

UBND TỈNH CÀ MAU
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ



GIÁO TRÌNH
MÔN HỌC: DƯỢC LÂM SÀNG
NGÀNH: DƯỢC
TRÌNH ĐỘ: CAO ĐẲNG

*Ban hành kèm theo Quyết định số: 19/QĐ-CDYT ngày 25 tháng 01 năm 2022
của Hiệu trưởng Trường Cao đẳng Y tế Cà Mau*

Cà Mau, năm 2022
(Lưu hành nội bộ)

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

Dược lâm sàng (Clinical Pharmacy) là môn học khoa học về sức khỏe và hướng người dược sĩ thực hiện vai trò tư vấn về thuốc cho thầy thuốc, giúp tối ưu hóa phác đồ điều trị; đồng thời thực hiện vai trò cung cấp thông tin, tư vấn, hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả cho cán bộ y tế và cho người bệnh.

Dược lâm sàng từ lâu đã là một ngành phát triển tại các quốc gia tiên tiến như Hoa Kỳ, Pháp, Australia, Singapore... Trong đó, người dược sĩ tư vấn về thuốc cho bác sĩ, điều dưỡng.. giúp tối ưu hóa phác đồ điều trị; đồng thời giúp tư vấn cho người bệnh sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và hiệu quả. Trong những năm qua, vai trò của dược lâm sàng ngày càng được nâng cao nhằm thúc đẩy việc sử dụng thuốc hợp lý, nâng cao chất lượng điều trị, giảm chi phí y tế, giảm chi phí cho người bệnh góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống.

Hiện nay, nhiều quốc gia trên thế giới như Hoa Kỳ, Australia, Nhật Bản... đã đạt được những bước phát triển đáng kể cho phân ngành thực hành dược lâm sàng.

Tại Việt Nam, dược lâm sàng cũng đã được quan tâm từ những năm 90 của thế kỷ XX khi phân môn này được đưa vào trong chương trình giảng dạy tại một số trường đại học y dược. Đến nay Dược lâm sàng đã được đưa giảng dạy ở tất cả các trường Đại học, Cao đẳng Y – Dược

Nội dung của giáo trình bao gồm các chương sau:

- Chương 1. Các thông số dược động học ứng dụng trong dược lâm sàng
- Chương 2. Phản ứng có hại của thuốc
- Chương 3. Tương tác, tương kỵ và tương hợp thuốc
- Chương 4. Xét nghiệm ứng dụng trong dược lâm sàng
- Chương 5. Chăm sóc dược
- Chương 6. Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt
- Chương 7. Thông tin thuốc trong bệnh viện
- Chương 8. Sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp
- Chương 9. Sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường
- Chương 10. Sử dụng thuốc điều trị loét dạ dày - tá tràng
- Chương 11. Sử dụng thuốc chữa bệnh gout
- Chương 12. Sử dụng thuốc chống viêm không steroid
- Chương 13. Sử dụng glucocorticoid
- Chương 14. Sử dụng kháng sinh hợp lý
- Chương 15. Sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid

Trong quá trình biên soạn, chúng tôi đã tham khảo và trích dẫn từ nhiều tài liệu được liệt kê tại mục Danh mục tài liệu tham khảo. Chúng tôi chân thành cảm ơn các tác giả của các tài liệu mà chúng tôi đã tham khảo.

Bên cạnh đó, giáo trình cũng không thể tránh khỏi những sai sót nhất định. Nhóm tác giả rất mong nhận được những ý kiến đóng góp, phản hồi từ quý đồng nghiệp, của người học và bạn đọc.

Trân trọng cảm ơn./.

Cà Mau, ngày 10 tháng 02 năm 2022

Tham gia biên soạn

Nguyễn Ngọc An

Phạm Thị Xuân Trúc

Tailieu.vn

MỤC LỤC

GIÁO TRÌNH MÔN HỌC

1. Tên môn học: DƯỢC LÂM SÀNG

2. Mã môn học: MH49

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

3.1. Vị trí: Dược lâm sàng là một môn khoa học thuộc khối kiến thức cơ bản chuyên ngành, môn học này được bố trí giảng dạy sau môn Vi sinh – ký sinh trùng, Hóa dược, Dược lý, Sinh lý - Sinh lý bệnh,.

3.2. Tính chất: Dược lâm sàng là môn học tự chọn thuộc khối chuyên ngành nghề hướng đến tư vấn sử dụng thuốc kháng sinh an toàn, hợp lý; Là môn khoa học nghiên cứu về thuốc dựa trên các đặc điểm của từng đối tượng bệnh cụ thể, từ đó đưa ra các biện pháp can thiệp về thuốc phù hợp với đối tượng đó

3.3. Ý nghĩa và vai trò của môn học:

Công tác Dược lâm sàng ngày càng được chú trọng và quan tâm của các Bệnh viện, đặc biệt Bộ Y tế đã ban hành nhiều hướng dẫn về công tác Dược lâm sàng Bệnh viện. Các Bệnh viện, các phòng khám có giường bệnh đều có nhu cầu tuyển dụng và thành lập tổ Dược lâm sàng. Chính vì thế Môn học sẽ trang bị cho học viên những kiến thức, kỹ năng cơ bản nhằm đáp ứng nhu cầu hướng đến tư vấn sử dụng thuốc kháng sinh an toàn, hợp lý;

