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 /2022/QĐ-TCQTMK ngày ... tháng ... năm 2022 của Hiệu trưởng Trường Trung cấp Quốc tế Mekong

Thành phố Cần Thơ, năm 2022

LỜI GIỚI THIỆU

*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 được biên soạn dựa trên mục tiêu, yêu cầu, nội dung và thời gian quy định trong chương trình giáo dục môn học **Dược lâm sàng**. Nội dung bám sát được yêu cầu kiến thức cơ bản, chính xác khoa học, cập nhật vào thực tiễn Việt Nam.*

*Trong quá trình biên soạn, chúng tôi có thể mắc một số sai sót, rất mong nhận được ý kiến đóng góp của các bạn đồng nghiệp và học sinh để hoàn thiện giáo trình **Dược lâm sàng**.*

Cần Thơ, ngày 22 tháng 05 năm 2022

Tham gia biên soạn:

1. DSCKII. Nguyễn Văn Ảnh
2. Ths.Nguyễn Huỳnh Dũng Tâm
3. Ths.Giang Thị Thu Hồng
4. Ths.Trương Quang Thái
5. DSCKI.Nguyễn Thị Hồng Điệp

MỤC LỤC

LỜI GIỚI THIỆU 2

BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LÂM SÀNG 1

BÀI 2: CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG 7

BÀI 3: TƯƠNG TÁC THUỐC 12

BÀI 4: PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC VÀ CẢNH GIÁC THUỐC 23

BÀI 5: THÔNG TIN THUỐC 33

BÀI 6: XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG VÀ NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ 39

BÀI 7: SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT 52

BÀI 8: NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG SINH VÀ KHÁNG KHUẨN 64

BÀI 9: NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG 71

BÀI 10: NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG VIÊM AN TOÀN HỢP LÝ 77

BÀI 11: SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN 83

BÀI 12: SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH ĐƯỜNG TIÊU HÓA AN TOÀN HỢP LÝ 89

TÀI LIỆU THAM KHẢO 95

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 it 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 sủ 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 Autralia".

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 đươc 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 được 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 lí.

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: ngươi 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 sủ 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 diều 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 tỹ mỹ 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 tỹ mỹ 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 dụ 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.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

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. Những nguyên nhân dẫn đến thất bại trong đều trị sau đây đều đúng, **trừ**:
   a. Bệnh nhân tự ý bỏ thuốc
   b. Sử dụng không đúng liều
   c. Dùng thuốc kéo dài
   d. Gặp tác dụng phụ
3. Thông tin cần cho sử dụng thuốc hợp lý là:
   a. Giờ uống thuốc
   b. Cách uống thuốc
   c. Độ dài của đợt điều trị
   d. Dấu hiệu của tác dụng phụ
   e. Tất cả các ý trên
4. 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 (T1/2).
2. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến hai thông số này.
3. Nêu được ý nghĩa của sinh khả dụng và t1/2 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, T1/2).

Sau đây, chúng tôi xin giới thiệu hai thông số sinh khả dụng và T1/2 để phục vụ cho phần hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

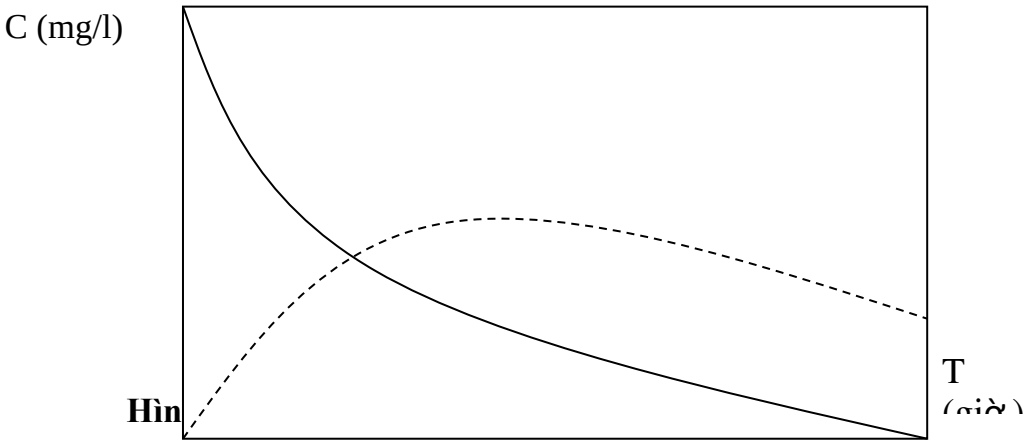
1.1. Định nghĩa

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 (D0) và tốc độ (Tmax), cường độ (Cmax) 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).



Hìn

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 tượng trưng cho lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau một thời gian t.

Đơn vị tính AUC là $mg.h.L^{-1}$ 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 (%) tuyệt đối = (AUC po x D_{IV}) / (AUC_{IV} x D po) x 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 % tương đối = F (%) của hãng A / F (%) của hãng B

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

F % tương đối =(AUC của hãng A / AUC của hãng B)x 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 dung 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 (T1/2)

2.1. Khái niệm

Thời gian bán thải (T1/2) là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa.

Để tính t1/2 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 T1/2 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 T1/2 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 T1/2 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 luỹ lâu hơn trong cơ thể, dẫn đến kéo dài $t_{1/2.}$

2.3. Ý nghĩa của trị số T1/2

+ Quy tắc 5 x T1/2: 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 T1/2: Là thời gian cần thiết để thuốc được bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể.

+ Trị số T1/2 là một trong những yếu tố quyết định nhịp đưa thuốc. Những thuốc có T1/2 dài sẽ được đưa ít lần trong ngày hơn loại có T1/2 ngắn.

+ Khi chức năng cơ quan bài xuất thuốc (gan, thận) bị suy giảm thì T1/2 bị kéo dài có nghĩa là thuốc bị tích luỹ 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 y lệnh của thầy thuốc và hướng dẫn bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Điền từ thích hợp vào chỗ trống (từ câu 1 đến câu 8)

1. Diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian biểu thị tượng trưng ...(A)... vào được vòng tuần hoàn ...(B)... sau một thời gian t.

2. Sinh khả dụng tuyệt đối là tỷ lệ ...(A)... của một thuốc đưa qua ...(B).... so với đưa qua ...(C)...

3. Sinh khả dụng tương đối là tỷ lệ so sánh ...(A).... của hai chế phẩm ...(B)..., cùng hàm lượng, cùng ...(C).... nhưng của hai h•ng sản xuất khác nhau.

4. Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng có thể là:

A. Chức năng gan

B. ……..

C. ……...

5. Sự suy giảm chức năng gan làm giảm khả năng chuyển hoá thuốc ở ...(A), do đó có thể làm ...(B)... SKD của những thuốc chuyển hoá mạnh ...(C)...

6. Thời gian bán thải (t1/2) là ...(A)... để nồng độ thuốc ...(B)... giảm đi ...(C)...7. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian bán thải:

A. Lứa tuổi

B. …….

C. …….

D. …….

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 sực 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 lạc 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 tạo 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, cephalexin, 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 Al3+, Ca2+, Mg2+, Fe2+, Fe3+…; 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 tetracylin, 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 phần 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 ản 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 thế hệ 1	X			Sữa		Khoảng cách 2 – 3 giờ giữa thuốc và thức ăn có sữa
Doxycylin		X		Sữa		Không uống thuốc ở tư thế nằm
Minocyclin		X		Sữa		
Erythromycin ethylsuccinat			x	Nước quả	+	Kích ứng đường tiêu hóa
Erythromycin propionat	x			Nước quả	+	nt
Josamycin	x					nt
Spiramycin			x			nt
Clindamycin			x	Nước soda		Không uống thuốc ở tư thế nằm
Lincomycin	X			Nước soda		Không uống thuốc ở tư thế nằm
Cloramphenicol			x	alcol		
Co-trimoxazol		x				
Acid nalidixic		x				Không uống về đêm vì gây ngủ
Acid oxolinic		x				nt
Acid pipemidic		x				nt
Peflacin		x				nt
Rosoxacin	x					Uống trước khi đi ngủ để giảm tác dụng phụ
Ethambutol	x					Tất cả thuốc chống lao uống cùng một lúc
Isoniazid	X			Alcol	Tránh thức ăn có tyramin	

Rifampicin	X					vào buổi sáng lúc đói
Amphotericin B	X					
Griseofulvin		X		Alcol		Thức ăn mỡ làm dễ hấp thu
Ketoconazol		x		Alcol	Nhiều nước quả	nt
Metronidazol cloroquin		x		Alcol		
Chống đông máu AVK	Vào một giờ cố định			Alcol		Tránh thức ăn giàu vitamin K
Hydralazin		X		Alcol		
Prazosin			x	Alcol		
Captopril	x			Alcol		
Enalapril			x	Alcol		
Ramipril			x	Alcol		
Atenolol	x			Alcol		
Bisoprlol			x	Alcol		Buổi sáng
Celiprolol	x			Alcol		Trước bữa điểm tâm
Labetalol		x		Alcol		Sau khi ăn
Nadolol				Alcol		
Propranolol		x		Alcol		Dạng LP uống vào buổi sáng
Sotalol	x			Alcol		
Oxpenolol	x			Alcol		
Acebutol			x	Alcol		
Hydrocloro thiazid	x					Tác dụng tốt vào buổi sáng
Furosemid			x			nt
Amilorid	X					nt
Carmabazepin		X		Alcol	Không đươc uống nhiều nước	Luôn uống một giờ nhất định so với bữa ăn
Phenytoin		X		Alcol		
Valproat Natri	X			Soda		
Lithi			x	Alcol	Giữ chế độ muối Na	nt

					hằng định	
L-Dopa		x		Alcol		
D/C sulfunulure	x			Alcol, nước ngọt		
D/C biguanid		X		Alcol, nước ngọt		
Corticoid			x	Nước ngọt		Uống vào buổi sáng (phần lớn)
L-thyroxin	x					
Antacids	X			Alcol		Uống 1 giờ 30 phút sau ăn hoặc lúc đau
Kháng H2	x			cafe		Có thể uống một liều duy nhất lúc ngủ
Sucralfat	X					Uống 1 giờ trước bữa ăn
Aspirin		X		Alcol		Tác dụng giao động theo thời điểm uống
Paracetamol	x			Alcol, nước quả		
Propoxyphen		x		Alcol		
Theophylin	x	x		Sữa		Tác dụng tốt vào buổi sáng
Theophylin LP	x					Như trên nhưng thường uống đêm để bảo vệ giấc ngủ
Thuốc chống ung thư	x					Không nhai hoặc phá vỡ viên
Vitamin + muối khoáng		X				

Ghi chú:

X: bắt buộc tuân thủ; x: có thể thay đổi thời điểm uống

KẾT LUẬN

Tương tác thuốc có ý nghĩa quan trọng trong điều trị. Những tương tác có lợi được sử dụng rất nhiều nhằm làm tăng hiệu quả hoặc để làm giảm tác dụng phụ. Ở góc độ dược

lâm sàng, những thông tin trên giúp cho người dược sĩ nắm được các tương tác bất lợi để có thể bảo đảm an toàn cho người sử dụng. Mối quan hệ của thuốc – thức ăn, thuốc với đồ uống cũng là những kiến thức cơ bản để hướng dẫn cho người bệnh cách uống thuốc đúng vì việc uống thuốc tùy tiện không đúng nguyên tắc sẽ dẫn đến những hậu quả khó lường, không chỉ gây lãng phí thuốc mà còn có thể gây ngộ độc.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

1. Các tương tác xảy ra trên cùng receptor là:
    a. Tương tác dược lực học
    b. Tương tác dược động học
    c. Cả a và b đúng.
2. Những thuốc cần uống vào bữa ăn là:
    a. Những thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu
    b. Những thuốc kích ứng mạnh đường tiêu hóa
    c. Những thuốc cần có thức ăn để giảm bớt tốc độ hấp thu
    d. Cả a, b và c đúng
    e. Cả a, b và c sai.
3. Tương tác dược lực học
    a. Là tương tác xảy ra trên cùng một thụ thể (receptor)
    b. Có thể được lợi dụng để tăng hiệu quả điều trị
    c. Có thể dẫn đến giảm tác dụng của thuốc
    d. Cả a, b và c đúng
    e. Cả a, b và c sai.
4. Thuốc uống sau bữa ăn sẽ:
    a. Tăng thời gian lưu tại dạ dày
    b. Giảm được kích ứng với ống tiêu hóa
    c. Giảm khả năng phá hủy thuốc tại dạ dày (với thuốc kém bền trong acid)
    d. Cả a, b và c đúng.

BÀI 4

PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC VÀ CẢNH GIÁC THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa và 3 cách phân loại ADR.
2. Trình bày được hai nhóm yếu tố liên quan đến sự phát sinh ADR.
3. Trình bày được 4 biện pháp hạn chế ADR.
4. Trình bày được 3 lĩnh vực ưu tiên của cảnh giác thuốc.

MỞ ĐẦU

1. Phản ứng bất lợi của thuốc (Adverse Drug reaction - ADR)

Hầu hết các thuốc, cho dù được kê đơn bởi các thầy thuốc lâm sàng giỏi cũng có thể gây ra phản ứng bất lợi (ADR) trên bệnh nhân, thậm chí là những ADR nghiêm trọng. Thầy thuốc và bệnh nhân có thể chấp nhận nguy cơ của một ADR nghiêm trọng nếu như bản thân căn bệnh đang được điều trị rất nặng, nhưng không thể chấp nhận thuốc có nguy cơ ADR cao để điều trị những bệnh thông thường. Do vậy, khả năng gây ADR của một thuốc (kể cả tần suất, mức độ nghiêm trọng và loại ADR chúng gây ra) quyết định việc lựa chọn thuốc đó. Nhiều ADR có thể tránh được, nếu như thầy thuốc kê đơn có hiểu biết rõ về đặc tính dược lý, cơ chế của ADR và các yếu tố ảnh hưởng, đặc biệt là những yếu tố tạo nên tính nhạy cảm đặc trưng của người bệnh. Thầy thuốc lâm sàng có trách nhiệm nhận ra ADR, hướng dẫn, cảnh báo bệnh nhân về khả năng xảy ra ADR và báo cáo các ADR cho cơ quan có trách nhiệm.

1.1. Định nghĩa và phân loại ADR

1.1.1. Định nghĩa

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO): Phản ứng bất lợi của thuốc là một phản ứng độc hại, không được định trước và xuất hiện ở liều thường dung cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc chữa bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý.

Định nghĩa này không bao gồm những phản ứng do dùng sai thuốc, dùng sai liều, dùng liều cao có chủ định hoặc vô tình. Trong định nghĩa này, yếu tố đáp ứng cá thể là rất quan trọng

Có nhiều trường hợp tai biến phát sinh trong quá trình điều trị mà nguyên nhân chưa được xác định. Nguyên nhân trong những trường hợp này không chỉ do thuốc gây ra mà có thể do các yếu tố khác như sự tiến triển nặng thêm của bệnh hoặc do một bệnh khác phát sinh. Những trường hợp như vậy gọi là biến cố bất lợi của thuốc (adverse drug experience/adverse drug event).

1.1.2. Phân loại ADR

a. Phân loại theo tần suất gặp:

− Thường gặp ADR > 1/100

− Ít gặp 1/1000 < ADR < 1/100

− Hiếm gặp ADR < 1/1000

b. Phân loại theo mức độ nặng của bệnh do ADR gây ra

− Nhẹ: Không cần điều trị, không cần giải độc và thời gian nằm viện không kéo dài.

− Trung bình: Cần có thay đổi trong điều trị, cần điều trị đặc hiệu hoặc kéo dài thời gian nằm viện ít nhất 1 ngày.

− Nặng: Có thể đe doạ tính mạng, gây bệnh tật lâu dài hoặc cần chăm sóc tích cực.

− Tử vong: Trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến tử vong của bệnh nhân.

Các cách phân loại này giúp người thầy thuốc cân nhắc trước khi kê đơn một thuốc có tỷ lệ ADR cao hoặc có thể gây các tổn thương trầm trọng để có biện pháp theo dõi, xử trí thích hợp.

c. Phân loại theo typ

• Typ A

Các ADR typ A có các đặc điểm sau:

− Tiên lượng được.

− Thường phụ thuộc liều dùng (do đó các ADR typ A thường gặp đối với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp).

− Là tác dụng dược lý quá mức hoặc là một biểu hiện của tác dụng dược lý ở một vị trí khác. Sau đây là một số ví dụ cho các ADR typ A:

− Là tác dụng điều trị nhưng cường độ vượt quá mức cần thiết như: Chảy máu khi dùng thuốc chống đông máu, hạ đường huyết khi dùng thuốc điều trị đái tháo đường, ...

− Là tác dụng điều trị nhưng ở vị trí hoặc cơ quan khác hoặc do tính chất không chọn lọc trên các thụ thể, ví dụ: Tác dụng trên hệ tiêu hóa của các chất ức chế cyclooxygenase không chọn lọc (các NSAID).

− Là tác dụng dược lý khác của thuốc nhưng không phải là tác dụng điều trị, ví dụ: Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng thể hiện cả tác dụng kháng thụ thể muscarinic, không có vai trò trong điều trị chống trầm cảm nhưng thường gây khô miệng, giảm thị lực... hoặc tác dụng kháng androgen của cimetidin.

• Typ B

Các ADR typ B có các đặc điểm sau:

− Thường không tiên lượng được.

− Không liên quan đến các đặc tính dược lý đã biết của thuốc.

− Thường có liên quan tới các yếu tố di truyền hoặc miễn dịch, u bướu hoặc các yếu tố gây quái thai.

Dị ứng thuốc là một ví dụ điển hình cho ADR typ B vì không tiên lượng được và không phụ thuộc liều dùng. Dị ứng thuốc được giải thích hoàn toàn thông qua cơ chế miễn dịch dị ứng, không liên quan đến các tác dụng dược lý của thuốc. Biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất đa dạng, các cơ quan bị tổn thương có thể là da, gan, thận, đường tiêu hóa hoặc toàn thân; mức độ nghiêm trọng từ nhẹ (phát ban ở da, ngứa...) đến rất nặng, thậm chí gây tử vong cho bệnh nhân như sốc phản vệ, hội chứng Lyell, Stevens - Johnson...

Tuy không tiên lượng được nhưng có thể hạn chế sự xuất hiện của dị ứng thuốc nếu các nhân viên y tế có biện pháp theo dõi chặt chẽ và phát hiện sớm.

1.2. Những yếu tố liên quan đến sự phát sinh ADR

1.2.1. Yếu tố thuộc về bệnh nhân

a. Tuổi

Trẻ sơ sinh và người cao tuổi là những đối tượng có nguy cơ cao:

• Người cao tuổi:

Một số nghiên cứu cho thấy người cao tuổi gặp nhiều ADR hơn những bệnh nhân khác do:

− Lạm dụng thuốc.

− Thay đổi về dược động học, dược lực học do giảm chức năng các cơ quan.

− Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh, sử dụng nhiều thuốc nên dễ gặp tương tác thuốc.

• Trẻ sơ sinh

Nguy cơ gặp ADR ở trẻ sơ sinh tăng lên, đặc biệt là ở trẻ đẻ non bởi vì một số enzym liên quan đến chuyển hóa và thải trừ thuốc chưa đầy đủ. Các thuốc hay gây độc là: Morphin, các barbiturat, các sulfonamid, các dẫn xuất của vitamin K và cloramphenicol.

b. Giới tính

Nói chung không có sự khác biệt lớn về nguy cơ gặp ADR giữa hai giới. Tuy nhiên, một số ADR hay gặp ở phụ nữ hơn so với nam giới.

Ví dụ:

− Phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với độc tính của digoxin, heparin và captopril.

− Thiếu máu bất sản do cloramphenicol gặp ở phụ nữ nhiều gấp 2 lần so với ở nam giới.

c. Đa dạng về gen và chủng tộc

Nhiều phản ứng trước đó được mô tả là các phản ứng đặc ứng ngày nay đã được làm sáng tỏ là có các nguyên nhân về gen. Ví dụ ở những người thiếu hụt men G6PD do di truyền khi dùng những thuốc có tính oxy hóa thì có thể bị thiếu máu tan máu.

d. Bệnh mắc kèm

Những bệnh mắc kèm có thể làm thay đổi đáp ứng của bệnh nhân đối với thuốc hoặc làm thay đổi dược động học của thuốc, dẫn tới phát sinh ADR.

Ví dụ:

− Điếc khi dùng kháng sinh aminoglycosid ở người có bất thường về thính giác; hoặc chảy máu trầm trọng do dùng warfarin, heparin ở người có sẵn thiếu hụt về yếu tố đông máu.

− Các bệnh nhân mắc các bệnh về gan và thận có nguy cơ cao bị các ADR của những thuốc thải trừ ở dạng còn nguyên hoạt tính qua các cơ quan này.

e. Tiền sử dị ứng hoặc phản ứng với thuốc

Những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với một thuốc cũng có thể gặp dị ứng với một thuốc khác có cấu trúc tương tự. Ví dụ như các trường hợp dị ứng với kháng sinh penicillin cũng có thể có dị ứng chéo với kháng sinh nhóm cephalosporin.

1.2.2. Yếu tố thuộc về thuốc

a. Đặc tính của thuốc

− ảnh hưởng của kỹ thuật bào chế: Kích thước tiểu phân, lượng thuốc trong chế phẩm, tính chất và khối lượng tá dược... có thể dẫn tới thay đổi tốc độ giải phóng hoạt chất, gây ADR typ A. Sử dụng một số tá dượccho các nhóm bệnh nhân nhạy cảm như các bệnh nhân hen, các trẻ sơ sinh nhẹ cân và sự thay đổi hỗn hợp tá dược làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc như digoxin và phenytoin cũng gây ra một số ADR.

− ảnh hưởng của chất lượng sản phẩm: Trong phần lớn các trường hợp, khi dùng một thuốc đã bị phân hủy thì dẫn đến thất bại điều trị, nhưng một số sản phẩm phân hủy của thuốc có thể gây độc hoặc thậm chí gây tử vong (ví dụ như sử dụng diethylen glycol làm dung môi cho cồn thuốc sulphanilamid đã gây ra 105 ca tử vong tại Mỹ năm 1937, sản phẩm phân hủy của tetracyclin gây hội chứng Fanconi,...). Các tá dược hay gây phản ứng quá mẫn là: Polypropylen glycol, carboxymethyl cellulose và tartrazin.

b. Tương tác thuốc

Tương tác bất lợi của các thuốc có thể làm thay đổi sinh khả dụng hoặc thay đổi dược lực học của thuốc và do vậy gây ra các ADR trên bệnh nhân.

Vì thế, khi điều trị nhiều thuốc trong cùng một thời điểm thì tần suất gặp ADR tăng lên theo cấp số nhân với số lượng thuốc.

c. Liệu trình điều trị kéo dài

Nhiều ADR ít xuất hiện khi dùng thuốc trong thời gian ngắn, nhưng tỷ lệ tăng lên khi dùng dài ngày. Ví dụ: Xuất huyết tiêu hóa do dùng các thuốc chống viêm không steroid hoặc corticoid kéo dài...

1.3. Biện pháp hạn chế ADR

1.3.1. Hạn chế số thuốc dùng

− Chỉ kê đơn các thuốc thật sự cần thiết.

− Nếu bệnh nhân đang sử dụng đồng thời quá nhiều thuốc thì cần cân nhắc để tạm ngừng những loại thuốc chưa thật sự cần thiết. Cần đánh giá có tương tác bất lợi không.

− Kiểm tra và hỏi bệnh nhân về những thuốc bệnh nhân tự dùng.

1.3.2. Nắm vững thông tin về loại thuốc đang dùng cho bệnh nhân

− Hiểu rõ tính chất dược lý, tương tác, cơ chế chuyển hoá và ADR của thuốc. Chỉ nên kê đơn những thuốc đã biết đầy đủ thông tin.

− Thường xuyên tham khảo, cập nhật các thông tin về thuốc và tương tác thuốc.

− Thận trọng khi kê đơn những thuốc dễ xảy ra t−ơng tác, đặc biệt là các tương tác do vô tình như tương tác của thuốc với thức ăn, với rượu...

1.3.3. Nắm vững thông tin về các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao

Trẻ em, người già, có cơ địa dị ứng, có bệnh lý về gan, thận và các bệnh nhân có bất thường về gen.

1.3.4. Theo dõi sát bệnh nhân, phát hiện sớm các biểu hiện của phản ứng bất lợi do thuốc và có những xử trí kịp thời.

1.4. Báo cáo ADR

1.4.1. Sự cần thiết phải giám sát và báo cáo ADR

Các thông tin về tính an toàn trong quá trình nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể ghi nhận tất cả các ADR có thể xảy ra do các nguyên nhân sau:

− Các thử nghiệm trên động vật không đủ để xác định độ an toàn của thuốc trên người.

− Những bệnh nhân tham gia thử nghiệm là những đối tượng đã qua lựa chọn và có số lượng hạn chế, điều kiện thử nghiệm thuốc có khác biệt so với thực tế sử dụng trên lâm sàng và thời gian thử nghiệm thường là ngắn. Do vậy những dữ liệu về tính an toàn trên những đối tượng này chưa phản ánh đầy đủ các ADR của thuốc.

− Tại thời điểm lưu hành thuốc, thông tin về các ADR, các tương tác thuốc... thường không đầy đủ do số lượng người đã sử dụng thuốc chưa đủ lớn, khó phát hiện được các ADR có tần suất thấp.

Do vậy, việc giám sát sau khi lưu hành thuốc rất quan trọng, cho phép phát hiện các ADR không phổ biến nhưng đôi khi rất nghiêm trọng và để thực hiện tốt công việc giám sát này, việc báo các ADR cho các cơ quan có trách nhiệm là một trong những nhiệm vụ của các cán bộ y tế.

1.4.2. Vai trò của các báo cáo ADR

− Cung cấp thông tin giúp thu hồi các thuốc có độc tính cao: Trước đây, trải qua thời gian dài, người ta mới xác định rõ ràng ADR của các thuốc như aspirin, phenacetin, amidopyrin... và phải mất vài năm mối liên quan giữa dị tật bẩm sinh mất chi và thalidomid mới trở nên rõ ràng. Sau thảm họa thalidomid, nhiều quốc gia đã thiết lập hệ thống theo dõi thuốc để sớm phát hiện và ngăn ngừa ADR và tử vong do thuốc, do vậy đã giúp thu hồi các thuốc gây nguy hiểm trên thị trường hoặc hạn chế việc sử dụng chúng như bromfenac, temafloxacin, terfenadin,...

− Thay đổi thông tin trên nhãn của sản phẩm: Rất nhiều thuốc đã phải thay đổi hoặc bổ sung thêm thông tin ghi nhãn của sản phẩm sau khi ghi nhận những thông tin mới từ các báo cáo ADR.

Ví dụ:

+ Losartan được đưa ra thị trường Mỹ năm 1995. Sau khi thuốc được lưu hành, một số ADR mới đã được phát hiện và được bổ sung như viêm mạch, ban xuất huyết dị ứng, sốc phản vệ, phản ứng kiểu phản vệ.

+ Levofloxacin được lưu hành tại Mỹ năm 1997, đến tháng 2/2000, thông tin ghi nhãn của thuốc đã bổ sung thêm ADR mới là gây xoắn đỉnh.

