

UBND TỈNH CÀ MAU
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ



GIÁO TRÌNH
MÔN HỌC: DƯỢC LÝ 1
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 lý học (Pharmacology) là môn khoa học về thuốc. Nhưng để tránh ý nghĩa quá rộng của từ này, Dược lý học chỉ bao hàm mọi nghiên cứu về sự tương tác của thuốc với các hệ sinh học.

Thuốc là các chất hoặc hợp chất có tác dụng điều trị hoặc dự phòng bệnh tật cho người và súc vật, hoặc dùng trong chẩn đoán bệnh ở lâm sàng, dùng để khôi phục, điều chỉnh các chức phận của cơ quan. Thuốc có thể có nguồn gốc từ thực vật (cây Canhkina, cây Ba gạc), từ động vật (insulin chiết xuất từ tụy tạng bò, lợn), từ khoáng vật, kim loại (kaolin, thủy ngân, muối vàng) hoặc là các chất bán tổng hợp, tổng hợp hóa học (ampicillin, sulfamid).

Đầu tiên, thuốc phải được nghiên cứu trên súc vật thực nghiệm để xác định được tác dụng, cơ chế tác dụng, độc tính, liều điều trị, liều độc, tác dụng gây đột biến, gây quái thai, gây ung thư... Đó là đối tượng của môn Dược lý học thực nghiệm (Experimental pharmacology). Những nghiên cứu này nhằm đảm bảo an toàn đến mức tối đa cho người dùng thuốc. Chỉ sau khi có đủ số liệu đáng tin cậy về thực nghiệm trên súc vật mới được áp dụng cho người. Tuy nhiên, súc vật phản ứng với thuốc không hoàn toàn giống người; vì vậy sau giai đoạn thực nghiệm trên súc vật, thuốc phải được thử trên nhóm người tình nguyện, trên các nhóm bệnh nhân tại các cơ sở khác nhau, có so sánh với các nhóm dùng thuốc kinh điển hoặc thuốc vờ (placebo, giả dược), nhằm đánh giá lại các tác dụng đã gặp trong thực nghiệm và đồng thời phát hiện các triệu chứng mới, nhất là các tác dụng không mong muốn chưa thấy hoặc không thể thấy được trên súc vật (buồn nôn, chóng mặt, nhức đầu, phản ứng dị ứng v.v....).

Dược lý học là môn học cung cấp những kiến thức về tác dụng của thuốc và những vấn đề liên quan đến điều trị để thầy thuốc có thể kê đơn được an toàn và hợp lý.