4. Mục tiêu môn học:

4.1. Kiến thức: (A)

4.1.1. Cung cấp những kiến thức giúp người học có khả năng phân tích, đánh giá được việc sử dụng thuốc kháng sinh an toàn, hợp lý

- 4.1.2. Ý nghĩa của các yếu tố tác động đến các thông số dược động của kháng sinh
- 4.1.3. Biết cơ chế của tương tác thuốc và biện pháp can thiệp dựa trên dược động học, dược lực học của kháng sinh.
- 4.1.4. Biết ttra cứu, hiệu chỉnh liều kháng sinh cho một số trường hợp bệnh cụ thể

4.2. Kỹ năng: (B)

- 4.2.1. Vận dụng những kiến thức về dược động học, dược lực học để giải thích, tính toán, lựa chọn, điều chỉnh liều lượng kháng sinh
- 4.2.2. Vận dụng những kiến thức về tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ của thuốc để tư vấn sử dụng kháng sinh an toàn, hợp lý
- 4.2.3. Vận dụng kiến thức để có thể tư vấn lựa chọn, thay thế thuốc kháng sinh hợp lý

4.3. Về năng lực tự chủ và trách nhiệm: (C)

- 4.3.1. Nhận thức được tầm quan trọng của kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn.
- 4.3.2. Luôn có tinh thần ý thức trách nhiệm cao việc sử dụng thuốc kháng sinh hợp lý, hạn chế đề kháng kháng sinh trong thực hành nghề nghiệp.
- 4.3.3. Rèn luyện tác phong thận trọng, tỉ mỉ, chính xác khi lựa chọn thuốc kháng sinh, tư vấn sử dụng thuốc kháng sinh

5. Nội dung chương trình môn học:

Số TT	Tên chương, mục	Thời gian (giờ)			
			Tổng số	Lý thuyết	Thực hành
1	Chương 1. Các thông số dược động học ứng dụng trong dược lâm sàng		4	2	2
2	Chương 2. Phản ứng có hại của thuốc		4	4	0
3	Chương 3. Tương tác, tương kỵ và tương hợp thuốc		4	2	2
4	Chương 4. Xét nghiệm ứng dụng trong dược lâm sàng		4	2	2
5	Chương 5. Chăm sóc dược		4	4	0
6	Chương 6. Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt		4	4	0
7	Chương 7. Thông tin thuốc trong bệnh viện		4	2	2
8	Chương 8. Sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp		6	4	2
9	Chương 9. Sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường		4	2	2
10	Chương 10. Sử dụng thuốc điều trị loét dạ dày - tá tràng		4	4	0
11	Chương 11. Sử dụng thuốc chữa bệnh gout		2	2	0
12	Chương 12. Sử dụng thuốc chống viêm không steroid		2	2	0
13	Chương 13. Sử dụng glucocorticoid		4	3	1
14	Chương 14. Sử dụng kháng sinh hợp lý		6	4	2
15	Chương 15. Sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid		4	4	0
	Tổng số		60	45	15

6. Điều kiện thực hiện môn học:

- 6.1. Phòng học Lý thuyết/Thực hành: Đáp ứng phòng học chuẩn
- 6.2. Trang thiết bị dạy học: Projektor, máy vi tính, bảng, phấn
- 6.3. Học liệu, dụng cụ, mô hình, phương tiện: Giáo trình, mô hình học tập,...

6.4. Các điều kiện khác: Người học tìm hiểu thực tế, quy định về nội quy, quy định của phòng thực hành, chuẩn bị đầy đủ dụng cụ học tập, giày dép, áo blouse...

7. Nội dung và phương pháp đánh giá:

7.1. Nội dung:

- Kiến thức: Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức
- Kỹ năng: Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.
- Năng lực tự chủ và trách nhiệm: Trong quá trình học tập, người học cần:
 - + Nghiên cứu bài trước khi đến lớp.
 - + Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.
 - + Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.
 - + Nghiêm túc trong quá trình học tập.

7.2. Phương pháp:

Người học được đánh giá tích lũy môn học như sau:

7.2.1. Cách đánh giá

- Áp dụng quy chế đào tạo Cao đẳng hệ chính quy ban hành kèm theo Thông tư số 09/2017/TT-LĐTBXH, ngày 13/3/2017 của Bộ trưởng Bộ Lao động – Thương binh và Xã hội.

- Hướng dẫn thực hiện quy chế đào tạo áp dụng tại Trường Cao đẳng Y tế Cà Mau như sau:

Điểm đánh giá	Trọng số
+ Điểm kiểm tra thường xuyên (Hệ số 1)	40%
+ Điểm kiểm tra định kỳ (Hệ số 2)	
+ Điểm thi kết thúc môn học	60%

7.2.2. Phương pháp đánh giá

Phương pháp đánh giá	Phương pháp tổ chức	Hình thức kiểm tra	Chuẩn đầu ra đánh giá	Số cột	Thời điểm kiểm tra
Thường xuyên	Viết/ Thuyết trình	Tự luận/ Trắc nghiệm/ Báo cáo	4., B1, B2, B3, C1, C2	1	Sau 34 giờ.
Định kỳ	Viết/ Thuyết trình	Tự luận/ Trắc nghiệm/ Báo cáo	A4, B4, C3	2	Sau 60 giờ
Kết thúc môn	Viết/ trắc	Tự luận và	A1, A2, A3, A4, A5,	01	Sau 60 giờ

học	nghiệm	trắc nghiệm	B1, B2, B3, B4, B5, C1, C2, C3,		
-----	--------	-------------	------------------------------------	--	--

7.2.3. Cách tính điểm

- Điểm đánh giá thành phần và điểm thi kết thúc môn học được chấm theo thang điểm 10 (từ 0 đến 10), làm tròn đến một chữ số thập phân.