1.4.3. Vai trò của các nhân viên y tế trong việc báo cáo ADR

Các cán bộ y tế là những người trực tiếp chăm sóc bệnh nhân hang ngày và có điều kiện tốt nhất để báo cáo các nghi ngờ về một ADR xảy ra ở bệnh nhân. Tất cả những người tham gia vào hệ thống chăm sóc sức khỏe nhân dân như bác sĩ, nha sĩ, dược sĩ, y sĩ, y tá, điều dưỡng viên... đều cần phải báo cáo các ADR và việc làm này trở thành một phần trong trách nhiệm chuyên môn của họ, ngay cả khi ADR bị nghi ngờ chưa có mối quan hệ rõ ràng với việc điều trị.

1.4.4. Những ADR (hoặc nghi ngờ ADR) cần báo cáo

− Đối với các thuốc mới được đưa ra thị trường, phải báo cáo mọi phản ứng đáng ngờ, kể cả các phản ứng nhẹ (nhiều nước coi một thuốc là mới khi thời gian đưa ra thị trường chưa quá 5 năm).

− Đối với những thuốc đã được biết rõ hoặc nghiên cứu đầy đủ: Báo cáo tất cả các nghi ngờ về một ADR nghiêm trọng hoặc chưa được ghi nhận trước đó (bất thường).

− Báo cáo khi thấy một ADR nào đó xuất hiện ngày càng nhiều.

− Báo cáo tất cả các ADR nghi ngờ liên quan đến tương tác thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn, hoặc thuốc - thực phẩm bổ sung (kể cả các sản phẩm làm từ dược liệu và thuốc bổ).

− Báo cáo các ADR trong những lĩnh vực được quan tâm đặc biệt: Lạm dụng thuốc, dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú, về ADR liên quan đến việc ngừng thuốc.

− Báo cáo các phản ứng xảy ra do dùng quá liều hay do sai sót trong điều trị.

− Báo cáo khi thuốc không có hiệu quả hoặc do nghi ngờ có sai sót về
sản phẩm.

Như vậy, cần báo cáo càng sớm càng tốt tất cả các nghi ngờ về ADR được coi là quan trọng trên lâm sàng.

1.4.5. Cách báo cáo ADR

Mẫu báo cáo do trung tâm ADR quốc gia (hoặc trung tâm cảnh giác thuốc) phát hành (xem phụ lục). Mỗi quốc gia có một mẫu báo cáo ADR riêng, nhưng bao giờ cũng có 4 phần như sau:

a. Thông tin về bệnh nhân

− Thông tin xác định bệnh nhân (họ và tên, địa chỉ...).

− Tuổi bệnh nhân tại thời điểm có ADE (Biến cố bất lợi) hoặc ngày sinh.

− Giới tính.

− Trọng lượng cơ thể.

b. Thông tin về ADR (hoặc ADE) hoặc các vấn đề về dược phẩm

− Mô tả sự cố hoặc vấn đề về sản phẩm.

− Thời gian xảy ra sự cố.

− Thời gian làm báo cáo.

− Các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng có liên quan đến sự cố (nếu có).

− Thông tin khác của bệnh nhân (lịch sử dùng thuốc, tiền sử bệnh...) có liên quan.

− Hậu quả của ADE trên bệnh nhân.

c. Thông tin về dược phẩm bị nghi ngờ

− Tên thuốc (tên quốc tế và biệt dược).
−Liều dùng, số lần dùng và đường dùng.
−Ngày bắt đầu điều trị.
−Lý do dùng thuốc.
−Kết quả sau khi ngừng dùng thuốc hoặc sau khi giảm liều.
−Số lô.
−Hạn dùng.
−Sự cố xuất hiện sau khi tái sử dụng thuốc đó.
−Các thuốc khác dùng kèm và thời gian điều trị các thuốc này.

d. Thông tin về người báo cáo

− Họ và tên, địa chỉ và số điện thoại.
− Chuyên môn và nghề nghiệp. Các báo cáo sau khi hoàn thành, cần gửi đến trung tâm ADR quốc gia hoặc đến nhà sản xuất của d−ợc phẩm bị nghi ngờ.

2. Cảnh giác thuốc (pharmacovigilance)

2.1. Khái niệm về cảnh giác thuốc

2.1.1. Định nghĩa

Cảnh giác thuốc là một khoa học và những hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, xử lý và ngăn ngừa phản ứng bất lợi hoặc bất kỳ sự cố nào liên quan đến thuốc.

Gần đây định nghĩa này được mở rộng không chỉ đối với thuốc mà cả đối với các sản phẩm sinh học, dược liệu, thuốc y học cổ truyền, thuốc bổ, sản phẩm máu, dụng cụ y tế và vaccin.

Như vậy thực chất cảnh giác thuốc là một môn khoa học nghiên cứu giám sát tính an toàn của thuốc, vì vậy phạm vi của cảnh giác thuốc không chỉ dừng lại ở ADR mà còn bao gồm cả các vấn đề:

- Thuốc kém chất lượng.
- Ngộ độc thuốc.
- Tử vong liên quan đến thuốc.
- Lạm dụng hoặc dùng sai thuốc.
- Tương tác bất lợi của thuốc.

2.1.2. Mục tiêu của hoạt động cảnh giác thuốc

- Phát hiện sớm những phản ứng bất lợi hoặc tương tác thuốc chưa biết.
- Phát hiện sự thay đổi tần suất của các phản ứng bất lợi đã biết.
- Xác định các yếu tố nguy cơ và cơ chế của các phản ứng bất lợi.
- Đánh giá chỉ số lợi ích/nguy cơ và phổ biến những thông tin cần thiết để cải thiện việc kê đơn và quản lý thuốc.

2.2. Một số lĩnh vực ưu tiên của cảnh giác thuốc

Để thực hiện các mục tiêu hoạt động của chương trình cảnh giác thuốc, các hoạt động sau được chú trọng tăng cường:

2.2.1. Phát hiện các ADR

- Phát triển và bổ sung hệ thống giám sát ADR ở các cơ sở điều trị cũng như trong cộng đồng nhằm phát hiện và chẩn đoán chính xác các ADR trên lâm sàng.
- Thực hiện các nghiên cứu về vấn đề an toàn thuốc như: Nghiên cứu ca đối chứng, nghiên cứu dịch tễ học, ...
- Xác định độ an toàn của các sản phẩm chuyên khoa như vaccin, sản phẩm sinh học, thuốc thú y, dược liệu, các sản phẩm của công nghệ sinh học và các thuốc dùng để thăm dò, chẩn đoán. Việc xác định tính an toàn của các sản phẩm này khá khó khăn và đòi hỏi sự hợp tác của nhiều chuyên gia trong các lĩnh vực khác nhau.
- Cải thiện hệ thống phát hiện "dấu hiệu" bằng cách cho phép tiếp cận thuận tiện hơn các dữ liệu về ADR có sẵn. ("Dấu hiệu" là thông tin được báo cáo về một biến cố bất lợi liên quan đến một thuốc. Biến cố này, trước đó chưa được biết hoặc chưa được đề cập đầy đủ. Thông thường, phải cần nhiều báo cáo để phát hiện ra một dấu hiệu, phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của sự cố và chất lượng của thông tin).

2.2.2. Đánh giá ADR

Việc đánh giá các ADR thường được thực hiện tại các trung tâm ADR quốc gia hoặc quốc tế. Để thực hiện công việc này, cần tăng cường hơn nữa hệ thống phát hiện các "dấu hiệu" trong các chương trình giám sát tự nguyện và cần sự hợp tác chặt chẽ giữa các quốc gia, khu vực trên thế giới để chia sẻ thông tin về các dấu hiệu thu thập được và để có các hợp tác hành động khi xảy ra các sự cố về an toàn thuốc.

2.2.3. Dự phòng ADR

Để dự phòng tốt các ADR trên lâm sàng cần chú trọng thực hiện các công việc sau:
- Cung cấp các thuốc hiệu quả và an toàn trong điều trị các bệnh thường gặp ở các nước đang phát triển, đặc biệt là trong các chương trình y tế lớn (ví dụ: Chương trình chống lao quốc gia, chương trình chống sốt rét, tiêm chủng mở rộng,...).
- Tăng cường nhận thức về an toàn thuốc và sử dụng thuốc hợp lý đối với các chuyên gia y tế và cộng đồng, kể cả các thuốc y học cổ truyền và dược liệu. Cung cấp thông tin thuốc chính xác cho các nhân viên y tế.
- Kết hợp các hoạt động cảnh giác thuốc với chính sách thuốc quốc gia và các chương trình y tế khác (ví dụ: Các hướng dẫn điều trị chuẩn, danh mục thuốc thiết yếu...).
- Đưa các nguyên tắc cảnh giác dược vào thực hành lâm sàng và đào tạo y - dược khoa.

2.3. Vai trò và nhiệm vụ của các tổ chức và cá nhân để thực hiện công tác cảnh giác thuốc

2.3.1. Cơ quan đảm bảo chất lượng và an toàn thuốc của WHO

Đây là một bộ phận của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phụ trách về thuốc thiết yếu và chính sách y tế. Cơ quan này có nhiệm vụ cung cấp các hướng dẫn và hỗ trợ cho các quốc gia về vấn đề an toàn thuốc.

2.3.2. Trung tâm theo dõi Uppsala (Thụy điển)

Chức năng chính của trung tâm là quản lý cơ sở dữ liệu quốc tế về các báo cáo ADR nhận được từ các trung tâm ADR quốc gia. Gần đây, trung tâm này đã mở rộng

vai trò như là một trung tâm đào tạo tuyên truyền về an toàn thuốc thông qua các bản tin thư (Newsletters), hội nghị hàng năm của các trung tâm ADR quốc gia, các nhóm thảo luận, trang web,…

2.3.3. Trung tâm cảnh giác thuốc (trung tâm ADR) quốc gia

- Thu thập và phân tích các báo cáo về ADR.
- Phát hiện các "dấu hiệu" từ các thông tin thu được.
- Cảnh báo thầy thuốc kê đơn, các nhà sản xuất dược phẩm và cộng đồng biết về các phản ứng có hại mới.

2.3.4. Cơ quan quản lý

Quan tâm đến chất lượng, hiệu quả và độ an toàn của thuốc (các thuốc mới trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng và cả các thuốc trong giai đoạn sau cấp phép lưu hành) thông qua việc giám sát tích cực và theo dõi các ADR tiềm ẩn và lâu dài của thuốc, qua đó đưa ra các biện pháp quản lý như thu hồi, hạn chế sử dụng hoặc bổ sung thông tin ghi nhãn của sản phẩm...Nhiệm vụ của các cơ quan quản lý là giám sát các thử nghiệm lâm sàng

thông qua hoạt động của hội đồng đạo đức, giám sát thực hiện tiêu chuẩn thử nghiệm lâm sàng tốt (GCP), giám sát các hoạt động quảng cáo thuốc, tăng cường tuyên truyền về an toàn thuốc cho các nhân viên y tế và cho người bệnh…

2.3.5. Bệnh viện, viện nghiên cứu, cơ sở đào tạo

- Thiết lập hệ thống giám sát phản ứng bất lợi và các sai sót trong trị liệu tại các khoa, phòng khám, phòng cấp cứu và điều trị.
- Tiến hành các nghiên cứu để xác định những ADR của thuốc sau khi lưu hành.
- Giảng dạy, đào tạo và xây dựng chính sách về an toàn thuốc.

2.3.6. Cán bộ y tế

Xử trí và tích cực báo cáo những tai biến liên quan đến việc sử dụng thuốc cho các tổ chức, cơ quan có thẩm quyền.

2.3.7. Nhà sản xuất dược phẩm

Các nhà sản xuất dược phẩm có trách nhiệm cao nhất đối với độ an toàn của thuốc từ khi bắt đầu nghiên cứu triển khai đến khi kết thúc đời sống của sản phẩm và có trách nhiệm thiết lập hệ thống theo dõi chất lượng thuốc và tăng cường trao đổi thông tin với các cơ quan quản lý.

KẾT LUẬN

Thuốc là con dao hai lưỡi. Bên cạnh những lợi ích to lớn trong phòng ngừa và điều trị bệnh, bản thân thuốc cũng có thể gây ra những phản ứng bất lợi, những bệnh lý nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong cho người dung thuốc. Khi áp dụng các biện pháp hạn chế ADR, các cán bộ y tế đã hạn chế được tần suất xuất hiện cũng như mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi này trên từng người bệnh cụ thể. Đồng thời khi phát hiện và báo cáo đầy đủ các sự cố bất lợi của thuốc cho các cơ quan có trách nhiệm, các cán bộ y tế đã tham gia vào hệ thống cảnh giác thuốc nhằm hạn chế các ADR ở tầm quốc gia và quốc tế. Bên cạnh đó, chính những thông tin thu thập được từ

các báo cáo này lại giúp các cán bộ y tế sử dụng thuốc an toàn hợp lý hơn cho bệnh nhân. Chính vì vậy, bất kỳ cán bộ y tế nào cũng cần ý thức về trách nhiệm của mình trong hệ thống hoạt động cảnh giác thuốc nhằm hướng tới mục tiêu sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

Tự lượng giá

Điền từ thích hợp vào chỗ trống (từ câu 1 đến câu 12)

1. Theo định nghĩa của WHO: Phản ứng bất lợi của thuốc là một phản ứng ...(A).... không được....(B)...và xuất hiện ở liều...(C).... cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc chữa bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý.
2. Trong định nghĩa ADR của WHO, yếu tố ....(A) .... là rất quan trọng.
3. ADR nhẹ: Không cần ....(A)..., không cần ...(B)... và thời gian nằm viện không kéo dài.
4. ADR trung bình: Cần có ...(A).... trong điều trị, cần ...(B)... hoặc kéo dài thời gian nằm viện ít nhất 1 ngày.
5. ADR nặng: Có thể ...(A)..., gây ...(B)... hoặc cần chăm sóc tích cực.
6. ADR gây tử vong: ...(A)... hoặc ...(B)... liên quan đến tử vong của bệnh nhân.

BÀI 5

THÔNG TIN THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các cách phân loại thông tin thuốc.
2. Liệt kê được 5 yêu cầu của một thông tin thuốc
3. Trình bày được những nội dung và kỹ năng cần thiết khi thông tin thuốc cho bệnh nhân

MỞ ĐẦU

Trên thế giới, thuật ngữ "Thông tin thuốc" được đề cập nhiều vào những năm đầu của thập kỷ 60 và gắn với thuật ngữ này là các khái niệm "Trung tâm thông tin thuốc" và "Chuyên gia thông tin thuốc". Trước thời gian này, các câu hỏi về các thông tin liên quan đến thuốc hầu hết do các dược sĩ trả lời bằng cách tham khảo một số tài liệu như Dược thư hay Dược điển. Tuy nhiên, cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, mô hình này bắt buộc phải thay đổi. Đầu tiên là sự bùng nổ số lượng các thuốc điều trị: Các thuốc mới ngày càng đa dạng về cơ chế tác dụng, yêu cầu về kỹ thuật bào chế ngày càng cao, ngày càng nhiều vấn đề về đặc tính của thuốc đòi hỏi phải cân nhắc trong khi sử dụng, và cùng với điều đó, tỷ lệ do thuốc gây ra cũng ngày càng tăng. Trong cùng thời gian này, các tài liệu liên quan đến thuốc cũng được tăng lên nhanh chóng.

Sự phát triển của các trung tâm thông tin thuốc và các chuyên gia thông tin thuốc là điểm khởi đầu của khái niệm Dược lâm sàng. Nó đặt nền tảng để các dược sĩ chia sẻ trách nhiệm với các bác sĩ trong việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân. Bằng việc sử dụng hiệu quả các thông tin thuốc, người dược sĩ sẽ có những kiến thức sâu rộng về thuốc và có thể đảm nhiệm được vai trò tư vấn trong điều trị.

Những kiến thức trong chương trình này nhằm giúp các học viên có khả năng nắm bắt, khai thác và sử dụng các thông tin liên quan đến sử dụng thuốc để thực hiện được vai trò tư vấn của dược sĩ lâm sàng.

1. PHÂN LOẠI THÔNG TIN THUỐC

Có nhiều cách phân loại thông tin khác nhau, sau đây là một số cách phân loại hay được áp dụng.

1.1. Phân loại thông tin theo đối tượng được thông tin

- Thông tin cho cán bộ y tế:
    - Cho cá nhân:
        - Thầy thuốc kê đơn.
        - Y tá điều dưỡng.
        - Dược sĩ bệnh viện, cửa hàng.
        - Người bán thuốc.

        - Cho tổ chức
    - Cho tổ chức
        - Hội đồng thuốc và điều trị.
        - Bảo hiểm y tế

.....

- Thông tin cho người sử dụng
    - Bệnh nhân, người dùng thuốc.
    - Nhân dân, người tiêu dùng thuốc.

1.2. Phân loại thông tin theo nội dung của thông tin

- Thông tin về đặc tính dược lý của thuốc (đặc tính dược động học và dược lực học).
- Thông tin về điều trị (nguyên tắc lựa chọn, cách dùng, liều dùng…).
- Thông tin về phản ứng bất lợi của thuốc (ADR).
- Thông tin về nhà sản xuất, giá cả và hoạt động kinh doanh thuốc.

…

1.3. Phân loại thông tin theo nguồn thông tin

Nguồn thông tin thường được chia làm 3 loại: nguồn thông tin loại I (primary resources), nguồn thông tin loại II (secondary resources) và nguồn thông tin loại III (tertiary resources). Việc phân loại này dựa vào nguồn gốc, thành phần và chức năng của thông tin.

• Nguồn thông tin loại I

Là các bài báo, công trình gốc đăng tải đầy đủ trên các tạp chí hoặc đưa lên mạng Internet, các báo cáo chuyên môn, khóa luận tốt nghiệp của sinh viên, sổ tay phòng thí nghiệm… Các thông tin này thường do tác giả công bố các kết quả nghiên cứu của mình mà không có sự can thiệp, đánh giá của bên thứ 2. Khi sử dụng nguồn thông tin loại I, người sử dụng thông tin có thể xác định được phương pháp nghiên cứu, kết quả nghiên cứu và các kết luận cụ thể mà tác giả đạt được. Hiện nay nguồn thông tin này đang phát triển rất mạnh mẽ, trên thế giới có trên 20.000 tạp chí y sinh học có tên tuổi được xuất bản hàng năm chưa kể các thông tin được công bố dưới dạng báo cáo khoa học hay đưa lên mạng.

• Nguồn thông tin loại II

Bao gồm hệ thống mục lục các thông tin hoặc các bài tóm tắt của các thông tin thuộc nguồn thông tin thứ nhất, được sắp xếp theo các chủ đề nhất định. Khi muốn tìm hiểu một vấn đề cụ thể, người sử dụng có thể tham khảo nguồn thông tin loại II để có được một danh mục các thông tin có liên quan hoặc có thể đọc tóm tắt các thông tin cùng chủ đề với vấn đề mình quan tâm. Như vậy, nguồn thông tin thứ II giúp người sử dụng tiếp cận vấn đề một cách toàn diện hơn, nhưng khi muốn hiểu đầy đủ một thông tin cụ thể nào đó, người sử dụng sẽ phải quay lại nguồn thông tin ban đầu (loại I). Hiện nay, đã có các nguồn thông tin loại II được lưu trữ trong CD – ROM hoặc đưa lên mạng internet, giúp người sử dụng tìm tin dễ dàng và nhanh chóng hơn.

• Nguồn thông tin loại III

Là các thông tin được xây dựng bằng cách tổng hợp các thông tin từ 2 nguồn thông tin trên. Tác giả của nguồn thông tin loại III thường là các chuyên gia về thuốc trong một lĩnh vực nào đó, và từ các kiến thức chuyên sâu trong lĩnh vực đó, họ sẽ phân tích tổng hợp các thông tin liên quan để đưa ra thông tin mang tính khái quát về một vấn đề. Các thông tin thuộc nguồn thông tin thứ III thường được công bố dưới dạng sách giáo khoa, các bản hướng dẫn điều trị chuẩn… Người sử dụng phần lớn khai thác nguồn thông tin này vì các thông tin thường ngắn gọn, súc tích và khái quát hóa cao (do đã được sử lý bởi các chuyên gia). Tuy nhiên, nhược điểm của nguồn thông tin loại III là tính cập nhật kém, độ tin cậy phụ thuộc vào năng lực của tác giả (vì có thể có sai sót do thành kiến của riêng tác giả, sai sót trong quá trình chuyển tải thông tin hoặc do tác giả không tập hợp được đầy đủ các thông tin ban đầu có liên quan hay đánh giá sai lệch các thông tin này…) và cũng như khi sử dụng nguồn thông tin loại II, khi cần tìm hiểu chính xác một thông tin cụ thể nào đó, người sử dụng có thể quay lại nguồn thông tin ban đầu.

2. YÊU CẦU VÀ NỘI DUNG CỦA THÔNG TIN THUỐC

2.1. Yêu cầu

Một thông tin phải có đầy đủ những yêu cầu sau:

- Khách quan
- Chính xác
- Trung thực
- Mang tính khoa học
- Rõ ràng và dứt khoát.

2.2. Nội dung

Tùy theo đối tượng được thông tin để lựa chọn nội dung thông tin thuốc cho phù hợp.

2.2.1. Thông tin thuốc cho cán bộ y tế

Cần cung cấp mọi thông tin có liên quan giúp cho việc kê đơn điều trị hợp lý an toàn, bao gồm:

- Các thông tin chung về thuốc: các cách phân loại thuốc (danh mục thuốc thiết yếu, thuốc không cần đơn (OTC), thuốc phải có đơn, mã phân loại giải phẫu – điều trị - hóa học (ATC), danh mục các tên thuốc gốc, tên thương mại, thuốc được phép lưu hành, số đăng ký…).
- Cơ chế tác dụng của thuốc.
- Đặc tính dược động học: hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc.
- Các chỉ định, chống chỉ định.
- Cách dùng, liều lượng.
- Các phản ứng bất lợi (ADR) có thể xảy ra.
- Độc tính, biểu hiện ngộ độc, xử trí.

- Tương tác và tương kỵ của thuốc (thuốc với thuốc, thuốc với thức ăn, với nước uống).
- Thang bậc giá cả…

Trên đây mới chỉ là những thông tin tương đối "tĩnh" về thuốc, hiện nay để đảm bảo yêu cầu sử dụng thuốc hợp lý, các nhân viên y tế còn có nhu cầu được cung cấp các thông tin mang tính "động" – đó là những thông tin biến đổi theo thời gian như thông tin đánh giá hiệu quả và độ an toàn của các thuốc mới (dựa vào các kết quả nghiên cứu về thuốc được tiến hành bởi rất nhiều các nhóm nghiên cứu tại khắp nơi trên thế giới), thông tin so sánh giữa các thuốc/ nhóm thuốc khác nhau trong điều trị về mọi phương diện hiệu quả, độ an toàn, tính kinh tế…thông tin cập nhật về các phác đồ điều trị/ các hướng dẫn điều trị chuẩn…

2.2.2. Thông tin thuốc cho bệnh nhân

Bệnh nhân là khâu cuối cùng thực hiện các ý đồ sử dụng thuốc để đạt hiệu quả cao và an toàn. Nếu bệnh nhân không thực hiện đúng y lệnh thì mọi cố gắng của y bác sĩ, dược sỹ, y tá…đều không có hiệu quả và trở thành vô ích. Muốn thực hiện đúng và tham gia đóng góp tích cực vào quá trình điều trị, bệnh nhân phải được hiểu rõ lợi ích, tác hại của thuốc tránh các biểu hiện sai lệch, không chính xác hay có hại. Để đạt được những mục tiêu này, thông tin thuốc cho bệnh nhân phải có được những nội dung sau:

- Tên thuốc (tên gốc, tên biệt dược).
- Tác dụng.
- Dạng dùng, liều dùng, cách dùng.
- Hướng dẫn sử dụng các dạng bào chế đặc biệt.
- Hướng dẫn quan sát, theo dõi các triệu chứng khác lạ trong dùng thuốc (nhớ kỹ để theo dõi tiếp cho những lần dùng thuốc sau).
- Những triệu chứng của tác dụng không mong muốn, cách xử trí.
- Kỹ năng tự theo dõi tác dụng thuốc trong quá trình điều trị.
- Tương tác thuốc (thuốc – thuốc, thuốc – thức ăn, thuốc – nước uống).
- Cách bảo quản lượng thuốc đã mua, được cấp.

3. KỸ NĂNG THÔNG TIN THUỐC CHO BỆNH NHÂN

Thông tin thuốc cho bệnh nhân là một nhiệm vụ quan trọng của người dược sỹ. Để hoàn thành tốt công việc này, bên cạnh việc phải có kiến thức tốt để đảm bảo cung cấp đầy đủ các nội dung thông tin như đã đề cập ở trên, yêu cầu còn phải có kỹ năng thông tin thuốc thích hợp. Cụ thể, khi thông tin thuốc cho bệnh nhân, người dược sỹ cần lưu ý các vấn đề sau:

- Phải nắm vững tinh thần:
    - Vì sức khỏe bệnh nhân.
    - Không làm phiền bệnh nhân.
- Thái độ, tác phong cách tiếp xúc và ứng xử (khoa học hành vi)

- Ngôn từ đơn giản, rõ ràng, dân dã, dễ hiểu; tránh dùng thuật ngữ khoa học khó hiểu, thuật ngữ địa phương.
- Lời nói nhẹ nhàng, ân cần quan tâm.
- Ăn mặc gọn gàng, nghiêm túc, tránh diêm dúa (gây khó gần).
- Tạo được không gian tiếp xúc thích hợp để không tạo cảm giác xa cách, tốt nhất nên có địa điểm nói chuyện riêng biệt.
- Quan tâm đến hoàn cảnh gia đình bệnh nhân, nhưng tránh đi sâu vào những điều thầm kín nếu bệnh nhân không tự nguyện nói ra.

KẾT LUẬN

Thông tin thuốc rất đa dạng phong phú. Để nâng cao chuyên môn, dược sỹ phải luôn luôn khai thác, cập nhật thông tin về thuốc và tùy theo yêu cầu cụ thể để chọn nguồn thông tin thích hợp. Người dược sĩ phải đóng vai trò là người cung cấp thông tin thuốc, thu thập thông tin thuốc từ bệnh nhân; do đó cả lý thuyết và kỹ năng thông tin cần được hình thành ngay từ khi còn đang ngồi trên ghế nhà trường và cần liên tục đổi mới và phát triển trong suốt quá trình hoạt động chuyên môn sau này.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

1. Nguồn thông tin loại I:
   a. Bao gồm các thông tin đầy đủ do tác giả trực tiếp công bố kết quả nghiên cứu của mình
   b. Bao gồm các thông tin dưới dạng bài tóm tắt
   c. Là nguồn thông tin hạn hẹp
   d. Cả a và b đúng.
2. Nguồn thông tin loại III:
   a. Cung cấp các thông tin mang tính khái quát
   b. Cung cấp các thông tin mang tính chi tiết về một nghiên cứu cụ thể (như phương pháp nghiên cứu, kết quả nghiên cứu, kết luận cụ thể…)
   c. Là nguồn thông tin có tính cập nhật kém
   d. Cả a và c đúng.
3. Thông tin thuốc cần cho các đối tượng
   a. Thầy thuốc kê đơn
   b. Y tá điều dưỡng
   c. Bệnh nhân
   d. Tất cả các đối tượng trên
4. Trong các thông tin về một thuốc sau, thông tin nào không cần cung cấp cho bệnh nhân:
   a. Tên thuốc
   b. Mã phân loại giải phẫu – điều trị - hóa học (ATC) của thuốc
   c. Tác dụng của thuốc
   d. Những triệu chứng của tác dụng không mong muốn, cách xử trí
5. Khi thông tin thuốc cho bệnh nhân, cần chú ý:

a. Dùng các thuật ngữ chuyên môn để nâng cao giá trị của thông tin
b. Dùng ngôn từ đơn giản, rõ ràng, dễ hiểu
c. Tạo cảm giác dễ gần gũi với bệnh nhân
d. Cả b và c đều đúng.

6. Cho một nguồn thông tin: Bài báo "Khảo sát sinh khả dụng và tương đương sinh học của ba chế phẩm amoxicilin" của tác giả Bùi Tùng Hiệp đăng trong tạp chí dược học số 12 năm 2004. Theo anh chị, đây là nguồn thông tin:
   a. Loại I
   b. Loại II
   c. Loại III
   d. Không phân biệt được
7. Cho một nguồn thông tin: Chương "Tương Tác Thuốc" trong sách Dược Lâm Sàng Đại Cương của Bộ môn Dược lâm sàng Trường ĐH Dược HN, Nhà xuất bản Y học, năm 2004. Theo anh (chị) đây là nguồn:
   a. Loại I
   b. Loại II
   c. Loại III
   d. Không phân biệt được.

BÀI 6

XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG VÀ NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm và ý nghĩa của các xét nghiệm sinh hóa máu: Creatinin, ure, acid uric, glucose, bilirubin, các enzym (ASAT, ALAT, CK).
2. Trình bày được đặt diểm và ý nghĩa của các xét nghiệm huyết học: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

MỞ ĐẦU

Xét nghiệm lâm sàng bao gồm các lĩnh vực sinh hóa, huyết học, miễn dịch, vi trùng, ký sinh trùng, virus là những công cụ ngày càng phong phú, hiện đại không thể thiếu được giúp ích cho người thầy thuốc trong chẩn đoán, điều trị và theo dõi tiến triển của bệnh. Bên cạnh đó, kết quả một số xét nghiệm lâm sàng còn được sử dụng để giúp cho việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, phát hiện kịp thời những tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.

Vì xét nghiệm lâm sàng là một lĩnh vực rất rộng, trong chương trình này chỉ đề cập đến một số xét nghiệm sinh hóa và huyết học thường được sử dụng trong lâm sàng.

1. HỆ THỐNG SI TRONG Y HỌC

Máu, nước tiểu và một số dịch sinh học thường được sử dụng để phân tích. Các kết quả thu được ở người khỏe mạnh nằm trong một giới hạn nhất định gọi là "trị số bình thường" hoặc "trị số quy chiếu". Những kết quả ra ngoài giới hạn trên gọi là "bất thường". Mỗi xét nghiệm có thể phân tích nhiều phương pháp khác nhau, do đó có thể cho kết quả hơi khác nhau. Vì vậy, khi biện luận nên sử dụng trị số quy chiếu làm tại cơ sở mình.

Để thống nhất cách biểu thị kết quả, trong vài thập kỷ qua người ta đã chuyển dần sang dùng hệ thống đơn vị quốc tế SI (Systeme International). Hệ thống SI dựa trên 7 đơn vị cơ sở: mét (độ dài), kilogam (trọng lượng), giây (thời gian), mol (lượng chất), Kelvin (nhiệt độ), ampe (cường độ dòng điện) và candela (cường độ ánh sáng). Từ 7 đơn vị cơ sở này, mở rộng ra các đơn vị dẫn xuất khác như: m^2 – diện tích, m^3 – thể tích, Newton (N) – lực, Pascal (Pa) – áp suất, Joule (L) – công hoặc năng lượng, Hertz (Hz) – tần số. Khi những đơn vị cơ sở và đơn vị dẫn xuất có độ lớn không thích hợp trong các hằng số sinh học, người ta dùng những bội số và ước số thập phân của các đơn vị bằng cách ghép những tiếp đầu ngữ tương ứng vào tên các đơn vị đó.

Bảng 6.1. Những tiếp đầu ngữ thông dụng trong xét nghiệm lâm sàng

Tiếp đầu ngữ	Ký hiệu	Hệ số
Kilo	k	10^3
Mega	M	10^6
Giga	G	10^9
Mili	m	10^{-3}

Micro	µ	10^{-6}
Nano	n	10^{-9}
Pico	p	10^{-12}
Femto	f	10^{-15}

Từ năm 1977, Hội nghị Y tế Thế giới lần thứ 30 đã quyết định chấp nhận sử dụng hệ thống SI trong y học, tuy nhiên nhiều tài liệu sách báo vẫn sử dụng cả hai cách biểu thị kết quả cũ và mới. Do vậy, trong nhiều trường hợp, muốn biện luận được kết quả, cần phải chuyển đổi kết quả từ đơn vị cũ sang đơn vị mới và ngược lại. Để làm được điều này, có thể trực tiếp tính toán (ví dụ: Để biện luận kết quả một lượng chất, người ta sử dụng đơn vị SI là mol, nếu muốn chuyển đổi từ đơn vị cũ (g/l, mg/dl)…sang đơn vị SI thì có thể tính toán dựa vào phân tử lượng của chất đó). Tuy nhiên, việc tính toán trực tiếp thường phức tạp, do vậy trong thực tế người ta hay sử dụng hệ số chuyển đổi theo công thức:

X (đơn vị cũ) x hệ số chuyển đổi = Y (đơn vị SI)

Bảng 6.2. là trị số quy chiếu và hệ số chuyển đổi của một xét nghiệm sinh hóa máu thông dụng thường dùng trong lâm sàng

Bảng 6.2. Trị số quy chiếu về sinh hóa của máu

Xét nghiệm	**Trị số quy chiếu**		**Hệ số chuyển đổi**
	Đơn vị cũ	**Đơn vị mới**	
Acid uric	2,0-7,0 mg/dl	120-420 µmol/l	59,48
Alanin amino transperase (ALT, APT)	0-35 U/l	0-0,58 µkat/l	0,01667
Albumin	4,0-5,0 g/dl	40-50 g/l	10
Aspartat amino transperase (ASAT, GOT)	0-35 U/l	0-0,58 µkat/l	0,01667
Bilirubin toàn phần	0,1-1,0 mg/dl	2-18 µmol/l	17,10
Bilirubin trực tiếp	0-0,2 mg/dl	0-4 µmol/l	17,10
Calci	8,8-10,3 mg/dl	2,20-2,58mmol/l	0,2495
Cholesterol toàn phần	160-180 mg/dl	4,1-4,6 mmol/l	0,02586
Cholesterol LDL	50-130 mg/dl	1,3-3,3 mmol/l	0,02586
Cholesterol HDL	30-70 mg/dl	0,8-1,8 mmol/l	0,02586
CO_2 toàn phần	22-28 mEq/l	22-28 mmol/l	1
Clorua	95-105 mEq/l	95-105 mmol/l	1
Creatinin kinase (CK)	0-130 U/l	0-2,16 µkat/l	0,01667
Creatinin	0,6-1,2 mg/dl	50-110 µmol/l	88,40
Hệ số thanh thải creatinin	75-125 mg/phút	1,24-2,08 ml/phút	0,01667
Globulin	2,3-3,5 g/dl	23-35 g/l	10

Glucose	70-110 mg/dl	3,9-6,1 mmol/l	0,05551
Kali	3,5-5,0 mEq/l	3,5-5,0 mmol/l	1
Lactat dehydrogenase	50-150 U/l	0,82-2,66 µkat/l	0,01667
Natri	135-147 mEq/l	135-147 mmol/l	1
Osmol* (áp suất thẩm thấu của huyết tương)		208-300 mOsm/kg	
Phosphat	2,5-5,0 mg/dl	0,8-1,6 mmol/l	0,3229
Phosphatase acid	0-5,5 U/l	0-90 nkat/l	16,67
Phosphatase kiềm	30-120 U/l	0,5-2,0 µkat/l	0,01667
Protein toàn phần	6,0-8,0 g/dl	60-80 g/l	10
Transaminase (GOT)	Xem ASAT		
Transaminase (GPT)	Xem ALAT		
Triglycerid	<160 mg/dl	<1,8 mmol/l	0,01129
Ure	20-40 mg/dl	3,3-6,6 mmol/l	0,165

Osmol*: osmolalité plasmatique – áp suất thẩm thấu của huyết tương do natri, glucose và ure/ máu tạo ra.

2. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM SINH HÓA MÁU

2.1. Creatinin huyết tương

• Đặc điểm

– Creatin (acid methyl guanidin acetic), được tổng hợp ở gan rồi được máu vận chuyển đến cơ. Tại tế bào cơ, creatin gắn phosphat để tạo thành phosphocreatin – một dạng dữ trự năng lượng sử dụng cho việc co cơ. Đây là một phản ứng thuận nghịch, khi tế bào cơ cần năng lượng, dưới tác dụng xúc tác của creatinkinase, phosphocreatin lại được chuyển thành creatin, giải phóng phosphat giàu năng lượng. Trong quá trình trao đổi này, một phần creatin bị mất nước, đóng vòng tạo thành creatinin. Đây là một sản phẩm cặn bã, không được sử dụng, ra khỏi cơ vào máu rồi đào thải qua thận.

– Mỗi ngày có 1,6 - 1,7% creatin chuyển thành creatinin, sự tạo thành creatinin tương đối hằng định, phụ thuộc chủ yếu vào khối lượng cơ của mỗi người. Do đó, nam giới có creatinin huyết tương cao hơn ở nữ giới. Hàm lượng creatinin trong huyết tương ít thay đổi, không phụ thuộc vào các yếu tố ngoại lai (ví dụ chế độ ăn, chế độ vận động hoặc các thay đổi sinh lý khác).

– Creatinin đào thải chủ yếu do lọc ở cầu thận, bài tiết ở ống thận hoặc tái hấp thu rất ít, coi như không đáng kể.

• Ý nghĩa:

- Trị số bình thường: 0,6 - 1,2 mg/dl, SI = 50-110 µmol/l
- Tăng: do sự tạo thành tương đối hằng định và gần như thải trừ hoàn toàn qua lọc ở cầu thận, trị số creatinin huyết thường được sử dụng để đánh giá chức năng lọc cầu thận. Khi chức năng của lọc cầu thận giảm, nồng độ creatinin của huyết tương

tăng. Để đánh giá chính xác hơn chức năng lọc cầu thận, người ta còn có thể căn cứ vào hệ số thanh thải creatinin.

Được coi là suy thận khi nồng độ creatinin huyết tương lớn hơn 130 µmol/l hoặc khi hệ số thanh thải creatinin dưới 80 ml/ phút. Suy thận được coi là nhẹ nếu hệ số thanh thải creatinin 50 – 80 ml/ phút, là trung bình với trị số từ 15 – 50 ml/ phút và nặng là với trị số thấp dưới 15 ml /phút.

Nhiều thuốc được đào thải hoàn toàn hoặc một phần bởi thận. Hệ số thanh thải creatinin là căn cứ giúp cho việc điều chỉnh liều lượng thuốc thích hợp.

2.2. Urê

• Đặc điểm

Urê là sản phẩm thoái hóa chính của protein, được tạo thành ở gan thông qua chu trình urê. Urê có thể khuếch tán dễ dàng qua phần lớn các màng tế bào và phân tán rộng khắp các dịch nội và ngoại bào trong cơ thể. Urê được đào thải chủ yếu qua thận, nhưng khác với creatinin, sau khi lọc qua cầu thận, một phần urê được tái hấp thu ở ống thận. Ngoài ra, nó còn được thải trừ một phần nhỏ qua mồ hôi và qua ruột.

• Ý nghĩa

+ Trị số bình thường: 20 – 40 mg/dl; SI = 3,3 – 6,6 mmol/l.

+ Giảm: Giảm urê máu hiếm gặp, thường gặp ở giai đoạn cuối của thiểu năng gan do suy giảm tổng hợp urê.

+ Tăng: Urê huyết cao có thể do nguyên nhân trước thận, sau thận hoặc tại thận.

+ Nguyên nhân trước thận như mất nước, nôn mửa, ỉa chảy, giảm lưu lượng máu, sốc tim, suy tim.

+ Nguyên nhân sau thận như tắc đường tiết niệu (sỏi).

+ Nguyên nhân tại thận như viêm cầu thận cấp hoặc mạn, viêm ống thận cấp do nhiễm độc.

2.3. Glucose

• Đặc điểm

Glucose được tạo thành từ 3 nguồn chính: thức ăn, do phân hủy glycogen, do quá trình tân tạo đường từ các thành phần khác. Glucose là nguồn năng lượng chủ yếu của não, cơ.

Glucose huyết luôn hằng định do cơ chế điều hòa thần kinh – điều tiết. Các hormon điều hòa glucose huyết được phân thành 2 nhóm đối lập: một bên là insulin làm giảm, một bên là những hormon làm tăng glucose huyết (adrenalin, glucagon, glucocorticoid, somatostatin).

• Ý nghĩa

– Trị số bình thường: lúc đói 70 – 110 mg/dl; SI = 3,9 – 6,1 mmol/l.

– Tăng: Hay gặp nhất là tăng đường huyết do đái tháo đường. Nồng độ glucose huyết lúc đói cao hơn 126 mg/dl (7,0 mmol/l) được coi là bệnh lý. Đường huyết cao tới 290 – 310 mg/dl (16 – 17 mmol) có nguy cơ gây hôn mê đái tháo đường.

Tuy nhiên không thể nêu lên một giới hạn cụ thể vì trị số này thay đổi khá nhiều với từng ca bệnh.

– Ngoài đái tháo đường, tăng đường huyết còn do một số bệnh nội tiết khác: Hội chứng Cushing (cường năng vỏ thượng thận), tăng năng tuyến giáp. Tăng đường huyết cũng có thể do dùng một số loại thuốc: Glucocorticoid, thuốc lợi tiểu thiazid, phenytoin…

– Giảm: Hạ đường huyết dưới 45 mg/dl (2,5 mmol/l) cũng rất nguy hiểm. Nguyên nhân thường liên quan đến dùng quá liều insulin và các thuốc uống trong điều trị đái tháo đường.

Hạ đường huyết còn do một số nguyên nhân khác như u tụy tạng, suy gan, thiểu năng tuyến yên, thiểu năng tuyến giáp, thiểu năng vỏ thượng thận.

2.4. Acid uric

• Đặc điểm

– Acid uric là sản phẩm thoái hóa cuối cùng của nhân purin trong nucleoprotein. Acid uric không có vai trò gì trong cơ thể, sau khi được tạo thành, khoảng 2/3 được đào thải qua thận (lọc qua cầu thận nhưng sau đó một phần được tái hấp thu ở ống thận) và khoảng 1/3 được đào thải qua ruột.

– Nồng độ bão hòa của acid uric trong huyết thanh là 7 mg/dl (420 µmol/l), nếu vượt quá ngưỡng này thì các tinh thể urat có thể tích đọng trong sụn, khớp, thận. Đó là nguyên nhân gây bệnh Gout.

– pH nước tiểu tăng sẽ làm tăng độ hòa tan của acid uric, nhưng ngược lại nếu pH nước tiểu hạ, độ hòa tan của acid uric giảm, có thể dẫn đến tạo sỏi, đặc biệt trên các bệnh nhân có nồng độ acid uric trong nước tiểu cao.

• Ý nghĩa

– Trị số bình thường: 2 – 7 mg/dl; SI = 120 – 420 µmol/l

– Tăng: Tăng acid uric trong máu có thể do tăng sản xuất (tăng phá hủy nucleoprotein, ăn chế độ ăn giàu protid) hoặc do đào thải kém (suy giảm chức năng thận). Những tác nhân có tác dụng độc tế bào có thể làm tăng acid uric máu (các chất kháng chuyển hóa, một số thuốc điều trị ung thư như methotrexat, busulfan, vincristin, prednison, azathioprin). Các tác nhân làm giảm bài tiết acid uric ở ống thận cũng làm tăng acid uric máu (thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrinic).

– Giảm acid uric máu ít gặp, thường do giảm quá trình tái hấp thu acid uric ở ống thận. Một số thuốc như probenecid, các salicylat, phenylbutazol có thể gây ức chế thải trừ acid uric khi dùng với liều thấp, nhưng khi dùng với liều cao lại làm giảm tái hấp thu, dẫn đến giảm acid uric máu. Giảm acid uric còn gặp trong một số trường hợp có tổn thương ống thận như trong bệnh Wilson, hội chứng Fanconi.

2.5. Enzym

Enzym khu trú trong các mô làm nhiệm vụ xúc tác các phản ứng chuyển hóa các chất trong tế bào. Khi tế bào bị phá hủy, một lượng lớn enzym được giải phóng vào huyết thanh. Đo hoạt độ những enzym này giúp đánh giá tổn thương của mô: Tổn thương

càng rộng và cấp tính thì lượng enzym giải phóng vào máu càng nhiều. Tổn thương mạn tính âm ỉ thường chỉ giải phóng enzym với lượng vừa phải.

Isoenzym hoặc isozym là những enzym xúc tác cùng một phản ứng hóa học nhưng chúng khác nhau về một số tính chất lý hóa. Sự phân bố isozym có khác nhau tùy từng mô. Do đó isozym cũng được sử dụng nhằm xác định vị trí tổn thương.

Hoạt độ enzym được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (U) hoặc theo hệ thống SI bằng đơn vị katal (kat). Một microkatal (µkat) bằng 60U.

2.5.1. Creatinkinase (CK hoặc creatin phosphokinase CPK)

• Đặc điểm

Creatinkinase xúc tác chuyển phosphocreatin thành creatin, giải phóng phosphat giàu năng lượng chủ yếu cho cơ tim và cơ xương. CK là một dime gồm 2 tiểu đơn vị là M (Muscle) và B (Brain). Như vậy sẽ có 3 loại CK: CK - BB, CK - MM, CK – BM. Ba iso này có đặc tính phân bố khác nhau:

- Mô não có khoảng 90% BB và 10% MM.
- Mô cơ tim có 40% MB và 60% MM.
- Mô cơ xương gần như 100% MM.
- Huyết thanh bình thường có 100% là MM như ở cơ xương.

Các trường hợp lâm sàng gây tăng CK trong huyết thanh thường là cơ xương hoặc cơ tim. Còn loại BB ở não không bao giờ thấy xuất hiện trong huyết thanh, kể cả khi bị tai biến mạch máu não, vì enzym này không đi qua được hàng rào máu - não.

• Ý nghĩa

- Trị số bình thường: 0 – 130 U/l, SI = 0 – 2,16 µkat/l
- Tăng:
- Tổn thương cơ xương: Mọi tổn thương ở mô cơ xương đều gây tăng CK huyết thanh. Phân hủy cơ xương cấp do chấn thương, do hôn mê kéo dài, các trường hợp tổn thương cơ xương khác như loạn dưỡng cơ, viêm nhiều cơ hoặc thiểu năng tuyến giáp đều có thể gây tăng CK đáng kể. Tiêm bắp cũng có thể làm tăng CK huyết thanh từ 2 đến 6 lần và trở về bình thường sau 48 giờ kể từ khi ngừng tiêm. Nhiều thuốc dùng ở liều điều trị hoặc quá liều có thể gây ra tổn thương cơ xương. Làm tăng CK: Chế phẩm có thuốc phiện, cocain, amphetamin, theophylin, kháng histamin, các fibrat, barbiturat, một số kháng sinh, chloroquin, corticoid, vincristin. Đặc biệt lưu ý với các nhóm thuốc statin nhất là khi kết hợp với một số thuốc khác như fibat, niacin, cyclosporin, erythromycin vì có thể gây ra tiêu cơ nặng, thậm chí dẫn đến tử vong.
- Tổn thương cơ tim: CK là enzym tăng sớm nhất trong nhồi máu cơ tim. Sau khi bị cơn khoảng 4 giờ, CK trong huyết thanh bắt đầu tăng và đạt đỉnh cao ở khoảng 24 giờ rồi trở về bình thường sau ngày thứ hai đến ngày thứ tư. Vì lượng cơ tim nhỏ hơn nhiều so với lượng cơ xương nên trong nhồi máu cơ tim, hoạt độ CK thường chỉ tăng nhẹ. Để chẩn đoán phân biệt chính xác, cần dựa vào xét nghiệm isozym, phần CK – MB cao trên 6% hoạt độ CK toàn phần được coi là một dấu hiệu của nhồi máu cơ tim.

2.5.2. Aspartat amino transferase (ASAT)

• Đặc điểm

Enzym này có tên khác là glutamat oxaloacetat transaminase (GOT). Đây là enzym có vai trò chuyển vận nhóm amin. Enzym này có nhiều nhất ở mô tim và gan, ở mô khác ít gặp.

• Ý nghĩa

- Trị số bình thường: 0 – 35 U/l; SI = 0 – 0,58 µkat/l.
- Tăng:

+ Nhồi máu cơ tim: Sau CK, ASAT là enzym thứ 2 tăng sớm trong huyết thanh sau nhồi máu cơ tim, tăng bắt đầu sau 6 – 8 giờ, đạt đỉnh cao sau 24 giờ rồi trở về bình thường sau 4 – 6 ngày.

+ Tổn thương tế bào gan: ASAT tăng trong các bệnh có tổn thương tế bào gan, đặc biệt trong viêm gan virus hoặc do nhiễm độc. Trường hợp này ASAT và ALAT huyết thanh tăng sớm trước các biểu hiện lâm sàng gấp hàng chục lần bình thường. Trường hợp viêm gan mạn, xơ gan, hoặc ứ mật, hoạt độ ASAT tăng vừa phải tùy theo mức độ tiêu hủy tế bào.

Nhiều thuốc có thể gây tăng ASAT vì gây tổn thương tế bào gan, thí dụ isoniazid, đặc biệt khi phối hợp với rifampicin. Khi tiếp tục uống thuốc mà enzym vẫn tiếp tục tăng, thí dụ gấp hơn 3 lần giới hạn cao của bình thường thì cần ngừng tạm thời hoặc vĩnh viễn thuốc đó.

2.5.3. Alanin amino transferase (ALAT)

• Đặc điểm

Enzym này có tên khác là glutamat pyruvat transaminase (GPT). Đây cũng là enzym có vai trò chuyển vận nhóm amin. Enzym này chủ yếu tập trung ở tế bào nhu mô gan.

• Ý nghĩa

- Trị số bình thường: 0 – 35 U/l; SI = 0 – 0,58 µkat/l.
- Tăng:

Tổn thương tế bào gan: ALAT tăng chủ yếu trong các bệnh có tổn thương tế bào gan. Mặc dù cả hai enzym ASAT và ALAT đều tăng trong các bệnh về gan nhưng ALAT được coi là enzym đặc hiệu với gan hơn vì ít khi tăng trong các bệnh khác ngoài nhu mô gan.

2.6. Bilirubin

• Đặc điểm

Bilirubin là sắc tố có nhân pyrol và là sản phẩm thoái hóa của nhân porphyrin của hem. Mỗi ngày cơ thể tạo khoảng 50 µmol (hoặc 50 x 0,585 = 29 mg) bilirubin tự do (còn gọi là bilirubin gián tiếp hoặc bilirubin trước gan) với đặc điểm không tan trong nước, tan trong mỡ. Bilirubin tự do vào huyết tương được vận chuyển dưới dạng gắn với albumin. Tới gan, bilirubin liên hợp với hai phân tử acid glucuronic và trở thành bilirubin diglucuronic (còn gọi là bilirubin liên hợp hoặc bilirubin trực tiếp) với đặc điểm tan trong nước, qua ống mật do cơ chế vận chuyển tích cực và được tích ở túi

mật. Khi mật đổ vào ruột trong quá trình tiêu hóa, bilirubin bị thủy phân bởi vi khuẩn đường ruột rồi bị khử thành urobilinogen và stercobilinogen. Những sản phẩm này không màu và tiếp tục được chuyển hóa theo 3 con đường:

- Oxy hóa thành urobilin và stercobilin có màu, phần lớn đào thải qua phân
- Qua chu kỳ gan ruột trở về gan và đào thải lại qua mật.
- Một phần nhỏ đào thải qua nước tiểu.

Khi nồng độ bilirubin huyết thanh > 34 µmol/l thì xuất hiện vàng da.

• Ý nghĩa

- Trị số bình thường: Toàn phần < 1,5 mg/dl, trực tiếp < 0,5 mg/dl,
  (SI: Toàn phần < 26 µmol/l, trực tiếp < 8,6 µmol/l)
- Tăng:

Các nguyên nhân gây tăng bilirubin huyết có thể phân thành 3 loại:

+ Trước gan: Tan máu

+ Nguyên nhân gây tăng bilirubin trước gan là do phá hủy hồng cầu nhiều vượt quá khả năng liên hợp của gan, như vậy trong các bệnh lý thiếu máu tan máu, bilirubin tăng và chủ yếu tăng loại gián tiếp. Một số thuốc có thể gây thiếu máu tan máu do cơ chế miễn dịch (methyldopa, penicilin, cephalosporin, quinidin, ibuprophen, triamteren) hoặc do cơ chế gây oxy hóa hemoglobin (dapson, một số thuốc chống sốt rét, sulfonamid…).

+ Tại gan: có 3 nguồn gốc

+ Nguồn gốc tế bào gan: Do tổn thương tế bào gan, bilirubin tăng chủ yếu là loại trực tiếp, kèm theo transaminase tăng rất cao (ALAT thường cao hơn ASAT). Các nguyên nhân tổn thương tế bào thường gặp: Do virus, do thuốc (acetaminophen, halothan, tetracyclin, acid valproic, INH, rifampicin, methyldopa…), do rượu.

+ Nguồn gốc tắc mật: Do tắt ống dẫn mật trong gan

+ Nguồn gốc hỗn hợp.

+ Sau gan: Do tắc ống dẫn mật ngoài gan, chủ yếu do sỏi thận, ung thư đầu tụy. Một số thuốc gây vàng da ứ mật: Estrogen, chlopromazin, erythromycin estolat… Bệnh nhân vàng da tắc mật thường có phân trắng bệch màu đất sét và nước tiểu sẫm màu vì có sự nhiều sắc tố mật qua nước tiểu còn ở phân thì không có. Thiếu acid mật trong ống tiêu hóa do tắc mật gây chứng phân mỡ. Transaminase thường tăng ít.

3. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC

Trong máu có ba loại huyết cầu: hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Xét nghiệm tế bào máu giúp cho chẩn đoán và theo dõi tiến triển của bệnh, mặt khác giúp cho việc theo dõi tác dụng của thuốc và cả những tác dụng không mong muốn của thuốc.

3.1. Hồng cầu

Hồng cầu là một trong những thành phần hữu hình của máu với vai trò chủ yếu là vận chuyển hemoglobin (huyết sắc tố) rồi hemoglobin sẽ vận chuyển oxy từ phổi đến các mô. Hồng cầu có hình đĩa lõm hai mặt nên tỷ lệ giữa diện tích của màng bao bọc tế bào so với các thành phần chứa bên trong tế bào là rất lớn. Hồng cầu cũng có thể thay

đổi hình dạng khi đi qua các mao mạch. Xét nghiệm về hồng cầu rất phong phú, ở đây chỉ trình bày một số xét nghiệm cơ bản sau:

• Số lượng hồng cầu

– Bình thường ở nam có 4.200.000 ± 200.000/1 mm^3 (SI: 4,2 ± 0,2 x 10^{12}/L). Ở nữ 3.850.000 ± 150.000/1 mm^3 (SI: 3,85 ± 0,15 x 10^{12}/L).

– Hồng cầu giảm: Thiếu máu do nhiều nguyên nhân – có thể do giảm tổng hợp (suy tủy, rối loạn tổng hợp porphyrin…), tăng phá hủy (thiếu máu tan máu) hoặc do mất máu.

– Hồng cầu tăng (đa hồng cầu): trong trường hợp mô bị thiếu oxy, sẽ có quá trình điều hòa kích thích tạo hồng cầu ở tủy xương. Nguyên nhân gây thiếu oxy ở mô có thể do sống ở vùng cao, suy tim, các bệnh đường hô hấp… và những nguyên nhân này có thể gây tăng hồng cầu thứ phát và số lượng hồng cầu có thể tăng đến 6 – 8 triệu/ 1mm3. Bên cạnh đó, còn có các trường hợp tăng hồng cầu do bệnh lý, vì một nguyên nhân nào đó, tủy xương sản xuất ra quá nhiều hồng cầu, trong trường hợp này số lượng bạch cầu và tiểu cầu đều tăng.

• Nồng độ hemoglobin

Nồng độ huyết sắc tố người Việt Nam bình thường là: Nam 14,6 ± 0,6 g/dl (SI: 2,26 ± 0,09 mmol/L); Nữ 13,2 ± 0,5 g/dl (SI: 2,04 ± 0,08 mmol/L). Được coi là thiếu máu khi nồng độ huyết sắc tố thấp hơn 13 g/dl ở nam và 12 g/dl ở nữ; nhưng cũng có trường hợp thiếu máu giả tạo do máu bị hòa loãng tăng thể tích huyết tương.

• Hematocrit

– Nếu ly tâm máu toàn phần đã chống đông trong một ống mao quản, sẽ tách được 2 phần: phần trên lỏng là huyết tương, phần dưới đặc là các huyết cầu. So sánh tỷ lệ phần trăm giữa thể tích huyết cầu với máu toàn phần được gọi là hematocrit. Trên thực tế, để dễ dàng tính toán người ta sử dụng một loại ống ly tâm riêng có khắc các vạch từ 0 đến 100 gọi là ống hematocrit. Sau khi ly tâm, không cần tính thể tích các lớp mà thường tính hematocrit bằng cách so sánh chiều cao của 2 lớp.

– Ở người bình thường, hematocrit có giá trị 39 – 45% hoặc 0,39 – 0,45 ở nam; 35- 42% hoặc 0,35 – 0,42 ở nữ.

– Hematocrit giảm trong chảy máu cam, tan máu và tăng trong mất nước do ỉa chảy, nôn mửa, sốt kéo dài.

• Tốc độ lắng máu

– Tốc độ lắng máu (huyết trầm) là tốc độ lắng của hồng cầu trong máu đã được chống đông và được hút vào một ống mao quản có đường kính nhất định để ở tư thế đứng. Thường lấy kết quả chiều cao của cột huyết tương sau 1 hay 2 giờ đầu.

– Ở người bình thường: tốc độ lắng máu là 3 – 7 mm/ giờ đối với nam và 5 – 10 mm/ giờ đối với nữ.

– Tốc độ lắng máu tăng trong các bệnh có viêm nhiễm như thấp khớp, lao đang tiến triển, ung thư (giờ đầu có thể tới 30 – 60 mm). Xét nghiệm này tuy không đặc hiệu nhưng đơn giản thường được dùng để theo dõi tiến triển của bệnh.

3.2. Bạch cầu (3200 – 9800/ mm^3; SI: 3,2 – 9,8 x 10^9/L)

Bạch cầu giúp cơ thể chống lại tác nhân gây bệnh bằng quá trình thực bào hoặc bằng quá trình miễn dịch. Căn cứ vào hình dạng và cấu trúc người ta chia bạch cầu thành 5 loại: Bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân ưa acid, bạch cầu đa nhân ưa base, bạch cầu mono và bạch cầu lympho. Cả 3 loại bạch cầu đa nhân đều có rất nhiều hạt đặc trưng trong bào tương nên người ta còn gọi chung là bạch cầu hạt.

Công thức bạch cầu có tỷ lệ % như sau:

Bạch cầu hạt trung tính 50 – 70%
Bạch cầu hạt ưa base 0 - 1%
Bạch cầu hạt ưa acid 1- 4%
Bạch cầu lympho 20 – 25%
Bạch cầu mono 5 - 7%

Số lượng bạch cầu trên 10.000/ mm^3 được coi là tăng bạch cầu. Khi có số lượng xuống dưới 3.000/ mm^3 coi là giảm bạch cầu.

Tăng bạch cầu gặp trong các trường hợp:

- Trong đại đa số các bệnh nhiễm khuẩn gây mủ.
- Trong các bệnh nhiễm độc.
- Khi có sang chấn, thương tổn tế bào, sau phẫu thuật.
- Đặc biệt, bạch cầu tăng rất cao trong bệnh ung thư dòng bạch cầu.

Giảm bạch cầu gặp trong các trường hợp sau:

- Sốt rét.
- Thương hàn.
- Bệnh do virus.
- Chứng mất bạch cầu hạt, giảm sản hoặc suy tủy xương.

3.3. Tiểu cầu (150.000 – 300.000/ mm^3 ; SI: 0,15 – 0,3 x 10^{12}/L)

Là những tế bào không nhân, tham gia vào quá trình cầm máu. Khi thành mạch bị tổn thương, tiểu cầu sẽ tập kết tại đó cho đến khi hình thành nút tiểu cầu bịt kín chỗ bị tổn thương. Giảm tiểu cầu xuống dưới 100.000/ mm^3 dễ sinh chảy máu. Giảm tiểu cầu có thể do suy tủy, do ung thư, do nhiễm độc asen, benzen, nhiễm khuẩn và virus. Nhiều thuốc có thể gây giảm tiểu cầu (chloramphenicol, quinidin, heparin, nhiều thuốc chống ung thư). Nhiều thuốc có khả năng ức chế sự kết dính tiểu cầu (aspirin).

KẾT LUẬN

Trên đây là một số kiến thức cơ bản về các xét nghiệm sinh hóa và huyết học thường hay sử dụng trong lâm sàng. Các kiến thức này cũng chỉ chủ yếu tập trung vào những vấn đề có liên quan đến sử dụng thuốc, đặc biệt là nhằm đánh giá hiệu quả của thuốc và theo dõi ADR trong quá trình điều trị. Để có được đánh giá chính xác, ít khi chỉ theo dõi một xét nghiệm đơn lẻ mà cần nhận định tổng hợp nhiều kết quả xét nghiệm khác nhau. Đồng thời cũng phải tùy từng trường hợp cụ thể để cân nhắc các thời điểm cần thiết phải tiến hành theo dõi đánh giá các xét nghiệm lâm sàng: Trước khi có quyết

định dùng thuốc, trong suốt quá trình điều trị và cá biệt có những trường hợp ngay cả sau khi đã ngừng thuốc.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Điền từ thích hợp vào chỗ trống

1. Creatinin đào thải chủ yếu do …(A)…, bài tiết ở ống thận hoặc tái hấp thu rất ít, coi như không đáng kể. Do đó, trị số creatinin huyết thường được sử dụng để đánh giá …(B)…
2. Các hormon điều hòa đường huyết được phân thành 2 nhóm đối lập nhau: một bên là hormon làm giảm đường huyết như …(A)…, một bên là những hormon làm tăng đường huyết như …(B)…,…(C)…
3. Khi nồng độ acid uric trong huyết thanh vượt quá mức độ bão hòa thì các tinh thể urat có thể đọng trong sụn, khớp thận. Đó là nguyên nhân gây bệnh …(A)…
4. ALAT trong huyết thanh thường tăng trong các bệnh lý có tổn thương …(A)…
5. Các nguyên nhân gây giảm thải trừ dẫn đến làm tăng urê máu có thể phân thành 3 nhóm:

– Nguyên nhân …(A)… : Viêm cầu thận cấp hoặc mạn, viêm ống thận cấp do nhiễm độc.
– Nguyên nhân …(B)… : Tắc đường tiết niệu (sỏi).
– Nguyên nhân…(C) … : Mất nước, nôn mửa, ỉa chảy, giảm lưu lượng máu, sốc, suy tim.

6. Nguyên nhân gây tăng bilirubin máu có thể phân thành 3 nhóm:

– Nguyên nhân…(A)…: Ví dụ như sỏi mật, ung thư đầu tụy.
– Nguyên nhân…(B)…: Ví dụ như tổn thương tế bào gan (do virus, do thuốc, do rượu), tắc đường dẫn mật trong gan.
– Nguyên nhân…(C)…: Ví dụ như thiếu máu tan máu.

7. Công thức bạch cầu có tỷ lệ như sau:

Bạch cầu …(A)…	50 – 70%
Bạch cầu hạt ưa base	0- 1%
Bạch cầu hạt ưa base	1 – 4%
Bạch cầu …(B)…	20 – 25%
Bạch cầu mono	5 - 7%

8. Số lượng bạch cầu …(A)… trong các trường hợp nhiễm khuẩn, ung thư bạch cầu …và…(B)… trong các trường hợp sốt rét, suy tủy…
9. Số lượng hồng cầu có thể giảm do các nguyên nhân sau đây:

– Giảm tổng hợp: ví dụ như …(A)…
– Tăng phá hủy: ví dụ như …(B)…
– Mất máu

10. Tốc độ lắng máu tăng trong các bệnh …(A)…như thấp khớp, lao đang tiến triển, ung thư…

Chọn câu trả lời đúng nhất (từ câu 11 đến câu 20)

11. Khi bệnh nhân suy thận, kết quả xét nghiệm sinh hóa máu thường cho thấy:
    A. Creatinin và urê thường không đổi
    B. Creatinin không thay đổi, urê tăng
    C. Creatinin tăng, urê không thay đổi
    D. Cả Creatinin và urê tăng.
12. Glucose máu tăng:
    A. Trong bệnh lý đái tháo đường
    B. Trong hội chứng Cushing (cường năng vỏ thượng thận)
    C. Khi sử dụng dài ngày các thuốc nhóm glucocorticoid
    D. A, B và C đều đúng.
13. Hạ glucose huyết quá mức thường do quá liều:
    A. Insulin
    B. Probenecid
    C. Các thuốc hạ đường huyết dạng uống
    D. Cả A và C đều đúng.
14. Khi bệnh nhân sủ dụng một thuốc có độc tính trên tế bào gan, cần theo dõi xét nghiệm nào trong các xét nghiệm sinh hóa máu sau:
    A. ASAT
    B. ALAT
    C. CK
    D. Cả A và B đều đúng.
15. Enzym nào đặc trưng nhất cho tổn thương tế bào gan:
    A. ASAT
    B. ALAT
    C. CK
    D. Cả A, B và C đều sai.
16. Khi bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim, trong các xét nghiệm máu sau, xét nghiệm nào cho kết quả tăng:
    A. ASAT
    B. ALAT
    C. CK
    D. A và C đều đúng.
17. Khi bệnh nhân sử dụng một thuốc có độc tính trên tế bào cơ xương (ví dụ như dùng các statin), cần theo dõi xét nghiệm nào trong các xét nghiệm sinh hóa máu sau:
    A. ASAT
    B. ALAT
    C. CK
    D. A và B đều đúng.
18. Trong bệnh lý viêm gan virus B, các xét nghiệm máu nào cho kết quả tăng:

B. Transaminase
C. Bilirubin
D. Cả A và B đều đúng
E. Cả A và B đều sai.

19. Bilirubin máu có thể tăng do các nguyên nhân:
    A. Thiếu máu tan máu
    B. Suy giảm chức năng thận
    C. Viêm gan virus
    D. A và C đều đúng.
20. Khi bệnh nhân bị thiếu máu, kết quả xét nghiệm huyết học cho thấy:
    A. Số lượng hồng cầu giảm.
    B. Nồng độ hemoglobin giảm
    C. Hematocrit giảm.
    D. Cả A, B và C đều đúng.

BÀI 7

SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

MỤC TIÊU

1. Phân tích được những ảnh hưởng của thuốc khi dùng cho phụ nữ có thai đối với thai nhi và nguyên tắc sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai.
2. Trình bày được cách phân loại thuốc dùng cho phụ nữ có thai.
3. Phân tích được những ảnh hưởng của thuốc dùng cho phụ nữ cho con bú đối với trẻ bú mẹ và nguyên tắc sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú.
4. Liệt kê được những thay đổi về dược động học và dược lực học của thuốc khi dùng cho trẻ em, người cao tuổi.
5. Trình bày được những vấn đề cần lưu ý khi sử dụng thuốc cho trẻ em và người cao tuổi.

NỘI DUNG

I. ĐẠI CƯƠNG

Để đảm bảo mục tiêu dùng thuốc an toàn hợp lý hiệu quả, cần phải " cá thể hóa" việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân. Điều đó có nghĩa là khi thầy thuốc kê đơn cho bệnh nhân, không chỉ đơn giản là suy xét đến điều trị bệnh mắc phải, mà phải tính đến cả tình trạng sinh lý, bệnh lý của người bệnh để lựa chọn được thuốc, liều lượng dùng, nhịp đưa thuốc và đường dùng phù hợp. Các thông tin chung về từng thuốc cụ thể được cung cấp trong các tài liệu chuyên khảo đều là kết quả của các thử nghiệm, nghiên cứu trên người tình nguyện, không có những bất thường về sinh lý (có thai, người cao tuổi, trẻ nhỏ) hoặc bệnh lý (suy gan, suy thận). Ở những đối tượng khác biệt về sinh lý và bệnh lý, số phận của thuốc trong cơ thể bị thay đổi đáng kể, đồng thời đáp ứng đối với tác dụng của thuốc của cơ thể cũng có những khác biệt nhất định. Do vậy, với các đối tượng đặc biết này, không phải lúc nào cũng có thể sử dụng các thuốc được chỉ định cho những trường hợp tương tự ở người bình thường hoặc áp dụng mức liều và nhịp đưa thuốc như khi điều trị cho bệnh nhân bình thường.

Những thông tin trong chuyên đề này tập trung vào các kiến thức liên quan đến sử dụng thuốc ở một số nhóm bệnh nhân đặc biệt, đó là: phụ nữ có thai, phụ nữ đang thời kỳ cho con bú, trẻ em và người cao tuổi. Những đối tượng bất thường về bệnh lý, đặc biệt là bệnh lý ở cơ quan thải trừ thuốc là gan và thận được trình bày ở phần dược động học.

Nhiệm vụ của người dược sĩ (trung cấp) trong những trường hợp này là hiểu được những thay đổi đó để có những tư vấn thích hợp cho bệnh nhân.

II. SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

1. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI

1.1 Ảnh hưởng của thuốc đối với thai nhi

Khi người mẹ mang thai dùng thuốc, hầu hết các thuốc đều qua được rau thai ở mức độ khác nhau và xâm nhập vào vòng tuần hoàn của thai nhi. Các chất được vận chuyển theo 2 chiều, nhưng chủ yếu là từ mẹ sang thai nhi. Lợi dụng điều này, đôi khi thuốc có thể được dùng cho người mẹ để điều trị những rối loạn của thai nhi. Ví dụ: Flecainid dùng cho mẹ để xử trí nhịp nhanh của thai.

Tuy nhiên vấn đề đáng quan tâm khi dùng thuốc ở phụ nữ có thai là thuốc vào được vòng tuần hoàn của thai và gây hại cho thai nhi. Thuốc dùng cho mẹ có thể gây tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp trên thai nhi. Ví dụ: người mẹ dùng liều cao corticoid (prednisolon > 10mg/ngày) có thể trực tiếp gây ức chế tuyến thượng thận của thai. Thai nhi cũng có thể chịu ảnh hưởng của thuốc một cách gián tiếp như khi người mẹ dùng thuốc chống tăng huyết áp, nếu huyết áp của mẹ giảm quá mạnh sẽ gây thiếu oxy cho thai nhi. Các tác dụng loại này thường phụ thuộc liều và có thể dự đoán trước.

Trong nhiều trường hợp, ảnh hưởng của thuốc lên thai nhi không phụ thuộc vào liều, không thể dự đoán trước và thường liên quan đến đặc điểm di truyền của thai nhi.

Tác dụng có hại đối với thai nhi khi dùng cho người mẹ phụ thuộc vào các yếu tố như: Bản chất và cơ chế gây tác dụng có hại của thuốc; liều lượng và thời gian dùng thuốc của người mẹ; khả năng vận chuyển thuốc từ mẹ vào thai nhi; khả năng thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể mẹ và thai nhi; đặc điểm di truyền của thai nhi và giai đoạn phát triển của thai khi người mẹ dùng thuốc.

Ảnh hưởng của thuốc lên thai nhi tùy thuộc thời điểm dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

1.1.1 Thời điểm dùng thuốc trong thai kỳ và ảnh hưởng của thuốc

Các chất có khả năng gây quái thai ít khi gây ra một dị tật duy nhất. Thông thường, một loạt các dị tật sẽ xảy ra, tương ứng với những bộ phận cơ thể thai nhi đang phát triển mạnh vào thời điểm người mẹ dùng thuốc.

Kể từ lúc trứng được thụ tinh, thai kỳ sẽ kéo dài trong 38 tuần, và được chia ra làm 3 giai đoạn: tiền phôi, phôi và thai.

- **Thời kỳ tiền phôi** (hay pha phân đoạn)

Kéo dài 17 ngày khi trứng được thụ tinh, thường không nhạy cảm với yếu tố có hại vì các tế bào chưa bắt đầu biệt hóa. Độc tính của thuốc đối với thai nhi tuân theo quy luật "Tất cả hoặc không có gì", tức là phôi bào chết hoặc tiếp tục phát triển hoàn toàn bình thường. Chính vì vậy các bất thường về hình thái của thai hiếm khi xảy ra trừ trường hợp thời gian bán thải của thuốc kéo dài và thuốc còn tiếp tục ảnh hưởng tới thời kỳ phôi.

- **Thời kỳ phôi**

Từ ngày 18 đến ngày thứ 56, hầu hết các cơ quan của cơ thể được hình thành trong thời kỳ này. Sự tạo hình xảy ra rất nhanh, các tế bào đang nhân lên rất mạnh, nên độ nhạy cảm với độc tính của thuốc là lớn nhất. Dùng thuốc trong giai đoạn này có thể

gây ra những bất thường nặng nề về hình thái cho đứa trẻ. Mỗi cơ quan có một giai đoạn nhất định nhạy cảm nhất với độc tính của thuốc.

Bảng 7.1: Các thời kỳ nhạy cảm trong quá trình phát triển của thai nhi

Cơ quan	**Thời kỳ nhạy cảm cao (tuần tuổi của phôi)**	**Thời kỳ ít nhạy cảm hơn (tuần tuổi của thai)**
TKTƯ	3-5	6- lúc sinh
Tim	3-6	6-8
Tay	4-7	8
Mắt	4-7	8
Chân	4-8	8- lúc sinh
Răng	6-8	9-16
Vòm miệng	6-9	9-12
Tai	4-10	10-17
Bộ phận sinh dục ngoài	7-12	12- lúc sinh

🕯 **Thời kỳ thai**

Từ tuần 8-9 trở đi, kéo dài tới lúc sinh. Trong thời kỳ này, các bộ phận trong cơ thể tiếp tục phát triển và hoàn thiện. Thai ít nhạy cảm hơn với các chất độc. Các chất có hại cho thai nhi thường chỉ làm giảm tính hoàn thiện về cấu trúc và chất lượng của các cơ quan. Các bộ phận của cơ thể thai nhi còn nguy cơ cao là hệ thần kinh trung ương, mắt, răng, tai và bộ phận sinh dục ngoài. Ví dụ: cơ quan sinh dục ngoài hình thành từ tuần thứ 7 và hoàn thiện cho tới lúc sinh, nếu người mẹ dùng danazol, một thuốc có hoạt tính androgen yếu vào bất cứ lúc nào trong khi mang thai cũng có thể gây nam hóa thai nhi nữ.

1.1.2 Ảnh hưởng của thuốc dùng cho phụ nữ có thai đối với trẻ sau khi sinh

Trẻ sơ sinh có thể phải chịu tác dụng của thuốc dùng cho người mẹ khi mang thai. Do khả năng thải trừ thuốc của trẻ sơ sinh rất kém, môt số thuốc có thể bị tích lũy đáng kể và gây độc cho trẻ. Vì vậy cần đặc biệt chú ý tới một số thuốc khi dùng cho phụ nữ có thai gần ngày sinh. Ví dụ: thuốc chống trầm cảm và thuốc an thần dùng cho mẹ phải được giảm liều từ từ cho tới lúc gần sinh để hạn chế rối loạn thần kinh do độc tính trực tiếp của thuốc trên trẻ sơ sinh, đồng thời hạn chế tác dụng "Cai thuốc".

1.2 Phân loại mức độ an toàn của thuốc đối với phụ nữ có thai

Cơ quan Quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (FDA) đã xếp thuốc thành 5 loại:

Loại A

Các nghiên cứu có kiểm soát cho thấy không có nguy cơ đối với bào thai. Các nghiên cứu có kiểm soát với số lượng đủ lớn trên phụ nữ có thai chứng minh là không làm tăng nguy cơ thai bất thường khi dùng cho người mẹ mang thai tại bất cứ thòi điểm nào của thai kỳ.

Loại B

Không có bằng chứng về nguy cơ đối với bào thai người. Thuốc có nguy cơ gây tác hại cho bào thai trên động vật nhưng các nghiên cứu có kiểm soát và đủ lớn không chứng minh nguy cơ khi dùng trên người; hoặc thuốc không có nguy cơ trên động vật nhưng chưa đủ nghiên cứu tin cậy để chứng minh an toàn cho người.

Loại C

Có nguy cơ cho bào thai. Nghiên cứu trên người chưa đủ nhưng nghiên cứu trên động vật chứng minh có nguy cơ gây tổn hại hoặc khuyết tật cho bào thai; hoặc chưa có nghiên cứu trên động vật và nghiên cứu trên người cũng chưa đầy đủ.

Loại D

Chắc chắn có nguy cơ cho bào thai. Các dữ liệu nghiên cứu hoặc dữ liệu sau khi thuốc đã được lưu hành trên thị trường cho thấy thuốc có nguy cơ gây tác hại cho bào thai, tuy nhiên lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ rủi ro. Thuốc được chấp nhận để điều trị trong những trường hợp bệnh nặng đe dọa tính mạng người mẹ và không thể tìm được thuốc thay thế an toàn.

Loại X

Chống chỉ định cho phụ nữ có thai. Tất cả mọi nghiên cứu trên động vật, trên người, các dữ liệu thu thập sau khi thuốc lưu hành trên thị trường đều khẳng định tác hại cho bào thai của thuốc và lợi ích điều trị không vượt trội nguy cơ rủi ro.

Ví dụ: cùng một nhóm thuốc trị loét dạ dày tá tràng nhưng các antacid được xếp loại A, cimetidin, famotidin được xếp loại B, pantoprazol được xếp loại C còn misoprostol được xếp loại X.

1.3 Nguyên tắc trong sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

- Hạn chế tối đa dùng thuốc, nên lựa chọn các phương pháp điều trị không dùng thuốc.
- Tránh không dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ.
- Dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả, thời gian ngắn nhất.
- Lựa chọn thuốc đã được chứng minh là an toàn, tránh dùng những thuốc chưa được sử dụng rộng rãi cho phụ nữ có thai.

2. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ THỜI KỲ CHO CON BÚ

Càng ngày người ta càng nhận thức rõ lợi ích của việc cho trẻ bú sữa mẹ. Cho trẻ bú sữa mẹ, trẻ sẽ khỏe mạnh, tăng sức đề kháng, thông minh hơn, đồng thời người mẹ chóng trở lại vóc dáng cũ, giảm nguy cơ ung thư vú, cổ tử cung. Tuy nhiên, khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú, thuốc có thể được bài tiết vào sữa và gây hại cho đứa trẻ bú mẹ. Chính vì vậy, việc dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú cũng cần được quan tâm đúng mức để làm sao đạt được mục tiêu trị bệnh cho mẹ, đồng thời tránh cho đứa trẻ bị "dùng" và chịu tác dụng bất lợi của thuốc mà vẫn đảm bảo duy trì cho trẻ bú mẹ.

2.1 Những yếu tố quyết định lượng thuốc vào đứa trẻ khi sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú, có một số yếu tố cần cân nhắc để đảm bảo việc điều trị là hợp lý và an toàn cho cả người mẹ và đứa trẻ. Cần phải lưu tâm tới

lượng thuốc tiết vào sữa mẹ và lượng thuốc đứa trẻ "ăn" vào bụng. Điều này liên quan đến 4 loại yếu tố.

2.1.1 Yếu tố liên quan đến việc dùng thuốc của người mẹ

Bao gồm thuốc được dùng (thuốc dùng, liều, đường dùng) và đặc điểm dược động học của mẹ (khả năng hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc). Các yếu tố này sẽ quyết định lượng thuốc tiềm tàng có thể được thải trừ vào sữa.

2.1.2 Yếu tố liên quan đến bài tiết sữa

- Lượng sữa cho đứa trẻ bú sẽ phụ thuộc vào lượng sữa mẹ sản xuất ra và sẽ tỉ lệ với lượng thuốc đứa trẻ tiêu thụ trong bụng.

- Thành phần và pH của sữa sẽ ảnh hưởng đến mức độ bài tiết của thuốc vào sữa. Thành phần sữa mẹ có nước, lipid, protid, lactose… thay đổi giữa các cá thể và ngay trong từng cá thể ở những thời điểm khác nhau. Sữa non ít lipid, giàu protid, pH ít kiềm hơn sữa chính thức. Trong một ngày, sữa tiết vào buổi sáng giàu lipid hơn buổi chiều.

2.1.3 Tính chất hóa lý của thuốc

Thuốc vào sữa chủ yếu theo cơ chế khuếch tán thụ động qua những lỗ trên màng biểu mô tuyến vú. Ngoài ra có một phần theo cơ chế vận chuyển tích cực nhờ chất mang. Sữa có pH thấp hơn, khả năng liên kết với protein yếu hơn, thành phần lipid nhiều hơn huyết tương. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự khuếch tán của thuốc vào sữa là khả năng liên kết protein huyết tương, tính tan trong lipid, phân tử lượng và mức độ ion hóa của thuốc. Những thuốc có phân tử lượng nhỏ, tan trong lipid, không ion hóa sẽ dễ khuếch tán vào sữa.

2.1.4 Lượng sữa thực tế được đứa trẻ bú

Lượng thuốc vào đứa trẻ khi dùng cho người mẹ không chỉ phụ thuộc vào các yếu tố ở trên mà còn được quyết định bởi lượng sữa đứa trẻ thực bú. Vì vậy thời điểm cho trẻ bú cũng cần được xem xét. Nếu trẻ bú mẹ vào thời điểm thuốc đang đạt nồng độ tối đa trong máu mẹ thì lượng thuốc vào trẻ sẽ cao hơn khi nếu cho trẻ bú ngay trước khi người mẹ dùng liều thuốc tiếp theo.

2.2. Những thuốc ảnh hưởng đến khả năng bài tiết sữa khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú

Việc tiết sữa được điều hòa bằng prolactin, giảm lượng prolactin trong máu hoặc giảm số lượng thụ thể làm giảm bài tiết sữa. Hai loại thuốc ảnh hưởng sản xuất sữa là: các hormon và thuốc có hoạt tính dopamin.

Estrogen là hormon hay được sử dụng và có ảnh hưởng đến bài tiết sữa. Khi dùng cho phụ nữ cho con bú, thuốc vào sữa rất ít nhưng có tác dụng ức chế thụ thể prolactin ở giai đoạn sớm làm giảm bài tiết sữa. Vì vậy phụ nữ cho con bú nên dùng thuốc tránh thai chứa progesteron đơn độc.

Một số thuốc có tác dụng làm giảm sản xuất sữa được liệt kê trong bảng 7.2

Bảng 7.2 Các thuốc kìm hãm bài tiết sữa

Androgen	Bromocriptin
Clomiphen citrat	Lợi tiểu thiazid
IMAO	Levodopa
Dẫn chất cựa lõa mạch	Vitamin B6 liều cao

Ngoài ra, các thuốc như metoclopramid, domperidone… có tác dụng kích thích bài tiết sữa, đã được sử dụng trong lâm sàng với tác dụng này.

2.3 Nguyên tắc chung trong sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú

- Hạn chế tối đa dùng thuốc

- Chọn thuốc an toàn cho trẻ bú mẹ, thuốc có tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương thấp, có thời gian bán thải ngắn.

- Tránh dùng liều cao, nên dùng thời gian ngắn nhất có hiệu quả.

- Nên cho trẻ bú ngay trước khi dùng thuốc.

- Cần vắt sữa bỏ đi nếu không cho trẻ bú trong thời gian dùng thuốc. Sau khi ngừng thuốc cần chờ thêm một thòi gian thích hợp (4 lần $t_{1/2}$) rồi mới cho trẻ bú mẹ.

- Cân nhắc lợi ích và nguy cơ

Về nguyên tắc, nên lựa chọn những thuốc an toàn cho trẻ. Nói chung, những thuốc dùng được cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ thì có thể dùng phụ nữ cho con bú. Những thuốc không hấp thu khi dùng đường uống ở người lớn cũng sẽ không hấp thu ở trẻ bú mẹ. Vì vậy những thuốc như aminosid, vancomycin,heparin, insulin,… được coi là an toàn khi dùng cho phụ nữ cho con bú.

3. SỬ DỤNG THUỐC CHO NHI KHOA

3.1 Phân loại trẻ em theo lớp tuổi

Cơ thể trẻ em phát triển nhanh, trong đó, lớn và trưởng thành là hai quá trình sinh học cơ bản. Các cơ quan, hệ thống và các enzyme trong cơ thể còn chưa hoàn thiện và đang phát triển ở các mức độ khác nhau, gây khó khăn trong việc sử dụng thuốc vì liều lượng, dạng chế phẩm, đáp ứng đối với thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc rất khác nhau so với người lớn và trong giai đoạn phát triển của trẻ.

Trong Nhi khoa, trẻ em được phân loại theo các lớp tuổi như bảng 7.3

Bảng 7.3 Các lớp tuổi trong nhi khoa

Loại trẻ em	**Tuổi**
Trẻ đẻ thiếu tháng	Chưa đầy 38 tuần thai
Trẻ sơ sinh	Dưới 1 tháng tuổi
Trẻ 1 năm	Từ 1-12 tháng
Trẻ nhỏ	Từ >1-6 tuổi
Trẻ lớn	Từ > 6-12 tuổi
Thiếu niên	Từ >12 -18 tuổi

Cách phân loại này phản ánh sự thay đổi về mặt sinh học. Với mục đích tính toán liều lượng thuốc, trẻ em trên 12 tuổi được coi như người lớn.

3.2 Những khác biệt về dược động học ở trẻ em

Những khác biệt về dược động học của thuốc chủ yếu gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 năm tuổi.

3.2.1 Hấp thu thuốc

Thuốc dùng đường uống

Thuốc thường dùng cho trẻ theo đường uống. Trẻ sơ sinh co sự khác biệt rất nhiều về khả năng hấp thu thuốc do sự bài tiết ít acid hydroclorid và sự chậm làm rỗng dạ dày. Thời gian lưu ở dạ dày kéo dài, chỉ đạt mức như ở người lớn khi trẻ được 6 tháng, do đó những thuốc hấp thu tại dạ dày sẽ có thời gian lưu lại lâu hơn, hấp thu nhiều hơn và tăng tác dụng hơn so với người lớn. Nhu động ruột của trẻ thất thường, niêm mạc ruột chưa phát triển đủ nên hấp thu thuốc ở ống tiêu hóa ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ rất kém. Điều này cũng ảnh hưởng đến hấp thu của một số thuốc và dạng chế phẩm đặc biệt. Ví dụ: dạng chế phẩm giải phóng chậm (như viên Theodur-theophyllin) giảm hấp thu tới 50% ở trẻ dưới 5 tuổi.

Thuốc dùng đường tiêm

Trẻ sơ sinh khối cơ vân còn nhỏ, co bóp cơ kém, lưu lượng tưới máu không đều, lượng nước nhiều nên hấp thu thuốc theo đường tiêm bắp chậm và thất thường. Vì vậy với trẻ sơ sinh, nếu cần tiêm thuốc nên chọn tiêm tĩnh mạch. Với trẻ lớn hơn, khả năng hấp thu khi tiêm bắp tốt hơn, nhưng cũng nên lựa chọn tiêm bắp đùi hơn là tiêm mông và tay. Trong thực tế đường tiêm bắp gây đau cho trẻ nên nếu có thể thì tránh dùng đường này.

Thuốc dùng đường trực tràng

Ít có sự khác biệt về sinh lý ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc đường trực tràng ở trẻ em.

Thuốc dùng ngoài

Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có khả năng hấp thu thuốc qua da rất lớn, đặc biệt là ở vùng bẹn hoặc mặt. Nguyên nhân là do tỉ lệ diện tích da trên cân nặng ở trẻ lớn, da trẻ bị hydrat hóa mạnh, lớp sừng mỏng, hàng rào biểu mô chưa trưởng thành. Vì vậy bôi thuốc dễ bị kích ứng hoặc dị ứng, thậm chí có trường hợp ngộ độc toàn thân. Ví dụ: sản phẩm dùng ngoài da chứa lignocain không được dùng cho trẻ dưới 1 tuổi do tăng hấp thu gây methemoglobin. Khi bôi thuốc và băng lại, khả năng hấp thu thuốc qua da tăng và có thể gây độc.

Thuốc dùng qua đường hô hấp

Niêm mạc mũi trẻ mỏng, nhiều mạch máu, thuốc hấp thu rất nhanh có nguy cơ ngộ độc, cần thận trọng khi dùng các thuốc co mạch nhỏ mũi cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ vì những thuốc này rất hay có phản xạ co mạch toàn thân và ngừng hô hấp.

3.2.2 Phân bố thuốc

Trẻ sơ sinh có tỉ lệ nước trong cơ thể lớn. Vì vậy các thuốc tan nhiều trong nước, có phạm vi điều trị hẹp như aminosid, theophyllin,… liều tính theo cân nặng cao hơn người lớn để thu được nồng độ tương tự trong huyết thanh. Ví dụ: liều 1 lần gentamicin cho người lớn là 1-1.5mg/kg, trẻ lớn là 2.5 mg/kg và trẻ sơ sinh là 3mg/kg.

3.2.3 Chuyển hóa thuốc

Đa số các hệ thống enzyme cần cho chuyển hóa thuốc ở trẻ sơ sinh hoặc chưa có, hoặc chưa hoàn thiện so với người lớn. Thêm vào đó, lưu lượng máu ở gan yếu nên tốc độ chuyển hóa thuốc chậm rõ rệt so với người lớn. Tuy nhiên, khả năng này ở các lớp tuổi khác, ví dụ: ở trẻ 1-9 tuổi đối với một số thuốc lại nhanh hơn người lớn. Do tính thất thường này, liều dùng ở trẻ em phải tính theo từng lớp tuổi. Với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp thì tính theo diện tích bề mặt da của cơ thể.

3.2.4 Thải trừ thuốc qua thận

Trước 3-6 tháng tuổi, tốc độ lọc cầu thận vẫn chưa đạt được bằng như người lớn. Chức năng của ống thận đạt bằng người lớn khi trẻ được 8-12 tháng. Do vậy, các thuốc thải trừ nhiều qua cơ chế bài tiết ở ống thận cần giảm liều cho trẻ sơ sinh (ví dụ: penicillin).

Từ 9 tháng tuổi trở lên, thận của trẻ hoạt động bình thường như của trẻ lớn và người lớn nên không có sự điều chỉnh liều theo chức năng thận như với trẻ sơ sinh nữa.

3.3 Những thay đổi trong đáp ứng thuốc của trẻ em

Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ nhạy cảm hơn với thuốc do các cơ quan trong cơ thể còn chưa hoàn chỉnh. Những điểm khác biệt có thể là:

- Hệ thống thần kinh trung ương của trẻ hoàn thiện chậm, đến 8 tuổi mới được như của người lớn. Tính thấm của hàng rào máu não ở trẻ cao hơn so với người lớn. Vì vậy, trẻ em đặc biệt nhạy cảm với tác dụng ức chế thần kinh của phenobarbital, morphin, meprobamat,../

- Hệ thống điều hòa thân nhiệt của trẻ chưa hoàn thiện và không ổn định. Nhiều thuốc làm thân nhiệt trẻ dao động rất nhiều; ví dụ: Liều thông thường của aspirin và paracetamol dùng để hạ sốt nhưng liều cao lại có thể gây tăng thân nhiệt.

- Da của trẻ mỏng, tính thấm cao nên trẻ dễ bị dị ứng, hoặc ngộ độc khi dùng thuốc bôi trên da. Các thuốc hay gây ra phản ứng trên da trẻ là sulfonamid, tetracyclin, penicillin,…

Sau đây là một số tác dụng phụ cần lưu ý của một số thuốc khi dùng cho trẻ em:

+ Chậm lớn do tetracyclin và corticoid.

+ Dậy thì sớm do androgen

+ Độc thần kinh do hexacloraphen.

+ Tăng áp lực nội sọ do corticoid và acid nalidixic, citamin A, vitamin D và nitrofuratoin.

+ Vàng da do novobiocin, sulfonamid và vitamin K.

+ Phồng thóp và hỏng răng với tetracyclin.

3.4 Một số điểm cần lưu ý khi dùng thuốc cho trẻ em

3.4.1 Liều lượng thuốc dùng cho trẻ em

Không được coi trẻ em là người lớn thu nhỏ. Liều lượng thuốc dùng cho trẻ cần phải tính đến tuổi, cân nặng và diện tích bề mặt cơ thể, căn cứ vào khả năng hoàn thiễn của chức năng gan, thận. Thuốc thường tính liều cho trẻ theo mg/kg. Những thuốc rất độc như hóa trị liệu cho6gn1 ung thư tốt nhất là nên tính theo mg/m^2 diện tích cơ thể. Cách tốt nhất là tra cứu trong tài liệu có ghi liều của trẻ em đã được kiểm định bằng thực tế lâm sàng.

3.4.2 Lựa chọn chế phẩm thuốc dùng cho trẻ em

Thuốc dùng đường uống

Thuốc dùng đường uống là an toàn và tiện lợi nhất. Thuốc nên có màu sắc và mùi vị hấp dẫn để giúp dễ cho trẻ uống, làm cho trẻ cảm thấy thích và tự nguyện uống thuốc, có như vậy mới giúp cho việc điều trị thành công. Tuy nhiên phải chú ý tránh trường hợp trẻ tự dùng thuốc hay dùng nhầm thuốc có màu sắc mùi vị hấp dẫn, gây ngộ độc.

Với trẻ dưới 5 tuổi, nên dùng thuốc ở dạng lỏng. Trẻ lớn hơn có thể dùng thuốc ở dạng rắn. Nhiều trường hợp, thuốc viên nén được nghiền bằng thìa sau đó trộn với một số thứ như mật ong, nước quả,… để cho trẻ uống. Không khuyến khích cha mẹ trộn lẫn thuốc vào thức ăn của trẻ vì có thể gây giảm hoặc mất tác dụng, hơn nữa nếu trẻ bỏ dở thức ăn thì thuốc sẽ không được dùng đủ liều.

Thuốc dùng đường tiêm

Như đã phân tích ở phần trên, nên tránh tiêm bắp cho trẻ nhỏ. Với đường tiêm truyền tĩnh mạch cần chú ý tiêm truyền với tốc độ chậm và thể tích dịch cho phép dùng cho trẻ.

Thuốc đặt trực tràng

Đây là đường dùng thuận tiện vì trẻ thường không chịu uống thuốc. Đường dùng này có thể đạt được tác dụng nhanh, thích hợp trẻ bị nôn nhiều, hôn mê hoặc bị tắc ruột, cha mẹ dễ dàng can thiệp được. Tuy nhiên, không lạm dụng đường đưa thuốc này vì có thể gây kích ứng tại chỗ.

Thuốc dạng khí dung

Trẻ dưới 5 tuổi khó dùng bình xịt thở định liều vì chưa biết phối hợp hít vào và thở ra khi phun thuốc, do đó máy khí dung hoặc buồng phun (với trẻ dưới 3 tuổi cần có mặt nạ) thích hợp hơn.

4. SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI CAO TUỔI

4.1 Đặc điểm dược động học ở người cao tuổi

Tuổi tác ảnh hưởng nhiều đến sinh lý của cơ thể, và như vậy sẽ ảnh hưởng đến quá trình hấp thu, chuyển hóa qua gan lần đầu, liên kết thuốc- protein huyết tương, phân bố và thải trừ của thuốc.

4.1.1 Hấp thu thuốc

Thuốc dùng theo đường uống

Ở người cao tuổi, có sự giảm tốc độ tháo rỗng dạ dày, giảm tiết acid, giảm lưu lượng máu ở ruột, giảm diện tích bề mặt hấp thu. Do sự chậm rỗng của dạ dày, một số viên thuốc dễ tan rã, tăng hấp thu, nhưng có thể làm hỏng dạng bào chế đặc biệt (thuốc bao tan ở ruột) hoặc làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc như bị loét dạ dày khi dùng thuốc chống viêm không steroid. pH dạ dày tăng có thể làm giảm hấp thu một số thuốc acid được hấp thu ở dạ dày như barbituric, salicylat,…

🕯 Thuốc dùng ngoài

Da người cao tuổi khô, thành phần lipid giảm, khó thấm các thuốc thân nước nên hấp thu thuốc qua da giảm.

🕯 Thuốc tiêm bắp

Khối cơ giảm, tưới máu giảm, hấp thu thuốc theo đường này giảm và không ổn định.

4.1.2 Chuyển hóa thuốc qua gan lần đầu

Các thuốc bị chuyển hóa qua gan giảm ở người cao tuổi do hoạt tính men gan giảm, kích thước gan giảm, lưu lượng máu qua gan giảm. HẬu quả làm tăng đáng kể tác dụng lâm sàng một số thuốc ở người già, ví dụ như: nifedipin.

4.1.3 Phân bố thuốc

Do có sự giảm lượng nước toàn bộ cơ thể, những thuốc tan trong nước nhu7digoxin, morphin, lithi bị giảm thể tích phân bố, tăng nồng độ trong máu và trong mô. Các thuốc gắn mạnh vào mô như digoxin sẽ kéo dài thời gian tác dụng.

Tỉ lệ mỡ trong cơ thể tăng làm khả năng phân bố của các thuốc tan trong mỡ như barbiturat, thiopental, diazepam… dẫn đến kéo dài thời gian tác dụng, tích lũy nhiều ở mô mỡ.

Giảm protein huyết tương, chủ yếu là albumin, nên các thuốc acid có xu hướng gắn với albumin huyết tương (cimetidin, furosemid, warfarin) sẽ tăng lượng thuốc ở dạng tự do, tăng tác dụng.

4.1.4 Chuyển hóa thuốc tại gan

Khối lượng gan và lưu lượng máu qua gan ở người cao tuổi giảm nên một số thuốc bị chuyển hóa qua gan sẽ bị kéo dài thời gian tác dụng, dễ tích lũy và ngộ độc. Thông thường, thuốc chuyển hóa nhiều qua gan khi dùng cho người cao tuổi nên giảm 1/2-1/3 liều và theo dõi chặt chẽ.

4.1.5 Thải trừ thuốc qua thận

Do khối lượng thận, số lượng nephron và lưu lượng máu qua thận giảm, khả năng lọc của cầu thận và ống thận giảm nên thời gian bán thải của nhiều thuốc, đặc biệt là những thuốc thải trừ chủ yếu dưới dạng có hoạt tính nhờ thận tăng lên, làm tăng tác dụng và độc tính. Do đó cần giảm liều các thuốc có phạm vi điều trị hẹp như digoxin, aminosid ở người cao tuổi.

Thay đổi chức năng thận rất khác nhau giữa các cá thể người cao tuổi nên cần sự điều chỉnh liều thích hợp cho từng bệnh nhân cụ thể, dựa vào độ thanh thải creatinin.

4.2 Thay đổi về dược lực học ở người cao tuổi

4.2.1 Dễ bị tụt huyết áp thế đứng

Một số thuốc như thuốc hạ huyết áp, thuốc có tác dụng chẹn alpha giao cảm, thuốc ức chế giao cảm của thần kinh trung ương, thuốc chống Parkinson… dễ gây tụt huyết áp thế đứng ở người cao tuổi.

4.2.2 Dễ bị ngã do mất thăng bằng tư thế

Cơ thể có thể thăng bằng được là nhờ khả năng điều chỉnh thăng bằng. Cùng với tuổi tác, khả năng giữ thăng bằng của cơ thể bị giảm; chính vì thế khi dùng một số thuốc như thuốc ngủ, thuốc an thần,… tỉ lệ ngã ở người cao tuổi cao hơn ở thanh niên.

4.2.3 Giảm chức năng nhận thức

Hệ thống thần kinh trung ương có sự thay đổi lớn về cấu trúc và chất trung gian hóa học ở người cao tuổi. Vì vậy một số thuốc hay gây lú lẫn ở người cao tuổi như thuốc kháng cholin, thuốc ngủ, kháng thụ thể H_2, chẹn thụ thể beta 2.

4.3 Đặc điểm bệnh lý liên quan đến sử dụng thuốc

- Tình trạng đa bệnh lý: người cao tuổi mắt nhiều bệnh một lúc, do đó phải dùng nhiều thuốc đồng thời. Điều này dẫn đến tăng nguy cơ gặp tương tác thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc (tỉ lệ ADR gặp ở lứa tuổi 60-70 gấp đôi lứa tuổi 30-40).

- Sự suy giảm chức năng gan- thận gây giảm thải trừ thuốc. Các tai biến về thuốc ở người cao tuổi thường là liên quan đến quá liều hơn là do đặc tính của thuốc.

- Thay đổi đáp ứng với thuốc liên quan đến tuổi tác do các tổn thương lưu cữu của những quá trình bệnh lý kéo dài suốt cả cuộc đời. Người cao tuổi cũng nhạy cảm hơn với một số tác dụng bất lợi, ví dụ: dễ bị tụt huyết áp hơn, dễ bị trầm cảm hơn,…

4.4 Những vấn đề cần chú ý khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi

Người cao tuổi là nhóm bệnh nhân có đặc điểm sinh lý khác biệt với thanh niên. Sự lão hóa không giống nhau ở từng lớp tuổi cũng dẫn đến những khác biệt giữa các cá thể trong đáp ứng với thuốc và quá trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể.

Những vấn đề cần chú ý khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi bao gồm:

- Rối loạn tiêu hóa (táo bón), do đó người cao tuổi hay dùng thuốc nhuận tràng, điều này làm giảm hấp thu thuốc.

- Giảm trí nhớ: hay quên dùng thuốc, nhầm lẫn liều

- Mắt kém: khó đọc hưỡng dẫn, phải ghi chữ to, dễ đọc.

- Run tay: không nên cho uống thuốc giọt, lưu ý các chai thuốc khó mở.

- Thích lạm dụng thuốc, làm kéo dài quá trình quy định.

- Loãng xương nên vận động ít, hay uống thuốc khi nằm: lưu ý với thuốc gây loét thực quản.

- Ít khát nên ít uống nước: phải nhắc uống nhiều nước khi dùng các thuốc dễ lắng đọng như Co-trimoxazol, sulfamid.

Như vậy, để điều trị cho người cao tuổi, cần phải hiểu tuổi tác và các bệnh mắc kèm ảnh hưởng như thế nào đến dược động học và dược lực học của thuốc, trên từng cá thể, và cần phải lưu tâm đến mong muốn của họ trong vấn đề điều trị.

BÀI 8

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG SINH VÀ KHÁNG KHUẨN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa về kháng sinh đồ và áp dụng của kháng sinh đồ trong sử dụng kháng sinh.
2. Nêu được định nghĩa của sự kháng kháng sinh và biện pháp hạn chế sự kháng kháng sinh.
3. Trình bày được tác dụng không mong muốn (ADR) và chống chỉ định (CCĐ) của 9 nhóm thuốc kháng sinh và kháng khuẩn thông dụng.
4. Liệt kê và phân tích được 3 nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh và kháng khuẩn hợp lý trong điều trị.

MỞ ĐẦU

Lịch sử ra đời của kháng sinh cho đến nay đã gần 1 thế kỷ. Với sự phát triển nhanh chóng của kỹ thuật tổng hợp hóa dược, nhiều chất trước đây chỉ có thể tổng hợp bằng con đường nuôi cấy vi sinh vật thì nay đã có thể tổng hợp toàn phần như các kháng sinh nhóm phenicol, tetracyclin…; bên cạnh đó các chất kháng khuẩn tổng hợp ra đời với hoạt lực mạnh không thua kém các kháng sinh có nguồn gốc tự nhiên làm cho danh mục các chất kháng sinh và kháng khuẩn (KS&KK) ngày một nhiều. Sự ra đời hàng loạt chế phẩm mới gây không ít khó khăn cho cả người kê đơn và người sử dụng. Đây là một nhóm thuốc bán theo đơn ở nhiều nước nhưng ở Việt Nam chưa làm được điều này.

Chuyên đề này sẽ giúp các học viên hệ thống hóa lại các kiến thức đã học ở chương trình hóa dược- dược lý, làm cơ sở để hiểu các nguyên tắc sử dụng KS&KK (sau đây chúng tôi gọi chung là KS) an toàn – hợp lý.

1. NHẮC LẠI MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG KHÁNG SINH

Việc đánh giá hoạt tính của kháng sinh trên vi khuẩn đơn giản nhất được thực hiện ngoài cơ thể, trên các môi trường nuôi cấy vi khuẩn (in vitro) ở điều kiện nhiệt độ thích hợp (thường khoảng 28°C đến 37°C).

Sau đây là một số khái niệm liên quan đến hoạt tính kháng khuẩn của kháng sinh in vitro.

1.1. Nồng độ kìm khuẩn tối thiểu

Gọi tắt theo tiếng Anh là MIC (Minimum Inhibitory Concentration): Là mức nồng độ thấp nhất làm cho vi khuẩn không nhân lên được, số lượng tế bào vi khuẩn không thay đổi kể từ khi tiếp xúc với kháng sinh nhưng vi khuẩn không chết; để vi khuẩn chết cần phải tăng nồng độ (nếu có thể) hoặc có sự tham gia của cơ thể (in vivo nếu cơ thể có đủ sức đề kháng).

1.2. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu

Gọi tắt theo tiếng Anh là MBC (Minimum Bactericid Concentration): Là nồng độ thấp nhất có khả năng tiêu diệt vi khuẩn. Số lượng tế bào vi khuẩn sẽ giảm dần theo thời gian tiếp xúc giữa kháng sinh với vi khuẩn.

Từ các giá trị MIC và MBC, nhà sản xuất sẽ đưa ra các mức liều và khoảng cách đưa thuốc phù hợp (liều khuyến cáo) sao cho nồng độ kháng sinh đạt được trong huyết tương sau khi sử dụng phải đạt ở mức lớn hơn MIC và khoảng thời gian để duy trì ở mức trên MIC là bao nhiêu tùy thuộc loại kháng sinh.

1.3. Kháng sinh kìm khuẩn và kháng sinh diệt khuẩn

Khi tỉ lệ MBC/MIC > 4, kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn, còn khi tỉ lệ này bằng 1, kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn.

Kháng sinh kim khuẩn thường được sử dụng trong những trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình, trên cơ địa bệnh nhân có đủ sức đề kháng. Các nhóm kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn là: Macrolid, tetracyclin, phenicol, lincosamid.

Kháng sinh diệt khuẩn được dùng cho các bệnh nhiễm khuẩn nặng, trên những bệnh nhân yếu, suy giảm miễn dịch. Các nhóm kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn là: Beta-lactamin, aminosid, fluoroquinolon, 5-nitro imidazol, Co-trimoxazol.

1.4. Kháng sinh đồ

Kháng sinh đồ là phương pháp đánh giá độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh trên thử nghiệm in vitro.

Kháng sinh đồ thường được làm khi điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn nặng, với tác nhân gây bệnh có độ kháng kháng sinh cao, đã kháng với nhiều loại kháng sinh thông dụng. Kháng sinh đồ giúp ta lựa chọn được kháng sinh phù hợp với vi khuẩn gây bệnh trên một bệnh nhân cụ thể.

1.5. Sự kháng kháng sinh

Những trường hợp sử dụng kháng sinh ở mức liều khuyến cáo thông thường không đem lại kết quả được gọi là kháng kháng sinh.

Có 2 loại kháng thuốc:

- ***Kháng giả:*** Đây là trường hợp thường gặp khi dùng kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn. Với kháng sinh loại này, nhiệm vụ tiêu diệt vi khuẩn thuộc về cơ thể vật chủ (người) nhưng do cơ thể bị suy yếu (già yếu, do dùng thuốc điều trị ung thư, thuốc ức chế miễn dịch kéo dài…). Kháng giả cũng gặp trong trường hợp nồng độ kháng sinh tại ổ nhiễm khuẩn không đủ do kháng sinh thâm nhập kém vào ổ nhiễm khuẩn (do bản chất của phân tử, do tổ chức nhiễm khuẩn khó kháng thuốc…). Những trường hợp này nên thay bằng kháng sinh diệt khuẩn, kháng sinh có đặc tính dược động học thích hợp.
- ***Kháng thật:*** Do vi khuẩn tạo ra men phá hủy kháng sinh hoặc tạo ra gen kháng kháng sinh. Kháng thật xuất hiện do sử dụng kháng sinh không hợp lý (không đủ liều, không đủ thời gian quy định…). Để kháng sinh có tác dụng trong trường hợp này, cần phối hợp kháng sinh, chọn kháng sinh theo kháng sinh đồ.

2. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Các nhóm kháng sinh và kháng sinh cụ thể đã được trình bày trong học phần Hóa dược – Dược lý I và II. Học phần này (Hóa dược – Dược lý III tức Dược lâm sàng) giới thiệu tập trung vào các kiến thức liên quan đến sử dụng thuốc hợp lý. Sử dụng thuốc hợp lý không chỉ nói đến hiệu quả mà phải đảm bảo được độ an toàn. Để đạt được mục tiêu này, việc tôn trọng chống chỉ định (CCĐ) và phòng ngừa phản ứng có hại (ADR) do thuốc gây ra là rất quan trọng.

Phần này tóm tắt một số CCĐ và ADR của một số nhóm kháng sinh và kháng khuẩn thông dụng. Các kháng sinh được nêu trong cột 2 được nêu theo tên quốc tế và chỉ là những ví dụ vì không thể kể hết các đại diện với mỗi nhóm.

Bảng 8.1. Tác dụng không mong muốn và chống chỉ định

	Thuốc thường gặp	**ADR và CCĐ**
Các penicillin	Pen. G, pen. V, Ampicillin, Amoxicillin	-Dị ứng: Ban da, sốc quá mẫn CCĐ: Tiền sử dị ứng beta-lactam
Các cephalosporin	C1G: Cephalexin, Cephalothin C2G: Cefaclor, Cefuroxim C3G: Cefotaxim, Ceftriaxon	-Dị ứng: Ban da, sốc quá mẫn (tỷ lệ ít hơn penicillin) -Độc với thận CCĐ: Tiền sử dị ứng cephalosporin
Aminosid	Streptomycin, Kanamycin, Gentamicin, Amikacin	-Suy thận -Giảm thính lực, điếc CCĐ: Tiền sử dị ứng aminosid, nhược cơ
Fluoroquinolon	Nofloxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin, Ofloxacin	-Mẫn cảm với ánh sáng -Co giật -Tổn thương mô sụn -Viêm gân, đứt gân CCĐ: Trẻ em < 15 tuổi, có thai, cho con bú, suy gan, suy thận nặng, động kinh
TMP/SMZ	Co-trimoxazol	-Dị ứng -Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, suy tủy -Sỏi đường niệu CCĐ: Mẫn cảm, có thai, cho con bú, trẻ sơ sinh, bệnh về máu
5-nitro imidazol	Metronidazol, Tinidazol	-Buồn nôn, chán ăn, ỉa lỏng -Viêm đa dây thần kinh, co

		giật CCĐ: có thai, cho con bú, rối loạn TKTƯ
Macrolid	Erythromycin Clarythromycin Spiramycin Azithromycin	-Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa lỏng -Viêm gan, vàng da do ứ mật CCĐ: Mẫn cảm, suy gan nặng
Lincosamid	Lincomycin Clindamycin	-Viêm ruột kết mạc giả CCĐ: Suy gan, nhược cơ
Phenicol	Cloramphenicol Thiamphenicol	-Suy tủy -Hội chứng xám ở trẻ sơ sinh CCĐ: Mẫn cảm, trẻ sơ sinh, có thai, đang cho con bú, suy tủy
Tetracyclin	Tetracyclin Oxycyclin Doxycyclin	-Tổn hại xương và răng -Rối loạn tiêu hóa CCĐ: Trẻ em dưới 9 tuổi, có thai, cho con bú

Ghi chú: C1G, C2G, C3G là cephalosporin thế hệ 1, 2, 3;
TMP/SMZ là Trimethoprim và Sulfamethoxazol

3. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ

Trong phần này chúng ta sẻ đề cập đến 3 nguyên tắc sau:

- Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn.
- Phải biết lựa chọn kháng sinh hợp lý.
- Phải sử dụng kháng sinh đúng thời gian quy định.

3.1. Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn

Các tác nhân gây bệnh cho người có thể là virus, vi khuẩn, nấm, sinh vật đơn bào (amip, trichomonas...) hoặc ký sinh vật (giun, sán...). Các kháng sinh đề cập ở phần này chỉ có tác dụng với vi khuẩn, do đó trước khi chỉ định kháng sinh, phải tiến hành những bước sau đây để xác định đúng là bệnh do nhiễm khuẩn trước khi quyết định sử dụng kháng sinh:

- Thăm khám lâm sàng: Bao gồm việc đo nhiệt độ bệnh nhân, phỏng vấn và khám bện. Đây là bước quan trọng nhất và phải làm trong mọi trường hợp.

Vì sốt là dấu hiệu điển hình khi có nhiễm khuẩn nên việc đo nhiệt độ góp phần quan trọng để khẳng định nhiễm khuẩn. Sốt do vi khuẩn thường gây tăng than nhiệt trên 39^0C trong khi sốt do virus chỉ có nhiệt độ khoảng 38^0C – $38,5^0$C.

Những trường hợp ngoại lệ:

+ Nhiễm khuẩn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bệnh nhân quá già yếu... có thể chỉ sốt nhẹ.

+ Trái lại, nhiễm virus như bệnh quai bị, thủy đậu, sốt xuất huyết, bại liệt... có thể tăng than nhiệt tới trên 39^0C.

Thăm khám lâm sàng và phỏng vấn bệnh nhân giúp thầy thuốc dự đoán tác nhân gây bệnh qua đường thâm nhập của vi khuẩn, qua các dấu hiệu đặc trưng...

- Các xét nghiệm lâm sang thường qui: Bao gồm công thức bạch cầu, X quang và các chỉ số sinh hóa sẽ góp phần khẳng định chẩn đoán của thầy thuốc.
- Tìm vi khuẩn gây bệnh: Là biện pháp chính xác nhất để tìm ra tác nhân gây bệnh nhưng không phải mọi trường hợp đều cần. Chỉ trong trường hợp nhiễm khuẩn rất nặng như nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, thương hàn... khi mà thăm khám lâm sang không tìm thấy dấu hiệu đặc trưng hoặc nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện, ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch không có sốt hay chỉ sốt nhẹ.

Việc phân lập vi khuẩn gây bệnh không phải ở đâu cũng làm được, lại phải mất thời gian và tốn kém nên mặc dầu chính xác nhưng không phải là ưu tiên hang đầu. Hơn nữa ở nước ta việc bán kháng sinh tràn lan không cần đơn cũng làm khó khăn cho việc phát hiện vi khuẩn khi nuôi cấy.

3.2. Phải biết lựa chọn kháng sinh hợp lý

Lựa chọn kháng sinh phụ thuộc 3 yếu tố:

- Vi khuẩn gây bệnh
- Vị trí nhiễm khuẩn
- Cơ địa bệnh nhân

3.2.1. Lựa chọn kháng sinh phải phù hợp với vi khuẩn gây bệnh

Mỗi kháng sinh chỉ có tác dụng lên một số loại vi khuẩn nhất định, cho dù kháng sinh được coi là phổ rộng. Vì vậy muốn chỉ định kháng sinh hợp lý thì phải chọn được kháng sinh phù hợp với tác nhân gây bệnh. Việc định danh vi khuẩn như phần trên đã nói là rất tốn kém, mất thời gian và không phải lúc nào, nơi nào cũng làm được, do đó chủ yếu dựa vào kinh nghiệm lâm sàng là chính.

Ví dụ:

- Trên bề mặt da hay gặp các vi khuẩn Gram (+) như liên cầu (Streptococcus), tụ cầu (Staphylococcus).
- Vùng khoang miệng, hầu, họng hay gặp lien cầu nhóm A (*Streptococcus pyogenes*).
- Trong đại tràng có nhiều *E. coli*.

Tuy nhiên, nhiều khi tại những vị trí trên vẫn gặp những vi khuẩn khác do sự di chuyển của vi khuẩn từ vị trí này sang vị trí khác; do đó việc kết hợp thêm các xét nghiệm là không thể thiếu được khi lựa chọn kháng sinh.

3.2.2. Lựa chọn kháng sinh theo vị trí nhiễm khuẩn

Muốn điều trị thành công, kháng sinh phải thấm được vào ổ nhiễm khuẩn, như vậy người thầy thuốc phải nắm vững đặc tính dược động học của thuốc mới có thể chọn được kháng sinh thích hợp.

Điều này rất quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn tại các tổ chức khó thấm thuốc như màng não, tuyết tiền liệt, xương – khớp mắt.

Bảng 8.2. Khả năng thấm ưu tiên của một số kháng sinh vào các cơ quan tổ chức

Cơ quan, tổ chức	Kháng sinh
Tuyến tiền liệt	Erythromycin, Co-trimoxazol, FQ, C3G
Xương – khớp	Lincomycin, clindamycin, rifampicin, FQ, C1G...
Dịch não tủy	Cloramphenicol, rifampicin, metronidazol, C3G...

Ghi chú: C1G, C2G, C3G là cephalosporin thế hệ 1, 2, 3;

FQ là fluoroquinolon.

Các kháng sinh bôi tại chỗ, nhỏ hoặc tra mắt, nhỏ vào tai... cũng có ích nhằm tăng nồng độ tại ổ nhiễm khuẩn. Kháng sinh dùng ngoài rất đa dạng và thường là những kháng sinh có độc tính cao khi dùng toàn thân như colistin, framycetin, polymycin-B. Với các vị trí cho phép bôi thuốc như nhiễm khuẩn da và mô mềm, nên tận dụng lợi thế của thuốc sát khuẩn (cồn 70^0C, chlorohexidin, iod hữu cơ, bạc sulfadiazin...).

3.2.3. Lựa chọn kháng sinh theo cơ địa bệnh nhân

Những đối tượng cần lưu ý khi lựa chọn kháng sinh bao gồm:

- Trẻ em (đặc biệt là trẻ sơ sinh), người cao tuổi, người suy giảm chức năng gan thận là những đối tượng dễ bị tích lũy thuốc do chức năng thải trừ thuốc kém.
- Phụ nữ có thai, đang cho con bú là những đối tượng mà việc dùng thuốc có thể ảnh hưởng đến thai nhi hoặc trẻ bú mẹ.
- Người có cơ địa dị ứng là những đối tượng mà việc dùng thuốc dễ gặp dị ứng, đặc biệt là sốc quá mẫn.

Bảng 8.3 trình bày ví dụ về độc tính trên gan và thận của một số kháng sinh. Bảng 8.4 trình bày khuyến cáo lựa chọn kháng sinh cho phụ nữ có thai để minh họa cho nguyên tắc lựa chọn kháng sinh theo cả thể.

Bảng 8.3. Khả năng gây độc với thận của một số kháng sinh

Kháng sinh	Mức độ độc với thận
Aminosid	++
Các penicilin	00
Các cephalosporin	+
Tetracyclin	+
Doxycyclin	0
Phenicol	0

Ghi chú: Ký hiệu (0): không độc hoặc chưa có báo cáo

(+): thỉnh thoảng, (++): gặp thường xuyên

Bảng 8.4. Sử dụng kháng sinh ở phụ nữ có thai

Kháng sinh	3 tháng đầu	3 tháng giữa	3 tháng cuối

Pen. G	+	+	+
Pen. M	+	+	0
Pen. A	+	+	+
Cephalosporin	+	+	+
Macrolid	+	+	+
Aminosid	0	0	0
Tetracyclin	0	0	0
Phenicol	0	0	0
Lincosamid	0	0	0
Co-trimoxazol	0	0	0
Quinolon	0	0	0

Ghi chú: Ký hiệu (0): không sử dụng được, (+) sử dụng được (Theo Mouton Y 1994)

3.3. Phải sử dụng kháng sinh đúng thời gian qui định

Không có qui định cụ thể về độ dài của đợt điều trị với mọi loại nhiễm khuẩn nhưng nguyên tắc chung là sử dụng kháng sinh đến khi hết vi khuẩn trong cơ thể cộng thêm 2-3 ngày ở người bình thường và 5-7 ngày ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Thực tế ít khi có điều kiện nuôi cấy vi khuẩn sau khi điều trị, do đó coi là hết vi khuẩn khi bệnh nhân giảm sốt, trạng thái cơ thể cải thiện: Ăn ngủ tốt hơn, tỉnh táo...

Với nhiễm khuẩn nhẹ, đợt điều trị thường kéo dài khoảng 7 đến 10 ngày, nhưng với nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn ở những tổ chức mà kháng sinh khó thâm nhập (màng tim, màng não, xương...) thì đợt điều trị kéo dài hơn; riêng với bệnh lao, phác đồ ngắn ngày cũng phải kéo dài tới 8 tháng.

Ngày nay, với sự xuất hiện nhiều kháng sinh hoặc các dạng chế phẩm có thời gian bán thải kéo dài đã cho phép giảm được đáng kể số lần dùng thuốc trong đợt điều trị, làm dễ dàng hơn cho việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Ví dụ:

- Dùng doxycyclin trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp do Rickettsia, Mycoplasma và các vi khuẩn nội bào khác chỉ cần một đợt điều trị kéo dài 3 ngày trong khi nếu dùng các tetracyclin cổ điển phải mất ít nhất 7-10 ngày.
- Dùng ceftriaxon để điều trị bệnh thương hàn, liều 1-2 g/lần, đợt 5 ngày thay cho dùng cloramphenicol 30-50 mg/kg mỗi ngày, kéo dài 14 ngày.

KẾT LUẬN

Mối liên hệ tam giác "kháng sinh → vi khuẩn →người bệnh" rất khăng khít. Chọn được kháng sinh phù hợp với loại vi khuẩn gây bệnh đã khó nhưng đồng thời lại phải phù hợp với người bệnh lại càng khó hơn. Trong khuôn khổ chương trình trung học, chúng tôi chỉ chú trọng đến những nét liên quan đến sử dụng kháng sinh trong điều trị, còn phần sử dụng kháng sinh cho dự phòng sẽ học trong chương trình đại học. Những nội dung liên quan đến sử dụng kháng sinh trong điều trị cũng trình bày tóm tắt, tập trung vaò một số nhóm kháng sinh thông dụng. Các kiến thức rộng hơn sẽ được học ở chương trình đại học.

BÀI 9

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được lượng cần bổ sung khi thiếu của một số vitamin và chất khoáng sau đây: A, C, B_1, B_6, B_{12}, calci, sắt, iod.
2. Trình bày được các nguyên tắc gây thiếu vitamin và chất khoáng và nêu được biện pháp khắc phục.
3. Trình bày được các nguyên nhân gây thừa vitamin và chất khoáng và nêu được biện pháp hạn chế nguy cơ này.

MỞ ĐẦU

Vitamin là các chất hữu cơ có sẵn trong thực phẩm, ngũ cốc, rất cần thiết cho cuộc sống hằng ngày. Vitamin luôn tồn tại cùng với các chất khoáng (Ca, Mg, Fe, Cu, Zn...). Nhóm các chất này không tạo ra năng lượng cho cơ thể hoạt động như glucid, lipid, cũng không tham gia vào viêc tạo các tế bào cho cơ thể như protid, lượng cần đưa vào hằng ngày rất nhỏ (thường chỉ tính bằng miligram) nhưng lại vô cùng quan trọng cho sự sống. Vitamin và chất khoáng tham gia tạo nên các enzym cần thiết cho chuyển hóa các chất hoặc bản thân là những chất sinh học có hoạt tính mạnh nên khi thiếu hoặc thừa so với nhu cầu hằng ngày thì đều có thể gây bệnh.

1. NHU CẦU HÀNG NGÀY VỀ VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

Nhu cầu hàng ngày về vitamin và chất khoáng đối với người bình thường không nhiều. Bổ sung vitamin và chất khoáng chỉ cần thiết khi thiếu. Bảng 9.1 là lượng vitamin và chất khoáng cần bổ sung hàng ngày khi thiếu hoàn toàn dưới dạng thuốc.

Bảng 9.1. Liều khuyến cáo bổ sung vitamin và chất khoáng hàng ngày

Vitamin và chất khoáng	Đơn vị	Dưới 1 tuổi	Từ 1-4 tuổi	Trên 4 tuổi và người lớn	Có thai và cho con bú
Vitamin A	Đvqt	1.500	2.500	5.000	8.000
- D	Đvqt	400	400	400	400
- E	Đvqt	5	10	30	30
- C	Mg	35	40	60	60
- B_1	Mg	0,5	0,7	1,5	1,7
- B_2	Mg	0,6	0,8	1,7	2
- PP (B_3)	Mg	8	9	20	20
- B_6	Mg	0,4	0,7	2	2,5
- B_{12}	µg	2,0	3	6	8
A. folic (B_9)	Mg	0,1	0,2	0,4	0,8
Biotin (B_8)	Mg	0,5	0,15	0,3	0,3
A.	Mg	3	5	10	10

pantothenic (B_5)					
Calci (Ca)	Mg	600	800	1.000	1.300
Sắt (Fe)	Mg	15	10	18	18
Phospho (P)	Mg	500	800	1.000	1.300
Iod (I_2)	µg	45	70	150	150
Magnesi (Mg)	Mg	70	200	400	450
Kẽm (Zn)	Mg	5	8	15	15
Đồng	Mg	0,6	1	2	2

Số liệu trong bảng 9.1 dựa theo tiêu chuẩn của Viện hàn lâm khoa học Mỹ và được "Cục Thực phẩm và Thuốc" (FDA) của Mỹ lấy làm thông tin lựa chọn bổ sung vitamin và chất khoáng, vì vậy lượng ghi trong bảng là lượng bổ sung trong trường hợp thiếu hụt vitamin.

Bình thường liều dùng của các vitamin và chất khoáng chỉ nên trong phạm vi từ 3 đến 5 lần lượng ghi trong bảng. Dùng kéo dài những lượng lớn hơn 10 lần nhu cầu thực tế có thể dẫn đến những trạng thái bệnh lý do thừa vitamin và chất khoáng.

Hai vitamin có phạm vi an toàn hẹp nhất là vitamin A và D. Liều tối đa cho phép chỉ gấp 10 lần nhu cầu trong bảng . Vitamin A đặc biệt nguy hiểm khi dùng liều cao cho phụ nữ có thai vì nguy cơ gây quái thai hoặc tăng áp lực nội sọ ở thai nhi. Phụ nữ có thai nếu cần bổ sung chỉ được dùng những liều bằng lượng ghi trong bảng.

Trong bảng không trình bày nhu cầu vitamin K vì thực tế lượng vitamin K cần cho nhu cầu hàng ngày có thể đảm bảo nhờ hệ vi khuẩn ruột. Bổ sung vitamin này chỉ cần thiết đối với trẻ sơ sinh vì ở đối tượng này hệ vi khuẩn ruột chưa phát triển đầy đủ hoặc với bệnh nhân sử dụng kéo dài kháng sinh đường uống do hệ vi khuẩn ruột bị kháng sinh hủy hoại. Do vitamin K được dự trữ trong gan nên việc bổ sung cũng đơn giản: Dùng 1 liều 0.5 – 1 mg qua đường tiêm bắp hoặc uống.

Nhìn vào bảng 9.1 có thể thấy lượng cần bổ sung vitamin và chất khoáng hàng ngày tùy thuộc lứa tuổi, trạng thái sinh lý,…

Nhu cầu tăng có thể gặp trong các trường hợp sau:

- Trạng thái sinh lý: Nhu cầu hàng ngày sẽ tăng không chỉ theo lứa tuổi, khi có thai… mà cả theo hoạt động thể lực (lao động nặng, hoạt động thể thao…).
- Trạng thái bệnh lý: Khi bị bệnh kéo dài, đặc biệt là những trạng thái bệnh lý liên quan đến hệ tiêu hóa – nơi hấp thu vitamin (tắc mật, cắt đoạn dạ dày, ỉa chảy kéo dài…), khi gặp stress (sốt cao, sau mổ, nhiễm khuẩn nặng…). Các số liệu trong bảng 9.2 là ví dụ về một số trường hợp cần bổ bung vitamin và lượng cần bổ sung.

Bảng 9.2. Lượng vitamin cần bổ sung khi gặp stress (sốt cao, sau mổ, bỏng nặng, nhiễm khuẩn nặng…)

Vitamin	%US RDA	Lượng cần bổ sung

Vitamin C	500	300 mg
Vitamin B_1	667	10 mg
Vitamin B_2	588	12 mg
Vitamin B_6	200	20 mg
Vitamin B_{12}	61	1,8 mcg
Acid folic	375	1,5 mg

2. THIẾU VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

2.1. Nguyên nhân gây thiếu

Các vitamin và chất khoáng luôn có sẵn trong ngũ cốc và thực phẩm (gạo, mì, thịt, cá, trứng, sữa, rau…), vì vậy đối với những người không có quá trình rối loạn hấp thu ở đường tiêu hóa (ỉa chảy, viêm tụy, loét dạ dày – tá tràng) và không ăn kiêng, có chế độ ăn cân đối với thực phẩm đảm bảo chất lượng thì không bào giờ thiếu và không cần bổ sung. Nói chung, các vitamin tan trong nước dễ bị hỏng hơn các vitamin tan trong dầu và không có dự trữ nên dễ gặp hiện tượng thiếu hơn.

Nên nhớ rằng vitamin luôn tồn tại song song với chất khoáng và các nguyên tố vi lượng (sắt, đồng, kẽm, calci, phospho…) nên những trường hợp thiếu vitamin cũng thường kèm theo thiếu cả chất khoáng và do đó khi bổ sung cũng cần tính đến cả chất khoáng. Tuy nhiên, chất khoáng khá bền và ít hao hụt nên nguy cơ thiếu cũng ít hơn; việc bổ sung chất khoáng cần thận trọng vì phạm vi an toàn hẹp, dễ dẫn đến ngộ độc do quá liều.

Thiếu các chất này có thể do những nguyên nhân sau:

2.1.1. Do cung cấp thiếu

- Chất lượng thực phẩm không bảo đảm: Ngũ cốc để lâu ngày hoặc bị mốc sẽ giảm lượng các vitamin nhóm B có trong lớp vỏ áo của hạt (gạo, mì…). Rau quả úa, héo hoặc bải quản lạnh lâu ngày làm giảm hàm lượng vitamin C.
- Khâu chế biến không đúng cũng có thể làm giảm lượng vitamin mặc dù chất lượng thực phẩm ban đầu tốt. Ví dụ các vitamin nhóm B và C đều dễ hỏng trong môi trường kiềm, khi tiếp xúc với kim loại, với nhiệt độ cao hoặc với các chất oxy hóa.
- Nghiện rượu: Nghiện rượu gây xơ gan dẫn đến giảm khả năng dự trữ vitamin của gan, gây tắc mật làm giảm hấp thu vitamin A tan trong dầu, thiếu albumin làm giảm hấp thu vitamin A…
- Do chất đất và nguồn nước ở từng địa phương: Chất đất và nguồn nước ở một số vùng có hàm lượng iod hoặc fluorid thấp gây bệnh bướu cổ địa phương, hỏng răng…

2.1.2. Do rối loạn hấp thu

- Suy dinh dưỡng, ỉa chảy kéo dài, nghiện rượu,… đều làm giảm hấp thu các chất, trong đó có vitamin và chất khoáng.
- Ở người cao tuổi, sự thiếu vitamin và chất khoáng là do sự giảm chức năng của hệ tiêu hóa: giảm sự tiết dịch vị, dịch mật, dịch tụy,… và sự hoạt động kém hiệu quả của các cơ chế hấp thu tích cực qua niêm mạc ruột. Thêm vào đó, do nhu động ruột yếu,

hay bị táo bón nên việc dùng thuốc nhuận tràng kéo dài cũng là nguyên nhân cản trở hấp thu các chất, trong đó có vitamin và chất khoáng.

- Rối loạn hấp thu có thể do một số bệnh đường tiêu hóa như viêm tụy, tắc mật, loét dạ dày- tá tràng…

2.1.3. Do nhu cầu cơ thể tăng nhưng cung cấp không đủ

Phụ nữ có thai, cho con bú, thiếu niên tuổi dậy thì hoặc bệnh nhân sau ốm dậy, sau mổ, nhiễm khuẩn kéo dài… đều có nhu cầu về vitamin và chất khoáng tăng hơn bình thường. Những trường hợp này nếu được bổ sung bằng chế độ ăn uống thì không cần dùng thêm vitamin và chất khoáng dạng thuốc chỉ cần khi không ăn được do rối loạn tiêu hóa hoặc ăn không đủ (do mệt mỏi, chán ăn…).

2.2 Xử trí khi thiếu vitamin

- Phát hiện nguyên nhân gây thiếu và loại bỏ nó là việc phải làm đầu tiên.

Ví dụ:

+ Nếu thiếu do rối loạn hấp thu thì phải điều trị các bệnh liên quan (ỉa chảy, suy gan, tắc mật,…).
+ Thiếu do cung cấp không đủ cho nhu cầu thì phải tăng cường thêm khẩu phần ăn hoặc sử dụng thêm vitamin và chất khoáng nếu thiếu trầm trọng…

- Bổ sung vitamin và chất khoáng:

+ Bổ sung hợp lý nhất là từ thực phẩm vì đó là nguồn cung cấp đầy đủ và cân đối nhất.
+ Bổ sung dưới dạng thuốc chỉ khi thiếu trầm trọng hoặc trong trường hợp chưa có điều kiện sửa đổi lại chế độ ăn, ví dụ thiếu vitamin A, thiếu sắt ở bệnh nhân nghèo, những người mà hợp phần dinh dưỡng chủ yếu là ngũ cốc và rau.

Chọn chế phẩm:

Tất cả các yếu tố gây thiếu vitamin và chất khoáng đã nêu trên gây ra những rối loạn chuyển hóa các chất. Thường thì ít có hiện tượng thiếu đơn độc một chất trừ nguyên nhân thiếu do khuyết tật di truyền hoặc do tương tác thuốc, vì vậy việc bổ sung vitamin hoặc chất khoáng dưới dạng hỗn hợp có hiệu quả hơn dùng các chất đơn lẻ. Tỷ lệ phối hợp của các công thức khác nhau nên khi lựa chọn phải căn cứ vào nguyên nhân gây thiếu để bổ sung cho phù hợp. Chế phẩm vitamin có kèm chất khoáng ít phổ biến hơn. Dạng đơn lẻ của vitamin và chất khoáng thường rẻ hơn. Vì vậy nếu biết chắc chắn thiếu chất nào thì chỉ bù chất đó để ít nguy cơ thừa chất khác mà lại tiết kiệm. Tuy nhiên các dạng đơn lẻ thường có hàm lượng cao hơn nên dễ dẫn đến nguy cơ thừa hơn dạng phối hợp.

Chú ý:

Một số trường hợp chỉ định vitamin không hề liên quan đến tác dụng sinh lý của chúng và thường dùng ở liều rất cao:

- Hỗn hợp vitamin nhóm B (B_1, B_6, B_{12}) với hàm lượng vitamin gấp hàng trăm, hàng nghìn lần nhu cầu sinh lý dùng để giảm đau trong các chứng đau thần kinh không rõ nguyên nhân. Chỉ định này hoàn toàn theo kinh nghiệm chứ không hề có chứng minh thực nghiệm. Nên nhớ rằng vitamin B_{12} tuy thuộc nhóm tan trong nước nhưng có dự trữ ở gan và liều cao cũng gây tích lũy, dẫn đến thừa như đối với các vitamin tan trong dầu, do đó cần tính đến hậu quả này khi sử dụng.
- Vitamin B_{12} dưới dạng hydroxocobalamin với liều rất cao (0,1 g/kg, tiêm tĩnh mạch) được dùng để giải độc cyanua.

3. THỪA VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

3.1. Nguyên nhân gây thừa và hậu quả

3.1.1. Do lạm dụng vitamin và chất khoáng dưới dạng thuốc

Đây là nguyên nhân hàng đầu hay gặp nhất. Cần cân nhắc lại rằng những người khỏe mạnh, không có rối loạn hấp thu và ăn với chế độ đủ các chất thì không bao giờ phải dùng thêm vitamin hoặc chất khoáng dưới dạng thuốc. Nếu những đối tượng này thường xuyên uống vitamin, đặc biệt là vitamin tan trong dầu (A, D) thì dễ gặp các rối loạn do thừa. Bổ sung iod dưới dạng thuốc (tiêm dầu, Lipiodol) hiện tại không áp dụng để bù khi thiếu iod nữa cũng do dễ gây thừa. Biện pháp bổ sung iod bằng cách trộn vào muối ăn an toàn hơn. Sắt và calci cũng hay bị lạm dụng liều cao.

Hậu quả:

- Trẻ em dưới 4 tuổi thường xuyên uống vitamin A có hàm lượng ≥5.000 đvqt/ngày có thể bị ngộ độc mạn tính với triệu chứng đau xương, ban đỏ, viêm da tróc vảy, viêm miệng…
- Liều vitamin A ≥ 100.000 đvqt/ngày có thể gây phồng thóp, co giật, tăng áp lực nội sọ ở trẻ nhỏ.
- Phụ nữ có thai dùng kéo dài > 5.000 đvqt/ngày trong khi vẫn ăn uống đầy đủ và hấp thu tốt sẽ có nguy cơ thừa vitamin A, gây quái thai.
- Vitamin C tuy thuộc nhóm tan trong nước nhưng khi dùng thường xuyên đặcbiệt ở liều cao cũng gây không ít tai biến: Ỉa chảy, loét đường tiêu hóa, viêm đường tiết niệu, và đặc biệt là sỏi thận (tỷ lệ gặp cao ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh này). Dạng tiêm tĩnh mạch gây giảm sức bền hồng cầu, rút ngắn thời gian đông máu…
- Các chế phẩm vitamin B (hỗn hợp 3B) liều cao gây thừa viamin B_6 với các biểu hiện rối loạn thần kinh cảm giác, thừa vitamin B_{12} với triệu chứng thừa cobalt gây tăng sản tuyến giáp, bệnh cơ tim và tăng hồng cầu quá mức.

3.1.2. Thừa do ăn uống

Có một số tài liệu mô tả hiện tượng thừa vitamin A, thậm chí cả ngộ độc của thổ dân phương Bắc (gần Bắc cực) do ăn gan gấu trắng.

Thừa beta-caroten do ăn kéo dài những thực phẩm giàu chất này thể hiện bằng sự nhuộm vàng da, nhờ đó những trường hợp này ít nguy hiểm vì người sử dụng tự động bỏ thức ăn đó.

Nói chung, thừa vitamin do ăn uống ít gặp vì cơ thể có cơ chế tự điều chỉnh trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa.

3.2 Biện pháp tránh thừa vitamin và chất khoáng

Vì hiện tượng thừa đa phần do sử dụng các chất này dưới dạng thuốc không hợp lý, do đó những kiến thức về sử dụng nhóm thuốc này sẽ góp phần nâng cao tính an toàn trong điều trị.

- Thận trọng khi sử dụng các chế phẩm có hàm lượng lớn hơn 5 lần nhu cầu hàng ngày. Loại này thường gặp với hỗn hợp vitamin nhóm B (B_1, B_6 và B_{12}) hoặc các công thức dùng với tác dụng chống lão hóa (anti-oxidant).
- Nếu biết đích xác thiếu vitamin hoặc chất khoáng nào thì tốt nhất nên dùng dạng đơn lẻ để tránh hiện tượng thừa các chất khác, đặc biệt các vitamin tan trong dầu và chất khoáng. Các công thức phối hợp nên dành cho các trường hợp thiếu do rối loạn hấp thu, do ốm kéo dài (ví dụ ung thư).
- Chọn lựa thuốc ở dạng hỗn hợp vitamin và chất khoáng phải phân biệt các công thức dành cho trẻ em dưới 1 tuổi, cho trẻ em dưới 4 tuổi và cho người lớn.
- Trong nuôi dưỡng nhân tạo hoàn toàn ngoài đường tiêu hóa, việc bổ sung vitamin là bắt buộc để duy trì khả năng chuyển hóa các chất nhưng liều lượng chất cần đưa phải được tính toán dựa trên tình trạng bệnh lý của từng bệnh nhân. Có thể dùng những ống hỗn hợp vitamin đóng sẵn hoặc lấy riêng lẻ từng chất rồi phối hợp theo tỉ lệ mong muốn.
- Bệnh nhân thẩm tích máu chỉ nên bổ sung hỗn hợp vitamin tan trong nước vì trong trường hợp này vitamin tna trong dầu không bị mất trong quá trình thẩm tích.
- Đường đưa thuốc ưu tiên trong mọi trường hợp là đường uống vì tránh được nguy cơ thừa nhờ quá trình tự điều chỉnh khi hấp thu. Đường tiêm chỉ dùng trong trường hợp cơ chế hấp thu qua ống tiêu hóa bị tổn thương (nôn nhiều, ỉa chảy…) hoặc khi cần bổ sung gấp vi chất, trong nuôi dưỡng nhân tạo ngoài đường tiêu hóa (TPN).

KẾT LUẬN

Chuyên luận này nhằm giúp các dược sĩ có được kiến thức khi sử dụng một nhóm thuốc được bán rất rộng rãi không cần đơn. Có được hiểu biết tốt sẽ giúp đỡ người bệnh trong chọn lựa chế phẩm và giúp họ phát hiện sớm những trường hợp thiếu để bù kịp thời. Mặc khác hiện nay việc lạm dụng vitamin và chất khoáng rất phổ biến nên việc tư vấn nhằm ngăn chặn nguy cơ thừa cũng rất quan trọng. Đó chính là mục tiêu của sử dụng vitamin an toàn và hợp lý dành cho dược sĩ.

BÀI 10

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG VIÊM AN TOÀN HỢP LÝ

MỤC TIÊU

1. *Liệt kê được các tác dụng không mong muốn của mỗi nhóm.*
2. *Trình bày được cách khắc phục từng tác dụng không mong muốn.*
3. *Nêu được các chống chỉ định với mỗi nhóm thuốc.*
4. *Vận dụng vào việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn. Phát hiện kịp thời những tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.*

MỞ ĐẦU

Viêm là một tình trạng bệnh lý khá phổ biến gặp trong nhiều bệnh và do nhiều nguyên nhân gây ra. Nhìn chung, viêm là phản ứng tự vệ của cơ thể, tuy nhiên khi quá trình viêm trở nên trầm trọng, kéo dài sẽ dẫn đến hàng loạt rối loạn chức năng của nhiều cơ quan trong cơ thể, làm giảm sút sức khỏe người bệnh, thậm chí gây đe dọa tính mạng. Các thuốc chống viêm ra đời nhằm giúp cơ thể khống chế bớt các tác hại do quá trình này gây ra.

Có nhiều nhóm thuốc chống viêm được sử dụng trong điều trị hiện nay nhưng 2 nhóm thông dụng nhất là:

- Nhóm các chất có cấu trúc steroid (các glucocorticoid).
- Nhóm các chất không có cấu trúc steroid (các chất chống viêm không steroid, viết tắt NSAID).

1. GLUCOCORTICOID

1.1. Đại cương

Glucocorticoid (GC) là một nhóm thuốc có nguồn gốc ban đầu từ vỏ thượng thận, có cấu trúc chung là nhân steroid; chất do tuyến thượng thận tiết ra là hydrocortison (cortisol). Do tác dụng chống viêm mạnh và toàn diện (ức chế tất cả các giai đoạn của quá trình viêm) nên tác dụng này được sử dụng nhiều trong điều trị và có tên là thuốc chống viêm steroid.

Các chế phẩm tổng hợp ra đời có tác dụng chống viêm mạnh hơn nhiều so với hydrocortison mà lại giảm được tác dụng không mong muốn là giữ muối - nước làm cho vị trí của nhóm thuốc này trở nên quan trọng. Tuy nhiên, việc sử dụng nhóm thuốc này trong điều trị gặp phải khó khăn liên quan đến tác dụng phụ, trong đó có những tác dụng phụ nghiêm trọng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Bảng 1. **So sánh hoạt lực của một số glucocorticoid thông dụng**

Tên gốc	**ĐDTD (h)**	**Chống viêm**	**Tăng glucose**	**Giữ Na^+**	**Mức sinh lý (mg)**	**Liều chống viêm (mg)**

Hydrocortison	8 – 12	1	1	1	15 - 30	80
Cortison	8 – 12	0.8	0.8	0.8	20 – 35	100
Prednison	12 – 18	3.5	3.5	<1	7.5 – 10	20
Prednisolon	12 - 18	4.5	4.5	<1	7.5 – 10	16
Triamcinolon	12 - 18	5.0	4.5	0	7.5 – 10	16
Dexamethason	18 - 56	30	4.5	0	1 – 1.5	3

Ghi chú:

ĐDTD: Độ dài tác dụng.

Mức sinh lý: Nghĩa là lượng có sẵn trong cơ thể.

1.2. Tác dụng phụ và cách khắc phục

1.2.1 Gây xốp xương

Có tới 50% bệnh nhân cao tuổi bị gẫy xương không có chấn thương do dùng GC liều cao kéo dài. Cơ chế gây xốp xương là do GC tăng cường sự hủy xương, nhưng lại ức chế quá trình tạo xương, do đó ngăn cản sự đổi mới của mô xương và làm tăng quá trình tiêu xương. Các tác dụng này cộng thêm với việc ngăn cản hấp thu calci từ ruột và tăng thải calci qua nước tiểu làm xương xốp nhanh hơn, đặc biệt ở phụ nữ sau mãn kinh và người cao tuổi.

Tăng cường vận động, bảo đảm chế độ ăn giàu chất đạm và calci, sử dụng một liều hợp lý calci và vitamin D là những biện pháp hữu hiệu nhằm chống xốp xương do corticoid. Các chế phẩm fluorid hoặc calcitonin rất có ích trong trường hợp này.

1.2.2 Tăng khả năng bị nhiễm trùng

Tác dụng ức chế miễn dịch của GC dẫn tới hậu quả giảm khả năng chống đỡ của cơ thể với tác nhân gây bệnh. Bệnh nhân sử dụng GC dễ bị nhiễm vi khuẩn, virus, nấm.

Biện pháp hạn chế tác dụng phụ này là không sử dụng corticoid trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng không khống chế được bằng kháng sinh. Với những trường hợp nhiễm virus hoặc nhiễm nấm thì nên chống chỉ định. Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng (ví dụ: Bệnh nhân mắc các bệnh liên quan đến hệ miễn dịch) thì phải theo dõi sát và sử dụng thuốc chống virus hoặc chống nấm khi cần thiết. Có nhiều chế phẩm bôi ngoài phối hợp corticoid với kháng sinh và thuốc chống nấm đều với mục đích này.

Không dùng corticoid khi tiêm chủng bằng vaccin sống. Vì virus dùng để tạo vaccin tuy đã bị làm yếu đi nhưng với cơ địa suy giảm miễn dịch ở bệnh nhân dùng corticoid có thể lại trở nên gây bệnh. Với tiêm chủng nên tránh dùng nhóm thuốc này vì sẽ ngăn cản khả năng tạo kháng thể.

1.2.3 Chậm liền sẹo

GC ức chế hình thành tế bào sợi, giảm tạo collagen, giảm sự hình thành mô liên kết. Tác dụng này cũng là hậu quả của sự ức chế tổng hợp protein. Hậu quả của quá trình

này là làm chậm liền sẹo, làm mỏng da và mất collagen trong tổ chức xương. Do hậu quả này, nên tránh sử dụng GC sau phẫu thuật.

1.2.4 Loét dạ dày tá tràng

Các tai biến này thường gặp nhiều ở bệnh nhân cao tuổi và tai biến ở dạ dày nhiều hơn ở ruột. Tác dụng phụ này không phụ thuộc loại corticoid và liều. Tuy nhiên hiện tượng thủng dạ dày gặp nhiều hơn ở bệnh nhân dùng liều cao. Loét và thủng xảy ra cả khi dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa (tiêm, viên, đặt…). Có thể dùng thuốc trung hòa dịch vị (antacid) nhưng không được uống đồng thời với GC. Một số tác giả đề nghị dùng các chất kháng thụ thể H_2 (ranitidin, famotidin) để giảm bớt lượng acid dịch vị. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và xử lý sớm hoặc ngừng thuốc kịp thời là biện pháp quan trọng để giảm tỷ lệ tai biến.

1.2.5 Suy tuyến thượng thận cấp

Suy thượng thận cấp là một tai biến đáng ngại khi dùng corticoid, thường xảy ra khi dùng liều cao, kéo dài. Cũng thường gặp suy thượng thận khi sử dụng dạng chế phẩm có tác dụng kéo dài (K-cort). Để tránh suy thượng thận cấp, cần lưu ý:

- Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.
- Không ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.
- Nên dùng chế độ uống 1 lần mỗi ngày, vào buổi sáng khoảng 6-8 giờ.
- Khi cần điều trị kéo dài nhiều tháng, nên áp dụng cách điều trị cách ngày khi bệnh đã ổn định và xác định được mức liều duy trì.

1.2.6 Hội chứng Cushing do thuốc

Biểu hiện dễ nhận thấy nhất là hiện tượng "béo" không cân đối do rối loạn phân bố mỡ: Khuôn mặt mặt trăng, gáy "trâu", béo nửa thân trên nhưng 2 chân lại teo cơ. Các rối loạn sinh dục, tâm thần, tăng huyết áp, loãng xương… cũng là triệu chứng của bệnh Cushing. Nguyên nhân gây Cushing là do sử dụng corticoid liều cao kéo dài (lạm dụng thuốc hoặc bắt buộc phải dùng thuốc trong một trạng thái bệnh lý nào đó).

Việc ngừng thuốc trong trường hợp này vẫn phải tuân theo nguyên tắc giảm liều từng bậc chứ không được ngừng đột ngột. Sau khi ngừng thuốc, nếu bệnh tái phát thì nên sử dụng các thuốc đặc hiệu điều trị triệu chứng tốt hơn là quay lại dùng corticoid; Ví dụ: Giải quyết hen bằng thuốc giãn phế quản, giảm đau khớp bằng thuốc chống viêm không steroid…

1.2.7 Tác dụng phụ do dùng corticoid tại chỗ

Các dạng bôi ngoài hoặc nhỏ mắt-mũi có chứa corticoid rất nhiều. Tai biến thường gặp bao gồm: Teo da, xơ cứng bì, viêm da ửng đỏ, mụn trứng cá hoặc bội nhiễm nấm và vi khuẩn, virus. Hiện tượng chậm liền sẹo không chỉ gặp với dạng bôi ngoài mà cả khi dùng đường toàn thân. Đục thủy thể (catarat) hoặc tăng nhãn áp (glaucom) hay gặp khi dùng dạng nhỏ mắt và do đó trên nhãn thuốc có chứa corticoid phải ghi chống chỉ định cho những trường hợp này.

Các biện pháp giảm tác dụng phụ trong trường hợp này là:

- Không được nhỏ mắt các chế phẩm chứa GC khi nhiễm virus hoặc nấm.

- Hạn chế bôi kéo dài và khám kỹ bệnh nhân trước khi kê đơn.
- Súc miệng sau khi xông họng bằng corticoid để tránh nhiễm nấm miệng.
- Không tự ý dùng thuốc là biện pháp tốt nhất để giảm tác dụng phụ này.

1.3. Chống chỉ định

- Loét dạ dày tá tràng tiến triển.
- Các trường hợp nhiễm nấm.
- Các trường hợp nhiễm virus.
- Tiêm chủng bằng vaccin sống.

2. THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID (NSAID)

2.1 Đại cương

Thuốc chống viêm không steroid được viết tắt bằng tiếng Anh là NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs) là một nhóm có cấu trúc hóa học rất đa dạng. Về cường độ chống viêm thì nhóm này kém các chất GC nhưng tác dụng không mong muốn ít hơn, đặc biệt là không có các tác dụng phụ nghiêm trọng như rối loạn tâm thần, sinh dục, tăng glucose-máu. Trở ngại lớn nhất của nhóm này là gây loét dạ dày tá tràng nặng hơn nhóm GC, trong đó loét dạ dày gặp nhiều hơn tá tràng. Đây là nhóm thuốc chống viêm được dùng rất rộng rãi, được chỉ định với mọi thể viêm và các trường hợp đau không có viêm. Ba tác dụng được sử dụng rộng rãi trong điều trị của nhóm thuốc này là chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Bài này sẽ đề cập đến giải quyết tác dụng không mong muốn nhằm phục vụ cho mục tiêu sử dụng thuốc an toàn.

Bảng 2. **Một số chất chống viêm không steroid**

Tên quốc tế	**$T_{1/2}$**	**Liều tối đa/1 lần**	**Liều tối đa/24g**
Aspirin	3 – 9	500	3900
Diclofenac	1 – 2	25 – 50	150
Indometacin	4,5	25 – 50	150
Sulindac	16,4	100 – 200	400
Ibuprofen	1 – 2	200 – 400	1.200
Naproxen	13	550	1.375
Meloxicam	20	7,5	15
Piroxicam	50	10 – 20	40
Tenoxicam	70	20	20
Celecoxib	11,2	100 – 200	800
Rofecoxib*	17	12,5	25

Ghi chú: * Đã rút khỏi thị trường. Liều dùng cho người lớn.

2.2 Tác dụng không mong muốn và cách khắc phục

2.2.1 Loét dạ dày-tá tràng

Tất cả các NSAID đều có tác dụng phụ liên quan đến chính cơ chế tác dụng của thuốc: Do ức chế men cyclo-oxygenase (COX), làm giảm sự tạo thành prostaglandin nên có thể gây loét dạ dày tá tràng. Các tác dụng phụ này gặp cả khi dùng bằng đường

tiêm, đặt hậu môn hoặc bôi ngoài trên diện rộng. Loét dạ dày kèm xuất huyết gặp nhiều hơn nếu sử dụng thuốc bằng đường uống.

Ngoài cơ chế tác dụng thông qua ức chế COX-1, tác dụng gây loét còn do độ tan thấp trong môi trường dịch vị tạo khả năng kích ứng cao lên niêm mạc dạ dày tá tràng, đặc biệt là dạ dày.

Để giảm bớt các tác dụng phụ trên ống tiêu hóa có thể có các cách xử lý sau:

Tạo viên bao tan trong ruột, loại viên này uống xa bữa ăn nếu là viên bao cả viên. Ví dụ: Aspirin pH 8.

Tạo viên sủi bọt hoặc các dạng uống có thể hòa tan thành dung dịch trước khi uống. Ví dụ: Gói bột Aspegic.

Lượng nước uống phải lớn khoảng 200 – 250 ml.

Xu hướng khuyên dùng phối hợp thêm các chất chẹn bơm proton (omeprazol, lanzoprazol…) được ủng hộ. Trở ngại là giá thành của thuốc này đắt, nên chỉ dùng với người có nguy cơ cao.

Tôn trọng mức liều tối đa cho phép ở bảng trên cũng sẽ giảm bớt nguy cơ gây loét.

Không nên dùng các antacid và các chất bao bọc niêm mạc vì hiệu quả kém và gây tương tác do cản trở hấp thu. Nếu dùng thì phải uống 2 thuốc cách nhau tối thiểu 2 giờ.

Những năm gần đây, do phát hiện được COX-1 liên quan đến việc tổng hợp prostaglandin, tạo chất nền bảo vệ dạ dày, còn COX-2 chịu trách nhiệm về các phản ứng viêm – đau – sốt nên những hợp chất mới có tác dụng chọn lọc trên COX-2 ra đời như celecocib (Celebrex), rofecocib (Vioxx)… cũng đã giảm được đáng kể (khoảng 50%) tỷ lệ loét dạ dày nhưng tính ưu việt của nhóm này còn cần có thời gian để kiểm chứng vì đã thấy có những ADR khác cũng nguy hiểm không kém cho bệnh nhân. Ví dụ: Việc ngưng lưu hành rofecoxib gần đây do tai biến gây nhồi máu cơ tim.

2.2.2 Chảy máu

Tác dụng gây chảy máu, mất máu kéo dài xảy ra không phụ thuộc vào liều. Tác dụng này được áp dụng trong điều trị để ngừa đông máu nhằm mục đích tránh các tai biến mạch vành, nhồi máu cơ tim. Thuốc thường dùng với mục đích này là aspirin do aspirin có tác dụng ức chế chức năng tiểu cầu không hồi phục và với liều thấp hơn nhiều so với liều cần để giảm đau – hạ sốt – kháng viêm.

Tác dụng phụ này có thể dẫn đến thiếu máu khi dùng NSAID kéo dài do mất máu thường xuyên từng ít một qua đường tiêu hóa.

Do làm giảm khả năng đông máu nên không được dùng trong những trường hợp sốt có xuất huyết và chảy máu các tạng trong cơ thể.

2.2.3 Mẫn cảm

Một tác dụng phụ khác hay gặp với các NSAID, đó là hiện tượng mẫn cảm với thuốc, hay gặp nhất khi dùng aspirin: Ban đỏ ở da, hen, sốc quá mẫn. Các tác dụng phụ này có thể gặp ở các bệnh nhân có tiền sử dị ứng, có bệnh hen, sốt (đặc biệt hay gặp ở bệnh nhân bị sốt do virus), vì vậy phải thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân có cơ địa dị ứng hoặc đã có tiề sử dị ứng, hen do dùng aspirin.

Hội chứng Reye ở bệnh nhân nhi (gặp nhiều ở trẻ em <12 tuổi) do dùng aspirin để hạ sốt khi nhiễm virus dẫn đến tử vong đã được xác nhận. Vì vậy hạn chế dùng các chế phẩm NSAID để hạ sốt cho trẻ em. Trường hợp nà thuốc hay sử dụng là paracetamol.

2.3 Tương tác thuốc cần tránh

- Không phối hợp các NSAID với nhau vì tác dụng phụ loét đường tiêu hóa sẽ tăng. Với mục đích tăng tác dụng giảm đau khi đã dùng đến mức liều tối đa cho phép (bảng 2) thì nên phối hợp NSAID với paracetamol và nếu cần với cả các thuốc giảm đau trung ương như codein, dextropropoxyphen.
- Không dùng các thuốc antacid hoặc thuốc bao niêm mạc đồng thời với NSAID vì sẽ làm giảm nồng độ NSAID trong máu. Nếu cần dùng phải uống 2 thuốc cách nhau 2 giờ.
- NSAID có thể làm giảm hiệu quả điều trị của các thuốc chống tăng huyết áp, đặc biệt là nhóm ức chế men chuyển (ACE), giảm tác dụng bài niệu của thuốc lợi tiểu.
- NSAID làm tăng nguy cơ chảy máu trầm trọng khi dùng đồng thời với các thuốc chống đông máu khác. Giám sát thời gian đông máu để hiệu chỉnh lại liều thuốc chống đông máu, theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu xuất huyết (máu trong phân), định lượng hematocrit là những việc cần phải làm thường xuyên trong quá trình điều trị kéo dài.
- Sử dụng các NSAID, đặc biệt là các salicylat cùng với rượu làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.
- Các salicylat làm giảm bài xuất acid uric qua nước tiểu, do đó không dùng giảm đau khi bị Gout.

2.4 Chống chỉ định

- Mẫn cảm.
- Loét dạ dày tá tràng.
- Các bệnh có nguy cơ chảy máu (như sốt xuất huyết).
- Có thai 3 tháng đầu và 3 tháng cuối.

3. KẾT LUẬN

Hai nhóm thuốc chống viêm Steroid và không steroid có những đặc điểm riêng về tác dụng phụ. Việc mong muốn khắc phục hoàn toàn tác dụng phụ là không thể được vì tác dụng phụ ở cả 2 nhóm đều liên quan đến cơ chế tác dụng và tác dụng của chính bản thân nhóm thuốc đó. Lựa chọn thuốc theo cơ địa bệnh nhân và phù hợp với trạng thái của bệnh, chọn mức liều thấp nhất có tác dụng, tôn trọng các chống chỉ định, theo dõi sát trong quá trình điều trị là những biện pháp hữu hiệu hơn cả.

BÀI 11

SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN

MỤC TIÊU

1. Nêu được cơ chế và tác dụng của 4 nhóm thuốc th−ờng dùng trong điều trị hen phế quản.
2. Liệt kê đượ c các biện pháp điều trị hỗ trợ hen bằng thuốc và không dùng thuốc.

MỞ ĐẦU

1. Vài nét về bệnh Hen phế quản

1.1. Định nghĩa

"Hen phế quản (HPQ) là trạng thái lâm sàng của sự phản ứng cao độ ở phế quản do nhiều kích thích khác nhau, biểu hiện đặc trưng là cơn khó thở với tiếng cò cử hậu quả của co thắt cơ trơn phế quản, phù nề niêm mạc phế quản và tăng tiết dịch nhầy phế quản. Cơn khó thở có thể hồi phục". (Bài giảng Bệnh học nội khoa - Nhà xuất bản Y học).

1.2. Nguyên nhân và điều trị

• Nguyên nhân

Hen phế quản có thể do dị ứng khi tiếp xúc với một dị nguyên, gây nên mẫn cảm, đặc biệt với người có cơ địa dị ứng như bị mày đay, viêm mũi, phù Quincke... Các dị nguyên thường là bụi nhà, các loại lông, bọ chét, phấn hoa, nấm mốc, hoá chất, thuốc, đặc biệt là aspirin, các hương liệu, khí hậu và mùa, thức ăn và đồ uống, vi khuẩn...

Hen có thể do nội tại, do các bệnh hô hấp khác như viêm phế quản, gắng sức (thể dục thể thao), nội tiết, do tâm lý...

Người ta chia thành 4 mức độ hen:

− Mức độ 1: Cơn hen ngắn, không liên tục, cơn hen xuất hiện < 2 lần/tuần.

− Mức độ 2: Cơn hen xuất hiện > 2 lần/tuần nhưng < 1 lần/ngày.

− Mức độ 3: Cơn hen xuất hiện hàng ngày, hoạt động thể lực và giấc ngủ bị ảnh hưởng.

− Mức độ 4: Cơn hen liên tục, hoạt động thể lực bị hạn chế, cơn thường trầm trọng.

• Điều trị hen phế quản

Căn cứ vào hiệu quả điều trị ng−ời ta chia thành 3 mức độ là chữa khỏi hoàn toàn, điều trị các cơn hen nguy kịch phải cấp cứu và điều trị kéo dài suốt đời.

Điều trị tận gốc: Có rất nhiều nguyên nhân bệnh sinh của hen phế quản, vì vậy việc điều trị tận gốc là rất khó khăn, người ta chỉ có thể cắt cơn được một thời gian ngắn.

Điều trị những cơn nguy kịch: Tuỳ thuộc vào từng tình trạng cụ thể, tuy nhiên phải sử dụng những thuốc đặc hiệu, đó là corticosteroid, các thuốc
cường giao cảm beta 2 gây giãn phế quản ... Các thuốc nhóm xanthin cũng thường được sử dụng, tuy nhiên cần lưu ý tương tác của nhóm này với các thuốc dùng cùng khác.

2. Các thuốc điều trị hen phế quản

2.1. Thuốc giãn phế quản

2.1.1. Thuốc kích thích thụ thể beta - adrenergic

Các chất kích thích thụ thể beta không chọn lọc

Chất thường dùng là adrenalin (epinephrine). Adrenalin kích thích cả thụ thể alpha và beta - adrenergic. Trong trường hợp khẩn cấp, adrenaline được tiêm, hiệu quả gi•n phế quản rất nhanh, nhưng có nhiều nguy cơ tai biến do tác dụng phụ với hệ tim mạch và hệ thần kinh, nhất là có thể gây ra những tai biến nguy hiểm với tim. Có thể tiêm d−ới da 0,3 mg (1/3 ống loại 0,1%), nh−ng chỉ có bác sĩ chuyên khoa mới đ−ợc chỉ định. Hiện nay ít dùng.

Các chất kích thích chọn lọc thụ thể beta - 2 adrenergic

Các chất kích thích chọn lọc thụ thể beta - 2 adrenergic nh− salbutamol hoặc terbutalin, metoproterenol... ít tác dụng phụ hơn các thuốc kích thích beta - 2 không chọn lọc như isoprenalin hoặc adrenalin. Các chất này ít ảnh hưởng đến tim. Phần lớn các cơn hen từ nhẹ đến vừa đều đáp ứng nhanh với các thuốc kích thích chọn lọc beta – 2 adrenergic ở dạng khí dung (dạng xịt) như salbutamol hoặc terbutalin.

Tên hoạt chất	Tên biệt dược
Adrenalin (Epinephrin)	Primatene
Bitolterol	Tornalate
Ephedrin	Coderin
Fenoterol	Berodual, Berotec
Isoetharin	Bronkometer, Bronkosol
Isoprenalin (Isoproterenol)	Medihaler-Iso, Duo-Medihaler, Mistometer
Metaproterenol	Alupent, Metaprel
Noradrenalin (Norepinephrine)	Bronkephrine
Pirbuterol	Maxair
Procaterol	Pro - air
Salbutamol (albuterol)	Asthalin, Apo-Salvent, Combivent, Durasal-CR,Ventolin, Proventil
Salmeterol xinafoat	Seretide accuhaler, Serevent inhaler
Terbutalin	Brethaire, Brethine, Bricanyl

Bảng 11.1. Các thuốc kích thích beta dùng điều trị hen phế quản

2.1.2. Thuốc giãn phế quản theo cơ chế kháng cholinergic

Các thuốc nhóm này có hiệu quả tốt trong viêm phế quản mạn do giảm co thắt phế quản. Thuốc thường dùng là ipratropium (Atrovent). Oxitropium cũng có tác dụng tương tự như ipratropium. Dạng bào chế thường dùng là khí dung dưới dạng bình xịt định liều hoặc dịch phun khí dung; tác dụng tối đa đạt được sau khi phun 30 - 60 phút và kéo dài từ 3 đến 6 giờ, có thể duy trì giãn phế quản với cách dùng 3 lần mỗi ngày.

Hiệu quả giãn phế quản của ipratropium không bằng các thuốc thuộcnhóm kích thích beta - 2 và adrenalin. Hiệu quả sẽ tốt hơn nếu dung ipratropium kết hợp với các chất kích thích beta - 2. Dùng hai thứ cùng một lúc có hiệu quả hơn dùng xen kẽ từng thứ một. Hiện tại có dạng bào chế phối hợp sẵn 2 thuốc tạo hỗn hợp để hít cùng một lúc (ipratropium và salbutamol). Nói chung, các thuốc kháng cholinergic có lợi trong điều trị

bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (coPd - Chronic Obstructive Pulmonary Disease) hơn là đối với hen. Các thuốc kháng cholinergic dùng theo dạng uống gây nhiều tác dụng phụ hơn dạng khí dung, trong số đó quan trọng nhất là làm giảm tiết dịch đ−ờng hô hấp, vì vậy mà mặc dù chúng được phát hiện trước các thuốc thuộc loại kích thích beta - 2 và adrenalin nh−ng đến nay rất ít sử dụng trong điều trị hen.

2.1.3. Thuốc giãn phế quản nhóm xanthin

Là nhóm thuốc được sử dụng trong cả cơn hen cấp tính và mạn tính, có tác dụng giãn cơ trơn khí phế quản, đồng thời ức chế giải phóng histamin.Thuốc điển hình của nhóm này là theophyllin, được dùng dưới hai dạng: tiêm và uống. Dẫn chất của theophylin là aminophylin được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch, được chỉ định trong những cơn hen cấp, khi người bệnh khó dùng thuốc qua đường uống. Dạng tĩnh mạch cắt cơn nhanh nhưng nguy hiểm vì dễ quá liều, vì vậy sau khi cắt cơn nên chuyển sang đường uống ngay.

Triệu chứng ngộ độc theophylin do quá liều bao gồm: Nhức đầu, khó ngủ, bồn chồn, kích động, mạch nhanh, buồn nôn, nôn; nếu trầm trọng có thể mê sảng, co giật, thậm chí có thể tử vong.

Theophylin là thuốc có phạm vi điều trị hẹp, vì vậy cần phải theo dõi sát, chỉ định đúng liều và tránh tương tác thuốc. Việc xác định nồng độ thuốc trong máu sẽ bảo đảm cho điều trị an toàn hơn (nhất là đối với trẻ nhỏ bị hen) nhưng hiện tại nước ta chưa làm được.

Theophylin tác dụng kéo dài (loại 12 giờ hoặc 24 giờ) giữ nồng độ điều trị ổn định, được dùng cả trong điều trị và dự phòng để ngăn chặn các cơn hen.

Lưu ý khi sử dụng theophylin:

− Các tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hoá (hay gặp khi dùng đồng thời với erythromycin hoặc các kháng sinh họ macrolid) dẫn đến tăng nồng độ theophylin trong huyết tương.

− Khi sử dụng theophyllin, tác dụng kích thích thần kinh trung ương tăng nếu người bệnh uống đồ uống có chứa cafein (cà phê, trà đặc,Coca-cola) hoặc ăn sôcôla.

2.2. Corticoid

Ngoài các loại thuốc giãn phế quản, các corticoid đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị bệnh hen phế quản với cơ chế chống viêm. Thuốc có thể dùng ở dạng uống, tiêm hoặc khí dung.

Sử dụng thuốc khí dung là biện pháp đưa thuốc đến thẳng các vùng bị viêm bên trong đường hô hấp, nhờ đó giảm bớt liều lượng và vì vậy giảm được tác dụng không mong muốn của corticoid.

Khi phải dùng kéo dài, nên dùng thuốc cách nhật để giảm tác dụng suy thượng thận khi ngừng thuốc (xem Bài 10 Nguyên tắc sử dụng thuốc chống viêm cấu trúc steroid và không steroid").

Một số corticoid dạng khí dung:

Beclometason dipropionat

Beclometason monopropionat

Budesonid

Flunisolid

Fluticason propionat

Flunicason

Fluticason

Triamcinolon

2.3. Thuốc kháng histamin H1

Các kháng histamin ngăn chặn sự tiếp xúc của histamin với thụ thể mà hậu quả của sự tiếp xúc này gây ra phản ứng co thắt phế quản, tức là các kháng histamin chặn ngay từ mắt xích đầu tiên của phản ứng.

Tuy nhiên histamin chỉ là một trong các yếu tố gây co thắt phế quản, do đó các kháng histamin chỉ ngăn chặn được cơn hen phế quản trong một số trường hợp nhất định.

Với người hen, các kháng histamin gây một tác dụng khó chịu là làm giảm tiết dịch, khiến cho các dịch nhầy trong phế quản người hen quánh đặc lại, giảm thải đờm. Để khắc phục tác dụng phụ này người ta dùng đồng thời uống nhiều nước trong ngày để bù trừ tác dụng khô quánh do thuốc gây ra.

2**.4. Thuốc bảo vệ tế bào mast (Dưỡng bào) (cromolyn,** nedocromil)

Do cơ chế bảo vệ tế bào mast khỏi phản ứng kháng nguyên - kháng thể, các chất này ngăn cản sự giải phóng chất trung gian hoá học. Cả 2 chất đều có tác dụng tương tự nhau: Tác dụng chống viêm nhẹ, tác dụng giãn phế quản là không đáng kể. Các thuốc này chỉ có tác dụng dự phòng, ít có tác dụng trong điều trị.

Phổ biến là cromolyn; dạng bào chế mới dùng để hít, chứa một liều lượng định sẵn cho một lần hít, giống như những loại thuốc khí dung khác dùng cho người hen, mỗi liều cho một lần là 800 microgam. Một dạng khác có tên là Tilade (khí dung nedocromil sodium) hiệu lực hơn cromolyn nhưng chỉ dùng được cho trẻ trên 12 tuổi và người lớn.

3. Các biện pháp điều trị hỗ trợ hen bằng thuốc và không dùng thuốc

3.1. Thuốc long đờm

Loại thuốc này có mục đích làm lỏng, làm loãng các dịch tiết ở đường hô hấp, nhờ đó dễ tống đờm dãi ra ngoài.

3.2. Oxy

Oxy liệu pháp thường không dùng ở nhà riêng, chỉ dùng trong bệnh viện. Trong điều kiện bình thường, không khí trong phòng chứa khoảng 20% oxy. Với người hen kéo dài và mức độ nặng, cần một nồng độ oxy gấp đôi như thế. Dấu hiệu tím tái ở môi, ở tai, ở mặt, ở dưới các móng tay chứng tỏ phổi không đưa đủ oxy vào máu, cần đưa ngay vào bệnh viện để cho thở oxy và thực hiện các biện pháp điều trị tích cực.

3.3. Bù nước

Mất nước là một biến chứng do hen gây ra vì trong quá trình hen suyễn, nhịp thở của người bệnh có thể nhiều gấp 5 lần hoặc hơn nữa so với người thường, do đó lượng nước mất cũng gấp nhiều lần như thế. Không bù đủ lượng nước ấy thì sẽ xảy ra biến chứng mất nước. Đáng lưu ý rằng với những người đang cơn hen, rất khó cho uống nước qua miệng vì họ không muốn uống, sợ uống nước vì nuốt nước vào rất khó, vì vậy càng làm tăng

nguy cơ mất nước nhanh hơn. Vấn đề khắc phục chủ yếu vẫn là làm sao cho người bệnh uống được, bản thân người bệnh phải tập để uống, uống từng ngụm nhỏ vài chục ml mỗi lần, thậm chí 10ml cũng được và cứ 5 đến 10 phút nhấp một lần, lựa những thời điểm tốt có thể uống.

KẾT LUẬN

Hen phế quản là một bệnh mạn tính. Nguyên nhân gây hen không phải lúc nào cũng có thể biết, vì vậy điều trị hen chủ yếu là các thuốc giãn phế quản để cắt cơn hen. Việc dùng thuốc dự phòng cũng rất quan trọng vì sẽ làm giảm được số cơn. Các biện pháp điều trị hỗ trợ giúp cho bệnh nhân dễ chịu hơn, khả năng vượt qua các cơn hen dễ dàng hơn, đặc biệt trong những trường hợp nặng. Phối hợp thuốc, sử dụng thuốc đúng cách, đúng lúc, phối hợp các biện pháp điều trị hỗ trợ sẽ làm tăng tỷ lệ điều trị thành công bệnh này

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một ý trả lời đúng nhất (từ câu 1 đến câu 5)

1. Các nhóm thuốc giãn phế quản được sử dụng trong điều trị hen phế quản:

A. Kích thích thụ thể beta

B. Nhóm beta - lactam

C. Nhóm kháng cholinergic

D. Nhóm xanthin

2. Adrenalin:

A. Adrenalin kích thích cả thụ thể alpha và beta - adrenergic.

B. Adrenalin được dùng cả đường uống và đường tiêm.

C. Tác dụng giãn phế quản rất nhanh.

D. Có nhiều tác dụng phụ với hệ tim mạch và hệ thần kinh.

3. Theophylin:

A. Tác dụng phụ của theophylin là nhức đầu, khó ngủ, bồn chồn, kích động, mạch nhanh, buồn nôn, nôn...

B. Tác dụng của theophylin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với erythromycin hoặc các đồ uống có chứa cafein.
C. Theophylin là thuốc có phạm vi điều trị hẹp.
4. Các kháng histamin H1:
A. Các kháng histamin ngăn chặn sự tiếp xúc của histamin với thụ thể của histamin vì thế mà ngăn chặn co thắt phế quản
B. Các kháng histamin gây một tác dụng khó chịu là làm giảm tiết dịch, khiến cho dịch nhầy trong phế quản người hen quánh đặc lại, giảm thải đờm.
C. Trong tất cả các trường hợp hen các kháng histamin đều có tác dụng tốt.
5. Người ta thường sử dụng các nhóm thuốc sau để hỗ trợ điều trị hen:
A. Các thuốc long đờm
B. Dịch truyền
C. Kháng histamin H2
D. Oxy

BÀI 12

SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH ĐƯỜNG TIÊU HÓA AN TOÀN HỢP LÝ

MỤC TIÊU

1) *Trình bày được nguyên tắc điều trị táo bón và tiêu chảy.*
2) *Trình bày được cách sử dụng hợp lý các thuốc điều trị táo bón-tiêu chảy.*
3) *Vận dụng kiến thức đã học phát hiện và ngăn chặn những tác dụng không mong muốn của thuốc.*

MỞ ĐẦU

Táo bón và tiêu chảy là những rối loạn tiêu hóa mà hầu hết mỗi người trong cuộc đời đều có lúc mắc phải. Thông thường, các triệu chứng này tự hết, tuy nhiên đôi khi cũng cần sử dụng thuốc để điều chỉnh những rối loạn này. Trên thị trường có rất nhiều loại thuốc để điều trị triệu chứng táo bón và tiêu chảy, và lời khuyên của các dược sĩ trong sử dụng các thuốc này là quan trọng để đảm bảo việc sử dụng thuốc hợp lý cho bệnh nhân.

1. TÁO BÓN

1.1 Vài nét về bệnh

Táo bón là hiện tượng đi ngoài ít hơn 3 lần một tuần và hoặc lượng phân trung bình ít hơn 30g/ngày (bình thường là 150g/ngày đối với người lớn).

Người cao tuổi là đối tượng dễ bị táo bón nhất, ngoài ra cần kể đến trẻ em, phụ nữ có thai, bệnh nhân bị bệnh phải nằm lâu.

1.1.1 Nguyên nhân gây táo bón

- Do cung cấp không đủ thành phần chất xơ trong thức ăn.
- Các trường hợp mất nước (uống ít, ra quá nhiều mồ hôi).
- Ít vận động (người già, bị bệnh nằm lâu).
- Người có thói quen không đi đại tiện đúng giờ hoặc quên đại tiện.
- Có thể là thứ phát do một số bệnh lý ở đường tiêu hóa hay toàn thân.
- Do thuốc chẹn kênh calci, chống trầm cảm 3 vòng…

1.1.2 Triệu chứng của táo bón

Đại tiện khó khăn, nhiều ngày mới đi cầu một lần, đi ngoài đau hay đi ngoài không hết, phân rắn, lổn nhổn, có thể có đau bụng, cứng bụng, đau đầu và chán ăn nhẹ.

1.2 Điều trị

1.2.1 Nguyên tắc điều trị

– Mục đích điều trị là làm tăng thành phần nước trong phân, nhờ đó làm mềm và tăng khối lượng phân và kích thích tăng cường nhu động ruột.

- Táo bón dù do bất kỳ nguyên nhân nào cũng bắt đầu điều trị bằng biện pháp không dùng thuốc nên thay đổi chế độ ăn và lối sống.
- Các trường hợp xác định được táo bón là thứ phát do một bệnh nào đó thì cần điều trị đặc hiệu theo nguyên nhân, hoặc nếu xác định được là do thuốc thì cần cân nhắc việc ngừng thuốc hoặc giảm liều.
- Chỉ dùng thuốc nhuận tràng khi áp dụng các biện pháp trên không đỡ. Chú ý tránh tình trạng lạm dụng thuốc nhuận tràng vì lâu dài sẽ làm cho bệnh nhân nặng thêm, khó chữa, thuốc làm mất chất điện giải và kém hấp thu.

1.2.2 Biện pháp điều trị không dùng thuốc

- Tăng lượng xơ trong khẩu phần ăn hàng ngày ít nhất 14g/ ngày. Không nên tăng chất xơ quá nhiều vì có thể làm chướng bụng khó tiêu. Cần bổ sung nước để tránh tắc ruột. Tránh thức ăn dễ gây táo bón: chất chát… Các thức ăn có chứa nhiều xơ: rau, quả, ngũ cốc.
- Uống nhiều nước: ít nhất 1,5 lít/ngày.
- Tăng cường vận động như: chạy bộ, đi bộ (đặc biệt ở người cao tuổi, sức yếu, người ít vận động).
- Luyện tập: tạo thói quen đi ngoài đúng giờ.
- Cần áp dụng biện pháp điều trị này liên tục trong ít nhất 1 tháng trước khi đánh giá hiệu quả và cân nhắc việc dùng thuốc.

1.2.3 Thuốc điều trị táo bón

Các thuốc điều trị táo bón thường được phân loại theo cơ chế tác dụng.

Bảng 1. Một số thuốc điều trị táo bón

Nhóm thuốc	**Hoạt chất**	**Đường dùng**	**Thời gian bắt đầu tác dụng**	**Liều dùng**
Thuốc làm tăng khối lượng phân	Methylcellulose Cám	U U	12 – 72 giờ	4 – 6 g/ ngày
Thuốc nhuận tràng thẩm thấu	Lactulose Glycerin Sorbitol Muối magnesi Muối phosphat	U, TTT TTT,ĐTT U U U,TTT	15 – 30 phút 30 phút - 6 giờ	15 30 ml 30 - 50g/ngày " "
Thuốc kích thích	Bisacodyl	U ĐTT	6 – 12 giờ 15 phút - 2 giờ	10 mg
Thuốc làm mềm phân	Docusat	U,TTT	12 – 72 giờ	50 – 300mg/ngày
Thuốc bôi trơn	Dầu parafin	U,TTT	6 – 8 giờ	15 – 30 ml

Ghi chú: U: uống TTT: thụt trực tràng ĐTT:đặt trực tràng

1.2.3.1 . Các thuốc làm tăng khối lượng phân

Là các dẫn chất cellulose và polysaccharid không tiêu hóa được và không hấp thu. Chúng hút nước, trương nở, làm tăng khối lượng phân, nhờ đó kích thích nhu động ruột. Tác dụng xuất hiện sau khi uống 12-24 giờ, có tác dụng tối đa sau 2-3 ngày. Mỗi liều thuốc cần uống cùng khoảng 500 ml nước để cho thuốc trương nở hết, tránh gây tắc ruột, thực quản.

Thuốc khá an toàn, ít tác dụng phụ. Là thuốc lựa chọn hàng đầu trong trường hợp táo bón đơn thuần. Thuốc dùng được cho phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú vì không hấp thu. Không dùng thuốc làm tăng khối lượng phân cho bệnh nhân bị hẹp, loét, dính ruột; mất trương lực đại tràng.

1.2.3.2 . Thuốc nhuận tràng thẩm thấu

Gồm 2 nhóm: + Glycerin, lactulose, sorbitol…

+ Các muối vô cơ: magnesi sulfat, natri sulfat…

Thuốc nhuận tràng thẩm thấu làm tăng áp suất thẩm thấu trong lòng ruột, giữ nước trong lòng ruột, nhờ vậy làm mềm phân. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng kích thích nhu động ruột.

Glycerin có tác dụng sau 15 – 30 phút, lactulose có tác dụng 24 – 48 giờ, các muối magnesi và natri tác dụng sau 15 phút – 6 giờ (thuốc thụt trực tràng chứa muối phosphat có tác dụng sau 2 – 15 phút). Bệnh nhân cần uống nhiều nước khi dùng các thuốc nhóm này.

Không nên dùng kéo dài các thuốc nhuận tràng muối vì có thể gây rối loạn dịch và điện giải. Không dùng muối magnesi cho bệnh nhân có bệnh tim, thận vì thuốc có thể hấp thu gây buồn ngủ, lú lẫn. Liều cao có thể gây tăng huyết áp.

1.2.3.3 . Thuốc nhuận tràng kích thích

Gồm các dẫn chất anthraquinon (casanthrol, danthron, senna…) và diphenylmethan (bisacodyl…).

Thuốc kích thích vào các đầu dây thần kinh ở thành ruột làm tăng nhu động ruột, đồng thời giữ nước ở đại tràng. Thuốc có tác dụng sau 6 – 12 giờ nên thích hợp để dùng trước khi đi ngủ và tạo cảm các cần đi ngoài vào sáng hôm sau.

Không nên dùng các thuốc này kéo dài vì có thể gây rối loạn nước, điện giải và làm mất trương lực chức năng đại tràng.

1.2.3.4 . Thuốc làm mềm phân và thuốc làm trơn

Các thuốc này có tác dụng làm giảm độ cứng của khối phân, làm cho phân dễ lưu chuyển trong ruột.

Thuốc có tác dụng tốt trong trường hợp đi ngoài đau, ví dụ: bệnh nhân bị trĩ hay nứt hậu môn. Thuốc được khuyên dùng cho những bệnh nhân cần tránh gắng sức rặng khi đi ngoài (hồi phục sau đột quị, nhồi máu cơ tim, phẫu thuật trực tràng…); phù hợp với táo bón gặp ở người cao tuổi.

- *Thuốc làm mềm phân*: gồm các muối calci, kali, natri của dioctyl sulfosuccinat (Docusat). Chúng có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt, nước dễ thấm vào phân, làm mềm phân dễ đi ngoài. Thuốc có tác dụng sau 1 – 3 ngày khi dùng đường uống, sau 2 – 15 phút nếu dùng đường trực tràng. Thuốc chủ yếu được dùng để đề phòng táo bón.

- *Thuốc làm trơn lòng ruột*: hay được dùng dầu parafin lỏng. Thuốc làm giảm các vitamin tan trong dầu A, D, E, K nên hiện ít được dùng. Dầu parafin có thể hấp thu gây ra những u parafin ở màng treo của ruột. Thuốc có thể hít vào phổi gây viêm phổi nên cần tránh dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi, người cao tuổi, ốm yếu và không được dùng ngay trước khi đi nằm ngủ. Thuốc có thể rỉ ra ngoài qua hậu môn gây viêm, ngứa hậu môn.

2. TIÊU CHẢY

2.1 Vài nét về bệnh

Tiêu chảy là hiện tượng đi ngoài nhiều lần (≥ 3 lần) trong ngày, sự tống phân nhanh và phân có nhiều nước. Có kèm theo sốt, đau bụng và buồn nôn.

Trên thế giới hàng năm có tới 5 triệu người tử vong vì mất nước do tiêu chảy, đặc biệt hay gặp ở trẻ dưới 5 tuổi. Người cao tuổi và ốm yếu cũng dễ bị tiêu chảy.

Tiêu chảy có thể là hậu quả của sự ứ trệ dịch trong lòng ruột hoặc rối loạn nhu động ruột. Bệnh nhân có thể bị tiêu chảy đơn thuần, tự khỏi (cấp tính) hoặc tiêu chảy mãn tính , thứ phát do một bịnh nào đó (viêm ruột, đái tháo đường…). Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (do virus, vi khuẩn, ký sinh trùng đường ruột) là nguyên nhân gây tiêu chảy hay gặp nhất. Một số thuốc như methotrexat, chống viên không steroid, các kháng sinh phổ rộng (ampicilin, erythromycin, lincomycin…) cũng có thể gây tiêu chảy.

Tiêu chảy kéo dài có thể gây hậu quả nghiêm trọng. Mất nước và giảm Na^+ do mất dịch khá phổ biến, giảm K^+ có thể dẫn tới loạn nhịp tim và tắc liệt ruột. Mất bicarbonat qua phân cùng với sự giảm bài tiết acid qua thận có thể gây toan chuyển hóa.

2.2 Điều trị

2.2.1 Nguyên tắc điều trị

Mục đích điều trị là làm tăng quá trình hấp thu các dịch trong lòng ruột, đồng thời làm giảm nhu động ruột.

Việc điều trị bao giờ cũng gồm 2 phần:

Bù nước điện giải

Điều trị triệu chứng

- Với các trường hợp tiêu chảy cấp tính, không cần thiết phải dùng thuốc điều trị, chỉ cần bù nước và chất điện giải là đủ.
- Với trường hợp tiêu chảy mãn tính cần dùng thuốc trong triệu chứng của những bệnh nghiêm trọng như: viêm loét đại tràng…
- Với trường hợp tiêu chảy do nhiễm khuẩn phải điều trị bằng kháng sinh, thuốc diệt ký sinh trùng…

2.2.2 Bù nước và điện giải cho bệnh nhân tiêu chảy

Đặc biệt quan trọng đối với trẻ nhỏ và người cao tuổi. Dung dịch uống để bù nước và điện giải được khuyến cáo bởi Tổ chức Y tế Thế giới. Gói Oresol – viết tắt ORS thành phần: glucose, Na^+, K^+, Cl^- , HCO_3^- trong dung dịch đẳng trương. Liều dùng tùy thuộc vào mức độ mất nước, tuổi và cân nặng của bệnh nhân. Mỗi lần đi ngoài người lớn cần được bù 400 ml, trẻ em 100 ml và trẻ nhỏ 50 ml. Bệnh nhân uống 5 -10 phút một hớp hơn là uống một lượng nhiều nhưng không thường xuyên.

Các trường hợp mất nước nặng cần nhập viện và điều trị bằng truyền tĩnh mạch các dung dịch: Ringer lactat, Natriclorid 0,9%, glucose 5%...

2.2.3 Thuốc điều trị tiêu chảy

Hai nhóm thuốc cơ bản: *thuốc hấp phụ, thuốc làm giảm nhu động ruột*.

Ngoài ra còn có:

Thuốc làm tăng khối lượng phân: Metylcellulose dùng tiêu chảy mạn tính.

Chế phẩm thay thế hệ vi khuẩn ruột: Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus dùng điều trị tiêu chảy loạn khuẩn ruột

Trong trường hợp tiêu chảy có kèm theo sốt, nhiễm độc, phải sử dụng kháng sinh tùy theo nguyên nhân gây bệnh.

2.2.4 Thuốc hấp phụ

Có tác dụng hấp phụ nước làm giảm tỷ lệ nước trong phân, tạo khuôn cho phân và làm giảm số lần đi ngoài. Cần chú ý khi dùng các thuốc hấp phụ sẽ khó đánh giá lượng nước và dịch bệnh nhân bị mất do đi ngoài.

Các thuốc này đều không hấp thu nên không gây tác dụng phụ toàn thân.

Thuốc làm giảm hấp thu các thuốc dùng đồng thời. Ví dụ: Attapulgit, Polycarbophil.

2.2.5 Thuốc làm giảm nhu động ruột

Còn được gọi là các thuốc opioid điều trị tiêu chảy

Thuốc làm giảm nhu động ruột, làm tăng quá trình hấp thu nước và điện giải ở ống tiêu hóa, làm giảm thành phần nước trong phân.

Các thuốc này làm chậm quá trình thải các yếu tố gây nhiễm khuẩn (vi khuẩn…) ra khỏi cơ thể, làm kéo dài triệu chứng. Vì vậy chỉ nên dùng khi thật cần thiết. Ví dụ: Số lần đi ngoài quá nhiều gây phiền phức cho bệnh nhân.

Loperamid hấp thu chậm và không hoàn toàn sau khi uống, chậm và ít qua được hàng rào máu não nên rất ít tác dụng đến thần kinh trung ương. Codein, diphenoxilat có thể gây nghiện nên ít được dùng hơn. Các thuốc này không dùng cho trẻ < 6 tuổi.

3. KẾT LUẬN

Táo bón và tiêu chảy là những rối loạn tiêu hóa hay gặp và thường tự khỏi. Việc thay đổi chế độ ăn và lối sống trong nhiều trường hợp có thể giải quyết được bệnh táo bón. Nếu cần thiết phải sử dụng các thuốc nhuận tràng, các thuốc phải được lựa chọn phù hợp với tình trạng riêng của từng bệnh nhân. Với tiêu chảy cấp, việc bù nước và điện giải là cần thiết để tránh mất nước, điện giải. Có thể sử dụng các thuốc hấp phụ hoặc giảm nhu động ruột cho bệnh nhân tiêu chảy. Các dược sĩ lâm sàng, bằng kiến thức và

kinh nghiệm của mình sẽ đóng vai trò quan trọng trong việc tư vấn cho bệnh nhân tự điều trị các rối loạn tiêu hóa này một cách hợp lý và hiệu quả nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Thị Kim Huyền, 2006. *Dược lâm sàng và điều trị*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Hoàng Thị Kim Huyền, J.R.B.J. Brouwers, 2014. *Dược lâm sàng: Những nguyên lý cơ bản và sử dụng thuốc trong điều trị/ Tập 2 Sử dụng thuốc trong điều trị*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Bộ y tế, (2005), *Tài liệu tập huấn sử dụng thuốc hợp lý trong điều trị*, Hà Nội.
4. Đại học Y dược Cần Thơ (2011) (Bộ môn Dược lý – Dược lâm sàng), *Thực hành Dược lâm sàng*.
5. Bộ Y tế, (2002), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.