Nội dung của giáo trình bao gồm các chương sau

Chương 1. Đại cương về dược động học

Chương 2. Đại cương về dược lực học

Chương 3. Thuốc mê

Chương 4. Thuốc tê

Chương 5. Thuốc giảm đau gây nghiện

Chương 6. Thuốc an thần, gây ngủ

Chương 7. Thuốc chống động kinh

Chương 8. Thuốc chống trầm cảm

Chương 9. Thuốc tác động trên hệ thần kinh thực vật

Chương 10. Thuốc điều trị ho, hen phế quản

Chương 11. Thuốc điều trị lao

Chương 12. Thuốc điều trị sốt rét

Chương 13. Thuốc tác động lên quá trình đông máu và tiêu fibrin

Chương 14. Thuốc điều trị thiếu máu

Chương 15. Histamin và thuốc kháng histamin

Chương 16. Thuốc giảm đau, hạ sốt, kháng viêm không steroid

Chương 17. Thuốc điều trị đau thắt ngực

Chương 18. Thuốc điều trị tăng huyết áp

Chương 19. Thuốc điều trị suy tim

Chương 20. Thuốc lợi tiểu

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

BẢNG TRA CỨU THUẬT NGỮ

AS	Ánh sáng
CD	Chỉ định

CCĐ	Chống chỉ định
TDP	Tác dụng phụ
ĐL	Định lượng
ĐT	Định tính
ID	Intradermal – Tiêm trong da
IM	Intramuscular – Tiêm bắp
IUPAC	International Union of Pure DNA Applied Chemistry Nomenclature - Liên minh Quốc tế về Hóa học thuần túy và Hóa học ứng dụng
IV	Intravenous – Tiêm tĩnh mạch
HA	Huyết áp
HATTh	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương
Hạ HA	Hạ huyết áp
HPLC	High-performance liquid chromatography – Sắc ký lỏng hiệu năng cao
IR	Infrared - phổ hồng ngoại
KK	Không khí
MS	Mass spectrometry – Khối phổ
NL	Người lớn
NMR	Nuclear Magnetic Resonance - Cộng hưởng từ hạt nhân
SC	Subcutaneous – Tiêm dưới da
SKLM	Sắc ký lớp mỏng
SX	Sản xuất
Tăng HA	Tăng huyết áp
TDKMM	Tác dụng không mong muốn
TE	Trẻ em
TKTW	Thần kinh trung ương

UV	Ultraviolet - Tử ngoại
UV-Vis	ultraviolet–visible : Tử ngoại khả kiến
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase
Hb	Hemoglobine
ALTT	Áp lực thẩm thấu
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Thuốc kháng viêm không Steroide
GERD	Gastroesophageal reflux disease
LDL	Low-density lipoprotein; Lipprotein tỷ trọng thấp
HDL	High-density lipoprotein: Lipprotein tỷ trọng cao
VLDL	Very low-density lipoprotein: Lipprotein tỷ trọng rất thấp
IDL	Intermediate-density lipoproteins: Lipprotein tỷ trọng trung gian
HIV/AIDS	Human Immunodeficiency Virus/ acquired immunodeficiency syndrome
PABA	Para-Aminobenzoic Acid

MỤC LỤC

GIÁO TRÌNH MÔN HỌC

1. Tên môn học: DƯỢC LÝ 1

2. Mã môn học: MH38

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

3.1. Vị trí: Dược lý 1 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, Sinh hóa, Hóa dược, Sinh lý - Sinh lý bệnh.

3.2. Tính chất: Dược lý 1 là môn học bắt buộc thuộc khối chuyên ngành nghề hướng đến sử dụng thuốc an toàn, hợp lý; Là môn khoa học nghiên cứu về thuốc dựa trên các nội dung: cơ chế tác dụng của thuốc, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ, độc tính, liều dùng- cách dùng của một thuốc hoặc nhóm thuốc trên người bệnh

3.3. Ý nghĩa và vai trò của môn học:

Dược lý có ý nghĩa đặc biệt quan trọng đối người học ngành dược, nó trang bị cho người học cơ sở lý luận dựa trên nền tảng khoa học về thuốc, bệnh và chữa bệnh; những kiến thức cơ bản về thuốc sẽ giúp người học có thể sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả, 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:

TT	Tên chương, mục	Thời gian (giờ)		
		TS	LT	TH
1	Đại cương về dược động học	3	2	1
2	Đại cương về dược lực học	3	2	1
3	Thuốc mê	2	1	1
4	Thuốc tê	2	1	1
5	Thuốc giảm đau gây nghiện	2	1	1
6	Thuốc giảm đau, hạ sốt, kháng viêm không steroid	2	2	0
7	Thuốc an thần, gây ngủ	2	1	1
8	Thuốc chống động kinh	2	1	1
9	Thuốc chống trầm cảm	2	1	1
10	Thuốc điều trị tăng huyết áp	4	2	2
11	Thuốc trị đau thắt ngực	1	1	0
12	Thuốc điều trị suy tim	2	2	0
13	Thuốc lợi tiểu	1	1	0
14	Thuốc điều trị ho, hen phế quản	2	2	0
15	Thuốc điều trị lao	2	1	1
16	Thuốc chữa sốt rét	2	1	1
17	Histamin và thuốc kháng Histamin	2	2	0
18	Thuốc tác động lên quá trình đông máu và tiêu fibrin	3	2	1
19	Thuốc điều trị thiếu máu	2	2	0

20	Thuộc tác động trên hệ thần kinh thực vật	4	2	2
Tổng			45	30
				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 22 giờ.
Định kỳ	Viết/ Thuyết trình	Tự luận/ Trắc nghiệm/ Báo cáo	A4, B4, C3	2	Sau 45 giờ
Kết thúc môn học	Viết/ trắc nghiệm	Tự luận và trắc nghiệm	A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, B3, B4, B5, C1, C2, C3,	01	Sau 45 giờ

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 Dựợc sỹ Cao đẳng

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]. Trường Cao Đẳng Y Tế Cà Mau, *Dược lý 1, Dược lý 2*, 2020
- [4]. Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Dược TpHCM (2007), *Dược lý học tập 1, Dược lý học tập 2* NXBYH.
- [5]. Bộ y tế (2002), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Hà Nội.
- [6]. Goodman & Gilman's (2008), *Manual of Pharmacology and Therapeutics*, McGraw Hill.
- [7]. *Harrison's principles of internal medicine* (2008), 17th edition, McGraw Hill.
- [8]. Martindale (2009), *The complete drug reference*, 36th edition.
- [9]. Michael J. Neal (2002), *Medical pharmacology at a glance*, 4th edition, Blackwell science.
- [10]. Trường Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh, *Vĩ sinh Y học*, NXBYH, 2007
- [11]. Trường Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh, *Ký sinh trùng Y học*, NXBYH, 2007

CHƯƠNG 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC

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 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:**

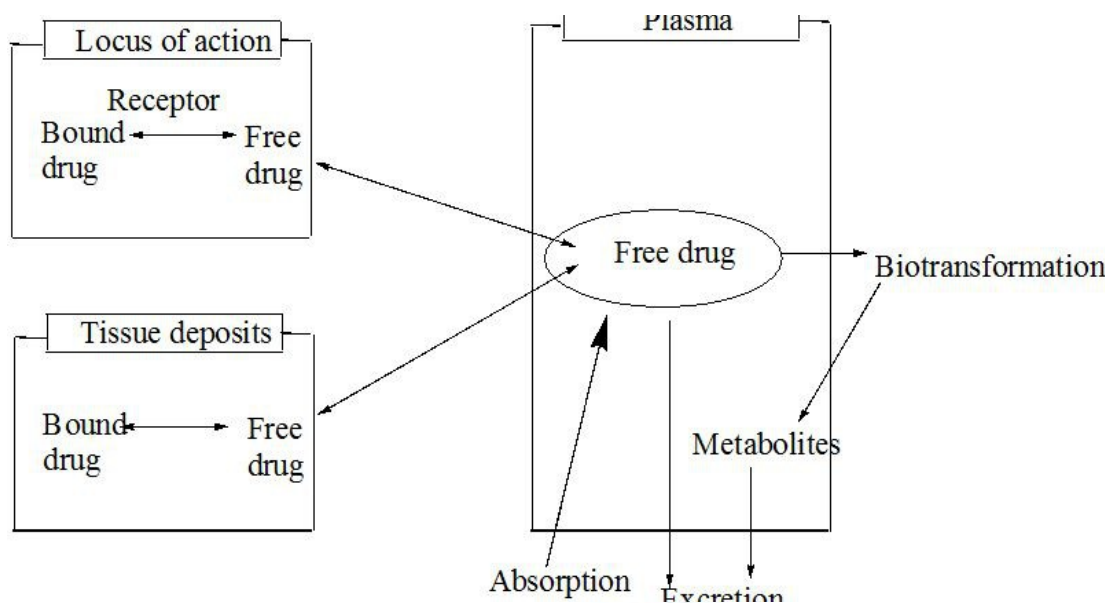
✓ **Kiến thức:** Kiểm tra và đánh giá tất cả nội dung đã nêu trong mục tiêu kiến thức

- ✓ *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

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 (H_1). Các quá trình đó là:

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



Hình 1.1. Sự chuyển vận của thuốc trong cơ thể

Để thực hiện được những quá trình này, thuốc phải vượt qua các màng tế bào. Vì thế trước khi nghiên cứu 4 quá trình này, cần nhắc lại các cơ chế vận chuyển thuốc qua màng sinh học và các đặc tính lý hóa của thuốc và màng sinh học có ảnh hưởng đến các quá trình vận chuyển đó.

1. VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG SINH HỌC

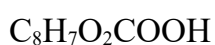
1.1. Đặc tính lý hóa của thuốc

- Thuốc là các phân tử thường có trọng lượng phân tử $P_M \approx 600$. Chúng đều là các acid hoặc các base yếu.

- Kích thước phân tử của thuốc có thể thay đổi từ rất nhỏ ($P_M = 7$ như ion lithium) cho tới rất lớn (như alteplase- tPA- là protein có $P_M = 59.050$). Tuy nhiên, đa số có P_M từ 100- 1000. Để gắn "khít" vào 1 loại receptor, phân tử thuốc cần đạt được một kích cỡ duy nhất đủ với kích thước của receptor đặc hiệu để thuốc không gắn được vào các receptor khác (mang tính chọn lọc). Thực tế cho thấy P_M nhỏ nhất phải đạt khoảng 100 và không quá 1000, vì lớn quá thì không qua được các màng sinh học để tới nơi tác dụng.

Một số thuốc là acid yếu: là phân tử trung tính có thể phân ly thuận nghịch thành một anion

điện tích (-) và một proton (H^+).



Aspirin trung tính



Aspirin anion



Proton

Một số thuốc là base yếu: là một phân tử trung tính có thể tạo thành một cation (điện tích (+)) bằng cách kết hợp với 1 proton:



+



Pyrimethamin cation

Pyrimethamin trung tính

Proton

- Các phân tử thuốc được sản xuất dưới các dạng bào chế khác nhau để: Tan được trong nước (dịch tiêu hóa, dịch khe), do đó dễ được hấp thu đồng thời phải tan được trong mỡ để thẩm qua được màng tế bào gây ra được tác dụng dược lý vì màng tế bào chứa nhiều phospholipid.

Vì vậy để được hấp thu vào tế bào thuận lợi nhất, thuốc cần có một tỷ lệ tan trong nước/ tan trong mỡ thích hợp.

- Các phân tử thuốc còn được đặc trưng bởi hằng số phân ly pKa, pKa được suy ra từ phương trình Henderson- Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log$$

Cho 1 acid:

$$\text{pKa} = \text{pH} + \log -$$

Cho 1 base:

$$\text{pKa} = \text{pH} + \log$$

K là hằng số phân ly của 1 acid; $\text{pKa} = -\log K_a$

pKa dùng cho cả acid và base. $\text{pKa} + \text{pKb} = 14$

Một acid hữu cơ có pKa thấp là 1 acid mạnh và ngược lại. Một base có pKa thấp là 1 base yếu, và ngược lại.

Nói một cách khác, khi một thuốc có hằng số pKa bằng với pH của môi trường thì 50% thuốc có ở dạng ion hóa (không khuếch tán được qua màng) và 50% ở dạng không ion hóa (có thể khuếch tán được). Vì khi đó, nồng độ phân tử/ nồng độ ion=1 và $\log 1=0$.

Nói chung, *một thuốc phân tán tốt, dễ được hấp thu khi:*

Có trọng lượng phân tử thấp

Ít bị ion hóa: phụ thuộc vào hằng số phân ly (pKa) của thuốc và pH của môi trường.

Dễ tan trong dịch tiêu hóa (tan trong nước)

Độ hoà tan trong lipid cao để qua màng của tế bào

1.2. Vận chuyển thuốc bằng cách lọc

Những thuốc có *trọng lượng phân tử thấp (100- 200)*, tan được trong nước nhưng không tan được trong mỡ sẽ chui qua các ống dẫn (d=4-40 Å) của màng sinh học do sự chênh lệch áp lực thủy tĩnh. Ống dẫn của mao mạch cơ vân có đường kính

là 30 Å, của mao mạch não là 7-9Å, vì thế nhiều thuốc không vào được thần kinh trung ương.

1.3. Vận chuyển bằng khuếch tán thụ động (theo bậc thang nồng độ).

Những phân tử thuốc tan được trong nước/ mỡ sẽ chuyển qua màng từ nơi có nồng độ cao sang nơi có nồng độ thấp.

Điều kiện của sự khuếch tán thụ động là *thuốc ít bị ion hoá và có nồng độ cao ở bề mặt màng*. Chất ion hóa sẽ dễ tan trong nước, còn chất không ion hóa sẽ tan được trong mỡ và dễ hấp thu qua màng.

Sự khuếch tán của acid và base yếu phụ thuộc vào hằng số phân ly pKa của thuốc và pH của môi trường.

Ví dụ: khi uống 1 thuốc là acid yếu, có pKa = 4, gian 1 dạ dày có pH= 1 và gian 2 là huyết tương có pH = 7 (H.1.2)

Gian 2 pH=7	Gian 1 pH=1 pKa = 4
1000 $R-COO^- + H^+$	$R-COO^- + H^+$ 1
1 $R-COOH$	$R-COOH$ 1000

Hình 1.2: Sự khuếch tán qua màng

Áp dụng phương trình Henderson- Hasselbach, ta có:

Ở gian 1 (dạ dày):

$$\log \frac{[R-COO^-]}{[R-COOH]} = 4 - 1 = 3; \log \text{ của } 3 = 1000$$

Ở gian 2 (máu):

$$\log \frac{[R-COO^-]}{[R-COOH]} = 4 - 7 = -3; \log \text{ của } -3 = 1/1000$$

Vì chỉ phần không ion hóa và có nồng độ cao mới khuếch tán được qua màng cho nên acid này sẽ chuyển từ gian 1 (dạ dày) sang gian 2 (máu) và được hấp thu.

Trị số pKa của một số thuốc là acid yếu và base yếu được ghi ở Bảng 1.1. Nên nhớ rằng base có pKa cao là base mạnh và acid có pKa cao là acid yếu.

Bảng 1.1: Trị số pKa của một số thuốc là acid và base yếu (ở nhiệt độ 25 °C)

Acid yếu	pKa	Base yếu	pKa

Salicylic acid	3.00	Reserpin	6.6
Acetylsalicylic acid	3.49	Codein	7.9
Sulfadiazin	6.48	Quinin	8.4
Barbital	7.91	Procain	8.8
Boric acid	9.24	Atramin	9.65

Sự ion hóa của thuốc còn phụ thuộc vào pH môi trường.

Bảng 1.2: Ảnh hưởng của pH đến sự ion hóa của salicylic acid có pKa = 3

pH	% không ion hóa
1	99,0
2	90,9
3	50,0
4	9,09
5	0,99

Như vậy, salicylic acid được hấp thu nhiều ở dạ dày và phần trên của ống tiêu hóa. Qua bảng này cho thấy khi bị ngộ độc thuốc, muốn ngăn cản hấp thu hoặc muốn tăng thải thuốc ra ngoài, ta có thể thay đổi pH của môi trường.

Thí dụ phenobarbital (Luminal, Gardenal) là một acid yếu có pKa = 7,2; nước tiểu bình thường có pH cũng bằng 7,2 nên phenobarbital bị ion hóa 50%. Khi nâng pH của nước tiểu lên 8, độ ion hóa của thuốc sẽ là 86%, do đó thuốc không thấm được vào tế bào. Điều này đã được dùng trong điều trị nhiễm độc phenobarbital: truyền dung dịch NaHCO_3 1,4% để base hóa nước tiểu, thuốc sẽ bị tăng thải trừ.

Đối với một chất khí (thí dụ thuốc mê bay hơi), sự khuếch tán không khí từ phế nang vào máu phụ thuộc vào áp lực riêng phần của chất khí gây mê có trong không khí thở vào và độ hòa tan của khí mê trong máu.

1.4. Vận chuyển tích cực

Vận chuyển tích cực là sự tải thuốc từ bên này sang bên kia màng sinh học nhờ một "chất vận chuyển" (carrier) đặc hiệu có sẵn trong màng sinh học.

* Đặc điểm của sự vận chuyển này là:

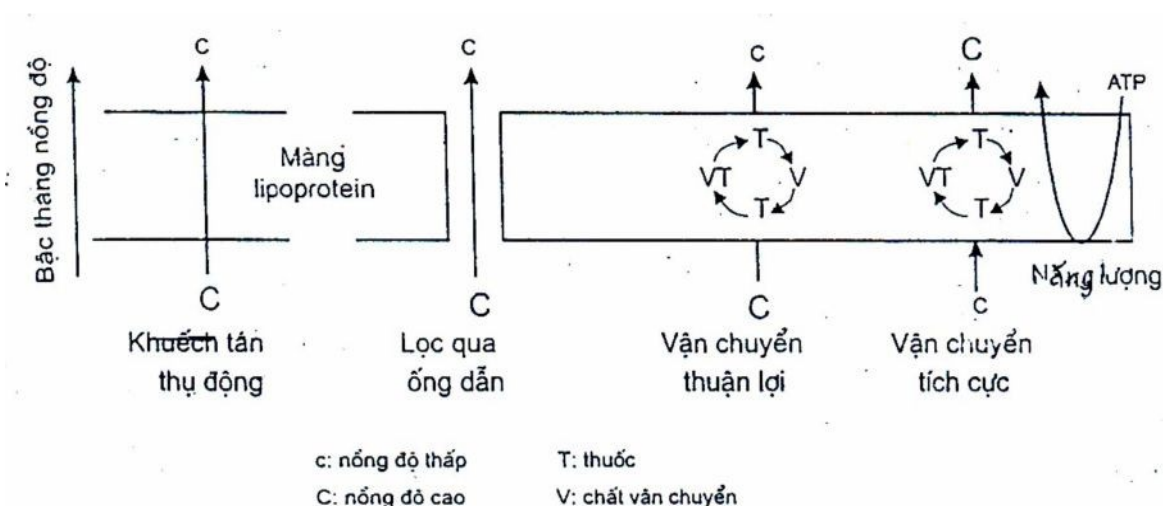
- Có tính bão hòa: do số lượng carrier có hạn
- Có tính đặc hiệu: mỗi carrier chỉ tạo phức với vài chất có cấu trúc đặc hiệu với nó.
- Có tính cạnh tranh: các thuốc có cấu trúc gần giống nhau có thể gắn cạnh tranh với 1 carrier, chất nào có ái lực mạnh hơn sẽ gắn được nhiều hơn.

- Có thể bị ức chế: một số thuốc (như actinomycin D) làm carrier giảm khả năng gắn thuốc để vận chuyển.

* *Hình thức vận chuyển: có hai cách*

- Vận chuyển thuận lợi (Vận chuyển tích cực thứ phát) : khi kèm theo carrier lại có cả sự chênh lệch bậc thang nồng độ, vì vậy sự vận chuyển này không cần năng lượng. Thí dụ vận chuyển glucose, pyramidon theo bậc thang nồng độ của Na^+

- Vận chuyển tích cực thực thụ (Vận chuyển tích cực nguyên phát): là vận chuyển đi ngược bậc thang nồng độ, từ nơi có nồng độ thấp sang nơi có nồng độ cao hơn. Vì vậy đòi hỏi phải có năng lượng được cung cấp do ATP thủy phân, thường được gọi là các "bơm", thí dụ sự vận chuyển của Na^+ , K^+ , Ca^{++} , I^- , acid amin.