- Điểm môn học là tổng điểm của tất cả điểm đánh giá thành phần của môn học nhân với trọng số tương ứng. Điểm môn học theo thang điểm 10 làm tròn đến một chữ số thập phân, sau đó được quy đổi sang điểm chữ và điểm số theo thang điểm 4 theo quy định của Bộ Lao động Thương binh và Xã hội về đào tạo theo tín chỉ.

8. Hướng dẫn thực hiện môn học

8.1. Phạm vi, đối tượng áp dụng: Đối tượng Dược sỹ Trung học

8.2. Phương pháp giảng dạy, học tập môn học

8.2.1. Đối với người dạy

* **Lý thuyết:** Áp dụng phương pháp dạy học tích cực bao gồm: thuyết trình ngắn, nêu vấn đề, hướng dẫn đọc tài liệu, bài tập tình huống, câu hỏi thảo luận....

* **Bài tập:** Phân chia nhóm nhỏ thực hiện bài tập theo nội dung đề ra.

* **Thảo luận:** Phân chia nhóm nhỏ thảo luận theo nội dung đề ra.

* **Hướng dẫn tự học theo nhóm:** Nhóm trưởng phân công các thành viên trong nhóm tìm hiểu, nghiên cứu theo yêu cầu nội dung trong bài học, cả nhóm thảo luận, trình bày nội dung, ghi chép và viết báo cáo nhóm.

8.2.2. Đối với người học: Người học phải thực hiện các nhiệm vụ như sau:

- Nghiên cứu kỹ bài học tại nhà trước khi đến lớp. Các tài liệu tham khảo sẽ được cung cấp nguồn trước khi người học vào học môn học này (trang web, thư viện, tài liệu...)

- Tham dự tối thiểu 70% các buổi giảng lý thuyết. Nếu người học vắng >30% số tiết lý thuyết phải học lại môn học mới được tham dự kì thi lần sau.

- Tự học và thảo luận nhóm: là một phương pháp học tập kết hợp giữa làm việc theo nhóm và làm việc cá nhân. Một nhóm gồm 8-10 người học sẽ được cung cấp chủ đề thảo luận trước khi học lý thuyết, thực hành. Mỗi người học sẽ chịu trách nhiệm về 1 hoặc một số nội dung trong chủ đề mà nhóm đã phân công để phát triển và hoàn thiện tốt nhất toàn bộ chủ đề thảo luận của nhóm.

- Tham dự đủ các bài kiểm tra thường xuyên, định kỳ.

- Tham dự thi kết thúc môn học.

- Chủ động tổ chức thực hiện giờ tự học.

9. Tài liệu tham khảo:

1. Thông tư số 03/2017/TT-BLĐTBXH ngày 01 tháng 03 năm 2017 của Bộ Lao động - Thương binh và Xã hội Quy định về quy trình xây dựng, thẩm định và ban hành chương trình; tổ chức biên soạn, lựa chọn, thẩm định giáo trình đào tạo trình độ trung cấp, trình độ cao đẳng.

2. Quyết định số 25/QĐ-CĐYT ngày 14 tháng 02 năm 2022 của Hiệu trưởng Trường Cao đẳng Y tế Cà Mau về việc ban hành Quy định các biểu mẫu trong đào tạo trình độ cao đẳng.
3. Bộ Y tế, (2002), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
4. Bộ môn Dược lâm sàng - Đại học Dược khoa Hà Nội, (2001), *Dược lý lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học
5. Martindale Editorial Staff, (2002), *Martindale 33ed*, Pharmaceutial Press
6. McGrawHill, (2001), *Basic and clinical pharmacology*
7. Phần mềm Mims Interactive
8. Phần mềm tương tác thuốc tiếng Việt
9. Medscape.com
10. Drugs.com
11. [AAOHNS \(2011\), Clinical Practice Guideline : Tonsillectomy in Children](#)
12. [Christof S. \(2007\), Drug during pregnancy and lactation](#)
13. [Huerta C. \(2005\), Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population.](#)
14. [Katherine Gooch\(2006\), NSAID Use and Progression of Chronic Kidney Disease](#)
15. [Uptodate \(2015\), Evaluation and management of pain in children](#)
16. [WHO\(2002\), Recommendations for Drugs in the BREASTFEEDING AND MATERNAL MEDICATION](#)
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1); DOI 10.2337/dc17-S001.
18. Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Típ 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. Endocrine Practice 2017; 23 (No.2).
19. Atlas IDF 2015
20. Current Medical Diagnosis and Treatment 2017. Lange edition.
21. Amir Qaseem et al. Oral Pharmacologic treatment of Típ 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physician. Annals of Internal Medicine January 2017: DOI: 10.7326/M16-1860
22. Guidelines điều trị ĐTĐ của Anh quốc, Canada, các nước khô ASEAN, Ấn độ.
23. 20th WHO Model List of Essential Medicines (March 2017).
24. EMA, Guideline on Potency Labelling for Insulin Analogue containing products with particular reference to the use of “international units” or “units”

CHƯƠNG 1. CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ỨNG DỤNG TRONG DƯỢC LÂM SÀNG

❖ GIỚI THIỆU CHƯƠNG 1

Chương 1 là chương trình bày các quá trình dược động học; ý nghĩa của sự hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc; ứng dụng các thông số này vào việc tính toán hiệu chỉnh liều dùng, thời gian dùng liều tiếp theo cũng như thời gian dùng thuốc

❖ MỤC TIÊU CHƯƠNG 1

Sau khi học xong chương này, người học có khả năng:

➤ Về kiến thức:

- Trình bày và giải thích được các quá trình dược động học: hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc;
- Trình bày được ứng dụng các thông số dược động học vào việc tính toán hiệu chỉnh liều dùng, khoảng thời gian dùng liều tiếp tiếp theo
- Trình bày được ý nghĩa của sự hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc

➤ Về kỹ năng:

- Vận dụng được các thông số dược động học vào việc lựa chọn thuốc thích hợp; tính toán hiệu chỉnh liều dùng, thời gian dùng liều tiếp theo cũng như thời gian dùng thuốc
- Vận dụng công thức có liên quan tính toán hiệu chỉnh liều dùng, khoảng thời gian dùng liều tiếp theo

➤ Về năng lực tự chủ và trách nhiệm:

- Ý thức được tầm quan trọng và ý nghĩa thực tiễn của việc dựa vào các thông số dược động học vào việc lựa chọn thuốc thích hợp
- Cân nhắc khi đưa ra quyết định sử dụng thuốc.

❖ PHƯƠNG PHÁP GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP CHƯƠNG 1

- *Đối với người dạy: sử dụng phương pháp giảng dạy tích cực (diễn giảng, vấn đáp, dạy học theo vấn đề); yêu cầu người học thực hiện câu hỏi thảo luận và bài tập chương 1 (cá nhân hoặc nhóm).*
- *Đối với người học: chủ động đọc trước giáo trình (chương 1) trước buổi học; hoàn thành đầy đủ câu hỏi thảo luận và bài tập tình huống chương 1 theo cá nhân hoặc nhóm và nộp lại cho người dạy đúng thời gian quy định.*

❖ **ĐIỀU KIỆN THỰC HIỆN CHƯƠNG 1**

- **Phòng học chuyên môn hóa/nhà xưởng:** Không
- **Trang thiết bị máy móc:** Máy chiếu và các thiết bị dạy học khác
- **Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu:** Chương trình môn học, giáo trình, tài liệu tham khảo, giáo án, phim ảnh, và các tài liệu liên quan.
- **Các điều kiện khác:** Không có

❖ **KIỂM TRA VÀ ĐÁNH GIÁ CHƯƠNG 1**

- **Nội dung:**
 - ✓ *Kiến thức: Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức*
 - ✓ *Kỹ năng: Đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kỹ năng.*
 - ✓ *Năng lực tự chủ và trách nhiệm: Trong quá trình học tập, người học cần:*
 - + *Nghiên cứu bài trước khi đến lớp*
 - + *Chuẩn bị đầy đủ tài liệu học tập.*
 - + *Tham gia đầy đủ thời lượng môn học.*
 - + *Nghiêm túc trong quá trình học tập.*
- **Phương pháp:**
 - ✓ **Điểm kiểm tra thường xuyên:** *điểm kiểm tra (hình thức: hỏi miệng; viết)*
 - ✓ **Kiểm tra định kỳ lý thuyết:** *không có (hình thức: trắc nghiệm)*

❖ NỘI DUNG CHƯƠNG 1

1. TẦM QUAN TRỌNG CỦA DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA THUỐC

1.1. Khái niệm

Lĩnh vực dược lý bao gồm dược lực học và dược động học.

Dược lực học là quá trình tác dụng của thuốc lên cơ thể. Miêu tả hiệu quả tác dụng của thuốc cũng như tác dụng phụ, cách tác động, tại hệ cơ quan nào, mô nào, trên thụ thể nào, với nồng độ nào... Tác dụng của một thuốc có thể bị thay đổi bởi các thuốc khác dùng đồng thời hoặc do tình trạng bệnh lý gây ra. Các hiện tượng hiệp đồng, cộng lực, đối kháng tác dụng và các hiện tượng khác liên quan đến tác dụng của thuốc đều được dược lực học miêu tả.

Dược động học là môn học nghiên cứu tác động của cơ thể lên thuốc thông qua bốn quá trình: hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc trong cơ thể

1.2. Tầm quan trọng của dược động học của thuốc

Để đạt được và duy trì nồng độ thuốc trong huyết tương nhằm đạt được tác dụng dược lý của thuốc, các kiến thức về dược động học của thuốc sẽ giúp tính toán hợp lý:

- Liều thuốc đưa vào sử dụng
- Tần suất đưa thuốc
- Thời gian điều trị
- Đường dùng

Kiến thức về dược động học hướng dẫn việc lựa chọn thuốc cho bệnh nhân dựa trên tình trạng bệnh lý của bệnh nhân (ví dụ như tuổi, chức năng thận...) và hướng dẫn sử dụng thuốc một cách tối ưu (ví dụ sử dụng thuốc khi dạ dày rỗng...).

2. NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG HUYẾT TƯƠNG

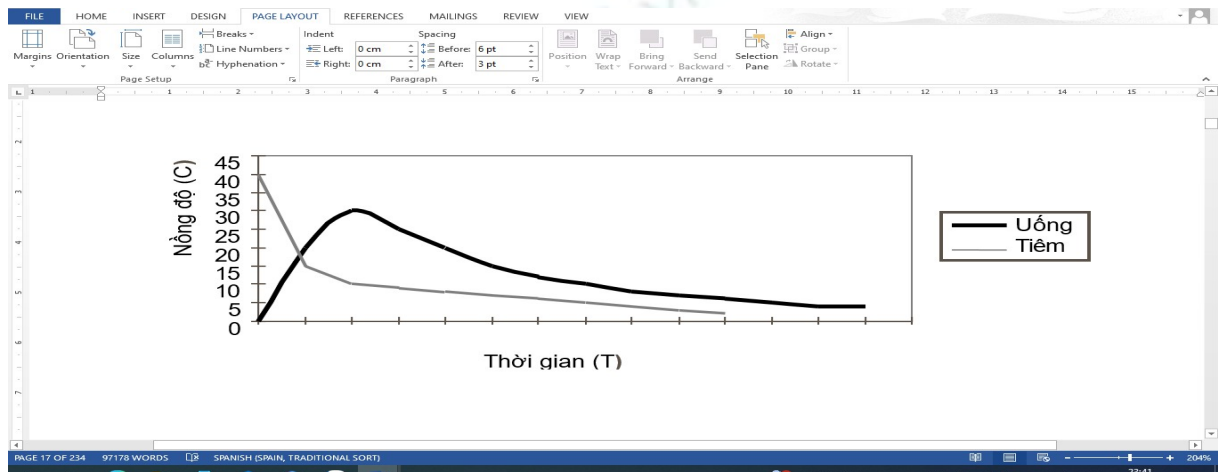
2.1. Ý nghĩa của nồng độ thuốc trong huyết tương

Nồng độ thuốc trong huyết tương phản ánh lượng thuốc tồn tại trong huyết tương tại một thời điểm nhất định. Nồng độ thuốc trong huyết tương có thể đo được bằng các phương pháp thích hợp.

Việc xác định nồng độ thuốc có tác dụng tại mô không phải dễ dàng, (ví dụ nồng độ thuốc tại mô phổi trong điều trị viêm phổi), với các thuốc yêu cầu phải đạt được nồng độ cao tại cơ quan đích khi dùng thuốc đúng liều nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ giúp chúng ta trong điều trị. Ví dụ dùng kháng sinh cần đủ liều để đạt nồng độ thuốc trong huyết tương đạt nồng độ ức chế tối thiểu (MIC là nồng độ tối thiểu có hiệu lực điều trị).

2.2. Nồng độ thuốc trong huyết tương/ diện tích dưới đường cong

Nồng độ thuốc trong huyết tương/ diện tích dưới đường cong (Cp/ AUC) mô tả nồng độ thuốc trong huyết tương của bệnh nhân tại nhiều thời điểm sau khi sử dụng thuốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương/ diện tích dưới đường cong đối với thuốc dùng đường uống liều duy nhất mô tả đường cong đi lên (theo lượng thuốc được hấp thu) và đạt đến nồng độ đỉnh (nồng độ tối đa), sau đó đường cong đi xuống (biểu hiện thuốc đang được thải trừ).



AUC, Cmax và Tmax là các thông số dùng để đánh giá hiệu quả của thuốc. Hiệu quả của thuốc phụ thuộc vào đặc tính dược động học và dược lý của mỗi nhóm thuốc.

Ví dụ hiệu quả của thuốc nhóm aminoglycosid (amikacin, gentamicin, kanamycin) phụ thuộc vào Cmax; trong khi hiệu quả của thuốc nhóm beta-lactam (ampicilin, amoxicilin, cephalexin...) lại phụ thuộc vào thời gian nồng độ thuốc trong huyết tương cao trên MIC. Do vậy, tổng liều trong ngày của thuốc nhóm aminoglycosid nên dùng 1 lần là tốt nhất (trừ phụ nữ có thai và điều trị viêm màng trong tim) nhằm đạt được nồng độ thuốc cao hơn trong máu thay cho việc dùng 2 đến 3 lần/ngày. Tổng liều trong ngày của thuốc nhóm beta-lactam dùng cho người lớn nên chia làm 4 lần để tăng tối đa thời gian vi khuẩn tiếp xúc với kháng sinh.

2.3. Yếu tố quyết định đến diễn biến của đường cong nồng độ thuốc

Các yếu tố ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination - hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ) quyết định đến diễn biến của đường cong nồng độ thuốc. Các yếu tố ADME thay đổi có thể ảnh hưởng tới nồng độ thuốc trong huyết tương. Ví dụ đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ tăng nếu:

- Hấp thu mạnh
- Phân bố thấp
- Chuyển hoá ít
- Thải trừ chậm

Tính trung bình, các yếu tố ADME sẽ khác nhau như trên các bệnh nhân có bệnh lý về thận, khả năng thải trừ aminoglycosid (như amikacin, gentamicin...) sẽ thấp và nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao dẫn đến nguy cơ gây độc. Cần hiệu chỉnh liều thuốc nhóm aminoglycosid cho người bệnh này để ngăn ngừa nguy cơ gây độc cho tai và thận.

2.4. Xác định nồng độ thuốc trong huyết tương trên một bệnh nhân cụ thể

Nồng độ thuốc trong huyết tương có thể được xác định bằng các phương pháp sinh hoá, tuy nhiên điều này còn chưa thể thực hiện được trong rất nhiều các cơ sở Y tế. Hơn nữa, mỗi lần đo nồng độ chỉ cho ta một điểm của cả đường cong như vậy sẽ rất khó suy đoán nếu không có kinh nghiệm và được đào tạo chuyên sâu.

Trong thực tế, nên tìm hiểu các biểu hiện lâm sàng về các tác dụng có lợi hay tác dụng độc của thuốc bằng cách quan sát kỹ khi theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng.

3. CỬA SỔ ĐIỀU TRỊ

3.1. Khái niệm

Cửa sổ điều trị là khoảng cách giữa hai đường thẳng song song được vẽ biểu thị cho ngưỡng điều trị (nồng độ tối thiểu có tác dụng, với kháng sinh nó tương ứng với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) và nồng độ tối thiểu gây độc (nồng độ thuốc tối đa mà cơ thể có thể dung nạp được trước khi xuất hiện tác dụng phụ gây độc của thuốc).

Chú ý: Có một số tài liệu dịch “therapeutic window” hoặc “therapeutic rate” sang tiếng Việt là *cửa sổ điều trị, hoặc phạm vi điều trị, hoặc khoảng cách điều trị, hoặc khoảng giới hạn sử dụng.*

Từ nồng độ thuốc trong huyết tương C_p / thời gian dưới đường cong và cửa sổ điều trị, chúng ta có thể suy ra các thông số khác, ví dụ như thời điểm bắt đầu có tác dụng, thời gian đạt được tác dụng tối đa và thời gian kéo dài tác dụng của thuốc.

Tailieu.vn

3.2. Ý nghĩa của cửa sổ điều trị

Trong điều trị bằng thuốc, chúng ta cần đưa thuốc sao cho nồng độ thuốc trong huyết tương nằm trong khoảng cửa sổ điều trị. Có nghĩa rằng chúng ta dùng thuốc với liều có thể đạt được nồng độ có hiệu quả điều trị nhưng phải tránh gây ra các tác dụng không mong muốn và độc tính.

3.3. Ý nghĩa lâm sàng của vị trí và chiều rộng của cửa sổ điều trị

Vị trí và chiều rộng của cửa sổ điều trị được xác định bằng các yếu tố dược lực học. Trong trường hợp bệnh nhân kháng trị hay có các tương tác đối kháng với các thuốc khác, vị trí của cửa sổ điều trị có thể có chiều hướng nâng lên. Cần phải có nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn để có thể đạt được hiệu quả điều trị.

Trong trường hợp quá nhạy cảm hay tác dụng hiệp đồng với thuốc khác, cửa sổ điều trị sẽ thấp xuống. Chỉ cần nồng độ thuốc thấp hơn vẫn có thể có tác dụng.

Độ rộng của cửa sổ điều trị cũng rất khác nhau. Trong trường hợp thuốc có độ an toàn thấp, độ rộng của cửa sổ sẽ hẹp lại. Ví dụ cửa sổ điều trị của theophylin ở trẻ em hẹp hơn người lớn.

Các thuốc khác nhau có cửa sổ điều trị khác nhau. Một số thuốc có cửa sổ điều trị hẹp có nghĩa rằng liều có tác dụng và liều gây độc gần nhau.

Ví dụ về các thuốc có cửa sổ điều trị hẹp như thuốc chống ung thư, amonoglycosid, theophylin. Chúng ta phải rất thận trọng nên dùng liều điều trị hiệu quả và theo dõi độc tính khi sử dụng các loại thuốc kể trên. Các thuốc khác (như penicilin G) có cửa sổ điều trị rộng hơn.

4. CÁC QUÁ TRÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các quá trình dược động học quyết định đến sự thoái giáng của thuốc trong cơ thể bao gồm: Hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ

Sự thoái giáng của các thuốc trong cơ thể phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Các yếu tố của thuốc:
 - + Tính ái mỡ/ tính ái nước của thuốc;
 - + Kích thước phân tử;
 - + Liên kết protein.
- Yếu tố bệnh nhân:
 - + Tuổi, giới;
 - + Trọng lượng, diện tích da;
 - + Khối lượng mỡ;
 - + Lượng nước trong cơ thể;
 - + Chức năng thận;
 - + Chức năng gan;
 - + Bệnh tật;
 - + Phụ nữ mang thai.
 - + Gene di truyền.
- Các yếu tố khác:
 - + Thuốc khác;
 - + Các thức ăn, thuốc, sữa, nước, nước nho...

4.1. Hấp thu

Thuốc có thể được hấp thu trực tiếp vào máu khi dùng đường tiêm, hấp thu qua đường tiêu hoá khi dùng đường uống hay đường đặt trực tràng cũng như có thể hấp thu qua các đường khác.

Các đường dùng thuốc:

- Đường tiêu hoá: Uống, đặt trực tràng.
- Ngoài đường tiêu hoá: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch.

- Dùng ngoài: Bôi ngoài da.

- Đường hít, khí dung.

- Các đường khác: Mắt, tai, mũi, dưới lưỡi, âm đạo, đường niệu, trong da, dưới da, trong tim, trong màng bụng, trong khớp, trong tuỷ, trong màng cứng...

Các ưu điểm khi dùng thuốc đường uống

Dùng thuốc đường uống là an toàn và có tỷ lệ hiệu quả - chi phí cao nhất. Đường uống hạn chế được nguy cơ nhiễm khuẩn và choáng phản vệ (phản ứng phản vệ) so với dùng đường tiêm. Nên lựa chọn đường uống khi có thể.

Trong trường hợp cấp cứu hay bệnh nhân hôn mê không thể dùng đường uống thì mới dùng đường tiêm và các đường khác.

Không phải tất cả các thuốc đều được hấp thu qua đường tiêu hoá, ví dụ aminoglycosid không hấp thu qua đường tiêu hoá.

Biện pháp cải thiện hấp thu thuốc qua đường uống

Một vài điểm cần nhớ để đảm bảo thuốc được hấp thu tối ưu (đồng nghĩa với nồng độ thuốc trong máu đạt được là tối ưu):

- Dùng một số thuốc khi dạ dày rỗng, trước bữa ăn. Ví dụ: phenoxymethyl penicilin, flucloxacilin, erythromycin, azithromycin, roxithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, tetracyclin, rifampicin

- Uống thuốc với ít nhất một cốc nước. Không được uống tetracyclin (gồm doxycyclin, tetracyclin) với sữa, kháng acid. Nếu phải dùng cả hai loại thì nên dùng thuốc và sữa/ kháng acid cách nhau ít nhất 2 giờ.

4.2. Phân bố

Thuốc muốn gây ra tác dụng dược lý thì phải phân bố được tới cơ quan đích. Phân bố của thuốc bị ảnh hưởng bởi chính đặc tính của thuốc (như kích thước phân tử, tính ái mỡ/ tính ái nước) và phụ thuộc vào tính chất của cơ quan đích (như hàng rào máu não)

Một số cơ quan đích rất khó thâm nhập. Các cơ quan này bao gồm dịch não tủy (CSF), xương, mắt. Một số thuốc có khả năng phân bố vào các cơ quan đích này tốt hơn các thuốc khác. Chúng ta phải chọn lựa các thuốc có khả năng phân bố tốt. Ví dụ các cephalosporin thế hệ 3 (cefotaxim và ceftriaxon...) phân bố tốt vào dịch não tủy.

Các thuốc có khả năng phân bố vào rau thai và sữa mẹ. Phải biết thuốc có được phân bố vào nhau thai hoặc sữa mẹ hay không và với lượng bao nhiêu, vì cần quan tâm đến tác dụng có thể có của thuốc trên bào thai và đứa trẻ.

4.3. Chuyển hoá

4.3.1. Ý nghĩa của quá trình chuyển hoá thuốc

Gan là cơ quan chính cho chuyển hoá thuốc. Rất nhiều thuốc được chuyển hoá tại gan nhờ các enzym chuyển hoá.

Chuyển hoá biến đổi các thuốc thành các chất dễ bài xuất hơn. Chuyển hoá thuốc có thể dẫn tới các chất chuyển hoá mất hoạt tính hay còn hoạt tính. Đôi khi có thể là chất chuyển hoá có độc tính, ví dụ paracetamol.

Các thuốc được chuyển hoá qua gan như:

- Erythromycin, clarithromycin
- Metronidazol, clindamycin, cloramphenicol
- Cefotaxim, cephalothin

Khi suy giảm chức năng gan, chuyển hoá các thuốc trên bị suy giảm. Điều này có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ thuốc trong máu. Trong trường hợp suy giảm chức năng gan nên tránh dùng các thuốc chuyển hoá qua gan hay phải hiệu chỉnh liều thuốc.

Các thuốc khác không chuyển hoá qua gan, ví dụ aminoglycosid (amikacin, gentamicin, kanamycin).

4.3.2. Các enzym chuyển hoá

Enzym chuyển hoá là các chất làm biến đổi hay chuyển hoá thuốc. Các chất này được tìm thấy tại gan, ruột và các mô khác. Các enzym đặc hiệu chuyển hoá các thuốc đặc hiệu. Enzym chuyển hoá có thể ức chế hay cảm ứng hay không ảnh hưởng bởi các thuốc nhất định.

4.3.3. Chú ý khi ức chế hay cảm ứng các enzym chuyển hoá

Erythromycin ức chế enzym chuyển hoá theophylin dẫn đến nồng độ theophylin cao hơn trong máu. Điều này có nghĩa gây tăng độc tính của theophylin.

Rifampicin cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc tránh thai đường uống và dẫn tới giảm nồng độ thuốc tránh thai, đôi khi làm mất tác dụng tránh thai.

4.4. Thải trừ

Thận là cơ quan thải trừ chính của cơ thể. Một vài thuốc được thải trừ qua đường ruột, da hoặc phổi.

Những thuốc thải trừ qua thận:

- Aminoglycosid: gentamicin, tobramycin...
- Các penicilin: penicilin G, penicilin V, ampicilin, amoxicilin...
- Cephalosporin: cephalacin, cephalothin, cefotaxim...
- Fluoroquinolon: ciprofloxacin, norfloxacin...

Phải tránh dùng hay phải hiệu chỉnh liều các thuốc này khi dùng cho bệnh nhân suy chức năng thận. Cần chú ý rằng cefotaxim và cephalothin tránh dùng hoặc rất cần thận khi dùng cho người bị suy gan và thận.

Nếu không thật cần thiết nên tránh dùng phối hợp 02 thuốc có nguy cơ độc tính tiềm tàng cho bệnh nhân suy chức năng thận (ví dụ gentamicin + cefotaxim). Chỉ sử dụng phối hợp này trong một số trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

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

- Chức năng thận: Giảm chức năng thận dẫn đến giảm thanh thải thuốc được đào thải qua thận.

- pH nước tiểu: Kiềm hoá nước tiểu dẫn đến tăng thải trừ các thuốc có bản chất acid yếu như barbiturat; acid hoá nước tiểu dẫn đến tăng thải trừ các thuốc có bản chất kiềm yếu.

- Probenecid giảm thải trừ các penicilin.

5. CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG

- Diện tích dưới đường cong (AUC)
- Thể tích phân bố (Vd)
- Nửa đời ($T_{1/2}$)
- Độ thanh thải (Cl)

Ý nghĩa của các thông số dược động học

Các thông số dược động học giúp chúng ta có các chỉ dẫn về:

- Lựa chọn thuốc hợp lý;
- Chỉ định thuốc thích hợp (liều dùng, đường dùng, tần xuất dùng thuốc, thời gian điều trị);
- Sử dụng thuốc tối ưu (ví dụ trong trường hợp dùng thuốc với thức ăn và các thuốc khác).

Lựa chọn thuốc phải dựa trên đặc tính của thuốc (ví dụ thuốc có hấp thu tốt qua đường tiêu hoá không...) và phải dựa trên bệnh nhân cụ thể (ví dụ chức năng thận...)

5.1. Diện tích dưới đường cong

5.1.1. Diện tích dưới đường cong (AUC)

Là diện tích dưới đường cong của đồ thị biểu diễn sự biến thiên của nồng độ thuốc trong máu theo thời gian, biểu thị tượng trưng cho lượng thuốc vào được đại tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau một thời gian t. Từ giá trị của AUC, có thể tính được trị số sinh khả dụng của thuốc.

5.1.2. *Sinh khả dụng hay khả dụng sinh học – Bioavailability:* (F) biểu thị mức độ và tốc độ (tính theo %) của hoạt chất vào được đại tuần hoàn so với liều đã dùng.

5.1.2.1. Sinh khả dụng tuyệt đối

Là tỷ lệ so sánh giữa 2 giá trị sinh khả dụng của cùng một thuốc đưa qua đường uống so với đưa qua đường tĩnh mạch.

5.1.2.2. Sinh khả dụng tương đối

Là tỷ lệ so sánh giữa 2 giá trị sinh khả dụng của cùng một thuốc nhưng khác nhau về dạng bào chế và cùng được đưa qua đường uống :

Ampicilin dùng đường tiêm tĩnh mạch có sinh khả dụng là 100% nhưng ampicilin dạng uống thì lại có sinh khả dụng rất thấp, chỉ khoảng 45%. Do đó

ampicilin dạng uống không được đưa vào danh mục thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế thế giới và của rất nhiều quốc gia. Amoxicilin đường uống có sinh khả dụng cao hơn vào khoảng 90%, do đó thích hợp chỉ định đường uống hơn ampicilin.

5.1.2.3. Các yếu tố quyết định sinh khả dụng của thuốc:

- Bản chất bên trong của thuốc. Ví dụ ampicilin hấp thu tại đường tiêu hoá kém hơn amoxicilin nên có sinh khả dụng thấp hơn.
- Đường dùng: ampicilin uống có sinh khả dụng thấp 45%, ampicilin dạng tiêm có sinh khả dụng cao hơn và nếu tiêm tĩnh mạch thì sinh khả dụng là 100%.
- Dạng bào chế kém: Một vài loại thuốc có phẩm chất kém không hoà tan hay độ phân rã không tốt nên có sinh khả dụng thấp. Rifampicin nên được kiểm tra kỹ chất lượng và công thức bào chế để đảm bảo sinh khả dụng của thuốc;
- Uống thuốc trong bữa ăn: Sinh khả dụng của erythromycin dạng base giảm do dịch vị dạ dày phá hủy, do đó không dùng khi no, trong khi đó sinh khả dụng của ketoconazol lại tăng khi dùng với bữa ăn nhiều mỡ. Do đó erythromycin nên được uống lúc dạ dày rỗng, khoảng 1h trước bữa ăn;
- Tương tác với các thuốc khác: Dùng tetracyclin với thuốc kháng acid hay sữa làm giảm sinh khả dụng của tetracyclin;
- Tăng cường hấp thu: Uống thuốc với một cốc nước (100 – 150ml) để cải thiện sinh khả dụng của amoxicilin và các thuốc khác;
- Chuyển hoá thuốc tại gan và ruột cũng làm giảm sinh khả dụng của thuốc;
- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

5.2. Thể tích phân bố

Thể tích phân bố Vd biểu thị mối liên quan giữa lượng thuốc trong cơ thể và nồng độ của thuốc trong huyết tương ở trạng thái cân bằng.

Thuốc chứa trong huyết thanh (gắn với protein huyết tương) có thể tích phân bố Vd nhỏ hơn

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

Mối liên hệ giữa thể tích phân bố với nồng độ thuốc huyết tương được trình bày trong phương trình dưới đây

Trong đó: