

TRƯỜNG TRUNG CẤP QUỐC TẾ MEKONG



GIÁO TRÌNH
MÔN HỌC: DƯỢC LÂM SÀNG
NGÀNH: DƯỢC
TRÌNH ĐỘ: TRUNG CẤP

*Ban hành kèm theo Quyết định số 14/2024/QĐ-TCQTMK ngày 25 tháng 01 năm 2024
của Hiệu trưởng Trường Trung cấp Quốc tế Mekong*

Thành phố Cần Thơ, tháng 01 năm 2024
Lưu hành nội bộ

LỜI GIỚI THIỆU

Để giúp tối ưu hóa phác đồ điều trị, tư vấn cho bệnh nhân cách sử dụng thuốc an toàn, hợp lý nhằm đem lại hiệu quả cao trong công tác điều trị người bệnh và là khởi kiến thức chuyên ngành quan trọng trong quá trình đào tạo nhân lực Dược, giáo trình **Dược lâm sàng** được biên soạn với mục đích trang bị kiến thức cơ bản về tương tác thuốc, nguyên tắc sử dụng các nhóm thuốc thông dụng. Ngoài ra, học sinh sau khi học có thể hiểu và áp dụng được vào thực tế sau này.

Nội dung giáo trình có những nội dung chính như sau:

- Đại cương về dược lâm sàng
- Các thông số dược động học ứng dụng trong lâm sàng
- Tương tác thuốc
- Phản ứng bất lợi của thuốc và cảnh giác thuốc
- Thông tin thuốc
- Xét nghiệm lâm sàng và nhận định kết quả
- Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt
- Nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh và kháng khuẩn
- Nguyên tắc sử dụng vitamin và chất khoáng
- Nguyên tắc sử dụng thuốc chống viêm an toàn hợp lý
- Sử dụng thuốc trong điều trị hen phế quản
- Sử dụng thuốc điều trị các bệnh đường tiêu hóa an toàn hợp lý

Trong quá trình biên soạn giáo trình này, tôi biên soạn đã cố gắng bám sát khung chương trình đào tạo, cập nhật các kiến thức từ nhiều nguồn tài liệu, nhằm thể hiện được kiến thức cơ bản, hiện đại và thực tiễn. Trường rất mong nhận được những ý kiến đóng góp của các chuyên gia, các đồng nghiệp, các độc giả để giáo trình hoàn thiện hơn trong lần ban hành sau.

Xin cảm ơn các cơ quan liên quan, các đơn vị và cá nhân đã tham gia.

Cần Thơ, ngày 25 tháng 01 năm 2024

Hiệu trưởng

(đã ký)

DSCKII. Nguyễn Văn Ảnh

LỜI NÓI ĐẦU

Giáo trình **Dược lâm sàng** được biên soạn theo chương trình đào tạo dược sỹ trung cấp do Bộ Thương Binh ban hành, dùng làm tài liệu giảng dạy cho giáo viên và học tập cho học sinh dược trung cấp.

Giáo trình **Dược lâm sàng** được biên soạn với mục tiêu:

- Trình bày được 4 khái niệm cơ bản của Dược lâm sàng; hiểu rõ được các vấn đề cơ bản trong tương tác thuốc, nguyên tắc sử dụng các nhóm thuốc thông dụng.

- Vận dụng những kiến thức đã học để thực hiện đúng những quy định trong điều trị đối với từng loại thuốc, tra cứu được các tương tác thuốc trong đơn và tư vấn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

- Nhận thức được tầm quan trọng của người dược sỹ trong công tác tư vấn sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả, kinh tế để góp phần bảo vệ và chăm sóc sức khỏe nhân dân.

Trong quá trình biên soạn, chúng tôi có thể mắc một số sai sót về hình thức lẫn nội dung. Tổ biên soạn mong nhận được những ý kiến đóng góp xây dựng của giáo viên và học sinh để giáo trình Dược lâm sàng ngày càng hoàn thiện hơn.

Xin trân trọng cảm ơn.

TM. Tổ biên soạn

(đã ký)

ThS. Giang Thị Thu Hồng

MỤC LỤC

Lời giới thiệu	
Lời nói đầu	
Bài 1: Đại cương về dược lâm sàng	1
Bài 2: Các thông số dược động học ứng dụng trong lâm sàng	6
Bài 3: Tương tác thuốc	10
Bài 4: Phản ứng bất lợi của thuốc và cảnh giác thuốc	20
Bài 5: Thông tin thuốc.....	29
Bài 6: Xét nghiệm lâm sàng và nhận định kết quả.....	34
Bài 7: Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt.....	44
Bài 8: Nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh và kháng khuẩn	55
Bài 9: Nguyên tắc sử dụng vitamin và chất khoáng	64
Bài 10: Nguyên tắc sử dụng thuốc chống viêm an toàn hợp lý	70
Bài 11: Sử dụng thuốc trong điều trị hen phế quản	76
Bài 12: Sử dụng thuốc điều trị các bệnh đường tiêu hóa an toàn hợp lý.....	81
Đáp án câu hỏi lượng giá	87
Tài liệu tham khảo.....	88

GIÁO TRÌNH MÔN HỌC

Tên môn học: DƯỢC LÂM SÀNG

Mã môn học: MH17

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

- Vị trí: Môn học nghiên cứu các kiến thức về thuốc, các nhóm thuốc thông dụng,....
- Tính chất: Là môn học bắt buộc.
- Ý nghĩa và vai trò của môn học: Giúp người học có kiến thức về nguyên tắc sử dụng thuốc, hạn chế tác dụng phụ khi dùng thuốc và hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và hiệu quả.

Mục tiêu của môn học:

- Về kiến thức: Trình bày được 4 khái niệm cơ bản của Dược lâm sàng; hiểu rõ được các vấn đề cơ bản trong tương tác thuốc, nguyên tắc sử dụng các nhóm thuốc thông dụng.
- Về kỹ năng: Vận dụng những kiến thức đã học để thực hiện đúng những qui định trong điều trị đối với từng loại thuốc, tra cứu được các tương tác thuốc trong đơn và tư vấn sử dụng thuốc an toàn hợp lý.
- Về năng lực tự chủ và trách nhiệm: Nhận thức được tầm quan trọng của người dược sĩ trong công tác tư vấn sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả, kinh tế để góp phần bảo vệ và chăm sóc sức khỏe nhân dân.

Nội dung của môn học/mô đun:

BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LÂM SÀNG

MỤC TIÊU:

1. Trình bày được 3 mục tiêu cho học phần Dược lâm sàng ở hệ trung học
2. Nêu và phân tích được 4 tiêu chuẩn cần thiết trong lựa chọn thuốc an toàn hợp lý.
3. Phân tích được bốn kỹ năng mà dược sĩ lâm sàng cần có để thực hiện được hướng dẫn điều trị tốt.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

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

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

Có hai yếu tố dẫn đến sự ra đời môn học Dược lâm sàng:

- Khách quan: sự phát triển nhanh chóng trong lĩnh vực thuốc làm cho thị trường thuốc vừa phong phú về số lượng dược chất mới, vừa đa dạng về chủng loại với sự ra đời nhiều dạng bào chế mới (dạng giải phóng kéo dài, giải phóng có kiểm soát, dạng bao tan trong ruột...) khác hẳn các dạng kinh điển đã gây không ít lung túng cho thầy thuốc. Từ đó, nảy sinh nhu cầu từ phía người kê đơn về sự có mặt bên cạnh họ các dược sĩ với nhiệm vụ tư vấn và hướng dẫn sử dụng thuốc, đó là các dược sĩ lâm sàng.
- Chủ quan: bên cạnh việc bổ sung vào chương trình đào tạo nhiều kiến thức liên quan đến Y – Sinh học, sự ra đời môn *Dược động học lâm sàng* là nền tảng quan trọng để các dược sĩ lâm sàng hoạt động thành công. Dược động học lâm sàng là môn học dựa vào việc xác định nồng độ thuốc trong máu và dịch sinh vật của người sử dụng thuốc. Môn học này ra đời là nhờ có những phương tiện hiện đại cho phép xác định những nồng độ thuốc rất nhỏ trong môi trường máu hoặc dịch sinh vật (nước tiểu, nước bọt) của người sử dụng.

Như vậy, vai trò của người dược sĩ lâm sàng không chỉ cung cấp các thông tin liên quan đến thuốc mà còn cho các bác sĩ điều trị biết được nồng độ thuốc để có thể hiệu chỉnh lại liều lượng cho phù hợp với từng cá thể và trạng thái bệnh lý, làm cho hiệu quả điều trị chắc chắn hơn và ngăn chặn được nguy cơ ngộ độc hoặc gặp tác dụng không mong muốn do quá liều.

1.3. Vài nét về môn học Dược lâm sàng trên Thế giới và Việt Nam

Dược lâm sàng là môn học rất trẻ so với các môn học truyền thống đã có của cả hai ngành Y – Dược. Môn học này được khai sinh ở Mỹ vào những năm 60 của thế kỷ XX.

Tại Châu Âu, sự ra đời của Dược lâm sàng muộn hơn khoảng 10 năm tức là khoảng những năm 70. Dược lâm sàng được chính thức đưa vào giảng dạy ở bậc đại học ở Mỹ năm 1964 và ở Pháp năm 1984.

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

Tại Châu Phi, thông qua các dự án về chăm sóc sức khỏe của Tổ chức Y tế Thế giới (Who), các tổ chức Phi chính phủ... kiến thức Dược lâm sàng đã thâm nhập vào Zimbabwe, Zambia, Ghana... nhờ các chương trình tài trợ đào tạo về sử dụng thuốc an toàn – hợp lý.

Tại Việt Nam

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

Nhận thức được tầm quan trọng của môn học này, Trường Đại học Dược Hà Nội đã tiên phong trong việc đưa môn Dược lâm sàng vào đào tạo ở bậc đại học từ năm 1993. Bộ môn Dược lâm sàng được Bộ Y tế công nhận năm 1998 tại Trường Đại học Dược Hà Nội. Cũng trong thời gian này, hoạt động Dược lâm sàng được mở rộng ở quy mô cả nước. Theo quyết định của Vụ Điều trị - Bộ Y tế, các tổ Dược lâm sàng được hình thành tại nhiều bệnh viện với sự kết hợp của cả Y và Dược. Môn học Dược lâm sàng được đưa vào giảng dạy không chỉ tại Trường Đại học Dược Hà Nội mà cả Trường Đại học Y - Dược thành phố Hồ Chí Minh, Trường Đại học Y - Dược Huế, Trường Đại học Y khoa Thái Nguyên, Học viện Quân Y...

1.4. Dược lâm sàng ở bậc trung học Dược

Sau khi môn học Dược lâm sàng ra đời chính thức, thông qua các lớp tập huấn về Dược lâm sàng cho các bác sĩ và dược sĩ do Trường Đại học Dược Hà Nội, Đại học Y - Dược thành phố Hồ Chí Minh, Vụ Điều trị... tổ chức, những nhà lãnh đạo tại các cơ sở điều trị nhận thức được tầm quan trọng của công tác dược lâm sàng tại bệnh viện nên đã sớm đưa công tác này thành một trong những hoạt động chính thức trong công tác điều trị. Do đặc điểm cơ cấu dược sĩ đại học nước ta chưa đủ đáp ứng công tác điều trị, nhiều lực lượng dược huy động vào làm công tác dược lâm sàng, trong đó ngoài lực lượng dược sĩ đại học có cả bác sĩ và dược sĩ trung học. Trước thực tế đó, không chỉ các trường Đại học Y chuyển mình thể hiện qua việc định hướng lại môn học Dược lý, chuyển sang giảng dạy thêm kiến thức dược lý lâm sàng, mà cả các trường trung học Y – Dược cũng bắt đầu đưa môn học này vào giảng dạy dưới hình thức lồng ghép kiến thức với môn Hóa dược – Dược lý với mục tiêu hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn – hợp lý.

1.5. Mục tiêu cho học phần Dược lâm sàng ở hệ trung học Dược

Sau khi học xong học phần này, học viên có khả năng:

- (1). Trình bày được kiến thức cơ bản liên quan đến sử dụng thuốc và phòng ngừa phản ứng có hại do thuốc (ADR) gây ra.
- (2). Liệt kê và phân tích được những nguyên tắc sử dụng an toàn – hợp lý của 3 nhóm thuốc thông dụng:
 - Kháng sinh
 - Vitamin và khoáng chất
 - Thuốc chống viêm (cấu trúc steroid và không steroid).
- (3). Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc trong điều trị 2 nhóm bệnh thông thường theo các nguyên tắc an toàn – hợp lý:
 - Bệnh liên quan đến rối loạn hô hấp.
 - Bệnh liên quan đến rối loạn tiêu hóa.

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

Sử dụng thuốc được hợp lý (SDTHL) là nhiệm vụ quan trọng của ngành y tế. Để đạt mục tiêu này, trách nhiệm trực tiếp thuộc về ba đối tượng: người kê đơn (bác sĩ điều trị), dược sĩ lâm sàng (DSLS) và người sử dụng thuốc, trong đó 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.

Để SDTHL trước hết phải chọn được thuốc hợp lý. Hợp lý là phải cân nhắc sao cho chỉ số Hiệu quả/ rủi ro và Hiệu quả/ chi phí đạt cao nhất.

Tuy nhiên, một số thuốc 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 của người bệnh cao (số lần dùng trong ngày ít, khả năng chi trả phù hợp với người bệnh).
- Có chỉ dẫn dùng thuốc đúng.

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

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

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

Bảng 1.1. Bốn tiêu chuẩn cần thiết trong lựa chọn thuốc an toàn – hợp lý:

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

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

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

2.2. Các kỹ năng cần có của DSLS khi hướng dẫn điều trị

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

- (1). Kỹ năng giao tiếp với bệnh nhân.
- (2). Khả năng thu thập thông tin.
- (3). Kỹ năng đánh giá thông tin.
- (4). Kỹ năng truyền đạt thông tin.

Như đã nêu ở phần trên, muốn điều trị thành công thì ngoài yếu tố nắm vững thuốc và bệnh còn phải biết rõ về bệnh nhân và tạo được sự hợp tác của họ trong điều trị.

Với những trường hợp điều trị ngắn ngày, sự tuân thủ của người bệnh dễ dàng hơn. Tuy nhiên, trong trường hợp bệnh mạn tính hoặc kéo dài nhiều ngày thì vấn đề trở nên khó khăn hơn nhiều. Kết quả điều trị các bệnh mạn tính không phải lúc nào cũng

như ý muốn. Vậy khi gặp thất bại hoặc khi kết quả điều trị chưa đạt yêu cầu thì phải làm gì để đạt mục tiêu điều trị đã đặt ra.

Nội dung cụ thể ở mỗi kỹ năng:

Kỹ năng giao tiếp với bệnh nhân:

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 ý chấp hành y lệnh và nhiều trường hợp giúp bác sĩ tìm ra nguyên nhân thất bại do quan hệ cởi mở với thầy thuốc.

Kỹ năng thu thập thông tin:

Thu thập thông tin liên quan đến đặc điểm của bệnh nhân (tuổi, giới, thói quen, nghề nghiệp...).

Thu thập thông tin 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.

Kỹ năng đánh giá thông tin:

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

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

Nguyên nhân thất bại trong điều trị rất phức tạp, trong đó việc bệnh nhân tự ý bỏ thuốc hoặc sử dụng không đúng liều, không đủ thời gian là rất thường gặp. Những nguyên nhân này có thể liên quan đến tác dụng phụ của thuốc, cũng có thể do giá thành thuốc quá cao so với điều kiện kinh tế. Thất bại điều trị cũng có thể do phác đồ cũ không còn phù hợp do bệnh tiến triển nặng thêm (với người cao tuổi, do tuổi tác ngày một cao nên nhiều bệnh mắc kèm hơn, thí dụ xuất hiện thêm bệnh tiểu đường hoặc xơ vữa động mạch cũng làm cho huyết áp không thể bình ổn với mức liều cũ được nữa...).

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

Kỹ năng truyền đạt thông tin:

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

Để thực hiện mục đích hướng dẫn điều trị tốt, người DSLS phải hướng dẫn 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 họ với các thông tin được truyền đạt; thường thì nên đề nghị bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân (với bệnh nhân nhỏ tuổi hoặc người bị bệnh tâm thần...) nhắc lại.

Ví dụ: Các thông tin liên quan đến giờ uống thuốc, cách thức uống thuốc là những thông tin thường gặp nhất. Với bệnh nhân mắc bệnh mạn tính như bệnh lao, bệnh tăng huyết áp,... thông tin về độ dài liệu trình điều trị mà bệnh nhân phải thực hiện là rất quan trọng. Những thông tin liên quan đến cách thức theo dõi tiến triển của bệnh tại nhà (thí

dự cách kiểm tra huyết áp), chu kì tái khám... là những thông tin phải truyền đạt và phải xác định chắc chắn bệnh nhân đã hiểu và tin tưởng thực hiện.

KẾT LUẬN

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

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

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

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

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

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ:

1. Nếu DSLS giao tiếp tốt với bệnh nhân, những thuận lợi thu được là:
 - a. Có được sự hợp tác từ phía bệnh nhân
 - b. Bệnh nhân sẽ tự giác chấp hành y lệnh
 - c. Có thể giúp bác sĩ tìm ra nguyên nhân thất bại trong điều trị
 - d. **Cả ba ý trên.**
2. Môn dược lâm sàng được khai sinh tại:
 - a. **Mỹ**
 - b. Singapore
 - c. Anh
 - d. Pháp
3. Dược lâm sàng du nhập vào Việt Nam năm:
 - a. **1990**
 - b. 1993
 - c. 1998
 - d. 2000
4. Thông tin cần cho sử dụng thuốc hợp lý là:
 - a. Giờ uống thuốc, cách uống thuốc
 - b. Độ dài của đợt điều trị
 - c. Dấu hiệu của tác dụng phụ
 - d. **Tất cả các ý trên**
5. Với bệnh nhân bị bệnh tâm thần hoặc bệnh nhân nhỏ tuổi, khi truyền đạt thông tin về sử dụng thuốc, **không** được:
 - a. **Truyền đạt trực tiếp cho bệnh nhân**
 - b. Truyền đạt cho người thân của bệnh nhân
 - c. Truyền đạt cho người hộ lý giúp bệnh nhân điều trị
 - d. Cả ba ý trên.

BÀI 2: CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG

MỤC TIÊU

1. Định nghĩa được hai thông số dược động học lâm sàng cơ bản liên quan đến sự hấp thu và bài xuất thuốc trong cơ thể là sinh khả dụng và thời gian bán thải ($T_{1/2}$).
2. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến hai thông số này.
3. Nêu được ý nghĩa của sinh khả dụng và $t_{1/2}$ trong điều trị.

MỞ ĐẦU

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

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

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

Nội dung chương trình này nhằm cung cấp những kiến thức phục vụ cho các thông tin có trong bản hướng dẫn sử dụng thuốc, hướng dẫn cho người bệnh dùng thuốc đúng dựa trên thông tin đã có.

- Các quá trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể được phản ánh thông qua những thông số dược động học liên quan đến mỗi giai đoạn tuần hoàn của thuốc:
- Khả năng thâm nhập của thuốc vào vòng tuần hoàn chung, thể hiện qua thông số sinh khả dụng (SKD, F%).
- Khả năng phân bố của thuốc đến các cơ quan và tổ chức của cơ thể, thể hiện qua thể tích phân bố (Vd).
- Khả năng chuyển hoá và bài xuất thuốc của cơ thể, thể hiện qua hệ số thanh thải (Clearance = Cl) và thời gian bán thải (hay nửa đời thải trừ, $T_{1/2}$).

Sau đây, chúng tôi xin giới thiệu hai thông số sinh khả dụng và $T_{1/2}$ để phục vụ cho phần hướng dẫn sử dụng thuốc.

1. Sinh khả dụng (Bioavailability, ký hiệu: F)

1.1. Định nghĩa

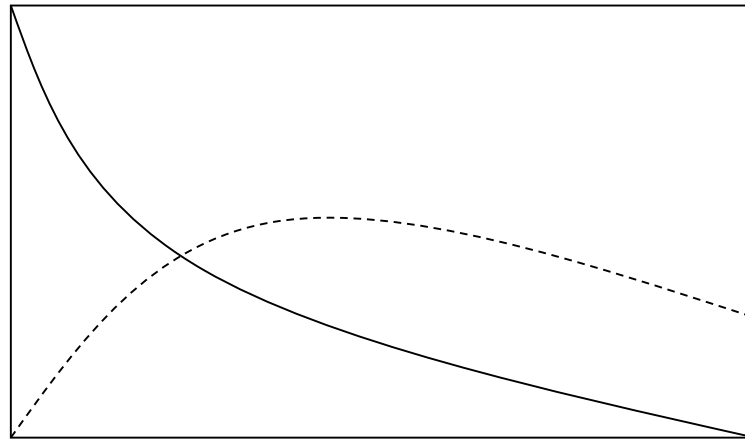
Sinh khả dụng (F) là thông số đánh giá tỷ lệ (%) thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng (D_0) và tốc độ (T_{max}), cường độ (C_{max}) thuốc thâm nhập được vào vòng tuần hoàn.

1.2. Cách tính sinh khả dụng

Để tính SKD, người ta phải sử dụng một đại lượng là AUC, được gọi là diện tích dưới đường cong.

1.2.1. Khái niệm về diện tích dưới đường cong Diện tích dưới đường cong, ký hiệu AUC (Area Under the Curve).

C (mg/l)



T
(mg)

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

Ghi chú:

Thuốc đưa theo đường tĩnh mạch: ———

Thuốc đưa theo đường uống : - - - - -

(2 chế phẩm của cùng 1 hoạt chất)

Diện tích dưới đường cong (của đồ thị biểu diễn sự biến thiên của nồng độ thuốc trong máu theo thời gian) biểu thị tương đương 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^{-1} hoặc àg.h.mL^{-1} .

1.2.2. Sinh khả dụng tuyệt đối

Sinh khả dụng tuyệt đối là tỷ lệ giữa sinh khả dụng của cùng một thuốc đưa qua đường uống so với đưa qua đường tĩnh mạch.

$$F (\%) \text{ tuyệt đối} = (\text{AUC}_{\text{po}} \times D_{\text{IV}}) / (\text{AUC}_{\text{IV}} \times D_{\text{po}}) \times 100$$

Nếu thuốc được đưa qua đường tĩnh mạch (I.V) thì $F = 1$. Còn nếu thuốc đưa ngoài đường tĩnh mạch thì luôn có một 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 .

1.2.3. Sinh khả dụng tương đối

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

$$F \% \text{ tương đối} = F (\%) \text{ của hãng A} / F (\%) \text{ của hãng B}$$

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

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

1.3. Những yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng

1.3.1. Tương tác thuốc

Tương tác của thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn, thuốc với đồ uống có thể làm thay đổi sinh khả dụng của các thuốc dùng theo đường uống nếu dùng đồng thời (xem Bài Tương tác thuốc).

1.3.2. Ảnh hưởng của lứa tuổi

Các lứa tuổi ở hai cực: Trẻ nhỏ và người già, do các đặc điểm biến đổi của dược động học so với người trưởng thành nên cũng có những khác biệt về sinh khả dụng của một số thuốc khi sử dụng cho các đối tượng này (xem Bài 7. Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt).

1.3.3. Ảnh hưởng của chức năng gan

Sự suy giảm chức năng gan làm giảm khả năng chuyển hoá thuốc ở vòng tuần hoàn đầu (1st pass), do đó có thể làm tăng SKD của những thuốc chuyển hoá mạnh qua gan.

1.4. Ý nghĩa

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

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

Trong điều trị, phải lưu ý đến các yếu tố có thể làm thay đổi SKD như được nêu trên.

2. Thời gian bán thải (T_{1/2})

2.1. Khái niệm

Thời gian bán thải (T_{1/2}) là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa.

Để tính t_{1/2} người ta thường dùng công thức sau:

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

K: là hằng số tốc độ thải trừ được tính từ đồ thị bán logarit (Hình 1.2).

Cách tính toán cụ thể sẽ học ở môn học “Dược lâm sàng” của chương trình đại học.

2.2. Những yếu tố ảnh hưởng đến thời gian bán thải

2.2.1. Ảnh hưởng của tương tác thuốc

Tương tác của thuốc, đặc biệt là tương tác ở giai đoạn thải trừ có thể kéo dài hoặc rút ngắn T_{1/2} của những thuốc thải trừ phần lớn ở dạng còn hoạt tính qua thận (xem Bài 3. Tương tác thuốc).

2.2.2. Ảnh hưởng của lứa tuổi

Các lứa tuổi ở hai cực: Trẻ nhỏ và người già, do sự yếu kém hoặc suy giảm chức năng thận cũng làm thay đổi T_{1/2} của những thuốc thải trừ phần lớn ở dạng còn hoạt tính qua thận (xem Bài 7. Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt).

2.2.3. Ảnh hưởng của chức năng thận

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

2.2.4. Ảnh hưởng của chức năng gan

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

2.3. Ý nghĩa của trị số T_{1/2}

+ Quy tắc 5 x T_{1/2}: Sau thời gian này, thuốc sẽ bão hoà 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 x T_{1/2}: Là thời gian cần thiết để thuốc được bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể.

+ Trị số T_{1/2} là một trong những yếu tố quyết định nhịp đưa thuốc. Những thuốc có T_{1/2} dài sẽ được đưa ít lần trong ngày hơn loại có T_{1/2} ngắn.

+ Khi chức năng cơ quan bài xuất thuốc (gan, thận) bị suy giảm thì $T_{1/2}$ bị kéo dài có nghĩa là thuốc bị tích lũy lâu hơn trong cơ thể và nguy cơ ngộ độc lớn hơn.

+ **KẾT LUẬN**

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

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ:

1. Sinh khả dụng của thuốc có giá trị luôn
 - a. **<1**
 - b. >1
 - c. = 1
 - d. <0.5
2. Sinh khả dụng của 2 thuốc có giá trị như thế nào thì được xem là 2 thuốc tương đương sinh học
 - a. 80-120%
 - b. **80-125%**
 - c. 70-120%
 - d. 70-125%
3. Công thức tính Sinh khả dụng tuyệt đối
 - a. **$F = (AUC_{PO} \times DIV) / (AUC_{IV} \times DPO) \times 100$**
 - b. $F = F_{\text{hãng A}} / F_{\text{hãng B}}$
 - c. $F = (AUC_{IV} \times DPO) / (AUC_{PO} \times DIV) \times 100$
 - d. $F = F_{\text{hãng B}} / F_{\text{hãng A}}$
4. Một thuốc có sinh khả dụng đường uống như thế nào sẽ được xem là tương đương với đường tiêm
 - a. >60%
 - b. >70%
 - c. **>80%**
 - d. >90%
5. Nhiệm vụ của dược động học lâm sàng:
 - a. Nghiên cứu mối liên hệ giữa các thông số dược động học.
 - b. **Giám sát điều trị thông qua nồng độ thuốc trong máu.**
 - c. Nghiên cứu số phận của thuốc khi đưa vào cơ thể.
 - d. Cá thể hóa quá trình điều trị ở từng bệnh nhân.

BÀI 3: TƯƠNG TÁC THUỐC

MỤC TIÊU:

1. Trình bày được cơ chế tương tác dược lực học.
2. Trình bày được cơ chế tương tác thuốc ở giai đoạn hấp thu.
3. Nêu được các lợi ích của nước khi uống thuốc. Kể tên 4 loại nước cần tránh khi uống thuốc.
4. Nêu được 4 yếu tố quyết định thời điểm uống thuốc.

MỞ ĐẦU

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

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

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

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

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

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

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

1. TƯƠNG TÁC DƯỢC LỰC HỌC

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

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

Ví dụ:

- Để diệt vi khuẩn gây loét dạ dày – tá tràng *Helicobacter pylori*, việc phối hợp 2 kháng sinh (ví dụ amoxicilin và clarithromycin) với một thuốc giảm tiết acid dịch vị (ví dụ: omeprazol) sẽ đem lại tỉ lệ thành công cao hơn nhiều so với chỉ dùng một kháng sinh hoặc chỉ dùng thuốc giảm tiết đơn độc.
- Để điều trị lao thường phải phối hợp 2, 3, 4 hoặc thậm chí 5 thuốc nhằm tăng cường hiệu quả và giảm khả năng kháng thuốc của vi khuẩn lao.

• Lợi dụng tác dụng đối lập nhằm giải độc thuốc

Ví dụ:

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

- Atropin được dùng giải độc physostigmin do tranh chấp thụ thể M.
- **Phối hợp tác dụng đối kháng làm giảm tác dụng dược lý hoặc tăng độc tính**
Ví dụ:
 - Sử dụng đồng thời cloramphenicol với erythromycin, tạo ra sự cạnh tranh tại thụ thể 50S của ribosom vi khuẩn, hậu quả giảm tác dụng kháng khuẩn của kháng sinh.
 - Dùng furosemid (Lasix) có thể gây giảm K^+ trong máu, làm tăng độc tính của digoxin trên cơ tim.

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

2. TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của thuốc là quá trình hấp thu (A), phân bố (D), chuyển hóa (M), thải trừ (E), nghĩa là số phận của thuốc từ khi vào cơ thể cho đến khi bị loại trừ ra khỏi cơ thể. Các kiểu phối hợp thuốc làm thay đổi quá trình này gọi là các tương tác dược động học. Hậu quả tương tác dược động học thường dẫn đến thay đổi nồng độ thuốc trong máu.

Trong chuyên đề này, chúng tôi xin đề cập đến một số loại tương tác ở giai đoạn hấp thu, liên quan đến chỉ định giờ uống thuốc hợp lý.

• Tương tác do thay đổi pH của dịch vị

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

Những thuốc làm thay đổi pH dịch vị theo kiểu làm tăng pH là các thuốc điều trị loét dạ dày – tá tràng như các antacid (Maalox, Phosphalugel...) hoặc các thuốc giảm tiết HCl (omeprazol...). Khi pH dạ dày tăng, một số thuốc như ketoconazol sẽ hấp thu kém hơn. Thuốc làm pH dịch vị giữ mức độ acid lâu hơn là vitamin C. Khi dịch vị giữ mức độ lâu hơn sẽ ảnh hưởng các thuốc kém bền trong môi trường acid (ampicilin, cephalixin, erythromycin...) làm tăng phân hủy các thuốc này và gây giảm sinh khả dụng.

• Tương tác do tạo phức khó hấp thu

Điều này hay xảy ra khi ta sử dụng các thuốc có chứa các ion kim loại hóa trị cao như Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} ...; phức chất tạo ra giữa ion kim loại với thuốc sẽ không qua được niêm mạc ruột và do đó sự hấp thu bị cản trở. Thuốc hay bị tạo chelat nhất là các kháng sinh nhóm tetracyclin, fluoroquinolon. Tương tác này cũng gặp khi dùng các kháng sinh nêu trên với sữa.

Cholestyramin (một chất làm tủa muối mật dùng để ngăn cản quá hấp thu các chất béo, dùng trong điều trị chứng tăng lipid huyết) cũng có thể tạo phức với một số thuốc và cản trở hấp thu; thí dụ với digoxin.

• Tương tác do cản trở bề mặt hấp thu

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

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

3. TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI ĐỒ UỐNG

Trong mọi trường hợp, nước là đồ uống thích hợp cho mọi loại thuốc vì không xảy ra tương kỵ khi hòa tan thuốc.

• Ưu điểm của việc dùng nước để uống thuốc

- Nước làm thuốc dễ dàng trôi từ thực quản xuống dạ dày, tránh sự đọng viên thuốc hoặc hoạt chất lại thành thực quản và nhờ đó giảm tác dụng gây kích ứng và gây loét của một số thuốc như quinin, erythromycin, doxycyclin, sắt, aspirin... Điều

này đặc biệt quan trọng với người già vì ở đối tượng này lượng dịch tiết ít và thành thực quản khô nên khó dẫn thuốc.

- Nước làm tăng độ tan của thuốc, giúp cho thuốc khuếch tán đến khắp bề mặt ống tiêu hóa và do đó tạo điều kiện cho sự hấp thu tốt hơn. Như vậy, nước có ảnh hưởng lớn tới những thuốc có độ tan thấp như amoxicilin, theophylin, penicilin V dạng acid...
- Lượng nước nhiều sẽ giúp thuốc bài xuất nhanh qua thận và do đó giảm được độc tính của nhiều loại thuốc như cyclophosphamid; hoặc giảm tác dụng phụ do tạo sỏi của các sulfamid. Nói chung, lượng nước cần để uống phải từ 100- 200 ml. Không nên nuốt chửng thuốc không có nước. Ngoại lệ có một số loại thuốc chỉ cần một lượng nước nhỏ chừng 30 – 50 ml để chiêu thuốc. Thí dụ:
 - Thuốc tẩy sán niclosamid → cần tạo nồng độ thuốc đậm đặc quanh thân sán.
 - Kavet hoặc các thuốc dạng gói bột chữa viêm loét dạ dày theo cơ chế giảm toan (antacid) → cần tạo một lượng bột sánh giữ lâu trong dạ dày để tăng tác dụng trung hòa acid.
 - Các loại thuốc ở dạng viên bao tan trong ruột hoặc viên giải phóng chậm chỉ cần uống khoảng 50 ml nước, đủ để đưa viên thuốc xuống ruột. Nếu uống quá nhiều nước thuốc có thể bị chuyển quá nhanh trong lòng ruột và ra ngoài trước khi hấp thu hoàn toàn tại vị trí đã định.

- **Những loại đồ uống nên tránh:**

Các loại nước hoa quả, nước khoáng kiềm hoặc các loại nước ngọt đóng hộp có gas vì các loại nước này có thể làm hỏng thuốc hoặc gây hấp thu thuốc quá nhanh.

- Không dùng sữa để uống thuốc vì bản chất của sữa là caseinat calci. Ion calci có thể tạo phức với nhiều loại thuốc, thí dụ tetracyclin nếu uống cùng với sữa sẽ bị cản trở hấp thu.
- Các lipid trong sữa có thể hòa tan một số thuốc vào trong đó và giữ thuốc lại. Các hợp phân protein trong sữa có thể liên kết với một số thuốc có ái lực cao với protein. Tất cả các quá trình này đều cản trở hấp thu thuốc. Đa phần các kháng sinh thông dụng đều bị sữa làm giảm hấp thu như erythromycin, penicilin V, các tetracyclin...
- Cà phê, chè: tannin trong chè có thể gây tủa nhiều loại thuốc có chứa sắt hoặc alkaloid. Cafein trong cà phê có thể làm tăng độ hòa tan của một số thuốc như ergotamin nhưng lại cản trở hấp thu các loại thuốc liệt thần (neuroleptic).
- Rượu (alcol): nhiều bệnh nhân bị tâm thần do nghiện rượu, do đó khả năng gặp phải trường hợp bệnh nhân vừa uống thuốc vừa uống rượu không phải là hiếm. Cần lưu ý để tránh những tương tác sau:
 - + *Rượu và các thuốc tác dụng lên thần kinh trung ương:*
 - Các benzodiazepin như diazepam khi uống cùng với rượu sẽ gây thay đổi tâm tính rất mạnh ngay ở liều thường dùng. Sự thay đổi này chỉ có thể gặp ở liều rất cao nếu dùng đơn độc không có rượu.
 - Tác dụng kích thích ở liều nhỏ, ức chế ở liều cao ở rượu làm ảnh hưởng nhiều đến tác dụng điều trị của các nhóm thuốc chống trầm cảm, thuốc ngủ, thuốc chống động kinh.
 - + *Rượu và thuốc giảm đau không steroid:* rượu làm tăng tác dụng phụ trên đường tiêu hóa như viêm, loét, chảy máu của các thuốc chống viêm không steroid (aspirin...).
 - + *Rượu uống cùng với paracetamol:* làm tăng nguy cơ viêm gan.

- + *Rượu và thuốc kháng histamin:*
 - Các loại kháng H1 có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, do đó khi uống cùng với rượu sẽ xuất hiện tác dụng ức chế quá mức ngay ở liều thấp.
 - Các loại kháng H2 do tác dụng kìm hãm men ở microsom gan, làm chậm quá trình chuyển hóa rượu và tăng mức alcol trong máu, gây nhức đầu, buồn nôn...
- + *Rượu và thuốc chống tăng huyết áp:*
 - Do tác dụng giãn mạch ngoại vi của rượu, nếu dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp có thể có nguy cơ gây tụt huyết áp đột ngột quá mức cần thiết.
 - Alcol còn là dung môi tốt cho những thuốc có hệ số mỡ/ nước cao (như thuốc chẹn beta), làm cho thuốc hấp thu quá nhanh, gây tác dụng đột ngột do tăng nồng độ thuốc trong máu trên mức điều trị.
- + *Rượu và thuốc chống đái tháo đường:*
 - Tác dụng hiệp đồng lên chuyển hóa hydratcarbon dẫn đến nguy cơ hạ đường huyết đột ngột, gây hôn mê.
 - Một số sulfamid như tolbutamid khi uống cùng với rượu gây phản ứng antabuse (sợ rượu).
- + *Rượu và thuốc kháng khuẩn:* một số chất khi dùng với rượu sẽ gây phản ứng antabuse (sợ rượu) như các cephalosporin, isoniazid, metronidazol...

4. ẢNH HƯỞNG CỦA THỨC ĂN ĐẾN THUỐC

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

– Thức ăn làm thay đổi thời gian rỗng của dạ dày. Nếu uống lúc đói, thuốc chỉ lưu lại dạ dày chừng 10 – 30 phút rồi được tống ngay xuống ruột. Trái lại, nếu uống thuốc sau bữa ăn, thời gian lưu lại dạ dày của thuốc có thể từ 1 – 4 giờ. Điều này ảnh hưởng đến sinh khả dụng của nhiều thuốc.

Ví dụ:

- Các thuốc có độ tan kém (như propoxyphen) sẽ có lợi khi lưu tại dạ dày lâu vì thời gian này giúp thuốc chuyển thành dạng tan tốt hơn trước khi chuyển xuống ruột để hấp thu.
- Trái lại, các thuốc kém bền trong môi trường acid như ampicilin, erythromycin, lincomycin... nếu bị lưu tại dạ dày lâu sẽ tăng khả năng bị phá hủy và do đó giảm sinh khả dụng.
- Với các thuốc được bào chế dưới dạng viên bao tan trong ruột, viên giải phóng chậm thì việc giữ lại dạ dày lâu là hoàn toàn bất lợi vì màng bao viên có thể bị vỡ, gây ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Do đó nên uống các thuốc loại này trước bữa ăn chừng 30 phút đến 1 giờ hoặc 1 – 2 giờ sau khi ăn.
- Thức ăn làm cản trở sự di chuyển của thuốc trong lòng ruột, do đó nếu uống thuốc sau bữa ăn, thuốc sẽ bị khối thức ăn cản trở và di chuyển chậm trong ống tiêu hóa. Lợi dụng: các thuốc giải phóng chậm, thuốc cần tác dụng tại chỗ trong lòng ruột, nếu uống vào thời điểm sau khi ăn chừng 1 – 2 giờ là thích hợp.
- Thức ăn kích thích sự tiết mật, đặc biệt là thức ăn giàu chất béo. Điều này sẽ có lợi cho việc hấp thu các tan nhiều trong mỡ như griseofulvin; vitamin A, D, E, K...
- Thức ăn hoạt hóa hệ thống men vận chuyển các chất qua thành ruột, nhờ vậy mà sự hấp thu các thuốc có bản chất là các hợp phần dinh dưỡng như các vitamin, glucose, acid amin, các muối khoáng... sẽ dễ dàng hơn.

– Ảnh hưởng của hợp phần thức ăn đến sự hấp thu thuốc: bữa ăn giàu chất béo, quá nhiều đường, quá mặn hoặc quá chua đều cản trở sự di chuyển của khối thức ăn từ dạ dày xuống ruột. Điều này sẽ ảnh hưởng không tốt đến các thuốc kém bền trong môi trường acid của dạ dày và làm chậm sự di chuyển của thuốc đến vị trí hấp thu tối ưu là ruột non.

– Ảnh hưởng của thức ăn đến sự hấp thu thuốc còn phụ thuộc nhiều vào dạng bào chế của thuốc: các dạng thuốc rắn, thuốc có độ tan thấp bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhiều hơn các dạng thuốc lỏng, thuốc ở dạng dung dịch, cồn thuốc...

Ví dụ: aspirin dạng viên nén uống sau khi ăn sẽ bị giảm sinh khả dụng 50%, trong khi đó aspirin sủi bọt lại không bị thức ăn cản trở hấp thu.

Ở đây cần phải phân biệt khái niệm: giảm hấp thu và chậm hấp thu.

+ Một số thuốc bị thức ăn làm giảm hấp thu tức là tổng lượng thuốc vào máu nếu uống cùng với bữa ăn sẽ bị giảm so với uống cách xa bữa ăn. Trường hợp này nên uống cách xa bữa ăn (trước 30 phút – 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ).

+ Một thuốc bị thức ăn làm chậm hấp thu có nghĩa là thời gian để thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu nếu uống sau khi ăn sẽ dài hơn nếu uống xa bữa ăn (lúc đói), nhưng tổng lượng thuốc vào máu có thể không bị ảnh hưởng. Ví dụ: các sulfamid kháng khuẩn, amoxicilin, digoxin... trường hợp này có thể uống thuốc sau khi ăn để tránh tác dụng phụ do kích ứng đường tiêu hóa (nếu có).

+ Những thuốc không bị thức ăn làm ảnh hưởng đến hấp thu có thể uống lúc nào tùy ý nhưng uống vào bữa ăn vẫn tốt hơn vì sẽ giảm được tác dụng phụ do kích ứng đường tiêu hóa. Trường hợp này thường xảy ra với thuốc có độ tan kém; lúc này lượng chất lỏng dùng kèm có ảnh hưởng nhiều đến sự hấp thu thuốc; lượng nước càng nhiều thuốc hấp thu càng tốt.

+ Những thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu nên uống trong hoặc ngay sau khi ăn để tăng sinh khả dụng.

5. HƯỚNG DẪN THỜI GIAN UỐNG THUỐC HỢP LÝ

5.1. Những yếu tố quyết định thời điểm uống thuốc

• Mục đích dùng thuốc

Ví dụ:

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

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

Ví dụ: Các thuốc loại corticoid nên uống vào buổi sáng mỗi 6 – 8 giờ, vì đây là thời điểm nồng độ hydrocortisol trong máu đạt cao nhất trong ngày. Uống lúc này sẽ không phá vỡ nhịp sinh lý hoạt động của tuyến thượng thận và ít gây hiện tượng ức chế trục dưới đồi – yên – thượng thận.

• Tương tác của thuốc - thức ăn

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

• Tương tác giữa các thuốc với nhau

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

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

5.2. Lựa chọn thời điểm để uống thuốc

• Uống vào bữa ăn

Những thuốc kích ứng mạnh đường tiêu hóa như doxycyclin, kháng sinh nhóm quinolon, muối kali... Những thuốc này uống vào lúc ăn vì thức ăn không làm giảm hấp thu thuốc. Nếu thuốc kích ứng đường tiêu hóa mạnh nhưng lại bị thức ăn làm giảm hấp thu thì có thể uống vào bữa ăn với điều kiện chuyển thuốc thành dạng lỏng (nhai và uống nhiều nước) hoặc chọn dạng bào chế thích hợp, thí dụ trường hợp aspirin.

Những thuốc hấp thu quá nhanh lúc đói, dẫn đến việc tăng tác dụng phụ do sự tăng nồng độ đột ngột trong máu như levodopa, diazepam...

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

• Uống cách xa bữa ăn

Tức là khoảng 1 giờ trước khi ăn hoặc 1 – 2 giờ sau bữa ăn

Thuộc nhóm này gồm có:

Các thuốc bị giảm hấp thu do thức ăn, thí dụ lincomycin.

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

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

• Thuốc có thể uống vào thời điểm tùy ý

Thuộc nhóm này là các thuốc không bị giảm hấp thu do thức ăn hoặc có thể bị thức ăn làm chậm hấp thu. Với những thuốc này ta có thể cho uống vào bữa ăn nếu thuốc kích ứng mạnh đường tiêu hóa hoặc khi muốn sử dụng thức ăn để giữ cho nồng độ thuốc trong máu ổn định.

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

Bảng 3.1. Hướng dẫn thời gian uống thuốc

Tên quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
	Xa bữa ăn	Lúc ăn	Tùy ý			
Amoxicilin	x				+	
Ampicilin	X				+	
Oxacilin	X					
Penicilin V-K	X				+	
Pivmecilinam			x	Sữa, alcol		
Amoxicilin A. Clavulanic			x	Sữa		
Cefalor	x					
Cefalexin	x			Sữa, alcol		
Cefadroxil		x				
Cefradin	x			Alcol		
Tất cả tetracyclin thể hệ 1	X			Sữa		Khoảng cách 2 – 3 giờ giữa thuốc và thức ăn có sữa