Hình 1.3. Các cách vận chuyển thuốc qua màng sinh học

2. CÁC QUÁ TRÌNH ĐỘNG HỌC

2.1. Sự hấp thu

Hấp thu là sự vận chuyển thuốc từ nơi dùng thuốc (uống, tiêm) vào máu để rồi đi khắp cơ thể, tới nơi tác dụng. Như vậy sự hấp thu sẽ phụ thuộc vào:

- Độ hòa tan của thuốc. Thuốc dùng dưới dạng dung dịch nước dễ hấp thu hơn dạng dầu, dịch treo hoặc dạng cứng

- pH tại chỗ hấp thu vì có ảnh hưởng đến độ ion hóa và độ tan của thuốc.

- Nồng độ của thuốc. Nồng độ càng cao càng hấp thu nhanh.

- Tuần hoàn tại vùng hấp thu: càng nhiều mạch, càng hấp thu nhanh.

- Diện tích vùng hấp thu: Phổi, niêm mạc ruột có diện tích lớn, hấp thu nhanh.

Từ những yếu tố đó cho thấy *đường đưa thuốc* vào cơ thể sẽ có ảnh hưởng lớn đến sự hấp thu. Ngoại trừ đường tiêm tĩnh mạch, trong quá trình hấp thu vào vòng tuần hoàn, một phần thuốc sẽ bị phá hủy bởi các enzym của đường tiêu hóa, của tế bào ruột và đặc biệt là ở gan, nơi có ái lực với nhiều thuốc. Phần thuốc bị phá hủy trước khi vào vòng tuần hoàn được gọi là "*first pass metabolism*" - chuyển hóa do hấp thu hay chuyển hóa qua gan lần đầu (vì thường là uống thuốc). Phần vào được tuần

hoàn mới phát huy tác dụng dược lý, được gọi là *sinh khả dụng* (bioavailability) của thuốc (xem ở phần sau)

Sau đây sẽ đi qua các đường dùng thuốc thông thường và các đặc điểm của chúng.

2.1.1. Qua đường tiêu hóa

Ưu điểm là dễ dùng vì là đường hấp thu tự nhiên.

Nhược điểm là bị các enzym tiêu hóa phá huỷ hoặc thuốc tạo phức với thức ăn làm chậm hấp thu. Đôi khi thuốc kích thích niêm mạc tiêu hóa, gây viêm loét

** Qua niêm mạc miệng: thuốc ngậm dưới lưỡi*

Do thuốc vào thẳng vòng tuần hoàn nên không bị dịch vị phá huỷ, không bị chuyển hóa qua gan lần thứ nhất

** Đường uống:* Thuốc sẽ qua dạ dày và qua ruột với các đặc điểm sau:

- Ở dạ dày:

+ Có pH = 1-3 nên chỉ hấp thu các acid yếu, ít bị ion hóa, như aspirin, phenylbutazon, barbiturat.

+ Nói chung ít hấp thu vì niêm mạc ít mạch máu, lại chứa nhiều cholesterol, thời gian thuốc ở dạ dày không lâu.

+ Khi đói hấp thu nhanh hơn, nhưng dễ bị kích thích

- Ở ruột non:

Là nơi hấp thu chủ yếu vì có diện tích hấp thu rất rộng (> 40m²), lại được tưới máu nhiều, pH tăng dần tới base (pH từ 6 đến 8).

+ Thuốc ít bị ion hóa nhưng nếu ít hoặc không tan trong lipid (sulfaguanidin, streptomycin) thì ít được hấp thu.

+ Thuốc mang amin bậc 4 sẽ bị ion hóa mạnh khó hấp thu, thí dụ các loại cura.

+ Các anion sulfat SO₄²⁻ không được hấp thu: MgSO₄, Na₂SO₄ chỉ có tác dụng tẩy.

** Đặt trực tràng*

Khi không dùng đường uống được (do nôn, do hôn mê, hoặc ở trẻ em) thì có dạng thuốc đặt vào hậu môn. Không bị enzym tiêu hóa phá huỷ, khoảng 50% thuốc hấp thu qua trực tràng sẽ qua gan, chịu chuyển hóa ban đầu.

Nhược điểm là hấp thu không hoàn toàn và có thể gây kích ứng niêm mạc hậu môn.

2.1.2. Thuốc tiêm

- Tiêm dưới da: do có nhiều sợi thần kinh cảm giác nên đau, ít mạch máu nên thuốc hấp thu chậm

- Tiêm bắp: khắc phục được hai nhược điểm trên của tiêm dưới da. Một số thuốc có thể gây hoại tử cơ như ouabain, calci clorid thì không được tiêm bắp.

- Tiêm tĩnh mạch: thuốc hấp thu nhanh, hoàn toàn, có thể điều chỉnh liều được nhanh. Dùng tiêm các dung dịch nước hoặc các chất kích ứng không tiêm bắp được vì lòng mạch ít nhạy cảm và máu pha loãng thuốc nhanh nếu tiêm chậm.

Thuốc tan trong dầu, thuốc làm kết tủa các thành phần của máu hay thuốc làm tan hồng cầu đều không được tiêm mạch máu.

2.1.3. Thuốc dùng ngoài

- Thấm qua niêm mạc: thuốc có thể bôi, nhỏ giọt vào niêm mạc mũi, họng, âm đạo, bàng quang để điều trị tại chỗ. Đôi khi, do thuốc thấm nhanh, lại trực tiếp vào máu, không bị các enzym phá huỷ trong quá trình hấp thu nên vẫn có tác dụng toàn thân: dạng xông mũi; thuốc tê (lidocain, cocain) bôi tại chỗ, có thể hấp thu, gây độc toàn thân.

- Qua da: ít thuốc có thể thấm qua được da lành. Các thuốc dùng ngoài (thuốc mỡ, thuốc xoa bóp, cao dán) có tác dụng nồng tại chỗ để sát khuẩn, chống nấm, giảm đau.

Tuy nhiên, khi da bị tổn thương, viêm nhiễm, bỏng... thuốc có thể được hấp thu. Một số chất độc dễ tan trong mỡ có thể thấm qua da gây độc toàn thân (thuốc trừ sâu lân hữu cơ, chất độc công nghiệp anilin)

Giữ ẩm nơi bôi thuốc (băng ép), xoa bóp, dùng thuốc giãn mạch tại chỗ, dùng phương pháp ion- di (iontophoresis) đều làm tăng ngấm thuốc qua da.

Hiện có dạng thuốc cao dán mới, làm giải phóng thuốc chậm và đều qua da, duy trì được lượng thuốc ổn định trong máu: cao dán scopolamin, estrogen, nitrit

Da trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, có lớp sừng mỏng manh, tính thấm mạnh, dễ bị kích ứng cho nên cần thận trọng khi sử dụng, hạn chế diện tích bôi thuốc.

- Thuốc nhỏ mắt: chủ yếu là tác dụng tại chỗ. Khi thuốc chảy qua ống mũi - lệ để xuống niêm mạc mũi, thuốc thuốc có thể được hấp thu trực tiếp vào máu, gây tác dụng không mong muốn

2.1.4. Các đường khác

- Qua phổi: các chất khí và các thuốc bay hơi có thể được hấp thu qua các tế bào biểu mô phế nang, niêm mạc đường hô hấp. Vì diện tích rộng (80- 100 m²) nên hấp thu nhanh. Đây là đường hấp thu và thải trừ chính của thuốc mê hơi. Sự hấp thu phụ thuộc vào nồng độ thuốc mê trong không khí thở vào, sự thông khí hô hấp, độ hòa tan của thuốc mê trong máu (hay hệ số phân ly máu: khí)

Một số thuốc có thể dùng dưới dạng phun sương để điều trị tại chỗ (hen phế quản).

- Tiêm tuỷ sống: thường tiêm vào khoang dưới nhện hoặc ngoài màng cứng để gây tê vùng thấp (chi dưới, khung chậu) bằng dung dịch có tỷ trọng cao (hyperbaric solution) hơn dịch não tuỷ.

2.1.5. Thông số dược động học của sự hấp thu: sinh khả dụng (F)

Định nghĩa: