạ dày rất acid (1-3), còn pH ở huyết tương hơi kiềm (7,4). Đối với những chất này nếu hằng số phân ly càng lớn thì nồng độ của nó trong dịch dạ dày càng cao hơn nồng độ trong huyết tương. Vì vậy, khi ngộ độc các Alcaloid bất kể dùng bằng đường nào người ta vẫn thường tiến hành rửa dạ dày.

- Bài tiết qua nước bọt: một số Alcaloid (Quinin, Atropin, Strychnin,...), một số muối kim loại nặng, Paracetamol, Penicilin, Tetracyclin, Sulfamid, Theophylin bài tiết qua nước bọt. Trong quá trình bài tiết chúng vẫn có thể gây ra những tác dụng nhất định.

Ví dụ: Spiramycin bài tiết qua nước bọt có tác dụng chống nhiễm khuẩn khoang miệng.

4.2.2. Thải trừ qua đường hô hấp

Đường hô hấp là đường thải trừ nhanh nhất đối với các chất khí, các chất lỏng bay hơi như Ether, Cloroform, Alcol, tinh dầu... một số chất sau khi chuyển hóa cũng được thải trừ qua các phế nang, ví dụ: các dẫn chất Alkylthiocyanat (có trong hành, tỏi). Sự thải trừ qua các phế nang được thực hiện theo cơ chế khuếch tán đơn thuần. Mức độ thải trừ tăng lên khi thuốc ít tan trong huyết tương hoặc tăng lưu lượng máu tới phổi. Một số chất được bài tiết qua dịch phế quản, ảnh hưởng đến tính chất dịch phế quản. Ví dụ: Natri benzoat khi bài tiết gây kiềm hóa dịch phế quản làm lỏng thành phần Mucopolysaccharit do đó dễ thải đờm ra ngoài (tác dụng long đờm).

Ngoài các đường thải trừ trên, thuốc còn được thải trừ qua sữa mẹ (Alcol), tuyến mồ hôi (dẫn chất Arsen, muối kim loại nặng,...), nước mắt (Các iodid, dẫn chất Arsen, dẫn chất thủy ngân...).

4.3. Các thông số dược động học liên quan đến quá trình thải trừ thuốc

4.3.1. Độ thanh thải Cl

Độ thanh lọc hoặc độ thanh thải của thuốc 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.

4.3.2. Thời gian bán thải

4.3.2.1. Định nghĩa

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

- $t_{1/2}$ 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 $t_{1/2}$ hấp thu.

- $t_{1/2}$ bài xuất là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa và còn được gọi là thời gian bán thải hay nửa đời thải trừ.

Trong thực hành điều trị, người ta sử dụng $t_{1/2}$ bài xuất này.

- Công thức tính thời gian bán thải:

$$t_{1/2} = 0,693 / K$$

K: hằng số tốc độ thải trừ được tính từ đồ thị bán logarit (tham khảo thêm SGK dược lâm sàng – đào tạo dược sỹ đại học)

4.3.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian bán thải